

Een open-label, gerandomiseerd, fase 4 onderzoek naar het voortzetten van natriumzirkoniumcyclosilicaat (NZC) na ontslag bij deelnemers met chronische nierziekte behandeld voor hyperkaliëmie

Gepubliceerd: 17-11-2021 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

Primair: Beoordeling van de werkzaamheid van het voortzetten van SZC als onderdeel van de medicatie bij ontslag uit het ziekenhuis, in vergelijking met standaardbehandeling, bij het handhaven van NK. Secundair: Beoordeling van het effect van het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51555

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek naar voortzetting NZC na ontslag uit het zkh (CONTINUITY)

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

chronische nierziekte met verhoogd kalium

Aandoening

Metabolism and nutrition disorders: Hyperkalaemia in patients with Chronic Kidney Disease

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische nierziekte, hyperkaliëmie, natriumzirkoniumcyclosilicaat (NZC)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Optreden (ja/nee) van NK (kalium [K⁺] tussen 3,5 en 5,0 mmol/l) 180 dagen na ontslag.

Secundaire uitkomstmaten

1. Tijd tot eerste optreden van ziekenhuisopnames door alle oorzaken of SEH-bezoeken met HK als bijdragende factor, overlijden door welke oorzaak dan ook of gebruik van een noodbehandeling voor HK op enig moment na ontslag uit het ziekenhuis tot maximaal 180 dagen
2. Eindpunt: tijd tot het eerste optreden van een component van ziekenhuisopname door alle oorzaken of SEH-bezoek, beide met HK als bijdragende factor, op elk moment na ontslag uit het ziekenhuis tot 180 dagen.
3. Eindpunt: aantal ziekenhuisopnames door alle oorzaken of SEH-bezoeken met HK als bijdragende factor, op elk moment na ontslag uit het ziekenhuis tot 180 dagen.
4. Eindpunt: tijd tot eerste optreden van RAASi-verlaging (inclusief stopzetting) op enig moment na ontslag uit het ziekenhuis tot 180 dagen.
5. Tijd tot eerste optreden van ziekenhuisopname of SEH-bezoek, beide met HK als

bijdragende factor op enig moment na ontslag uit het ziekenhuis tot 180 dagen.

6.Aantal ziekenhuisopnames of SEH-bezoeken, beide met HK als bijdragende factor op enig moment na ontslag uit het ziekenhuis tot 180 dagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hyperkaliëmie is een mogelijk levensbedreigende elektrolytenaandoening en wordt voornamelijk veroorzaakt door nierfunctiestoornis, wat leidt tot verminderde uitscheiding van K^+ . De incidentie van HK bij CKD-patiënten is gemeld tussen 7,7% en 73%.

In een onderzoek bij ongeveer 36.000 patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 60 ml/min per $1,73$ m² werd HK geassocieerd met een verhoogde mortaliteit door alle oorzaken.

Omdat HK hartritmestoornissen kan induceren of verergeren, wordt het geassocieerd met een significant verhoogde mortaliteit.

De behandeling van ernstige HK is dan een medisch noodgeval, maar het moet worden gevolgd door continue langetermijnbehandeling om recidief te voorkomen. Tot nu toe is de algemene praktijk voor het omgaan met chronische HK gericht op het elimineren van HK-predisponerende factoren. Patiënten wordt dan aangeraden om hoge K^+ inname in diëten te verminderen, maar ook om zich terug te trekken of medicatie te verminderen waarvan bekend is dat ze de K^+ niveaus verhogen.

Het handhaven van het gebruik van deze heilzame geneesmiddelen (bijvoorbeeld remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAASi)) terwijl verschillende strategieën worden geïmplementeerd om K^+ balans te controleren, is wenselijk en kan worden verkregen door langdurig gebruik van K^+ bindmiddelen. Een behandeling van maximaal 12 maanden met SZC waarbij gebruik werd gemaakt van een dosistitratieschema met een aanvangsdosis van 5 of 10 g per dag, getitreerd naar een maximum van 15 g per dag of een minimum van 5 g om de andere dag, was doeltreffend voor het behouden van NK bij de meerderheid van de proefpersonen in een langetermijnonderzoek (Spinowitz et al, 2019). In de VS kreeg echter slechts 0,1% van de patiënten met een HK-gerelateerd verblijf in het ziekenhuis een bindmiddel bij ontslag (Davis et al, 2019).

Hyperkaliëmie wordt gemeld bij minder dan 5% van de populatie, wereldwijd, maar kan tot 10% van de gehospitaliseerde patiënten treffen. Naast de klinische gevolgen wordt HK geassocieerd met verhoogde gezondheidszorgkosten en gebruik van gezondheidszorgmiddelen (HRU).

Doel van het onderzoek

Primair:

Beoordeling van de werkzaamheid van het voortzetten van SZC als onderdeel van de medicatie bij ontslag uit het ziekenhuis, in vergelijking met standaardbehandeling, bij het handhaven van NK.

Secundair:

Beoordeling van het effect van het voortzetten van SZC als onderdeel van medicatie bij ontslag uit het ziekenhuis, in vergelijking met standaardbehandeling:

1. bij het verminderen van de incidentie van het samengestelde eindpunt van ziekenhuisopnames door alle-oorzaken of bezoeken aan de spoedeisende hulp (SEH) met HK als bijdragende factor, overlijden door welke oorzaak dan ook of gebruik van een noodbehandeling voor HK.
2. bij het verminderen van de incidentie van ziekenhuisopnames door alle-oorzaken of SEH-bezoek met HK als bijdragende factor.
3. het verminderen van het aantal ziekenhuisopnames door alle-oorzaken of SEH-bezoeken met HK als bijdragende factor.
4. bij het verminderen van het risico op renine-angiotensi-aldosteronsysteemremmers (RAASi)-downtitratie (inclusief stopzetting).
5. bij het verminderen van de incidentie van ziekenhuisopnames of SEH-bezoeken met HK als bijdragende factor.
6. bij het verminderen van het aantal ziekenhuisopnames of SEH-bezoeken met HK als bijdragende factor.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, fase 4-onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra bij deelnemers met CKD die tijdens hun opname in het ziekenhuis behandeld worden voor HK. Er zijn 3 fasen:

- De fase in het ziekenhuis:
 - Geschikheidsonderzoek
 - klinische fase
 - baselinebezoek: correctiebehandeling met SZC wordt gestart.
 - ontslag uit het ziekenhuis: randomisatie naar een van de 2 parallel armen.
- De poliklinische fase: behandeling met SZC volgens lokale etikettering of standaard behandeling volgens lokale praktijk, gedurende 180 dagen
- De opvolgingsfase: Ongeveer 7 dagen na het EvB vindt er een opvolgingsbezoek aan het centrum (bezoek einde van behandeling) plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle deelnemers worden behandeld met SZC volgens de lokale etikettering (correctie- en onderhoudsbehandeling) tijdens de ziekenhuisfase. De ziekenhuisfase zal na de inschrijving 2 tot 21 dagen duren; goedkeuring van de medische monitor kan worden gevraagd voor het toestaan van een langer verblijf in het ziekenhuis voor specifieke deelnemers. Bij ontslag uit het ziekenhuis worden deelnemers die NK zijn (K+ tussen 3,5 en 5,0 mmol/l) en zijn gestart met een onderhoudsdosis voor SZC, gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar een van de volgende groepen en gaan vervolgens over naar de poliklinische fase:

- Groep A: Deelnemers die uit het ziekenhuis ontslagen zijn en SZC krijgen, volgens de lokale etikettering, om HK te beheren tot het einde van de poliklinische fase
- Groep B: Deelnemers die uit het ziekenhuis ontslagen zijn met standaardbehandeling, volgens de lokale praktijk, om HK te beheren tot aan het einde van het onderzoek.

Note: Deelnemers die bedoeld zijn om een K-binder te ontvangen bij ontslag uit het ziekenhuis (volgens de standaard medische praktijk van het centrum) worden niet gerandomiseerd en worden uit het onderzoek verwijderd. Toch is het toegestaan dat deelnemers die gerandomiseerd zijn naar groep B een K-binder voorgeschreven krijgen op dag 7 na ontslag uit het ziekenhuis of na dag 7 na ontslag uit het ziekenhuis om bevestigde HK te behandelen of in het geval er een verhoging van het K+-niveau is sinds ontslag, die, naar het oordeel van de onderzoeker, behandeling vereist. De poliklinische fase duurt ongeveer 180 dagen. Na de poliklinische fase zullen de deelnemers overgaan naar de opvolgingsfase, die 7 dagen zal duren. Het onderzoeksmiddel zal worden stopgezet voor de deelnemers in groep A. Deze deelnemers worden behandeld volgens de lokale praktijk (standaardbehandeling). De deelnemers in groep B zullen de standaardbehandeling voortzetten. De totale duur van het onderzoek voor elke deelnemer bedraagt ongeveer 6 maanden.

Inschatting van belasting en risico

In het ziekenhuis:

- Keuringsbezoek
- baseline bezoek
- Behandeling: 14 dagen in het ziekenhuis, met SZC voor stabiliseren kalium-waardes.

Thuis:

- 4x terugkomen naar ziekenhuis voor bezoek
- 4x thuis gebeld worden voor controle

Type onderzoeken:

- lichamelijk onderzoek
- ECG
- beoordelen bijwerkingen
- bloed afnames, 5-9.5 ml per visite
- urine afname/inleveren voor zwangerschapsonderzoek (als van toepassing)

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

- -

Södertälje 151 85
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

- -

Södertälje 151 85
SE

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 Moet 18 jaar of ouder zijn, op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming

2 Opgenomen in het ziekenhuis (intramurale zorg; direct of vanuit ED)

3 Met:

- gediagnosticeerde CKD (elk stadium)

Of

- eGFR < 90 ml/min/1,73 m² bij of binnen 3 maanden na de screening van de studie, op basis van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

6 - Een open-label, gerandomiseerd, fase 4 onderzoek naar het voortzetten van natriu ... 28-05-2025

(CKD-EPI) vergelijking (Levey et al, 2009). Opmerking: Ras/etniciteit mag niet worden opgenomen in de berekening van de CKD-EPI-vergelijking.

4 K⁺-meting in lokaal laboratorium binnen 24 uur vóór het baselinebezoek (bezoek 2), waarbij het resultaat ofwel:

- Hyperkaliëmisch zoals gedefinieerd door de lokale praktijk van het centrum en $K^+ \leq 6,5$ mmol/l

- Of, normokalaemisch: K^+ tussen $\geq 3,5$ en $\leq 5,0$ mmol/l, waarbij patiënt is gestart en wordt behandeld voor deze episode van HK

5 Man of vrouw

6 In staat en bereid om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven zoals beschreven in aanhangsel A, dat de naleving van de vereisten en beperkingen omvat die zijn vermeld in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en in het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria

1 Ziekenhuisopname voor een acuut cardiovasculair voorval binnen 12 weken voorafgaand aan de screening

2 Niet in staat om orale SZC drug mix te nemen

3 -

4 Met een levensverwachting van minder dan 6 maanden

5 Elke medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker of opdrachtgever maakt de deelnemer niet geschikt voor inclusie

6 QT-interval gecorrigeerd volgens de Fridericia-methode (QTcF) > 550 msec

7 Geschiedenis van QT-verlenging geassocieerd met andere medicijnen die stopzetting van die medicatie vereisten

8 Congenitaal lang QT-syndroom

9 Klinisch significante arrhythmias naar het oordeel van de onderzoeker

10 Lopende behandeling met SZC of patiomer vóór de huidige SHE bezoek/ziekenhuisopname (lopende behandeling met andere K-bindsters voor huidig SEH-bezoek/ziekenhuisopname is toegestaan).

Opmerking: Initiatie van SZC of patiomer tijdens de huidige ED bezoek/ziekenhuisopname voorafgaand aan inschrijving is toegestaan.

11 Chronische hemodialyse of peritoneale dialyse of de ontvanger van of geplande datum voor een niertransplantatie.

Opmerking: Noodgeval/ongepand hemodialyse om HK te behandelen tijdens het huidige SEH-bezoek/ziekenhuisopname voorafgaande inschrijving is toegestaan.

12 Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksproduct (IMP) toegediend in de maand vóór de screening. Opmerking: Deelnemers die zijn gevaccineerd met covid-19-vaccin terwijl ze nog steeds onder noodgebruik staan, worden niet uitgesloten van het onderzoek.

13 Bekende overgevoeligheid voor SZC of een van de hulpstoffen van het product

14 Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (geldt

zowel voor medewerkers van AstraZeneca als voor medewerkers op de studielocatie)

15 Oordeel van de onderzoeker dat de deelnemer niet aan het onderzoek mag deelnemen indien het onwaarschijnlijk is dat de deelnemer zich houdt aan onderzoeksprocedures, -beperkingen en -vereisten

16 Eerdere randomisatie in deze studie

17 Alleen voor vrouwen: vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP; d.w.z. vrouwen die niet chemisch of chirurgisch gesteriliseerd zijn of die niet postmenopauzal zijn) die niet bereid zijn een van de hierna beschreven anticonceptiemethoden te gebruiken, of die niet stabiel zijn op de anticonceptiemethode van de afgelopen maand, vanaf het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming gedurende het hele onderzoek en 4 weken daarna en 7 dagen na de laatste dosis

a) Gecombineerde (oestrogeen- en progestageenbevattende) hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de ovulatie: oraal, intravaginaal, transdermaal

b) Progestageen-enige hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de ovulatie: oraal, injecteerbaar, implanteerbaar

c) Intra-uterien apparaat (spiraaltje)

d) Intra-uterien hormoonafgeeft systeem (IUS)

e) Bilaterale tubale occlusie

f) Vasectomised partner (vasectomised partner is een zeer effectieve anticonceptiemethode op voorwaarde dat de partner de enige seksuele partner van de WOCBP-deelnemer is en dat de vasectomised partner een medische beoordeling van het chirurgische succes heeft ontvangen

g) Seksuele onthouding: het wordt alleen als een zeer effectieve methode beschouwd als gedefinieerd als het onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap gedurende de gehele periode van risico in verband met de onderzoeksbehandelingen. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden geëvalueerd in relatie tot de duur van het onderzoek en de voorkeurs- en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer.

18 Alleen voor vrouwen in vruchtbare leeftijd: Vrouwen die een positieve zwangerschapstest hebben bij het screenen OF vrouwen die borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-08-2022
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lokelma
Generieke naam:	Natriumzirconiumcyclosilicaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2021-003527-14-NL

Register

CCMO

ID

NL79268.042.21