

Het effect van ijzertabletten op de productie van mogelijk schadelijke stoffen door darmbacteriën

Gepubliceerd: 19-02-2015 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Dit onderzoek bestudeert het effect van orale ijzertoediening op de concentratie van uremische toxines in het plasma, afkomstig uit de dikke darm, in predialyse patiënten met CKD en ijzertekort. De belangrijkste onderzoeksvragen om te beantwoorden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ijzer- en sporenelementenmetabolismestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41855

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van oraal ijzer op uremische toxine productie in de darm bij CKD

Aandoening

- Ijzer- en sporenelementenmetabolismestoornissen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Ijzertekort bij nierziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Laboratoriumgeneeskunde

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, subsidieaanvragen lopende bij Nutricia Research Foundation en JANIVO stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch nierfalen, Darmmicrobioom, Ijzersupplementatie, Uremische Toxines

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Concentratie van 13 uremische toxines: hippuraat, de indolen (indoxylsulfaat, indoxylglucuronide en indole-3-azijnzuur, tryptofaan metabolieten (kynurenine, kynureninezuur en quinolinezuur), fenolen (fenylazijnzuur, fenylsulfaat, fenylglucuronide, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionzuur (CMPF), p-cresylsulfaat and p-cresylglucuronide), voor, tijdens en na de behandeling met ijzer.

Secundaire uitkomstmaten

- Concentratie van 13 uremische toxines (zie hierboven) in de faeces, voor, tijdens en na de behandeling met ijzer.
- Samenstelling van de darmmicrobiota, voor, tijdens en na de behandeling met ijzer.
- Proteolytische activiteit van de darmmicrobiota met ammonia als marker, voor, tijdens en na de behandeling met ijzer.
- Plasma ammonia concentratie , voor, tijdens en na de behandeling met ijzer.
- Ijzergehalte van de faeces (voor correlatie met de microbiota), voor, tijdens en na de behandeling met ijzer.
- Andere plasmaparameters: Hb (hemoglobine), MCV (Mean Corpuscular Volume), Fe, TIBC (Total iron binding capacity), ferritine, CRP (C-reactive protein), kreatinine (schatting GFR).

o De transferrineverzadiging zal berekend worden op basis van TIBC en Fe.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronisch nierfalen (CKD) in de verschillende stadia heeft een geschatte prevalentie van 8-16% wereldwijd, wat het tot een wereldwijd gezondheidsprobleem maakt. Patiënten met CKD en verlies van nierfunctie hebben een verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit. De risico's van CKD worden toegeschreven aan *uremie*, een verhoogde concentratie van uremische toxines in het plasma, als het gevolg van een verminderde nierfunctie. Recent werd duidelijk dat er een colo-renale as bestaat, die uremie associeert met een veranderde darmmicrobiotasamenstelling en metabolisme. Hieronder vallen een afname van gezonde groepen darmbacteriën, een toename van mogelijk pathogene groepen darmbacteriën en een toename in de productie van uremische toxines. Eiwitafbraak door de darmmicrobiota is een belangrijke bron van deze uremische toxines.

Er is een hoge prevalentie van bloedarmoede bij patiënten met CKD, dit als gevolg van chronische ontsteking. Om bloedarmoede te herstellen worden patiënten meestal behandeld met ijzer, oraal of parenteraal. Onze eerdere experimenten in een in vitro model van de humane dikke darm hebben laten zien dat het toevoegen van ijzer aan een humane darmmicrobiota ervoor zorgde dat de samenstelling veranderde en dat de eiwitafbraak toenam. Dit resulteerde in een relatief toxisch metabooloom. Daarnaast hebben we recent onderzocht wat het effect is van eiwitinname op de plasma uremische toxine concentraties in gezonde vrijwilligers. Deze vrijwilligers werden gerandomiseerd voor een voeding met hoog-eiwitname of voor een voeding met laag-eiwitname, gedurende 2 weken. In de groep met een hoge eiwitname vonden we een significante toename in de plasmaconcentratie van indoxylsulfaat en een significante toename van indoxylsulfaat, indoxylglucuronide, kynureninezuur, quinolinezuur en p-cresylsulfaat in de urine. Dit is vergelijkbaar met de resultaten van een studie bij muizen. Tezamen roept dit de vraag op of de toediening van oraal ijzer aan patiënten met CKD bijdraagt aan de eiwitafbraak door de darmmicrobiota en of dit leidt tot een verhoogde productie van uremische toxines. Alhoewel het nog niet helemaal duidelijk is of uremische toxines betrokken zijn bij de processen die leiden tot progressie van de ziekte, is wel aangetoond dat p-cresol en indolderivaten (de meest bestudeerde uremische toxines) geassocieerd zijn met mortaliteit, hart- en vaatziekten en progressie van CKD.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek bestudeert het effect van orale ijzertoeediening op de

concentratie van uremische toxines in het plasma, afkomstig uit de dikke darm, in predialyse patiënten met CKD en ijzertekort. De belangrijkste onderzoeksvragen om te beantwoorden zijn:

1. Zorgt orale ijzertoediening bij predialyse CKD patiënten ervoor dat de concentratie uremische toxines in het plasma toeneemt?
2. Stimuleert orale ijzertoediening de eiwitafbraak door de darmmicrobiota in predialyse CKD patiënten?
3. Wat is het effect van orale ijzertoediening op de samenstelling van de darmmicrobiota in predialyse CKD patiënten?
4. Herstelt de darmmicrobiota na de interventie met ijzer zich naar de situatie voor interventie?

Onderzoeksopzet

Longitudinale studie

Inschatting van belasting en risico

Wat betreft de behandeling met ferrofumaraat zijn er geen extra risico's verbonden aan het deelnemen aan deze studie. Het is namelijk een standaard therapie voor ijzerdeficiënte predialyse CKD patiënten, die ze ook krijgen wanneer ze niet deelnemen aan de studie. Om compleet te zijn noemen we hier de bijwerkingen zoals beschreven in het Farmacotherapeutisch kompas (online; 6-11-2014);

Vaak (1-10%): lichte obstipatie. Soms (0,1-1%): diarree. Zelden (0,01-0,1%): allergische huidreacties (zoals huiduitslag, urticaria, jeuk, erytheem, fotosensibilisatie). Verder zijn gemeld: misselijkheid, maagpijn, braken, anorexie, zwartkleuring van de feces.

Deelname aan deze studie vraagt het afnemen van 8 extra bloedmonsters (3-6 ml) over een periode van 4 maanden. Het betreft daarnaast de verzameling (en kortdurende opslag) van ontlasting op 9 tijdspunten en het bijhouden van een eenvoudig voedingsdagboekje op diezelfde tijdspunten. Er worden alleen patiënten uit de regio van Nijmegen geïnccludeerd, het is daarom mogelijk om de patiënten thuis te bezoeken om bloed af te nemen en verzamelde ontlasting op te komen halen. Dit beperkt het aantal keren dat de patiënt naar het ziekenhuis moet komen. Het risico en de belasting voor de patiënt kan daarom als minimaal worden gezien. Predialyse CKD patiënten met ijzertekort is de meest relevante groep om dit onderzoek bij uit voeren, omdat zij het meest gevoelig zijn voor een toename in uremische toxine concentraties, die niet efficiënt kunnen worden verlaagd door de nieren.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein-Zuid 22
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein-Zuid 22
Nijmegen 6525GA
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. Leeftijd: 18-80 jaar
2. CKD stadium III-IV (GFR van 15-60 ml/min/ 1.73m²)
3. Ijzerdeficiënt en een indicatie voor behandeling met ferrofumaraat. Dat is: Hb <7 mmol/l, TSAT (transferrinesaturatie) <20% en ferritine <200 µg/l, in de aanwezigheid van een CRP < 10 mg/l.
4. Woonachtig in de regio Nijmegen (binnen een straal van 20 km om het Radboudumc)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die al onder behandeling zijn met ijzer (oraal of parenteraal), of gestopt zijn met ijzerbehandeling ≤ 4 weken voor de start van de studie.
2. Patiënten die OTC ijzersupplementen of ijzerverrijkte producten gebruiken
3. Obstipatie (minder dan 3x per week ontlasting)
4. Behandeling met antibiotica ≤ 4 weken voor de start van de studie. Als behandeling met antibiotica nodig is gedurende de studie dan wordt de patiënt ook geëxcludeerd.
5. Start van behandeling met Sevelamer gedurende de studie (patiënten die al behandeld worden met Sevelamer en die voortgezet wordt hoeven niet te worden geëxcludeerd)
6. $Hb < 4.5$

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-11-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CCMO	NL51531.091.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 17-06-2016

Totaal aantal deelnemers: 6