

Het effect van suppletie van creatine tijdens hemodialyse bij chronische hemodialyse patiënten; een pilot onderzoek

Gepubliceerd: 27-09-2022 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Het primaire doel van deze pilot studie is het onderzoeken van de haalbaarheid van langdurige toediening van creatine tijdens hemodialyse. Het secundaire doel van deze pilot studie is het onderzoeken van de veiligheid van langdurige toediening van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51287

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Creatinesuppletie bij dialyse

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

nierfalen; Hemodialyse

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Firma Crearene AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Creatine, Hemodialyse, Kwaliteit van leven, Spierfunctie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten van deze pilot studie zijn de plasma creatine concentratie en creatine concentratie in de erythrocyten van het perifere bloed, zowel voor als na de hemodialyse behandeling samples. De creatine concentratie van de erythrocyten wordt gebruikt als een niet-invasieve maat voor de opname van creatine in de weefsels.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn handknijpkracht als maat voor spierkracht, de gecombineerde interdialytische uitscheiding van creatinine in de urine en de intradialytische excretie van creatinine in het dialysaat als maat voor spiermassa en de bio-impedantie analyse als maat voor de lichaamssamenstelling en voedingstoestand.

Aanvullende studie parameters zijn N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) als cardiale functie marker, high-sensitivity troponin T (hs-TNT) als cardiale ischemie marker, C-reactieve proteïne als inflammatie marker, de zelf-gerapporteerde physical health met de EQ-6D, SF36, en dialysis symptom index (DSI), vermoeidheid met de Checklist individual strength (CIS) en cognitieve functie met de CFQ.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dialyse is weliswaar een levensreddende behandeling maar helaas is de kwaliteit van leven (KvL) van dialysepatiënten slecht en is de mortaliteit vele malen hoger vergeleken met leeftijd- en geslachtsgenoten in de algehele bevolking. Hoewel er enkele potentieel modificeerbare (bijvoorbeeld predialyse zorg en voedingstoestand) en niet modificeerbare risico factoren (bijvoorbeeld leeftijd en genetica) zijn geïdentificeerd voor de verhoogde mortaliteit en slechte KvL bij patiënten met dialyse-afhankelijke patiënten met chronisch nierfalen, is er dringend behoefte aan de identificatie van nieuwe - potentieel modificeerbare - risicofactoren. Wij hebben de hypothese dat creatine deficiëntie een dergelijke modificeerbare risico factor is, en een belangrijke rol speelt bij meerdere oorzaken van de afgenomen KvL van hemodialyse patiënten zoals eiwit ondervoeding, sarcopenie, vermoeidheid, spierzwakte, depressie, cognitieve beperking en toegenomen gevoeligheid voor en een hoger risico op een gecompliceerd beloop van infectieziekten. Wij stellen dat het aanvullen van creatine vooral van belang is voor patiënten met dialyse-afhankelijke chronische nierschade omdat (1) de endogene synthese van creatine ernstig afgenomen is bij deze patiënten door de vrijwel volledige afwezigheid van de nierfunctie en dus de vrijwel volledige afwezigheid van de eerste enzymatische stap die nodig is voor de endogene productie van creatine vanuit de aminozuren arginine en glycine (2) het ongehinderde verlies van creatine vanuit het bloed naar de dialysevloeistof tijdens de hemodialyse behandeling en (3) inadequate inname van creatine door adviezen voor een dieet dat de nadruk legt op plantaardige eiwitten. Al deze factoren komen bovenop de normaal aanwezige continue niet-enzymatische conversie van ongeveer 1.6-1.7% van de endogene creatine pool richting creatinine, waardoor een continue aanvulling van creatine nodig is door de combinatie van endogene synthese en inname met de voeding om zo een 'steady-state' van creatine te handhaven. Dit is een nieuw concept aangezien tot recent niet werd herkend dat nierfunctie een belangrijke rol speelt bij de endogene creatine producties waardoor de capaciteit van patiënten met dialyse-afhankelijke chronische schade om hun creatine homeostase te handhaven tekort schiet door de conversie van creatine naar creatinine en, additioneel, ongehinderd verlies van creatine naar de dialysevloeistof. Patiënten met dialyse-afhankelijke chronische nierschade kunnen voordeel hebben van aanvulling van creatine door hun endogene creatine pool op peil te houden, waardoor de lichaamsfuncties die afhankelijk zijn van de beschikbaarheid van creatine, zoals de normale spierfunctie, de hartfunctie, de functie van het immuunsysteem en de hersenfunctie. Gebaseerd op deze nieuwe en recente bevindingen, hypotheseren wij dat de toediening van creatine tijdens hemodialyse kan helpen bij het op peil houden van de creatine homeostase bij dialyse-afhankelijke patiënten en, als gevolg daarvan de spierfunctie, de voedingsstatus, de neurocognitieve status, vermoeidheid en de KvL verbetert.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze pilot studie is het onderzoeken van de haalbaarheid van langdurige toediening van creatine tijdens hemodialyse.

Het secundaire doel van deze pilot studie is het onderzoeken van de veiligheid van langdurige toediening van creatine tijdens hemodialyse en het vaststellen van de optimale dosis om de - deficiënte - creatine pool aan te vullen.

Daarvoor zullen we de creatine concentratie in de dialysevloeistof stapsgewijs ophogen (van 0.5 mM tot een maximum van 2mM), waarbij de concentratie van 2 mM overeenkomt met de concentratie die bereikt kan worden na een orale bolus van creatine).

Het derde doel is het verkrijgen van pilot gegevens m.b.t. het effect van toediening van creatine tijdens hemodialyse op de spiermassa en -functie, voedingsstatus, neurocognitieve status, vermoeidheid en KvL om zo een power analyse te kunnen verrichten als basis voor een grotere interventie studie.

Onderzoeksopzet

Block-gerandomiseerde dubbel-blinde placebo-gecontroleerde pilot studie bij 16 hemodialyse patiënten (die worden onderverdeeld in 4 groepen (0,5 mM, 1,0 mM, 1,5 mM, 2,0 mM) waarbij elke groep bestaat uit drie patiënten waarbij creatine aan de dialysevloeistof wordt toegediend en 1 patiënt waarbij placebo wordt toegediend). De totale duur van het onderzoek is 8 weken waarvan 6 weken actieve behandeling en 2 weken 'wash-out'.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Creatine wordt toegevoegd aan de dialysevloeistof en zal dus continu tijdens de gehele hemodialyse behandeling worden toegediend. We zullen het effect onderzoeken van 4 oplopende concentraties van creatine (3 van de 4 patiënten per blok) of placebo (1 van de 4 patiënten per blok) bij 4 groepen van 4 patiënten: 0,5 mM, 1,0 mM, 1,5 mM, en 2,0 mM creatine. De patiënten worden behandeld met creatine aanvulling of met placebo (steriel water met dezelfde samenstelling als het dialysaat) tijdens elke hemodialyse behandeling gedurende een periode van in totaal 6 weken. Creatine-monohydrate, Creapure® "Pharma Quality" (geen GMP), geproduceerd door AlzChem Trostberg, Duitsland zal worden gebruikt voor het vervaardigen van een 50 mmol/L stock oplossing. Deze stock oplossing zal door ACE Pharmaceutical in Zeewolde gemaakt worden. Deze oplossing zal worden toegevoegd aan de dialysevloeistof zodat dialysaat concentraties van 0,5 mM, 1,0 mM, 1,5 mM, en 2,0 mM creatine bereikt worden.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met dialyse-afhankelijke chronische nierschade hebben chronisch last van meerdere ernstige en op dit moment onoplosbare gezondheidsproblemen die

samen de KvL ernstig beperken. Patiënten met dialyse-afhankelijke chronische nierschade zijn niet in staat tot endogene creatine synthese en worden bovendien tijdens elke hemodialyse behandeling blootgesteld aan ongehinderd verlies van creatine van het bloed naar de dialysevloeistof. De creatine deficiëntie, die hiervan het gevolg is, kan mogelijk een belangrijk deel van de tot dusver onopgeloste gezondheidsproblemen en klachten van hemodialyse patiënten verklaren. De preventie van het ongehinderde verlies van creatine naar de dialyse vloeistof kan dus van groot voordeel zijn voor deze patiënten, terwijl de belasting en risico's van deelname aan dit onderzoek verwaarloosbaar zijn. De belasting t.a.v. deelname aan dit onderzoek is laag omdat de behandeling tijdens de regulier hemodialyse behandeling. De toevoeging van creatine aan de dialysevloeistof gaat niet gepaard met een langere duur van de behandeling. Alleen tijdens in totaal 4 onderzoekshemodialyses wordt de patiënt verzocht om 45 minuten voor de start van de dialyse behandeling aanwezig te zijn en nadien 15 minuten langer te blijven voor het verrichten van testen en het afnemen van vragenlijsten. De bloedafnames voor dit onderzoek geven geen extra belasting omdat het bloed wordt afgenomen uit de dialyselijn. Het risico van deelname aan dit onderzoek is eveneens verwaarloosbaar omdat creatine een natuurlijke stof is die nodig is voor het normale metabolisme en wordt toegevoegd aan de dialysevloeistof net als andere componenten van de dialysevloeistof zoals natrium, kalium, magnesium, calcium als natuurlijke stoffen die nodig zijn voor ons normale metabolisme. Voor creatine is het doel van de toevoeging aan de dialysevloeistof het tegengaan van het ongehinderde verlies naar de dialyse vloeistof.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd ≥ 18 jaar.
- Hemodialyse behandeling in het Universitair Medisch Centrum Groningen of Dialyse Centrum Groningen.
- Hemodialyse behandeling ten minste 2 maanden.
- Conventionele hemodialyse, drie maal per week met 3 tot 5 uur per hemodialyse behandeling.
- Hemoglobine bij de vorige routinematige controle hoger dan of gelijk aan 6.5 mmol/l;
- Getekende informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap.
- Aanwezigheid van klinische tekenen van infectie.
- Bevestigde diagnose van maligniteit.
- Onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal.
- Onvoldoende mogelijkheid om vragenlijsten in te vullen.
- Short life expectancy.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-08-2023
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL79248.042.22