

## **Synopse des Studienprotokolls**

### **Ziel**

Ziel dieser weltweiten Studie ist es zu prüfen, ob die Behandlung mit einer Standard-Dialysat-Natriumkonzentration von 137 mmol/l verglichen mit 140 mmol/l, die kardiovaskuläre Ereignisrate bei erwachsenen Hämodialysepatienten senkt.

### **Studiendesign**

Diese pragmatische, cluster-randomisierte Open-Label-Studie (Phase IV) untersucht die relative Wirksamkeit von zwei verschiedenen Standard-Dialysat-Natrium-Konzentrationen unter realen Bedingungen. Randomisiert werden ganze Dialysezentren und ausgewertet werden relevante Ereignisse der einzelnen Patienten, die in diesen Zentren dialysieren.

Zu Beginn wird die Mehrzahl an Patienten vereinfacht über ein Video und eine App aufgeklärt und dann ein Zentrumsspezifisches Register vor Ort aufgebaut.

Dieses Studiendesign erlaubt die Beurteilung eines Zentrumsweiten Dialysat-Natrium-Standards. Dazu gehören auch vulnerablere Patienten mit mehr Komorbiditäten, die normalerweise nicht an randomisierten Studien teilnehmen.

### **Ein- und Ausschlusskriterien für Zentren**

Einschlusskriterien:

- Behandlung von mind. 10 erwachsenen, chronischen Hämodialysepatienten
- Dialyseabbruchrate  $\leq 15\%$  aus sozialen Gründen
- Anwendung einer Standard-Dialysat-Natriumkonzentration:  
d.h.  $\geq 90\%$  der Dialysesitzungen werden mit der Standard-Dialysat-Natriumkonzentration durchgeführt.
- Das Zentrum ist damit einverstanden sowohl zu der niedrigeren, als auch zu der höheren Dialysat-Natriumkonzentration randomisiert zu werden.
- Eigenständiges Zentrum (Patienten rotieren nicht regelmäßig zu anderen Zentren. Ad hoc Visiten in einem anderen Zentrum sind kein Ausschlusskriterium.)
- Das Zentrum ist kein Heimdialysetrainingszentrum. (Zentren, die sowohl eigene als auch Patienten aus Satellitenzentren und Heimdialysepatienten behandeln, können teilnehmen. Die Studie wird nur bei den Zentrumsdialysepatienten durchgeführt werden.)

Ausschlusskriterien

Das Zentrum ist nicht in der Lage die Datenerhebung durchzuführen.

## Methoden

Zentrumsweite Randomisierung auf eine Standard-Dialysat-Natrium-Konzentration von 137 mmol/l oder 140 mmol/l. „Standard“ ist definiert als die Verwendung der festgelegten Dialysat-Natriumkonzentration bei mindestens 90 % der erfolgten Dialysebehandlungen eines Zentrums. Alle anderen Behandlungen werden nach lokalen Standards des Zentrums durchgeführt.

## Endpunkte

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt ist ein Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (Hospitalisierung wegen Herzinfarkt und Schlaganfall,) und Tod jeglicher Ursache.

Sekundäre Endpunkte: schwere kardiovaskuläre Ereignisse (oben definiert), Todesfälle und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes

## Randomisierung

Die Einheit der Randomisierung in dieser cluster-randomisierten Studie ist das Dialysezentrum. Um das Ungleichgewicht zu minimieren, erfolgt die Randomisierung blockweise mit zufällig ausgewählten Blockgrößen und eine Stratifizierung nach Region und Zentrumsgröße ( $\leq 48$  Teilnehmer). Regionen bestehen aus allen teilnehmenden Zentren innerhalb eines Landes oder einer Gruppe von Ländern und bestehen aus mindestens 14 Zentren. Länder oder Gebiete mit weniger als 14 Zentren werden zu einer Region zusammengefasst.

## Dauer

Die Studie wird beendet, wenn 26.910 Ereignisse aufgetreten sind. Das globale Steering Committee wird das Studienende den Zentren mitteilen. Alle Zentren werden die Studie zur gleichen Zeit beenden. Es wird erwartet, dass die Gesamtstudiendauer 5 bis 6 Jahre betragen wird.

## Datenerfassung

In Deutschland wird derzeit REDCap als elektronisches Datenbanksystem verwendet. Pro Patient erfolgt eine minimale Erfassung von Datenpunkten zur robusten Bewertung der Fragestellung.

### Datenpunkte

A)

- Demografische Informationen und limitierte Angaben zur Krankengeschichte für die prävalenten Patienten des Zentrums zu Beginn des Interventionszeitraums:
- Grund der terminalen Nierenerkrankung, Dauer der Dialysetherapie, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Herzinfarkt, Schlaganfall, und Herzinsuffizienz

- Prädialytische Natriumkonzentration in Serum und Dialysat
- Dialyseprotokoll bei Aufnahme und Laborparameter

## B)

- Jährliche Bestimmung der prädialytischen Natriumkonzentration in Serum und Dialysat
- Dialyseprotokoll bei Aufnahme und Laborparameter

## C)

Kontinuierlich während des Interventionszeitraums:

- Informationen über inzidente Patienten wie unter A genannt.
- Endpunktereignisse mit Datum und Art des Ereignisses. Ein Scan eines anonymisierten Quelldokumentes wird benötigt.
- Permanenter Abbruch, mit Datum und Grund des Studienabbruchs (Tod, Transplantation, Wechsel zur Peritonealdialyse, Wechsel in anderes Dialysezentrum).

## Statistische Analyse

Intention-to-treat Analyse nach Clustern. Patienten, die das Zentrum wechseln, werden separat beobachtet. Die Analyse wird ein Frailty-Modell verwenden, das die Clusterbildung nach Studienort berücksichtigt und eine time-to-event Analyse mit Zensierung ermöglicht. Möglichst alle Dialysepatienten ( $\geq 90\%$ ) eines teilnehmenden Zentrums werden primär für die Studie analysiert.

Die RESOLVE Studie wird 90% Power haben ( $\alpha = 0.05$ ), um eine 10 % ige Reduktion des primären Endpunktes bei 414 Zentren festzustellen. Unter Berücksichtigung der Cluster-Randomisierung werden insgesamt 26.909 Ereignisse während der gesamten Studie benötigt.