

Het effect van het corrigeren van metabole acidose bij chronische nierinsufficiëntie op de activiteit van het intrarenale RAS.

Gepubliceerd: 30-07-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel:- Bestuderen of natriumbicarbonaat behandeling bij patiënten met metabole acidose als gevolg van chronische nierinsufficiëntie activiteit van het intrarenale renine-angiotensine-systeem doet afnemen (zonder het systemische renine-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45074

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIC studie

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

chronische nierinsufficiëntie. chronische nierziekte.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Netherlands Foundation for Cardiovascular excellence

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bicarbonaat, chronische nierinsufficiëntie, metabole acidose, Renine-Angiotensine-Systeem (RAS)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaat is de verandering in urine renine waarden, aangezien urine renine verondersteld wordt een maat te zijn voor activiteit van het intrarenale renine-angiotensine-systeem).

Secundaire uitkomstmaten

- bloedgas analyse (inclusiecriterium)
- plasma en urine albumine waarden (voor het mogelijk maken van correctie voor de glomerulaire filtratie)
- urine creatinine (voor correctie ivm urinporties i.p.v. 24-uurs urine)
- plasma creatinine (GFR schatting voor bepalen stadium van de chronische nierinsufficiëntie)
- plasma componenten van het renine-angiotensine-systeem (om activiteit van het systemische RAS te vergelijken voor- en tijdens bicarbonaat behandeling)
- urine angiotensinogeen en aldosteron (belangrijke componenten van het RAAS zijn en in het verleden werd gedacht dat zij activiteit van het intrarenale RAS weergaven)
- urine en plasma elektrolyten (natrium, kalium, chloor) geven met ureum, ammoniak en gemeten osmolaliteit een inschatting van het urine bicarbonaat
- Nierschade markers in urine (Endotheline-1, N-acetyl-*D-glucosaminidase (NAG) and Transforming Growth Factor-* (TGF- *) worden gemeten om te zien of er

significante verandering optreedt in belangrijke processen leidend tot verdere schade aan de nier.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In chronische nierinsufficiëntie gaat achteruitgang van glomerulaire filtratie gepaard met een verminderde capaciteit tot het uitscheiden van waterstof ionen. Dit leidt in progressieve mate tot metabole acidose (wat wordt gedefinieerd als een arteriele pH < 7.35 en een serum bicarbonaat <22 mmol/L). Metabole acidose an sich leidt tot verdere achteruitgang van nierinsufficiëntie. In wetenschappelijk literatuur is veelvuldig beschreven dat het intrarenale renine-angiotensine-systeem gestimuleerd is tijdens metabole acidose, maar zijn specifieke rol in de renale respons op zuur-base veranderingen is niet bekend. Het corrigeren van metabole acidose, door toediening van bicarbonaat, is een gebruikelijke interventie bij patiënten met metabole acidose als gevolg van een chronische nierziekte. Het is algemeen bekend dat dit de progressie van chronische nierinsufficiëntie afremt. Het is echter onbekend wat het effect van deze therapie is op het intrarenale renine-angiotensine-systeem. Aangezien acidose geen effect heeft op plasma renine en aangezien bicarbonaat toediening geen effect heeft op de bloeddruk, lijkt het alsof het systemische renine-angiotensine-systeem ongemoeid is. Onze hypothese is dat behandeling met bicarbonaat de activiteit van het intrarenale renine-angiotensine-systeem doet afnemen, zonder invloed te hebben op het systemische renine-angiotensine-systeem.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

- Bestuderen of natriumbicarbonaat behandeling bij patiënten met metabole acidose als gevolg van chronische nierinsufficiëntie activiteit van het intrarenale renine-angiotensine-systeem doet afnemen (zonder het systemische renine-angiotensine-systeem te beïnvloeden)?

Secundaire doelen:

- Bestuderen of natriumbicarbonaat behandeling bij patiënten met metabole acidose als gevolg van chronische nierinsufficiëntie nierschade-markers beïnvloedt.
- Bestuderen of er een verschil in verandering van componenten van het renine-angiotensine-systeem is als reactie op natriumbicarbonaat behandeling bij patiënten met metabole acidose als gevolg van chronische nierinsufficiëntie

met en zonder angiotensine-receptor-blokkers.

Onderzoeksopzet

Dit is een parallelle studie met 3 armen. Patienten worden gerandomiseerd tussen 3 regimes. Natriumbicarbonaat is een van die regimes. Dit is een heel gebruikelijke therapie bij deze patiënten en wordt aanbevolen in alle internationale richtlijnen. Het tweede regime is natriumchloride, dit wordt ingezet om correctie voor effecten van natrium an sich mogelijk te maken (aangezien natrium ook onderdeel van natriumbicarbonaat is)., bijvoorbeeld vochtretentie en bijkomende veranderingen in tubulair electrolyt- en waterstof transport. Om te kunnen corrigeren voor de individuele achteruitgang van de nierfunctie door de tijd heen wordt een derde regime toegevoegd, waarin de patient noch natriumbicarbonaat noch natriumchloride krijgt. De totale duur van de interventie is 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

natriumbicarbonaat 1000mg 3dd, gedurende 2 weken natriumchloride 1000mg 2dd gedurende 2 weken

Inschatting van belasting en risico

We hebben in totaal per patiënt 3 bloedmonsters en 3 urinemonsters nodig. Tenminste 1 urine- en 1 bloedmonster kan worden afgenomen bij een regulier polikliniek bezoek, tegelijk met reguliere bloedafname. Het zal zo zijn dat er voor de andere bloed- en urinemonsters extra ziekenhuisbezoeken (met extra bloedafname) nodig is. Venapunctie is kortdurend pijnlijk en geeft een klein risico op het ontstaan van een hematoom en een miniem klein risico op tromboflebitis op de punctieplaats.

Wij denken niet dat het onthouden van patienten van bicarbonaat voor maximaal 8 weken (gedurende de natriumchloride periode en gedurende de time-control periode) de nierfunctie merkbaar zal beïnvloeden. Gunstige invloeden van natriumbicarbonaat zijn aangetoond in studies die 2 tot 5 jaar duurden. Normaal is het punt dat er met bicarbonaat gestart wordt sterk afhankelijk van de frequentie van bloedprikken en timing van polikliniek bezoek.

Een hoge inname van natriumchloride in het dieet wordt algemeen aangenomen geassocieerd te zijn met een hoge bloeddruk en het vasthouden van vocht. Patienten met chronische nierinsufficiëntie wordt een zout-arm dieet aangeraden. Toch kon er, in een vijf jaar durende randomized controlled trial (waarin patiënten met CKD natriumbicarbonaat, natriumchloride of placebo kregen) geen statistisch verschil in veranderingen van plasma creatinine, eGFR achteruitgang of bloeddruk worden aangetoond. In knaagdieren is er wel een gunstig effect van lage zoutinname op nierschade aangetoond. Concluderend lijkt

het onwaarschijnlijk dat het innemen van extra natriumchloride gedurende 2 weken duidelijk achteruitgang van de nierfunctie of overvulling tot gevolg zal hebben

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50
Rotterdam 3015GE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50
Rotterdam 3015GE
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)

- volwassen man/vrouw (ouder dan 18 jaar)
- chronische nierinsufficiëntie, stadium 4, m.a.w. eGFR (MDRD) 15-30 ml/min

- plasma bicarbonaat concentratie onder de 24 en boven de 15 mmol/L, het laatste omdat het onder de 15 aan te raden is het starten van natriumbicarbonaat therapie niet uit te stellen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- een plasma bicarbonaat groter dan 24mmol/L of kleiner dan 15 mmol/L
- natriumbicarbonaat gebruik in de 6 maanden voor de studie
- een niertransplantaat in situ
- hartfalen
- levercirrose
- bloeddruk >140/90 ondanks het gebruik van 3 verschillende antihypertensiva
- een voorgeschiedenis van medicatieontrouw
- gebruik van calcineurine remmers (deze immunosuppressieve middelen kunnen metabole acidose induceren en beïnvloeden electrolyten en zuur-base balans)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-04-2014
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	natriumbicarbonaat
Generieke naam:	natriumbicarbonaat
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	natriumchloride
Generieke naam:	natriumchloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
EudraCT	EUCTR2013-002037-38-NL
CCMO	NL44415.078.13