

Remming van vaatziekte door regulatie van magnesium en fosfaat

Gepubliceerd: 18-10-2019 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Primaire doel: - Bepalen van het effect van 24 weken orale magnesium suppletie en/of fosfaatbinder (Velphoro) op arteriële vaatstijfheid (PWV) bij chronisch nierpatiënten
Secondaire doelen: - Bepalen van het effect van 24 weken orale magnesium...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55005

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ROADMAP studie

Aandoening

- Bot-, calcium-, magnesium- en fosformetabolismestoornissen
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Vaatstijfheid, vaatverkalking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Health Holland (Ministerie van Economische Zaken), Bedrijven: Fresenius Medical Care; Calciscon en NedMag, Calciscon, Fresenius Medical Care, NedMag

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische nierziekten, Fosfaatbinder, Magnesium, Vaatstijfheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verandering in PWV over 24 weken tussen de interventie groepen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten:

- Verandering in plasma T50 and CPP concentraties over 24 weken
- Verandering in Mg, Fosfaat, Klotho, FGF-23 en hsCRP concentraties over 24 weken

Exploratieve uitkomsten

- In een subgroep: het verschil in 18F-FDG en 18F-NaF-PET scans over 24 weken
- Verandering in T50, CPP concentraties, FGF-23 en hsCRP 4 weken na staken van de interventie (T4).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hart en vaatziekten zijn nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak in patiënten met chronische nierziekten. Er is steeds meer bewijs dat hart en vaatziekten en daaraan gerelateerde mortaliteit worden gedreven door inflammatie en toegenomen calcificatieneiging, beide factoren die arteriële vaatstijfheid beïnvloeden.

Recentelijk is de klinische kwantificatie van de calcificatie neiging

calcification propensity mogelijk geworden door middel van het meten van de calciprotein particles (CPP) en de in vitro maturatie tijd (T50) in bloedsamples van patiënten. Naast de direct mineraliserende effecten van CPP*s op de vaatwand, wordt er ook aangenomen dat CPP*s een inflammatie inducerend effect hebben. Dit, tezamen met de hierop volgende endotheel disfunctie draagt

bij aan een toegenomen arteriële vaatstijfheid, gemeten middels pulse wave velocity (PWV).

Zowel magnesium deficiëntie als verhoogde fosfaatwaardes zijn geassocieerd met toegenomen vaatstijfheid gemeten middels PWV. Deze invloed van magnesium en fosfaat kan worden verklaard door hun modulerende effecten op endotheel functie en hun invloed op CPP formatie. Ook tonen observationele studies bij chronische nierpatiënten een relatie tussen magnesium deficiëntie en toegenomen incidentie van hart en vaatziekte en mortaliteit.

Het vorige NIGRAM consortium (Nijmegen, Groningen, Amsterdam) richtte zich op de rol van markers in mineraal metabolisme zoals hoge concentraties van fibroblast growth factor (FGF-23) en lage waardes van Klotho die gerelateerd zijn aan vasculaire calcificatie en disfunctie. De huidige ROADMAP studie, binnen het nieuwe NIGRAM 2+ consortium, zal deze focus verbreden zich te richten op de effecten van magnesium suppletie op o.a. vaatstijfheid en calcificatie neiging en inflammatie. In aanvulling hierop zal er gekeken worden naar het additionele effect van fosfaatbindende therapie in deze chronische nierpatiënten zonder evidente hyperfosfatemie.

Door de focus op magnesium en fosfaat als targets voor het moduleren van arteriële vaatstijfheid heeft dit onderzoek als doel de cardiovasculaire uitkomsten voor chronische nierpatiënten te verbeteren. De hypothese is dat de arteriële vaatstijfheid en inflammatie wordt beïnvloed via de verandering in calcificatie propensity. Als deze hypothese bevestigd kan worden, zal dit kunnen leiden tot gepersonaliseerde geneeskunde bij chronische nierziekten, door interventies aan te passen op geleide van o.a. T50.

Voor een uitgebreide introductie en rationale met literatuur verwijzingen zie het ROADMAP protocol.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

- Bepalen van het effect van 24 weken orale magnesium suppletie en/of fosfaatbinder (Velphoro) op arteriële vaatstijfheid (PWV) bij chronisch nierpatiënten

Secondaire doelen:

- Bepalen van het effect van 24 weken orale magnesium suppletie en/of fosfaatbinder (Velphoro) op calcificatie neiging en vasculaire inflammatie in chronische nierpatiënten, o.a. gemeten middels T50, CPP concentraties, FGF-23, Klotho en hsCRP.
- Exploreren van het effect van 24 weken orale magnesium suppletie en/of fosfaatbinder (Velphoro) op vasculaire calcificatie en inflammatie, middels respectievelijk 18F-NaF-PET scans en 18F-FDG-PET, in een subgroep van 40 chronische nierpatiënten.

Onderzoeksopzet

RCT, Multi center

Onderzoeksproduct en/of interventie

4 interventie groepen A) Magnesium citraat B) Magnesium Placebo C) Magnesium citraat + sucroferric oxyhydroxide D) Magnesium Placebo + sucroferric oxyhydroxide Concluderend: een dubbel blinde, placebo gecontroleerde magnesium interventie met een open label fosfaatbinder interventie

Inschatting van belasting en risico

Een uitgebreide omschrijving van belasting en risico inschatting is te vinden in het ROADMAP protocol paragraaf 11.4 en 13.1. Referentie nummers verwijzen naar de referenties uit het zojuist genoemde protocol.

Belasting:

Participanten zullen 4 of 5 studie visites hebben gedurende ongeveer 9 tot 12 maanden (5e visite is optioneel), zo mogelijk gecombineerd met al staande klinische afspraken. Bij de screening wordt er een ECG gemaakt en een eenmalige laterale röntgenfoto met minimale stralingsbelasting (0.3-0.5 mSv). Gedurende alle studie visites zal er nuchter bloed worden afgenomen, in totaal ongeveer 65 tot 86 ml. Niet invasieve en niet pijnlijke vaatstijfheidsmetingen (PWV) zullen 3 x plaatsvinden. Binnen elke interventie groep zullen 10 van de 45 participanten tweemaal een 18F-NaF-PET of 18F-FDG-PET ondergaan, gecombineerd met low-dose CT. Voor deze subgroep betekent dit een 2,5 uur extra tijdsinvestering en mogelijke onverwachte bevindingen bij beeldvorming. Medicatie belasting bestaat uit 3 tot 5 pillen per dag verdeeld over de dag: 3 capsules magnesium citraat of matchende placebo (interventie A en B) of 3 capsules magnesium citraat/placebo met 2 maal daags een kauwtablet Velphoro (interventie C en D) naast hun eigen, reguliere medicatie. Zowel magnesium citraat als Velphoro kunnen maag-darmklachten geven, echter meestal verdwijnen die binnen de eerste weken. Indien er sprake is van hinderlijke bijwerkingen wordt de dosering aangepast volgens een vast protocol. Participanten zullen gevraagd worden twee maal een 24-uurs urine in te zamelen en twee maal een korte vragenlijst in vullen betreffende medicatie tolerantie en therapie trouw.

Risico:

Kennis over zowel magnesium citraat als Velphoro is adequaat, als zijnde respectievelijk een vrij verkrijgbaar voedingssupplement zonder veiligheidsbezwaren en een klinisch veel gebruikte fosfaatbinder bij nierpatiënten. Deze studie volgt op andere studies waarin eerder chronische nierpatiënten zijn blootgesteld aan verschillende plasma magnesium concentraties en (ook hogere doseringen) Velphoro [40, 69, 75, 76].

Bij een dosering van 350 mg magnesium citraat per dag worden geen onacceptabel hoge plasma magnesium levels (>1.5 mmol/l) verwacht (voor literatuur zie het protocol). Daarom is het risico op een ernstige symptomatische hypermagnesiëmie, zich typisch presenterende vanaf een plasma magnesium concentratie van > 2.0 mmol, met klachten van misselijkheid en braken en meer ernstige gevallen zelfs bradycardie, aritmie, lage bloeddruk, hyporeflexie en ademhalingsdepressie, heel erg klein. Tijdens de studie zal magnesium concentratie met regelmaat gemonitord worden en bij een plasma magnesium concentratie van > 1.5 mmol zal de magnesium concentratie aangepast worden. Ook zal er bij de screening een ECG worden gemaakt waarbij patiënten die een verhoogd risico lopen op een aritmie door magnesium suppletie zullen worden uitgesloten.

Velphoro is een geregistreerde, niet-calcium houdende fosfaatbinder, die klinisch wordt gebruikt bij chronische nierpatiënten met een verhoogt plasma fosfaat. Richtlijnen zijn niet een eenduidig wanneer te starten met fosfaatbinder gebruik. Zie alle overwegingen hieromtrent in het protocol paragraaf 11.4 en 13.1. Bij lage plasma fosfaat waardes < 0.7 mmol/L zal Velphoro verlaagd gestaakt worden om normale concentraties te herstellen. Velphoro geeft een zeer laag risico op verhoogde ijzer concentraties gezien het ijzerbestandsdeel van Velphoro minimaal wordt opgenomen van uit de darm (0.43%) [76, 79]. Desalniettemin zijn patiënten met hemochromatose of andere ijzerstapelingsziekte uitgesloten. Velphoro kan interfereren met gebruik van andere medicatie, zoals antibiotica, schildkliermedicatie en vitamine D bevattende medicijnen. Zie het protocol voor hoe hier op geanticipeerd wordt in paragraaf 11.4 en de exclusie criteria. Zowel magnesium citraat als Velphoro doseringen zullen volgens een vast schema worden aangepast indien er onacceptabele bijwerkingen zijn (zie flow diagram paragraaf 6.6, figuur 4). I.v.m. mogelijk tijdelijke tandverkleuring worden patiënten met Velphoro geadviseerd goede orale hygiëne na te volgen.

Risico's gerelateerd aan de ^{18}F -NaF-PET of ^{18}F -FDG-PET scans zijn laag. Beide worden veel gebruikt en zijn veilige tracers in de klinische praktijk zonder ernstige bijwerkingen. Echter, zoals bij elk geïnjecteerd medicijn, kan er een allergische reactie of anafylaxie ontstaan en kan de radioactieve straling (het lage) carcinogeen risico verhogen. Omdat het een low-dose CT enkel straling geeft op thorax en abdomen wordt het carcinogene risico van cumulatieve radiatie verlaagd. De totale stralingsbelasting voor gecombineerde ^{18}F -NaF-PET + low-dose CT of ^{18}F -FDG-PET + low-dose CT zal ongeveer 10 tot 12.4 millisievert (mSv) zijn, 5 tot 6.2 mSv beide keren met 24 weken er tussen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

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)

- Leeftijd tussen 18-80 jaar en levensverwachting > 1 jaar
- Chronische nierziekten met nierfunctie: eGFR 15-50 ml/min/1.73m²
- Plasma magnesium concentratie 0.5-1.4 mmol/L
- Plasma fosfaat concentratie 0.8-1.6 mmol/L
- Toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van fosfaat bindende therapie (met uitzondering van calcium carbonate)
- Ontbreken van bereidheid om eventueel gebruik van magnesium supplementen te staken gedurende de studie duur
- Niertransplantatie in voorgeschiedenis of verwachte transplantatie binnen 6 maanden
- Verlengt QTc interval van > 500 ms, 2e of 3e graads atrio-ventriculair blok op ECG of bradycardie (hartslag < 50 slagen per minuut op screenings ECG)
- Atrium fibrilleren of atriale flutter op laatste klinische of screenings ECG
- Bekende onstabiele verkalking in carotis
- Endoprothese van de aorta
- IJzerstapelingsziekten of hemoglobine > 10.5
- Chronische diarree of gastro-intestinale absorptie stoornis (o.a. maag bypass, resecties van de darmen of ziekte van Crohn)
- Chronisch gebruik antibiotica
- Actieve maligniteit
- Zwangerschap of lactatie
- Ernstig middelen (drugs)gebruik
- Herhaaldelijke therapie ontrouw of 'no shows'
- Onvoldoende begrip van de Nederlandse of Engelse taal
- Onvermogen tot meten van PWV, onvermogen van bloed afname of onvermogen tot het slikken van medicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-07-2020
Aantal proefpersonen:	180

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Velphoro
Generieke naam: Sucroferric Oxyhydroxide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-11-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-11-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-05-2021
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

ID: 27899

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-001306-23-NL
CCMO	NL69613.029.19
OMON	NL-OMON27899

Resultaten

Einddatum onderzoek: 09-12-2022

Totaal aantal deelnemers: 36

Samenvatting resultaten

Trial is onging in other countries