

Studie naar de effecten van metformine op zwangerschapsuitkomsten (POEM studie, acroniem vanuit het Engels), een langetermijn, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij zwangerschapsdiabetes

Gepubliceerd: 09-01-2017 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-519386-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De POEM studie beoogt de behandeling van zwangerschapsdiabetes te verbeteren via het tonen van bewijskracht dat een vroege...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54531

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POEM studie

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Zwangerschaps-, weeën-, partus- en postpartumproblemen

Synoniemen aandoening

Zwangerschapsdiabetes

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bethesda Diabetes Research Center

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, aanvraag bij diabetesfonds; provincie; gemeentes, Novo Nordisk, Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes, Metformine, RCT, Zwangerschapsdiabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De POEM studie kent drie fasen met specifieke primaire eindpunten:

1. Fase A: vanaf inclusie tot en met 6 weken na de bevalling (met studiemedicatie - interventioneel): de GOS, een samengesteld eindpunt van 8 klinische relevante eindpunten.
2. Fase B: aansluitend op Fase A tot 1 jaar na de bevalling (met studiemedicatie - interventioneel): gewichtsontwikkeling en diabetesrisico bij de moeder; gewichtsontwikkeling bij het kind
3. Fase C: aansluitend op Fase B tot 20 jaar na de bevalling (zonder studiemedicatie - observationeel): gewichtsontwikkeling en diabetesrisico bij de moeder; gewichtsontwikkeling bij het kind

Elke fase heeft een groot aantal specifieke secundaire onderzoeksvraagstellingen en eindpunten. Zie voor meer details het onderzoeksprotocol.

Secundaire uitkomstmaten

Bij de Moeder:

Verschillende subtypes van hypertensie bij de moeder: pre-eclampsie, eclampsie en zwangerschapshypertensie

Proteïnurie (% patienten met A/C > 3,5 mg/mmol; gemiddelde $\pm$ SD)

Glycemische controle

Glucose tolerantie na de bevalling

Gewichtstoename (kg) en verandering in lichaamsverdeling (vet impedantie) vanaf inclusie tot en met bevalling

Insulin rescue na het falen van studiemedicatie (% patienten)

Urineweg infectie (% patienten)

Keizersnede (% patienten)

Nuchtere Bloedglucosewaarden (gemiddelde $\pm$ SD)

Aanvaardbaarheid van de behandeling : voorkeur van patienten (%) met betrekking tot de behandeling (M vs I) volgens onderzoek

Sterfte

Trombose tijdens zwangerschap of tijdens kraamperiode

Metabolische variabelen in het bloed: aantal bloed cellen, nier en leverfuncties , vetspectrum, vitaminen spectrum, calcium, eiwit, fosfaat, magnesium, TSH, urinezuur, nuchtere glucose, insuline and C-peptide.

Ontwikkeling diabetes mellitus

Gewichtsontwikkeling

Ontwikkeling hypertensie

Ontwikkeling trombose, hart- en vaatziekten

Bij het kind:

Foetale macrosomie (geboortegewicht > 4,000 gram)

Geboorte trauma's

Miskramen en doodgeboorte

Antropometrische metingen

Intra-uteriene ontwikkeling gemeten door ultra-sonografie (schedel, middelomvang (AC), lengte en andere variabelen) met intervallen van vier weken, lichaamssamenstelling

Vroeggeboorte (< 37 weken)

Schouder distorsie tijdens de bevalling

Neonatale Plasma glucose (gemiddelde $\pm$ SD)

Neonatale hypoglycemie < 3.8 mMol

Neonatale geelzucht

Noodzaak voor lichttherapie (% patienten)

Neonatale admission of any cause

Noodzaak voor intensieve neonatal zorg (NICU)

Apgar score (gemiddelde $\pm$ SD)

Vroeggeboorte

Congenitale groei en gewichtsontwikkeling

Gonadale en geslachtsontwikkeling

Intellectuele ontwikkeling (mate van behaald onderwijsniveau gedurende fase C)

Ontwikkeling van een chronische aandoening

Anomalie

Neonatale metabolische variabelen in het bloed via de navelstreng: aantal bloedcellen, nier en leverfuncties, vetspectrum, vitamin spectrum, calcium, eiwit, fosfaat, magnesium, TSH, urinezuur, nuchtere bloedglucose, insulin and C-peptide. Ook het genenprofiel zal worden bestudeerd (methylatie RNA, DNA).

Neonatale urine monsters voor opslag in -80 oC.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zwangerschapsdiabetes is de expressie van insulineresistentie met de conversie van prediabetes naar diabetes tijdens (en door) de zwangerschap (meestal bij een zwangerschapsduur rond 20-30 weken). Gemiddeld komt zwangerschapsdiabetes voor bij 1 op de 10 tot 20 zwangerschappen. Factoren die het risico verhogen op zwangerschapsdiabetes zijn een BMI > 25 kg/m², familiale belasting voor type 2 diabetes, een eerdere zwangerschapsdiabetes en het zogenaamde polycysteus ovariumsyndroom. Bij zwangere vrouwen met deze risicofactoren is screening op zwangerschapsdiabetes belangrijk. Vroege detectie en behandeling van zwangerschapsdiabetes is van wezenlijk belang voor moeder en kind - gezien de belangwekkende morbiditeit die bij zwangerschapsdiabetes kan optreden: tijdens en na de zwangerschap. Van de vrouwen met zwangerschapsdiabetes ontwikkelt volgens de huidige inzichten 50% binnen 5 jaar type 2 diabetes. Ook voor het ongeboren kind is zwangerschapsdiabetes niet zonder risico's: een riskant hoog geboortegewicht; een vroegtijdige geboorte met rijpheidsproblemen; meer complicaties bij de bevalling (baringsproblemen met schouderdystocie, spoedsectio, perinatale hypoglykemie met hersenschade); en op de lange termijn een verhoogde kans op (vroegtijdige) obesitas en diabetes.

De kern van de pathofysiologie van zwangerschapsdiabetes schuilt in insulineresistentie met een adaptieve hyperinsulinemie. Insulinetherapie (de huidige standaardbehandeling naast dieet en leefstijl) is daarbij minder oorzakelijk gericht dan de insulinesensitisatie met metformine.

Observationele studies geven inderdaad ook aanwijzingen dat behandeling van zwangerschapsdiabetes met metformine veiliger en effectiever kan zijn dan de standaardbehandeling met insuline, voor moeder en kind op eindpunten die er echt toe doen. Metformine lijkt daarbij de risico's te verlagen op zwangerschapshypertensie, zwangerschapsvergiftiging, macrosomie (risicovolle overmatige groei van het kind), complicaties bij de bevalling, keizersneden en de noodzaak tot neonatale spoedzorg.

Omdat deze bevindingen observationeel verkregen zijn zonder een gerandomiseerd gecontroleerd studiedesign met een lange termijn follow-up, is voor de definitieve bewijsvoering een RCT nodig zoals de POEM studie met vervolgscontroles tot 20 jaar na de bevalling.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-519386-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De POEM studie beoogt de behandeling van zwangerschapsdiabetes te verbeteren via het tonen van bewijskracht dat een vroege primaire behandeling met metformine (insulinesensitisatie) beter werkt dan een vroege primaire insulinetherapie (versterking hyperinsulinemie) op 8 klinisch relevante eindpunten die er toe doen voor moeder en kind bij zwangerschapsdiabetes: de zogenaamde Gestational diabetes Outcome Score (GOS).

Uiteindelijk wordt een grote en relevante gezondheidswinst mogelijk geacht voor moeder en kind - vooral via de reductie van belangwekkende morbiditeit op de langere termijn zoals type 2 diabetes mellitus, obesitas en aanverwante aandoeningen.

Onderzoeksopzet

De POEM studie is een RCT met een lange termijn vervolgstategie. Het gerandomiseerde en gecontroleerde design met 2 armen (dieet + leefstijl + metformine versus alleen dieet + leefstijl vanaf diagnose) met een insulin rescue maakt de studie krachtig voor uiteindelijke bewijsvoering. De lange termijn controles geven inzicht in de klinisch relevante uitkomsten.

De POEM studie kent drie fasen:

1. Fase A: vanaf inclusie tot en met 6 weken na de bevalling (met studiemedicatie - interventioneel) - GOS als primair samengesteld eindpunt met 8 klinisch relevante uitkomsten tijdens zwangerschap en bevalling;
2. Fase B: aansluitend op Fase A tot 1 jaar na de bevalling (met studiemedicatie - interventioneel) - gewichtsontwikkeling en diabetesrisico bij de moeder; gewichtsontwikkeling bij het kind
3. Fase C: aansluitend op Fase B tot 20 jaar na de bevalling (zonder studiemedicatie - observationeel) - gewichtsontwikkeling en diabetesrisico bij de moeder; gewichtsontwikkeling bij het kind

Elke fase heeft specifieke onderzoeksvraagstellingen en eindpunten. Zie voor meer details het onderzoeksprotocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Metformine HCL CF 850 (tot 3 maal daags) toegevoegd aan dieet en leefstijlmaatregelen bij zwangerschapsdiabetes. Metformine wordt gestart direct na randomisatie (interventiegroep). Deze vroege interventie is uniek en geeft naar verwachting extra meerwaarde. Insulin rescue kan additief plaatsvinden als de streefwaarden voor de glucoseregulatie niet worden gehaald. Zie het onderzoeksprotocol voor meer details.

Inschatting van belasting en risico

Belasting van de patiënt door de studie wordt gering geacht:

- mogelijke bijwerkingen van Metformine (gastro-intestinale klachten), waarvoor dosisaanpassing mogelijk is;
- ongemak bij bloedafnames (pijn, incidentele bloeditstorting);
- tijdsbelasting vanwege de OGTT. Enige misselijkheid bij de OGTT.

Risico op lactaatacidose bij gebruik van metformine en gelijktijdig optreden van intercurrente ziekte (bijvoorbeeld diarree / dehydratie of sepsis). Daarin voorziet het protocol om dat te voorkomen.

Contactpersonen

Publiek

Bethesda Diabetes Research Center

Dr.G.H.Amshoffweg 1
Hoogeveen 7909 AA
NL

Wetenschappelijk

Bethesda Diabetes Research Center

Dr.G.H.Amshoffweg 1
Hoogeveen 7909 AA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Zwangere vrouwen met diabetes mellitus gedefinieerd als een nuchtere bloedglucose $\geq 5,3$ mMol en/of een OGTT met een bloedglucose $\geq 7,8$ mMol, twee uur na orale inname van 75 gram glucose
- Getekende toestemming
- Leeftijd 18-45 jaar
- Zwangerschapsduur bij inclusie tussen 16-34 weken
- HbA1c bij inclusie ≤ 48 mmol/mol (6.5% Hb)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diabetes Mellitus voor zwangerschap, uitgezonderd eerder doorgemaakte zwangerschapsdiabetes
- Proteïnurie (ACR > 35 mg/mmol) bij screening
- Maligniteit gedurende vijf jaren voorafgaand aan inclusie, uitgezonderd niet-melanoom huidkanker
- Psychiatrische en/of stemmingsstoornissen die de therapietrouw kunnen beïnvloeden.
- Chronisch lever falen met een cholinesterase $> 2 \times$ ULN
- Chronisch nierfalen met een GFR < 45 ml/min/1.73m²
- Chronisch hypoxisch longfalen
- Therapieresistente hypertensie met een systolische bloeddruk > 160 mm Hg ondanks medicamenteuze behandeling
- Chronische behandeling met corticosteroïden
- Intolerantie voor Metformine en/of eerder gebruik van Metformine tijdens deze zwangerschap
- Enige bekende contra-indicatie voor gebruik van Metformine
- Lid van de POEM studie groep
- Ernstige foetale anomalie bij inclusie zoals neuraalbuis defect of anatomische anomalie van het hart en/of de grote vaten.

- Gebroken vliezen
- Tweeling zwangerschap
- Bariatrische chirurgie in voorgeschiedenis
- actuele hyperemesis gravidarum

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-11-2019
Aantal proefpersonen:	1000
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Metformin HCL TEVA 850 mg
Generieke naam:	Metformin HCL TEVA 850 mg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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
CTIS	CTIS2024-519386-21-00
EudraCT	EUCTR2015-002148-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02947503
CCMO	NL56411.000.17