

Een onderzoek naar de werking van lixisenatide (een nieuw, op darmhormoon gebaseerd diabetes medicijn) en insuline glulisine (een veelgebruikt gangbaar diabetes medicijn) op de nierfunctie

Gepubliceerd: 05-08-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Hoofdstudie: Primaire doelstelling: Het onderzoeken van de effecten op lange termijn (d.w.z. na 8 weken behandeling) van de GLP-1 receptor agonist lixisenatide versus een enkele dosis prandiale insuline op de renale hemodynamiek (glomerulaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42165

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ELIXIRS: Effect van LIXIsenatide op het Renale Systeem

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Diabetes Mellitus Type 2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Diabetes Centrum / Interne Geneeskunde

Overige ondersteuning: ICar VUmc beurs ('Out of the Box'), industrie, Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes, GLP-1, Lixisenatide, Nier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hoofdstudie:

Renale hemodynamiek, gemeten als:

- Glomerulaire filtratiesnelheid (bepaald m.b.v. de inuline klarings-methode)
- Effectief renale plasma flow (bepaald m.b.v. de PAH klarings-methode)

Substudie:

Het verkennen van de sensitiviteit en klinische bruikbaarheid van micropartikels van podocyten in diabetische nierziekte in mensen.

Secundaire uitkomstmaten

Hoofdstudie:

- Nierbeschadiging, bepaald middels de urine biomarkers:
 - o Albumine/creatinine-ratio (glomerulaire schade)
 - o Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and Kidney injury molecule-1 (tubulaire schade)
- Tubulaire functie, bepaald middels:
 - o Fractional natrium-, kalium, chloor, calcium, magnesium, fosfaat en

ureumexcretie

oUrine osmolaliteit

- Systolische en diastolische bloeddruk, gemiddelde arteriële druk

Tertiaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

- Antropometrie
- Lichaamsvet
- Glykemische variabelen
- Lipiden
- Inflammatiemarkers
- Systemische hemodynamiek
- Hartslagfrequentie
- Microvasculaire functie
- Arteriële stijfheid

Explorerende onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

- aanvullende markers van nierbeschadiging, inflammatie en cardiovasculaire

biomarkers

- Maagontlediging
- DNA
- Functie van het cardiale autonome zenuwstelsel

Substudie:

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetische nierziekte is een veel voorkomende oorzaak van chronische nierinsufficiëntie en eindstadium nierfalen. Met het in de wereld steeds frequenter voorkomen van obesitas en type 2 diabetes mellitus (T2DM), zal ook het aantal patiënten met diabetische nierziekte de komende jaren fors toenemen. Diabetische nierziekte is een multifactoriële aandoening, waarbij factoren zoals chronische hyperglykemie, glycosyleringsproducten (zogenaamde AGEs), oxidatieve stress, hypertensie, glomerulaire hyperfiltratie en pro-inflammatoire cytokines. Grote prospectieve studies toonden aan dat intensieve glucose en bloeddruk controle, de laatste voornamelijk met behulp van medicijnen die ingrijpen in het renine angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS), de progressie van diabetische nierziekte kan vertragen/stoppen, zowel in type 1 diabetes en T2DM. Ondanks het veelvuldige gebruik van intensief multifactoriele behandeling wordt diabetische nierziekte nog altijd veel waargenomen en behandeld in de klinische praktijk. Dit wijst op een on vervulde behoefte aan nieuwe of aanvullende renoprotectieve therapieën. Op basis van preklinische en kleine studies bij niet-diabetes patiënten met een normale nierfunctie, lijken de incretine gebaseerde therapieën, te weten de glucagonachtige peptide-1 receptor (GLP-1) agonisten en dipeptidylpeptidase-4-remmers, een veelbelovende optie. Echter, tot op heden, is het potentieel beschermend effect van deze nieuwe geneesmiddelen onvoldoende onderzocht in humane diabetes. Daarnaast hebben recente preklinische onderzoeken aangetoond dat micropartikels van podocyten in de urine mogelijk als een niet-invasieve marker voor vroege diabetische nierziekte zouden kunnen worden gebruikt. De huidige studie beoogt de mechanistische en klinische effecten van GLP-1 receptor agonisten op de renale fysiologie en biomarkers in T2DM patiënten te onderzoeken. Ook beoogt deze studie micropartikels van podocyten in de urine te verkennen als nieuwe biomarker van diabetische nierziekte in mensen.

Hypothesen: Behandeling met de GLP-1 receptor agonist lixisenatide, vergeleken met insuline glulisine (een insuline-analoog), werkt renoprotectief door verbetering van de renale hemodynamiek, daling van de bloeddruk en het remmen van systemische laaggradige ontsteking in T2DM patiënten. Daarnaast, micropartikels van podocyten in de urine van mensen is een nieuwe, sensitieve en niet-invasieve biomarker voor vroege diabetische nierziekte.

Doel van het onderzoek

Hoofdstudie:

Primaire doelstelling: Het onderzoeken van de effecten op lange termijn (d.w.z. na 8 weken behandeling) van de GLP-1 receptor agonist lixisenatide versus een enkele dosis prandiale insuline op de renale hemodynamiek (glomerulaire filtratiesnelheid/effectieve renale plasma flow) in patiënten met type 2 diabetes.

Secundaire doelstellingen: het bepalen van het effect van behandeling op markers van nierbeschadiging, renale tubulusfunctie en bloeddruk.

Tertiaire doelstellingen: het bepalen van het effect van behandeling op antropometrie, lichaamsvet, glykemische variabelen, lipiden, ontstekingsparameters, systemische hemodynamische variabelen, microvasculaire functie en arteriële vaatstijfheid.

Verkennde doelstellingen: het exploreren van het effect van behandeling op aanvullende markers van nierbeschadiging, inflammatie en cardiovasculaire biomarkers, maagontlediging, DNA, cardiale autonome zenuwstelsel.

Substudie:

Metten van micropartikels van podocyten in de urine in diabetische nierziekte in mensen. Als controle zullen traditionele schademarkers worden gemeten, zoals microalbumine en podocin.

Onderzoeksopzet

Hoofdstudie:

Een gerandomiseerde, open-label, gecontroleerde, parallel-groep, mechanistische fase 4 interventie studie naar de effecten van 8 weken behandeling met de GLP-1 receptor agonist (lixisenatide) versus een enkele dosis prandiale insuline op de nier-fysiologie en biologische markers in 40 insuline glargine-behandelde patiënten met type 2 diabetes mellitus.

Renale hemodynamiek (bestaande uit de glomerulaire filtratiesnelheid en de effectieve renale plasma flow) zal worden bepaald met de "gouden standaard": de gecombineerde inuline- en PAH klarings methode. De urine albumine/creatinine ratio, neutrophil gelatinase-associated lipocalin en kidney injury molecule-1 zullen gemeten worden als markers voor nierschade en de fractionele excretie van natrium, kalium, chloride, calcium, magnesium, fosfaat en ureum en osmolality als maat voor tubulaire functie. Bloeddruk en hartslag zullen worden gemeten met behulp van een geautomatiseerd oscillometrisch bloeddruk apparaat (Dinamap ®). Antropometrie, waaronder wordt verstaan lichaamsgewicht, lengte, body mass index en middelomtrek, en het totale lichaamsvet (vastgesteld met behulp van een bio-impedantie meter) zullen eveneens worden bepaald. Bloed zal worden geanalyseerd op metabole, biochemische en humorale biomarkers, ontstekingsparameters en paracetamol (maagontlediging). Microvasculaire functie zal worden gemeten middels capillair videomicroscopie en Laser Doppler.

Arteriële stijfheid zal worden beoordeeld middels applanatie tonometrie (SphygmoCor ®). De balans van het cardiale autonome zenuwstelsel en systemische hemodynamische variabelen (slagvolume, cardiale index, de totaal perifere weerstand) worden gemeten door continue slag-tot-slag hemodynamische monitor (NexFin ®).

Substudie:

Spot urine op gestandaardiseerde tijden zullen worden gecentrifugeerd om cell-afval te verwijderen en het supernatant zal worden geanalyseerd voor micropartikels van podocyten. Geïsoleerde micropartikels zullen met behulp van een Inano flowcytometer worden gemeten en worden gelabeld voor podocyten met commerciële antilichamen, zoals anti-podocylaxin.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Hoofdstudie: Deelnemers worden gerandomiseerd tot een van de volgende behandel-armen:
Behandel-arm 1: Lixisenatide, subcutaan, eenmaal daags
Behandel-arm 2: Insuline glulisine, subcutaan, eenmaal daags
Substudie: geen interventie

Inschatting van belasting en risico

Hoofdstudie:

Wij zijn ons bewust van het feit dat, in de huidige studie, deelnemers meerdere testdagen zullen ondergaan welke een aanzienlijke tijdsinvestering vragen. De totale duur van de bezoeken zijn 2 uur voor de screening, 5,5 - 6 uur voor de testdagen (bezoeken 2 en 4) en 1 uur voor het controle (bezoek 3). Bovendien kunnen de renale/cardiovasculaire testdagen beschouwd worden als intensief: met name tijdens de gecombineerde nier/cardiovasculaire testen zullen frequente bloed en urine afnames en een continue infusie plaatsvinden en zal bloeddruk, hartfrequentie en hemodynamiek veelvuldig worden gemeten. Tijdens de functietesten van het cardiale autonome zenuwstelsel kunnen deelnemers voorbijgaande duizeligheidsklachten of een licht gevoel in het hoofd ervaren. Tijdens de behandelperiode zullen deelnemers dagelijks hun nuchtere bloedglucose bepalen en zal 3 maal een 7-puntscurve worden gemaakt middels een kleine vingerprik. Deelnemers die gerandomiseerd worden naar insuline glulisine zullen tevens dagelijks 2 uur na het ontbijt de bloedglucose bepalen, op basis waarvan de dosering insuline glulisine zal worden bepaald. Als de juiste dosering van de insuline glulisine is bereikt kan in overleg met de onderzoeksarts deze laatste meting eventueel minder frequent worden gedaan. Op de onderzoeksafdeling van het Diabetes Centrum hebben we echter ruime ervaring met dit soort veeleisende mechanistische geneesmiddelen interventiestudies in type 2 diabetes patiënten opgedaan. We zullen op verschillende manieren trachten om de lasten voor de deelnemers te verlichten en doen dit met behulp van duidelijke en herhaalde communicatie, frequent persoonlijk contact, intensieve (diabetes) zorg, 24-uurs beschikbaarheid van onderzoekspersoneel, vergoeding voor deelname en reiskosten. Tevens zullen

deelnemers aan de studie de nieuwste medicatie ontvangen (welke voor de meeste van hen niet zou worden vergoed in de dagelijkse praktijk) en bieden we nazorg in onze polikliniek. Tijdens de testdagen bieden wij maaltijden en kan de deelnemer lezen of tv/dvd's kijken.

De studie tests worden als veilig worden beschouwd. Geen invasieve procedures (naast intraveneuze perifere katheters) zijn betrokken. De totale hoeveelheid bloedafname zal ongeveer 340 mL zijn gedurende een periode van 12-13 weken. Bijwerkingen zijn niet te verwachten omdat het bloedvolume dat per bezoek relatief klein is, zeker in vergelijking met bloeddonatie, dat 500 mL per donatie bedraagt (en mag 5 keer per jaar voor mannen en 3 keer voor vrouwen worden herhaald).

Tijdens de niertesten, moeten twee diagnostische middelen (inuline en PAH) moet worden toegediend. Beide middelen zijn inert en hebben geen significante bijwerkingen. De studiemedicijnen zijn goedgekeurd (lixisenatide EMA, insuline glulisine EMA en FDA) voor bloedglucose verlagende behandeling bij type 2 diabetes patiënten en, op basis van de thans beschikbare gegevens, kunnen als veilig worden beschouwd. Bijwerkingen van lixisenatide, zoals misselijkheid, braken en diarree, zijn meestal mild en voorbijgaand zijn. Wanneer gecombineerd met basale insuline kunnen hypoglykemieën bij dit medicament frequenter optreden. Om het risico hierop te verkleinen zal in dit onderzoek de basale insuline initieel verlaagd worden indien patiënten met een $HbA_{1c} \leq 7,5\%$ gerandomiseerd worden voor lixisenatide. Insuline glulisine kan leiden tot hypoglykemieën. In dit onderzoek zal de startdosering van insuline glulisine zeer laag zijn. Tevens zal titratie langzaam geschieden. De kans op nachtelijke hypoglykemieën zal verder verkleint worden doordat insuline glulisine voor het ontbijt wordt gegeven in plaats van voor de avondmaaltijd.

Bijwerkingen zullen nauwlettend worden gevolgd door middel van een controle bezoek en een telefonisch consult. Zonodig zal er frequenter telefonisch contact zijn. Bovendien is de arts-onderzoeker ten alle tijden beschikbaar voor vragen.

Substudie:

Deelnemers zullen nuchter eenmalig naar het onderzoekscentrum komen. Hier wordt in een kort vraaggesprek naar de gezondheid en mogelijke klachten gevraagd en vindt kort algemeen lichamelijk onderzoek plaats. Als laatste wordt bloed- en urineonderzoek uitgevoerd voor het meten van de micopartikels. Het onderzoek is een observationeel case-control onderzoek, zonder interventie. Wij achten de belasting en het risico voor de deelnemers minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

Hoofdstudie:

- Kaukasisch
- Beide sexen (vrouwen dienen post-menopausaal te zijn; geen menstruatie >1 jaar)
- Leeftijd: 35 - 75 jaar
- BMI: >25 kg/m²
- Type 2 diabetes mellitus (HbA1c: 6.5 - 10% DCCT of 48 - 86 mmol/mol IFCC), behandeld met een stabiele dosis basale insuline glargine (dosis $\pm$ 20%) gecombineerd met metformine of alleen basale insuline glargine (dosis $\pm$ 20%) voor ten minste 3 maanden
- Nuchter plasma glucose <10 mmol/L of gebruik van >50 units basale insuline glargine
- Hypertensie moet onder controle zijn, dat is <140/90 mmHg, behandeld met een RAAS-interfererend middel (ACE-I or ARB) gedurende minimaal 3 maanden voor inclusie

- Albuminurie moet behandeld worden met een RAAS-interfererend middel (ACE-I or ARB) gedurende minimaal 3 maanden voor inclusie; Substudie: Mannen en vrouwen met type 1 diabetes met:
 - Normale eGFR (MDRD ≥ 60 mL/min/1.73m²) en normoalbuminurie (spot urine: ACR 3-30 mg/mmol)
 - Normale eGFR (MDRD ≥ 60 mL/min/1.73m²) en microalbuminurie (spot urine: ACR 3-30 mg/mmol)
 - Normal eGFR (MDRD ≥ 60 mL/min/1.73m²) and macroalbuminuria (spot urine: ACR >30 mg/mmol)
 - Verlaagde eGFR (MDRD <45 mL/min/1.73m²) en macroalbuminuria (spot urine: ACR >30 mg/mmol) ; We zullen per groep 6 patienten includeren. ; Als controle zullen we spot-urine verzamelen van:
 - Gezonde leeftijd- en BMI vergelijkbare proefpersonen (negatieve controle)
 - Patienten met biopsie-aangetoonde diabetische nierziekte (positieve controle; elke type diabetes, eGFR of albuminurie)
 - Patienten met IgA nefropathy en albuminurie (beoordelenen specificiteit voor diabetische nierziekte)
- We zullen per groep 6 patienten met type 1 diabetes includeren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoofdstudie:

- Huidig/chronisch gebruik van de volgende medicijnen: thiazolidinedionen, sulfonylureumderivaten, glucocorticosteroiden, immuunsuppressiva, antimicrobiële middelen, chemotherapeutica, tricyclische antidepressiva, monoamino-oxidaseremmers. Deelnemers die diuretica gebruiken worden alleen uitgesloten indien deze geneesmiddelen (bv. hydrochloorthiazide) niet kunnen worden gestopt gedurende de looptijd van de studie
- Chronisch gebruik van NSAID's is niet toegestaan, tenzij gebruikt als incidentele pijnstillers (1-2 tabletten) voor niet-chronische indicaties (dwz sportblessure, hoofdpijn of rugpijn). Er dienen geen NSAID's te worden gebruikt gedurende een tijdsbestek van 2 weken voorafgaand aan de niertesten
- Hypo-unawareness volgens de onderzoeker
- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <60 mL/min/1.73m² (bepaald met de MDRD-formule)
- Zwangerschap
- Huidige urineweginfectie of actieve nefritis
- Recente (<6 maanden) voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, waaronder: acuut coronair syndroom, chronisch hartfalen (New York Heart Association klasse II - IV), TIA/CVA
- Klachten van of bevestigde gastroparese, neurogene blaas en/of incomplete blaaslediging
- Actieve leverziekte of een 3-voudige verhoging van leverenzymen (ASAT/ALAT) tijdens screening
- Geschiedenis van of huidige ziekte van de pancreas
- Geschiedenis van of huidige maligniteit (behoudens basaalcelcarcinoom)

- Geschiedenis van of huidige ernstige mentale ziekte
- Middelenmisbruik (Alcohol: gedefinieerd als >4 eenheden/dag)
- Allergie of overgevoeligheid voor een van de gebruikte middelen in de studie
- Personen die werkzaam zijn op de onderzoeksafdeling, direct betrokken bij de studie, of familie (partner, ouder, kind, broer of zus, of biologische of wettelijk vastgestelde) van personeel op de onderzoeksafdeling
- Onvermogen om het studieprotocol te begrijpen of geïnformeerde toestemming te geven; Substudie:
Zie inclusie-criteria

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-09-2014
Aantal proefpersonen:	82
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Apidra
Generieke naam:	insuline glulisine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lyxumia

Generieke naam: lixisenatide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-08-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-08-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-09-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-09-2015
Soort: Amendement

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	EUCTR2014-002178-35-NL
CCMO	NL49566.029.14
Ander register	U1111-1151-0579