

# 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-...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Nefropathieën         |
| <b>Onderzoekstype</b>       | 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 (inclusie criterium)
- 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<br>Datum: | 06-04-2016                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>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         |