

Klinische Validatie van een Continue Flow Peritoneale Dialyse Systeem met Dialysaatregeneratie

Gepubliceerd: 27-09-2023 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doel:Evaluatie van de (korte-termijn) veiligheid van het WEAKID 'nighttime' systeem in een klein aantal (n=12) patiënten en sessies (n=6/patiënt)Secundaire doelen:1) Evaluatie van de incidentie van AEs en DDs (anders dan SADEs en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53288

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CORDIAL

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

buikspoelen (peritoneale dialyse), Eindstadium nierfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Horizon 2020 (Europese Unie);Dutch Kidney Foundation/Health Holland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Continue flow peritoneale dialyse, Eindstadium nierfalen, First-in-human onderzoek, Peritoneale dialyse

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beschrijven en analyseren van de incidentie van:

- Serious adverse device effects (SADE) en device deficiencies (DD) die hadden kunnen leiden tot een serious adverse event (SAE)
- Ernstige veranderingen (die medisch handelen vereisten) in de klinische conditie en/of vitale parameters van de patiënt gedurende de behandeling
- Ernstige veranderingen (die medisch handelen vereisten) in labwaarden (bijv. zuur-base evenwicht, elektrolyten) pre- versus post-behandeling
- Ernstige veranderingen (die medisch handelen vereisten) in het intra-abdominale dialysaatvolume en/of intra-abdominale druk tijdens de behandeling

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Incidentie van adverse events en DDs (anders dan SADEs en DDs die hadden kunnen leiden tot een SAE)
 - 2) Sessie karakteristieken (aantal, duur, dialysaat flow rates etc.)
 - 3) Beloop van vitale parameters (bloeddruk, hartfrequentie, temperatuur, zuurstofsaturatie)
 - 4) Effectiviteit van ultrafiltratie in relatie tot de glucose concentratie in het device effluent
- Ultrafiltratievolume, piek glucose concentratie in het effluent van het

apparaat, hoeveelheid geabsorbeerde glucose, ultrafiltratie-efficiëntie (mL/g geabsorbeerde glucose)

5) Effectiviteit van de verwijdering van (afval)stoffen en afgifte van base

- Absolute verwijdering van ureum, creatinine, fosfaat, kalium,

beta-2-microglobuline

- MTAC en plasmaklaring van ureum, creatinine, fosfaat, kalium,

beta-2-microglobuline

- Plasma reductieratio van eiwitgebonden toxines (PBUTs)

- Netto baserelease (richting de patiënt; ergo bicarbonaat en lactaat)

6) Beloop van labwaarden (in bloed)

- Voor en na 1 WEAKID behandeling: uremische toxines (ureum, urinezuur,

beta-2-microglobuline, PBUTs), fosfaat, kalium, hematologische parameters,

bicarbonaat, lactaat, natrium, chloor, calcium, magnesium, glucose, LDH,

vitamine B12

- Voor en na een serie van 3 WEAKID behandelingen: CRP, leverenzymen en

bilirubine

7) Beloop van labwaarden (in dialysaat)

8) Device performance

- Aantal device deficiencies (DD) en adverse device effects (ADE)

- Beloop van de intraperitoneale druk tijdens WEAKID behandeling

9) Tolerantie

- Mate van buikpijn (abdominal discomfort), meermaals gescoord op baseline en

tijdens de behandelingen

10) Uremische symptomen

- Gescoord door middel van de Dialysis Symptoms Index (DSI) op baseline en daarna aan het eind van iedere week met WEAKID behandelingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Peritoneale dialyse (PD) is een levensondersteunende en nierfunctievervangende therapie voor patiënten met eindstadium nierfalen. Bij PD worden afvalstoffen en overtollig water uit het bloed verwijderd via het peritoneale membraan (peritoneum), dat de buikholt bekleeft, via respectievelijk diffusie en osmose naar de dialysevloeistof (peritoneaal dialysaat) die via een permanente buis (peritoneale katheter) in de buikholt wordt gebracht. Het dialysaat wordt 4-6 keer per dag vervangen, hetzij handmatig door de patiënt, hetzij automatisch door een machine 's nachts terwijl de patiënt slaapt. PD is een dialysetechniek die zorgt voor continue geleidelijke dialyse terwijl de patiënt overdag vrij kan bewegen. PD heeft echter verschillende nadelen. Het verwijderen van afvalstoffen is onvoldoende en het percentage patiënten waarbij techniekfalen optreedt is hoog, wat bijdraagt aan een slechte kwaliteit van leven en hoge (co)morbiditeit en mortaliteit (10-15% per jaar). De lage klaring van afvalstoffen (~1-7% van die van gezonde nieren (afhankelijk van de afvalstof) en lager dan die bij hemodialyse (HD)) is het gevolg van een snelle afname van diffusief transport van afvalstoffen tijdens een wisseling als gevolg van het verdwijnen van de concentratiegradiënt tussen plasma en dialysaat over het peritoneale membraan. De beperkte overleving van de techniek (mediaan 3,7 jaar) is voornamelijk te wijten aan de hoge incidentie van recidiverende infectie van het peritoneale membraan (peritonitis) en blootstelling van het peritoneale membraan aan zeer hoge, schadelijke glucoseconcentraties in het dialysaat die nodig zijn voor de verwijdering van overtollig vocht door middel van osmose. Zowel peritonitis als de hoge glucoseconcentraties veroorzaken pathologische veranderingen in het peritoneale membraan en uiteindelijk falen van de techniek, waardoor moet worden overgeschakeld naar de meer invasieve en duurdere hemodialysebehandeling. Om de bestaande tekortkomingen van conventionele PD te verminderen, hebben we een nieuw dialysesysteem ontwikkeld met continue flow en dialysaatregeneratie (WEAKID). De behandeling met WEAKID is gebaseerd op continue recirculatie van peritoneaal dialysaat via de enkellumen peritoneale katheter met regeneratie van het gebruikte dialysaat door middel van adsorbentia. Het WEAKID 'nighttime' systeem (gewicht: ~12 kg) is bedoeld voor dagelijks gebruik gedurende 8 uur per dag ('s nachts). In plaats van 4-6 wisselingen met vers peritoneaal dialysaat per dag uit te voeren, gebruikt WEAKID één peritoneaal dialysaatvulling die continu wordt gerecirculeerd en geregenereerd. De continue regeneratie voorkomt verzadiging van het dialysaat met afvalstoffen en handhaaft daarmee een hoge

concentratiegradiënt tussen plasma en dialysaat, wat het diffusieve transport van afvalstoffen bevordert. Bovendien wordt verwacht dat het continu circuleren van dialysaat langs het peritoneale membraan de effectiviteit van PD zal verhogen. Een ander voordeel van het WEAKID-systeem is dat de glucosepiekbelasting voor het peritoneum lager is dan bij traditionele PD dankzij de buffering van de adsorbentia (deze adsorberen glucose in het begin, verlagen de initiële glucosepiek en geven de glucose later weer af). We verwachten dat hiermee de functie van het peritoneale membraan langer behouden blijft en de kans op peritonitis (buikvliesontsteking, geassocieerd met blootstelling aan hoge glucoseconcentraties) kleiner wordt.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Evaluatie van de (korte-termijn) veiligheid van het WEAKID 'nighttime' systeem in een klein aantal (n=12) patiënten en sessies (n=6/patiënt)

Secundaire doelen:

- 1) Evaluatie van de incidentie van AEs en DDs (anders dan SAEs en DDs die in een SAE hadden kunnen resulteren)
- 2) Beschrijven van de karakteristieken van de WEAKID behandelingen (o.a. aantal en duur van sessies, dialysaat flowrates, etc.)
- 3) Evalueren van de kliniek en vitale parameters gedurende behandeling met WEAKID
- 4) Evalueren van de effectiviteit van de ultrafiltratie (UF) in verhouding tot de (intraperitoneale) glucose concentratie tijdens WEAKID behandeling
- 5) Evaluatie van de effectiviteit van verwijdering van afvalstoffen en release van base tijdens WEAKID behandeling
- 6) Evaluatie van het beloop van de plasmaconcentraties van afvalstoffen/ elektrolyten gedurende WEAKID behandeling
- 7) Evaluatie van de dialysaatconcentraties van afvalstoffen/ elektrolyten gedurende WEAKID behandeling
- 8) Evaluatie van de (technische) performance van het WEAKID systeem in de zin van aantal device deficiencies, adverse device effects en veranderingen in intraperitoneale druk
- 9) Nagaan of de patient WEAKID behandeling verdraagt (tolerantie)
- 10) Evaluatie van het beloop van uremische symptomen tijdens de WEAKID behandelperiode(s)
- 11) Evaluatie van de bijdrage van de adsorbentia aan dialysaatregeneratie en de bijdrage van de continue flow van dialysaat aan de totale verwijdering van afvalstoffen

Onderzoeksopzet

Multicentre, prospectief, open-label, niet-gerandomiseerd, single-arm first-in-human onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het WEAKID apparaat wordt getest in patiënten gedurende 6 dagen verspreid over 2 weken. In de eerste week zullen de patiënten 3 aaneengesloten dagen behandeld worden met het 'nighttime' systeem zonder adsorbentia gedurende 4 uur (1e dag van de week) en 8 uur (2e en 3e dag van de week). In de tweede week worden de patiënten gedurende drie aaneengesloten dagen behandeld met het 'nighttime' systeem met adsorbentia gedurende wederom 4 uur (1e dag) en 8 uur (2e en 3e dag). Alle behandelingen vinden gedurende de dag plaats in het ziekenhuis. Verder wordt een peritoneale equilibratietest (PET) verricht voorafgaand (1x) aan de behandelingen met WEAKID, evenals tijdens de follow-up (1x). Tot slot zullen patiënten voorafgaand aan de eerste PET gedurende hun eigen (standaard) behandeling nog materialen verzamelen (urine, dialysaat) en worden er bloedmonsters afgenomen om de effectiviteit van hun eigen behandeling vast te stellen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen ongemak ervaren als gevolg van de noodzaak om op 11 dagen naar het ziekenhuis te komen, regelmatige venapunctie voor bloedafname (max. tweemaal daags, totaal volume van ~100 ml gedurende de onderzoeksperiode van 4 weken), 24-uurs PD-vloeistofverzameling (3 dagen thuis), 24-uurs urineverzameling (3 dagen thuis, dagelijks tijdens WEAKID-behandelingsdagen), en mogelijk vanwege (onbekende) bijwerkingen gerelateerd aan behandeling met het WEAKID-systeem (bijv. buikpijn).

Hoewel WEAKID veilig is bevonden in preklinische tests en de risico-evaluatie concludeerde dat alle risico's tot een aanvaardbaar niveau zijn teruggebracht, kan behandeling met het WEAKID-systeem in theorie ongewenste effecten/risico's hebben, waaronder buikpijn of zelfs (mechanische) irritatie van het peritoneum als gevolg van het snelle circuleren van peritoneaal dialysaat in en uit de peritoneale holte, peritonitis als gevolg van bacteriële verontreiniging, verstoring van het zuur-base-evenwicht en verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans. Behandeling met WEAKID kan ook risico's hebben die onbekend zijn, d.w.z. die niet op theoretische gronden of tijdens de risicobeoordeling werden geïdentificeerd. Deze risico's omvatten incidentele gebeurtenissen die alleen kunnen worden vastgesteld tijdens langdurige blootstelling van een voldoende grote populatie en effecten die zich pas manifesteren na langdurige behandeling met het WEAKID-systeem.

De volgende maatregelen worden genomen om het risico voor patiënten tijdens het onderzoek te minimaliseren:

(1) de studie is opgezet om het risico voor patiënten te minimaliseren (bijv. de kleine studiestudiepopulatie minimaliseert het aantal patiënten dat risico loopt, de inclusie- en exclusiecriteria verminderen de risico's voor patiënten, de opeenvolgende behandeling van ten minste de eerste twee patiënten op elke locatie maakt een grondige veiligheidsevaluatie door het onderzoeksteam mogelijk voordat de volgende patiënten een WEAKID-behandeling krijgen, de

klinische toestand en biochemie en hematologie van de patiënt zullen nauwlettend worden gevolgd in een klinische setting).

(2) Alle AE's en DD's die tot een (S)AE zouden kunnen hebben geleid, zullen worden gedocumenteerd en beoordeeld door het (lokale) onderzoeksteam, en alle te rapporteren gebeurtenissen (SADE's en DD's die tot een SAE zouden kunnen hebben geleid als passende maatregelen niet waren genomen) zullen binnen 3 kalenderdagen na bekendheid aan de opdrachtgever worden gemeld. In het geval van een meldingsplichtige gebeurtenis die wijst op een dreigend risico op overlijden, ernstig letsel of ernstige ziekte en die onmiddellijke corrigerende maatregelen vereist, wordt elke volgende WEAKID-behandeling uitgesteld totdat 1) de sponsor de gebeurtenis heeft besproken met de medische monitor en DSMB, 2) er besloten is dat het veilig is om de behandeling met WEAKID voort te zetten en of de betreffende proefpersoon uit het onderzoek moet worden teruggetrokken, en 3) -indien een tijdelijke stopzetting van het onderzoek nodig is- de METC hervatting van het onderzoek heeft goedgekeurd (nadat gepaste maatregelen zijn genomen om een dergelijke gebeurtenis te voorkomen).

(3) De stroomsnelheid van het dialysaat wordt indien nodig verlaagd om ongemak of pijn in de buik te voorkomen.

(4) Om peritonitis te voorkomen, zullen alle ontkoppelingen van de peritoneale katheter en het afnemen van samples worden uitgevoerd onder strikte hygiënische procedures door getraind personeel.

(5) In geval van hypervolemie door onvoldoende ultrafiltratie kan besloten worden om de WEAKID-behandeling (tijdelijk) stop te zetten en conventionele PD te hervatten om overtollig vocht te verwijderen.

(6) Het studiepersoneel krijgt een passende training voor het gebruik van het WEAKID-systeem en de studieprocedures.

(7) Het WEAKID-systeem is uitgerust met sensoren en alarmen om apparaatdefecten te detecteren.

(8) Zwangerschapstesten zullen worden uitgevoerd bij alle vrouwelijke patiënten <55 jaar en betrouwbare anticonceptie zal worden aanbevolen om de mogelijkheid van blootstelling van de foetus aan onbekende teratogene effecten van de behandeling met WEAKID te voorkomen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3584CX

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

- 18 jaar of ouder
- Patiënt is behandeld met peritoneale dialyse voor de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan inclusie
- Goed functionerende peritoneale katheter en geen kathetervervanging gedurende tenminste een maand voorafgaand aan inclusie
- Geen PD-gerelateerde infectie (bijv. exit-site infectie, tunnel infectie, peritonitis) in de 8 weken voorafgaand aan inclusie
- Eerdere of huidige behandeling met Extraneal zonder contra-indicatie voor hebben.
- In staat om het informed consentformulier te begrijpen en informed consent te geven
- In staat en bereid om de studiehandelingen te ondergaan en op de studievizites te komen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die geen informed consent (kunnen/willen) geven
- Patiënten die niet in staat zijn om de studieprocedures te ondergaan
- Patiënten die een andere nierfunctievervangende therapie hebben ontvangen dan PD in de 8 weken voorafgaand aan inclusie
- Patiënten die in een interventietrial hebben meegedaan in de 8 weken voorafgaand aan inclusie OF die op het moment van (beoogde) inclusie participeren in een interventietrial. Patiënten in een observationele studie zonder interventies of een post-market surveillance studie worden niet geëxcludeerd.
- Patiënten met een PD-gerelateerde infectie (bijv. exit-site infectie, tunnel infectie, peritonitis) in de 8 weken voorafgaand aan inclusie
- Patiënten met PD-katheter dysfunctie of mechanische problemen in de maand voorafgaand aan inclusie.
- Patiënten die niet eerder behandeld zijn met Extraneal of daar een contra-indicatie voor hebben.
- Patiënten met een incompatibele PD connector voor het device (bijv. het Fresenius PD systeem)
- Patiënten met een hemoglobine concentratie lager dan 6.2 mmol/L (< 10 g/dL) in de 8 weken voorafgaand aan inclusie.
- Patiënten met een hyperkaliëmie (>6.0 mmol/L) of hyponatriëmie (< 130 mmol/L) in de 8 weken voorafgaand aan inclusie.
- Patiënten met een hypocalciëmie (plasma totaal calcium gecorrigeerd voor albumine <2.20 mmol/L of geïoniseerd calcium <1.15 mmol/L) of hypomagnesiëmie (plasma magnesium <0.70 mmol/L) in de 8 weken voorafgaand aan inclusie.
- Patiënten met een (serieuze) medische aandoening die in optiek van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt of de wetenschappelijke uitkomsten van het onderzoek negatief kunnen beïnvloeden.
- Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, plannen om zwanger te worden, of borstvoeding (gaan) geven.
- Patiënten met een levensverwachting korter dan 3 maanden.
- Verwachte/geplande niertransplantatie in de komende 3 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 22-01-2024
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: WEAKID
Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-09-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 12-12-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT06314503

NL83843.000.23