

SoFT - Effect van Sevelamer op FGF23 Trial - Een klinische trial die het kwantitatieve effect van fosfaatbindende therapie op FGF 23 bepaald.

Gepubliceerd: 02-10-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De mogelijkheid om een effectieve, voorspelbare en persisterende FGF23 verlaging te bewerkstelligen bij CKD stadium I-IV middels een stapsgewijze behandeling waarbij de fosfaatopname wordt beperkt.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bot-, calcium-, magnesium- en fosformetabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41487

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SoFT - effect van Sevelamer Op FGF23 Trial

Aandoening

- Bot-, calcium-, magnesium- en fosformetabolismestoornissen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Complicaties aan hart en bloedvaten door nierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nierstichting Nederland, Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FGF 23, Fibroblast growth factor 23, fosfaat, fosfaatbindende therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in C-terminal FGF-23 in de hoogste dosis sevelamer vergeleken met baseline voor het gehele cohort.

Secundaire uitkomstmaten

* Dosis respons effect tussen C-terminal FGF-23 en de sevelamer dosis van het gehele cohort.

* Exploratief: plasma spiegels creatinine, fosfaat, albumin, calcium,

25(OH)2D and 1,25(OH)2D3 and PTH. Urine: 24 hours fosfaat excretie, TmP/GFR and proteinurie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CKD is geassocieerd met verhoogd cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Dit wordt niet alleen verklaard door de traditionele risicofactoren, maar ook hyperfosfatemie en vitamine D deficientie zijn onafhankelijk geassocieerd met mortaliteit bij dialyse patienten. FGF-23 speelt een belangrijke rol in het fosfaat- en vitamine D metabolisme. FGF-23 spiegels stijgen reeds als het fosfaat nog normaal is. In epidemiologische studies zijn verhoogde FGF-23 spiegels gerelateerd aan progressief nierfunctieverlies bij CKD en groter risico op cardiovasculaire comorbiditeit en mortaliteit. Een biologisch mechanisme dat verhoogd FGF23 verbindt met het cardiovasculaire risico wordt gesuggereerd in studies waarin verhoogd FGF23 geassocieerd is met endotheeldysfunctie, totale lichaamatherosclerose, en linkerventrikelhypertrofie. Deze kleine studies konden niet bewijzen of FGF23 direct bijdraagt aan het cardiovasculaire risico of dat FGF23 meer een 'innocent bystander' is die schade als gevolg van andere factoren weergeeft.

Echter de studies van Faul et al en Yilmaz et al bewijzen dat circulerend FGF23 bij CKD leidt tot respectievelijk linkerventrikelhypertrofie bij muizen en vasculaire dysfunctie in mensen.

We weten nog niet of verlagen van FGF23 leidt tot verbeterde klinische eindpunten. Er zijn ook geen data die suggereren dat er een dosis-effect respons bestaat tussen FGF23 reductie en effecten op intermediare danwel klinische eindpunten bestaat. Deze belangrijke vraagstukken vragen om placebo-gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek naar FGF23 reductie. Voordat dit soort trials uitgevoerd kunnen worden is er kennis nodig over de eventuele dosis-respons effecten van FGF23 modulerende interventies bij de verschillende stadia van CKD.

Sommige kleine studie suggereren dat FGF23 verlaagd kan worden door fosfaatrestrictie in het dieet en/of fosfaatbinders. Echter de data hierover zijn inconsequent. Ook ontbreken data over de grootte van het sevelamer effect, de werking binnen de verschillende CKD-stadia en de aan-/afwezigheid van een dosis-respons effect. Bovendien tonen onze data (in press) dat proteinurie geassocieerd is met FGF23 spiegels. Het is onbekend hoe proteinurie met de FGF23 verlagende potentie van fosfaatbinders. Daarom zal deze studie als relatief grootschalige trial opgezet worden met als doel aan te tonen dat er een effectieve, voorspelbare en persisterende verlaging van de FGF23 spiegels geïnduceerd kan worden in patiënten met CKD stadium II-IV en stadium I met proteinurie zonder dat er een hypofosfatemie ontstaat. Dit wordt gedaan door een stapsgewijze beperking van fosfaatopname.

Doel van het onderzoek

De mogelijkheid om een effectieve, voorspelbare en persisterende FGF23 verlaging te bewerkstelligen bij CKD stadium I-IV middels een stapsgewijze behandeling waarbij de fosfaatopname wordt beperkt.

Onderzoeksopzet

Prospectief single center klinische trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen zullen standaard zorg krijgen inclusief bloeddrukregulatie door middels van ACE-remmers, zoutbeperkt dieet en cholesterolverlagende medicatie. Bij baseline starten de proefpersonen met een fosfaatbeperkt dieet (<1000mg/dag) en een zoutbeperkt dieet (<100mmol/dag). Hierbij worden ze geïnstrueerd door een dietist. Vanaf week 4 wordt er tevens gestart met sevelamer 2 dd 800 mg, welke ieder 4 weken wordt opgehoogd met 1600 mg/dag verdeeld in 2 doses indien het fosfaatgehalte dit toelaat. In week 20 wordt de hoogste dosis sevelamer bereikt en dit wordt 8 weken volgehouden. In week 28 worden alle interventies gestaakt en in week 30 stopt het studieprotocol.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's geassocieerd met studiedeelname zijn:

- 11 bezoeken aan het universitair medisch centrum om bloed af te nemen en ochtendurine te verzamelen.
- Tijdens de baseline visite en visite nummer 9 wordt extra bloed afgenomen voor biobanking en voor deze visites en tijdens de laatste visite heeft de studiedeelnemer 24-uurs urine gespaard.
- De deelnemer dientt een natrium- en fosfaatbeperkt dieet te volgen
- De deelnemer kan bijwerkingen van de sevelamer ervaren zoals misselijkheid, braken, buikpijn en obstipatie danwel diarree.
- De dosis sevelamer kan tot hypofosfatemie leiden.

Er zijn geen voordelen van deelname aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

1. Patienten met CKD stadium II-IV of met stadium I en een albumine-tot-creatinine ratio in een eerste portie ochtendurine van 100 mg/mmol of meer terwijl ze ACE-remmers of ARB's gebruiken.
2. Serumfosfaatspiegels tussen de 0.80-1.45 mmol/l.
3. Patienten mogen geen fosfaatbindende medicatie gebruiken.
4. Informed consent gegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten met medicatie of andere ziekten die kunnen interfereren met de eindpuntmetingen zoals fosfaatbinders, anti-arritmica en anti-epileptica.
2. Patienten met een albumin-to-creatinin ratio > 100 mg/mmol die geen ACE-remming of ARB's gebruiken.
3. Zwangere vrouwen, of vrouwen die borstvoeding geven.
4. Verandering in vitamine D dosering binnen 4 weken voor start onderzoek.
5. Parathyreoïdectomie
6. Hyperparathyreoïdectomie (e.g. serum PTH-spiegels > 2.5 boven normaal.)
7. Ritmestoornissen of epilepsie in voorgeschiedenis.
8. Patienten met ileus of malpabsorptie.
9. Post-transplantatie patienten
10. BMI > 35

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-02-2014
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	renvela
Generieke naam:	sevelamercarbonate
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2013-002373-22-NL
CCMO	NL40300.029.13