

Effect van toevoeging van vildagliptine aan de start van insuline-behandeling in patiënten met type 2 diabetes.

Gepubliceerd: 29-09-2009 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Onderzoeken wat het gunstig effect is van het toevoegen van een DPP-4-remmer (vildagliptine) vergeleken met placebo bij patiënten met type 2 diabetes die beginnen met eenmaalsdaags langwerkend insuline in combinatie met 2 dd metformine. Primaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37974

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vildagliptine en insuline in type 2 diabetes

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: insuline, type 2 diabetes, Vildagliptine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosis insuline na 16 weken behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- Gewicht
- Aantal hypo's (gedurende de studie)
- Glucosevariabiliteit (gemeten met de continue glucosemeter (coefficient of variation op dag 2, mean absolute difference)
- Insuline/glucagon reactie na mixedmeal
- HbA1c (geglycosileerd Hb)
- Fructosamine (geglycosileerd albumine)
- Bloeddruk (24 uren bloeddrukmeting)
- Lipidenprofiel
- Circulerende endotheelfactoren, pro-coagulatie factoren en inflammatie factoren
- Glycosylering van de huid (AGE-reader)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Type 2 diabetes mellitus wordt gekenmerkt door een progressive achteruitgang van de beta-cel functie door destructie van de betacellen. Dit betekent dat er op een bepaald moment onvoldoende insuline-productie is om normoglycemie te handhaven met dieetadvies en orale middelen, en dat insuline-behandeling

noodzakelijk is. In het algemeen is het gebruikelijk om in een dergelijke situatie te beginnen met een eenmaaldaagse toediening van een langwerkend insuline.

Insuline-behandeling is geassocieerd met gewichtstoename en meer kans op hypoglycemieën.

Wanneer het effect van combinatie met een oraal middel wordt onderzocht, kan gekozen worden voor de glucose-regulatie als maat van effect (de HbA1c-waarde als weerspiegeling van de recente regulatie). In het geval van combinatie met een DPP-4-remmer werd gezien dat, bij gelijk blijvende insuline-dosis, de HbA1c-waarde statistisch significant daalde, in combinatie een sterk verlaagde kans op hypoglycemieën. Echter, in de praktijk zal de dosis insuline aangepast worden aan de bloedsuikerregulatie en is niet de HbA1c-waarde (de streefwaarde daarvoor is bekend en vastgelegd in standaarden), maar de dosis insuline het te meten primaire effect zijn.

Combinatie van insuline met een DPP-4-remmer zou gunstig zijn omdat DPP-4-remming een glucose-afhankelijke stimulatie van de betacel geeft (in tegenstelling tot bijvoorbeeld een SU-preparaat dat een doorgaande, niet-glucose-afhankelijke betacel stimulatie geeft) en omdat het een remming van de glucagonproductie door de pancreatische alfacel geeft. Hierdoor vermindert de endogene glucose-productie. Type 2 diabetes wordt in het algemeen ook gekenmerkt door een hyperglucagonemie.

Als parameter voor effect wordt de insuline-dosis genomen en er zijn een aantal secundaire parameters gerelateerd aan de glucose-regulatie (continue glucose meting gedurende 72 uur), insuline- en glucagon waarden na belasting (mixed meal), vasculaire effecten (24 uursbloeddrukmeting, lipidenprofiel) en veranderingen in glycosilering op weefsel (huid) niveau (AGE-reader), als analogie van de glycosilering van erythrocyten (HbA1c).

Doel van het onderzoek

Onderzoeken wat het gunstig effect is van het toevoegen van een DPP-4-remmer (vildagliptine) vergeleken met placebo bij patienten met type 2 diabetes die beginnen met eenmaalsdaags langwerkend insuline in combinatie met 2 dd metformine. Primaire parameter is de insuline-dosis, secundaire parameters zijn de hypoglycemieën, het gewicht, glucose variabiliteit, parameters na glucose belasting, cardio-vasculaire parameters (bloeddruk, lipiden, circulerende vaatwandfactoren).

Onderzoekopzet

Patienten met type 2 diabetes mellitus worden gerandomiseerd tussen insuline-behandeling en 2 dd metformine met vildagliptine en insuline-behandeling en 2 dd metformine met placebo. Aan het begin en aan het eind van de 16 weekse studie worden een aantal parameters gemeten:

Primair:

-Insuline-dosis

Secundair:

- Gewicht
- Aantal hypo's (gedurende de studie)
- Glucose-variabiliteit (Continue glucose meter)
- Insuline/glucagon reactie na mixedmeal
- HbA1c (geglycosileerd Hb)
- Fructosamine (geglycosileerd albumine)
- Bloeddruk (24 uren bloeddrukmeting)
- Lipidenprofiel
- Circulerende endotheelfactoren, pro-coagulatie factoren en inflammatie factoren
- Glycosylering van de huid (AGE-reader)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gebruikelijke insuline-behandeling met standaard dosis metformine 2 dd 850 mg met daarbij vildagliptine (actief middel groep) of placebo (controlegroep).

Inschatting van belasting en risico

De insuline-behandelings zelf verschilt niet wat betreft begeleiding en streefwaarden van de gebruikelijke behandeling. Wel moeten de patienten een aantal keer extra naar het ziekenhuis komen (4). Voorts wordt de metformine in een gefixeerde dosis gegeven (2 dd 850 mg) en worden alle andere orale glucose verlagende middelen gestaakt. Een eerdere studie met de combinatie van vildagliptine met insuline liet zien dat het middel goed te verdragen was en dat er bovendien significant minder hypo's waren bij de patienten die vildagliptine in combinatie met insuline gebruikten versus insuline monotherapie. Het risico voor patienten in onze studie wordt door ons daarom ook als laag ingeschat. Voorts zal de studie gestopt worden bij patienten die tijdens de studie (na 8 weken) verslechteren qua HbA1c (> 1.0% stijging). De effectparameters geven vooral de extra belasting. Dat is niet de primaire parameter (de insuline-dosis) maar wel een aantal secundaire effectparameters:

- 72 uren continue glucosemeting (dragen van een klein kastje verbonden met een subcutaan geprikte naald via een dunne catheter (wel een veel gebruikte diagnostische entiteit))
- 24 uren bloeddrukmeting (24 uur dragen van een bloeddrukband (ook een veel gebruikte diagnostische entiteit))
- AGE-reader (glycosylering op weefselniveau (beschijning gedurende gedurende een aantal minuten van een stukje huid van de onderarm met ultraviolet licht door een klein apparaat)).
- mixed meal test (bloed-afnames middels een infuus gedurende 3.5 uur op de polikliniek)

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
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)

Type 2 diabetes
Falen op orale medicatie en start van insuline behandeling met eenmaaldaags langwerkende insuline (Glargine)
HbA1c 7-9%
BMI 25-35
Leeftijd 25-75

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare periode zonder adequate anti-conceptie

-Type I DM of secundaire diabetes

- Acute metabole ontregelingen (ernstige hypoglycemia, ziekenhuis-opname voor moeilijk te behandelen hyperglycemie, keto-acidose) gedurende de laatste 6 maanden

-Ernstig hartfalen (LVEF < 30%) of huidig of een voorgeschiedenis van leverfalen of nierfalen (creatinine clearance <50 ml/min)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-12-2009
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Galvus
Generieke naam:	Vildagliptine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-02-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29400

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-010967-18-NL
CCMO	NL26046.041.09
OMON	NL-OMON29400