

Pilotstudie naar het effect van verlaging van fosfaatspiegels middels fosfaatbinders op Fibroblast Growth Factor 23 en vaatwandfunctie bij patiënten met chronisch nierfalen stadium 3

Gepubliceerd: 29-04-2010 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 3 wordt onderzocht of het gebruik van orale fosfaatbinders het FGF23 kan verlagen. Secundair eindpunt is het effect van FGF23 op de functie van bloedvaten te meten met Pulse wave velocity.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36731

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van fosfaat verlaging op FGF23 en bloedvaten

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

chronische nierziekte, nierfalen, nierinsufficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Genzyme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FGF23, fosfaat, fosfaatbinders, Pulse Wave Velocity

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Serum FGF23 en fosfaturie voor en na 8 weken behandeling met de fosfaatbinder

Sevelamer (Renvela)

Secundaire uitkomstmaten

PWV (Pulse Wave Velocity) voor en na de behandeling met de fosfaatbinder

Sevelamer.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met een chronische nierinsufficiëntie hebben een hoog risico om te overlijden aan een cardio-vasculaire ziekte. Deze patiënten hebben vaak ook veel traditionele risicofactoren zoals hypertensie, diabetes en dyslipidemie. Na correctie voor deze risicofactoren blijft er een verhoogd risico. Er is dus sprake van een additief risico dat nog niet verklaard is. Zeer mogelijk speelt het calcium-fosfaatmetabolisme een belangrijke rol in de verklaring hiervan. Zowel het calcium, als het fosfaat en het PTH, hebben een U-vorm curve in relatie met mortaliteit.

FGF23 (Fibroblast growth factor 23) staat sinds kort in de belangstelling als een hormoon met een sleutelfunctie in de calcium-fosfaathuishouding. FGF23 zorgt voor minder fosfaat reabsorptie in de nier door verminderde expressie van de natrium- fosfaat co-transporters in de proximale tubulus van het nefron. FGF23 heeft daarnaast ook een effect op de productie het actieve vitamine D (1,25 dihydroxyvitamine D). Via inhibitie van het enzym 1-alfa- hydroxylase wordt er minder 1,25 dihydroxy vitamine D gevormd waardoor er minder calcium wordt opgenomen in de darm. Verder verhoogd FGF23 de expressie van

24-hydroxylase, het enzym dat de vitamine D metabolieten verder afbreekt waardoor er in toenemende mate een vitamine D tekort ontstaat. Een vitamine D tekort is geassocieerd met achteruitgang van de functie van bloedvaten.

FGF23 is verhoogd bij patiënten met chronische nierschade. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan blijkt het een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire sterfte. Met dit onderzoek willen we kijken of er met fosfaatbinders een verlaging van FGF23 te bewerkstelligen is. Recent is in dierexperimenteel onderzoek aangetoond dat het FGF23 te verlagen is door het geven van fosfaatbinders. Daarbij willen we ook onderzoeken of dit na een korte behandeling ook al enig effect heeft op de vaatwandfunctie. Wij hopen met dit onderzoek een begin te maken met beïnvloeding van factoren die de prognose van patiënten met een chronische nierziekte negatief beïnvloeden. Als dit pilot-onderzoek onze hypothese bevestigt, is in de toekomst een groter prospectief gerandomiseerd onderzoek mogelijk om te kijken het reduceren van FGF23 ook leidt tot verlaging van cardiovasculaire morbiditeit en een betere overleving.

Zoals eerder genoemd is FGF23 is onafhankelijk geassocieerd met cardiovasculaire uitkomst. Deze associatie blijft bestaan ook na correctie voor fosfaat en ook bij patiënten die behandeld worden met actief vitamine D (Gutierrez et al NEJM 2008). Als er derhalve een link bestaat tussen FGF-23 en cardiovasculaire uitkomst, is er een mechanisme nodig om dat te kunnen verklaren. Wij hypothetiseren dat FGF-23 mogelijk een direct effect heeft op vaatwandfunctie. Dit kan direct zijn, via invloed op het lokale vitamine D metabolisme (immers in de vaatwand bestaat ook activatie van vitamine D, mogelijk geremd door FGF-23) of via de FGF receptor op de humane vaatwand. Middels het meten van Pulse Wave Velocity (PWV) willen we deze hypothese onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 3 wordt onderzocht of het gebruik van orale fosfaatbinders het FGF23 kan verlagen. Secundair eindpunt is het effect van FGF23 op de functie van bloedvaten te meten met Pulse wave velocity.

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet:

Pilot onderzoek waarin 20 patiënten met chronisch nierfalen stadium 3 (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) met een hoog-normaal serum fosfaat behandeld zullen worden met sevelamer-carbonate (Renvela®) 2,4 gram, in te nemen bij de maaltijd gedurende 8 weken. Patiënten gebruiken in die tijd hun eigen dieet. Aan patiënten op de polikliniek nefrologie wordt gevraagd om mee te werken aan dit onderzoek.

Bij de patiënten zal een aantal maal bloed worden afgenomen en een aantal maal Pulse wave velocity gemeten worden. Ook wordt deze patiënten gevraagd een aantal maal 24 uren urine te sparen.

Metingen:

Het onderzoek duurt twaalf weken waarbij de patiënten acht weken behandeld worden met de fosfaatbinder. De twee weken voor starten van de behandeling en de twee weken wash-out periode dienen als controle van de behandeling omdat dit onderzoek geen placebo arm heeft.

-Bloedafname en urine onderzoek:

Twee weken en direct voor de start met fosfaatbinders en direct na de 8 weken behandeling met Sevelamer (Renvela) en twee weken na het stoppen hiervan.

-Bepalingen serum:

kreatinine, ureum, kalium, fosfaat, PTH, calcium, c-terminale FGF23, 25-hydroxy vitamine D, 1,25-dihydroxy vitamine D, PTH

-Bepalingen in 24 uren urine:

fosfaat, calcium, kreatinineklaring, ureum, totaal eiwit/ micro-albumine

-Eén röntgenfoto (laterale buikoverzicht) in de periode voor aanvang behandeling. Dit ter evaluatie van eventuele calcificatie van de aorta.

De dosering van de fosfaatbinder die patiënten krijgen is in eerste instantie via een standaard dosering (2maal per dag). Het serum fosfaat bij patiënten met stadium 3 chronische nierinsufficiëntie is in de regel normaal of licht verhoogd.

Na één week behandeling zal het serum fosfaat nog eens gemeten worden. Afhankelijk hiervan zal de dosering van de fosfaatbinder Sevelamer aangepast worden. Het streven is om het serum fosfaat niet lager te laten dalen dan de ondergrens van normaal.

PWV (Pulse wave velocity):

Vier metingen in totaal. Twee metingen in de twee weken voor start met de behandeling met fosfaatbinders en twee metingen direct aansluitend aan de 4 weken behandeling. Deze meting zal per keer een half uur tot een uur tijd in beslag nemen. Omdat dit onderzoek geen controle groep heeft dienen de 2 weken voor de behandeling en de twee weken wash-out periode als controle van de gevonden waarden.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek zal drie maanden duren.

In deze drie maanden zal er 5 keer 2 buisjes (van 6 ml) bloed afgenomen worden en de patiënten wordt gevraagd om 4 keer 24-uren urine te sparen.

Verder moeten de patiënten 8 weken twee maal daags een medicijn te gebruiken

(poeder voor suspensie) met de naam Renvela. Fosfaatbinders kunnen vaak maag-darm klachten geven zoals misselijkheid, braken, pijn in de bovenbuik of obstipatie. Verder soms dyspepsie, flatulentie of diarree. Zeer zelden (< 0,01%) zijn darmobstructie, ileus en subileus waargenomen. Daarnaast zal er vier maal een *Pulse Wave Velocity* gemeten worden. Dit is een soort bloeddrukmeting op verschillende plaatsen in het lichaam. Dit onderzoek is pijnloos en neemt per keer een half uur tot één uur tijd in beslag. De conventionele röntgenfoto (laterale buikoverzicht) geeft een stralingsbelasting. Overigens is deze stralingsbelasting zeer licht. In vergelijking; de jaarlijkse blootstelling aan natuurlijke bronnen ligt tussen de 2 en 5 mSv. De kans op sterfte aan kanker door straling wordt geschat op 0,1 (tien procent) per sievert (GR91). Deze waarde geldt voor een hoge stralingsdosis die in korte tijd wordt ontvangen en voor een bevolking met een doorsnee leeftijdsverdeling. Voor een lage dosis of een laag dosistempo wordt een overschattingsfactor (1,5 à 2,5) toegepast. Daar- mee wordt een sterfterisicogetal tussen 0,04 en 0,07 per sievert verkregen (dat is 0,00004 tot 0,00007 per milliSievert). Voor jongeren is dit getal groter dan gemiddeld, voor personen van middelbare leeftijd kleiner.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelenlaan 1117
1081 HV Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelenlaan 1117
1081 HV Amsterdam
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. patiënten met GFR 30-60 ml/min/1,73 m²
2. patiënten met serumfosfaat <1,49 mmol/L and >0,90 mmol/L
3. leeftijd boven 18 jaar
4. (schriftelijke) toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. allergie of intolerantie voor sevelamer- bevattende medicatie
2. patiënten met hartfalen
3. reeds gebruik van fosfaatbinders
4. patiënten aan sondevoeding of bekend met malabsorptiesyndroom
5. snelle achteruitgang van nierfunctie
6. zwangerschap
7. patiënt die niertransplantatie heeft ondergaan

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-01-2010
Aantal proefpersonen: 20
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-04-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 23-03-2011
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: 25966
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-016787-36-NL
CCMO	NL31055.029.09
OMON	NL-OMON25966