

Is de hematopoietische stamcel verantwoordelijk voor het residueel inflammatoir cardiovasculair risico in type 2 diabetes?

Gepubliceerd: 26-04-2022 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Onderzoeken van het effect van type 2 diabetes (T2D) op inflammatoire macrofaag accumulatie in de vasculaire wand en hematopoietische stamcelsamenstelling in vivo, en of deze veranderingen teruggedraaid kunnen worden door drastische verbetering van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53529

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DOTAFLAME

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

Diabetes mellitus type 2, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, de Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beenmerg, Diabetes, Dotataat, GLP1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Deze studie is ontworpen om te zien of de opname van ⁶⁸Ga-Dotatate in de kransslagaders bij personen met T2D kan worden verminderd na 6 maanden behandeling met semaglutide tot 2,0mg eenmaal per week.
- Correlaties tussen functie en fenotype van beenmerg-HSPCs bij individuen met T2D en ⁶⁸Ga-Dotatate opname in de kransslagaders, aorta, beenmerg, en milt.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijken van functie en fenotype van beenmerg-HSPCs bij individuen met T2D voor en na behandeling met semaglutide.
- Nagaan of ⁶⁸Ga-Dotatate opname in aorta, beenmerg en milt bij individuen met T2D kan worden verminderd na 6 maanden behandeling met semaglutide tot 2,0mg eenmaal per week.
- De functie en het fenotype van HSPC's correleren met glucoseniveaus (zoals bepaald door HbA1c en continue glucosemonitoring)
- Het fenotype van HSPCs vergelijken met het fenotype van circulerende monocytten in T2D patiënten die GLP1R-agonisten gebruiken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetes krijgt steeds meer aandacht in het nieuws, zelfs tijdens de pandemie, aangezien tegen 2045 naar schatting 700 miljoen mensen wereldwijd diabetes zullen hebben. Mensen met diabetes sterven in de regel aan cardiovasculaire aandoeningen (CVD), en ondanks de beste inspanningen blijft het residuele CVD-risico bij diabetes zeer hoog, zonder dat er tot op heden aanwijzingen zijn dat dit extra risico afneemt ten opzichte van niet-diabetische controles. Helaas is de voor de hand liggende oplossing om CVD bij T2D te verminderen door intensievere glucosecontrole niet succesvol gebleken; dit is de glucoseparadox genoemd. Recente inzichten uit dierstudies wijzen nu op een verhoogde ontstekingstoestand als een belangrijke oorzaak van het overmatige CVD risico bij diabetes, hoewel directe mechanistische bewijzen uit humane studies schaars blijven.

Wij stellen de hypothese dat de glucose-paradox verklaard kan worden door intermitterende glycemische pieken die de productie van ontstekingsbevorderende myeloïde cellen in het beenmerg opdrijven. Deze pieken komen vaak voor, zelfs bij goed gecontroleerde diabetici, en veroorzaken vervolgens inflammatie. Daarom zou het aanpakken van ontstekingscellen die door deze hyperglycemische pieken worden aangestuurd een beter doelwit kunnen zijn om CVD te voorkomen. In deze klinische studie willen we nieuwe therapeutische doelwitten identificeren om de expansie van pro-inflammatoire cellen in het beenmerg en andere lymfooretische organen als reactie op hyperglycemie te verminderen. Hiertoe zullen we vasculaire inflammatoire macrofaag accumulatie in beeld brengen en beenmergaspiraten verzamelen van individuen met T2D om deze expansie te karakteriseren en de reversibiliteit te analyseren met intensieve glucose verlagende therapie met de glucagon-like peptide receptor agonist semaglutide. We zullen ons op dit middel concentreren omdat GLP1-analogen met succes postprandiale glycemische pieken verminderen en ontsteking en CVD verminderen, terwijl hun exacte werkingsmechanisme gedeeltelijk onduidelijk is.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken van het effect van type 2 diabetes (T2D) op inflammatoire macrofaag accumulatie in de vasculaire wand en hematopoietische stamcelsamenstelling in vivo, en of deze veranderingen teruggedraaid kunnen worden door drastische verbetering van metabole controle, gebruikmakend van krachtig glucagon like peptide 1 receptor (GLP1R)-agonisme.

Onderzoeksopzet

Deze studie is ontworpen als een single-center open-label eenarmige studie. Patiënten zullen gedurende 6 maanden semaglutide therapie ondergaan, tot een dosis van 2,0mg per week. Bloedafname en PET/CT scans zullen voor en na de interventie worden uitgevoerd. Beenmergpuncties zullen bij alle patiënten voor en na interventie worden uitgevoerd. Patiënten zullen ook ontlasting afgeven voor en na de interventie, en zullen een vragenlijst invullen over hun dieet,

medische voorgeschiedenis en medicatiegebruik.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Semaglutide s.c. eenmaal per week, gedurende 6 maanden. Dosering: Maand 1: 0,25mg
Maand 2: 0,5 mg Maand 3: 1,0 mg Maand 4-6: 2,0 mg

Inschatting van belasting en risico

De belasting en de risico's van deelname aan deze studie worden matig geacht. Wij hebben op onze afdeling ruime ervaring opgedaan met zowel sternale beenmergpuncties (PRIME studie) als de 68Ga-Dotatate PET/CT scans (CARMEL studie) in eerdere cardiovasculaire studies.

De resultaten van deze studie dragen sterk bij aan het begrip waarom T2D het ontstekingsgedreven CVD-risico verhoogt door, voor zover wij weten, voor de eerste keer deze onderzoeken te integreren. Individuele proefpersonen hebben baat bij de behandeling met 2,0 mg semaglutide, die anders niet door de verzekering zou worden gedekt, en die waarschijnlijk het gewenste gewichtsverlies en de verbetering van de glycemische controle zal induceren. De studie vereist een maximum van 3 studiebezoeken. De bloedafname voor de gehele studie zal 111 ml bedragen, en voor de beenmergafname 10 ml. Complicaties van een sternumaspiratie zijn uiterst zeldzaam, een bloeding of een infectie komen zelden voor. De stralingsblootstelling van twee 68Ga-Dotatate PET/CT scans wordt maximaal geschat op 7,6 mSv, driemaal de achtergrondstralingsblootstelling.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd >50 jaar
- Gediagnosticeerd met type 2 diabetes
- HbA1c >64mmol/mol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. (Voorgeschiedenis van) kwaadaardige ziekten of een klinisch significante medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren.
2. Chronische of recente infecties en/of klinische tekenen van infectie en/of een plasma C-reactief proteïne boven 10ng/ml
3. Auto-immuunziekten (inclusief type 1 diabetes)
4. Recent of chronisch gebruik van immunosuppressiva of antibiotica
5. Gebruik van een GLP1R-agonist bij baseline of eerdere intolerantie voor het gebruik van GLP1R-agonisten.
6. Onvermogen of onwil om te voldoen aan de vereisten van het protocol, of door de onderzoeker ongeschikt worden geacht voor het onderzoek.
7. Ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk > 180mmHg, diastolische bloeddruk > 100mmHg)
8. Ongecontroleerde chronische ontstekingsaandoeningen, waaronder jicht.
9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken.
10. Hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse IV bij screeningsbezoek.
11. Actieve leverziekte of lever dysfunctie, gedefinieerd als aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) $\geq$ 2 maal de

bovengrens van normaal (ULN) bij het screeningbezoek.

12. Pancreatitis in medische voorgeschiedenis

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 12-01-2023

Aantal proefpersonen: 22

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Ozempic

Generieke naam: Semaglutide

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2022-000404-35-NL
CCMO	NL80519.018.22