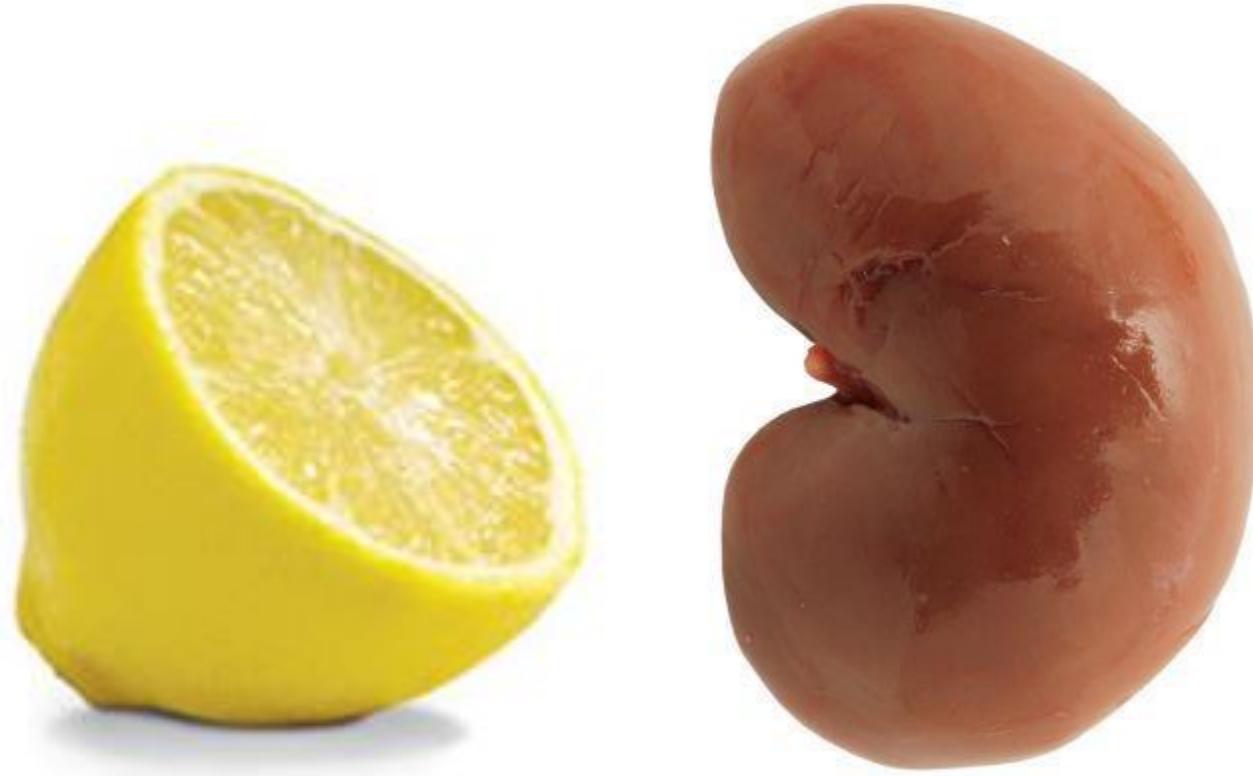
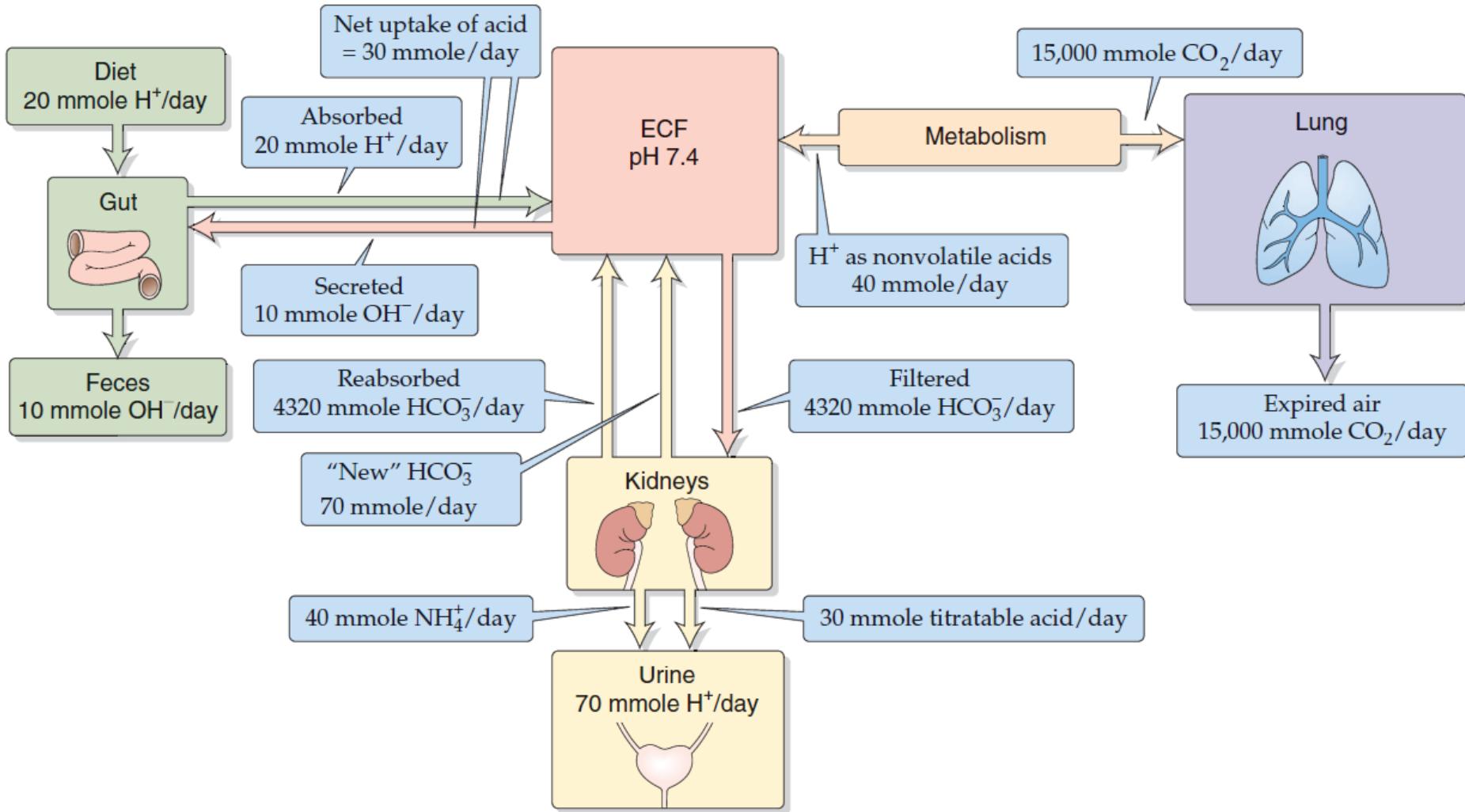


Metabole acidose en CKD



**Bob Zietse
14 december 2018**

ACID-BASE BALANCE



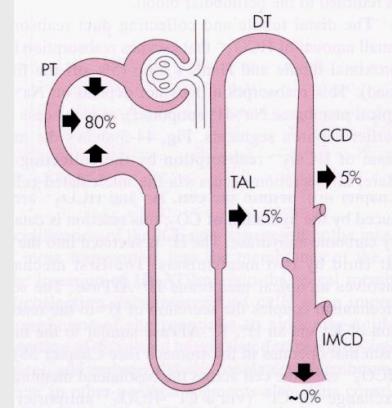
The kidney likes a challenge

1. Reabsorption of filtered bicarbonate

Amount: $24 \text{ (mmol/l)} \times 180 \text{ (l/day)} = 4320 \text{ mmol/day} (\sim 98\%)$

Where?

- PT : 80%
- TAL: 15%
- DT + CCD: 5%



2. Excretion of daily acid load in the urine

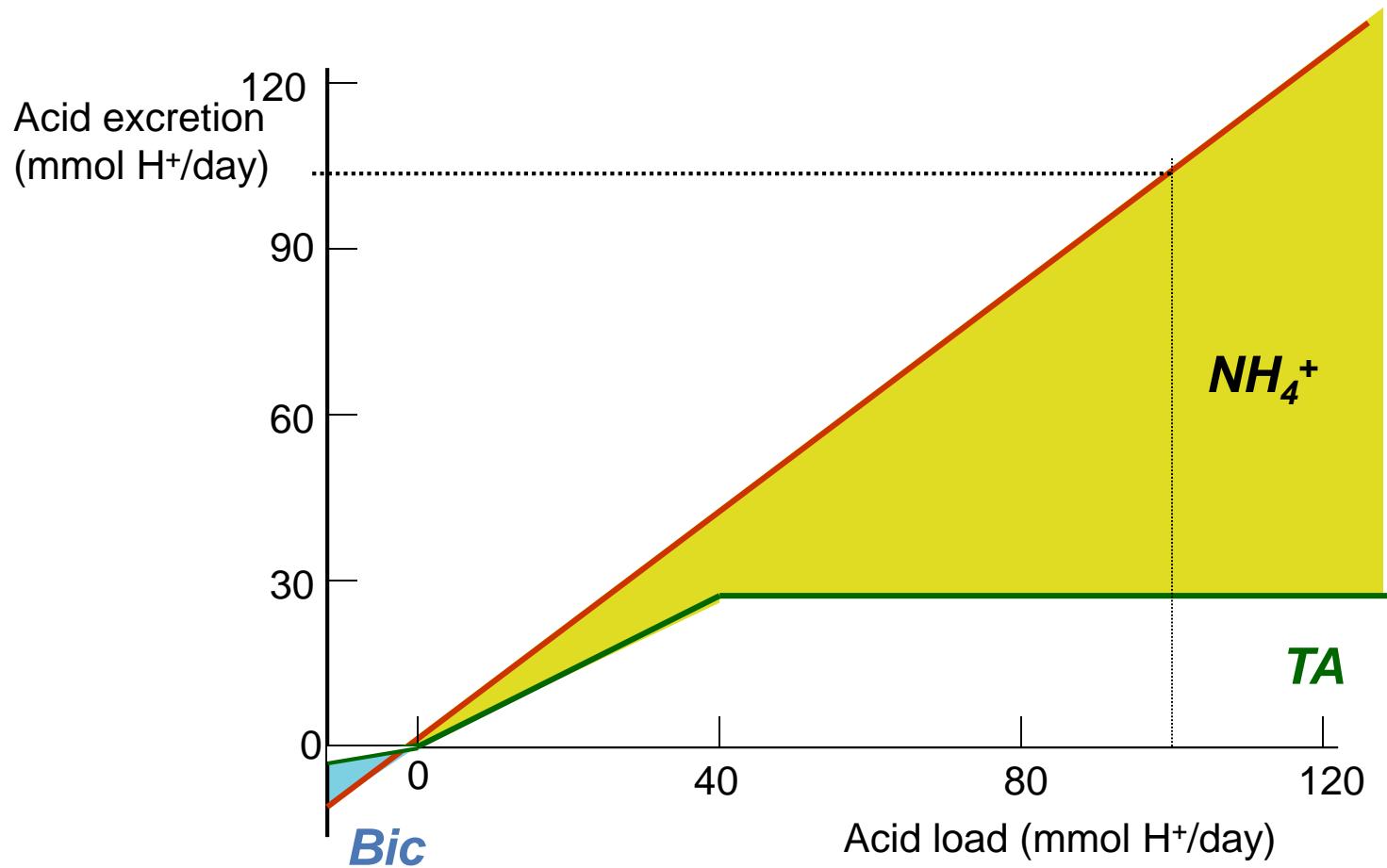
Amount: $\sim 70 - 100 \text{ mmol/day} (\sim 2\%)$

Net acid excretion (NAE)

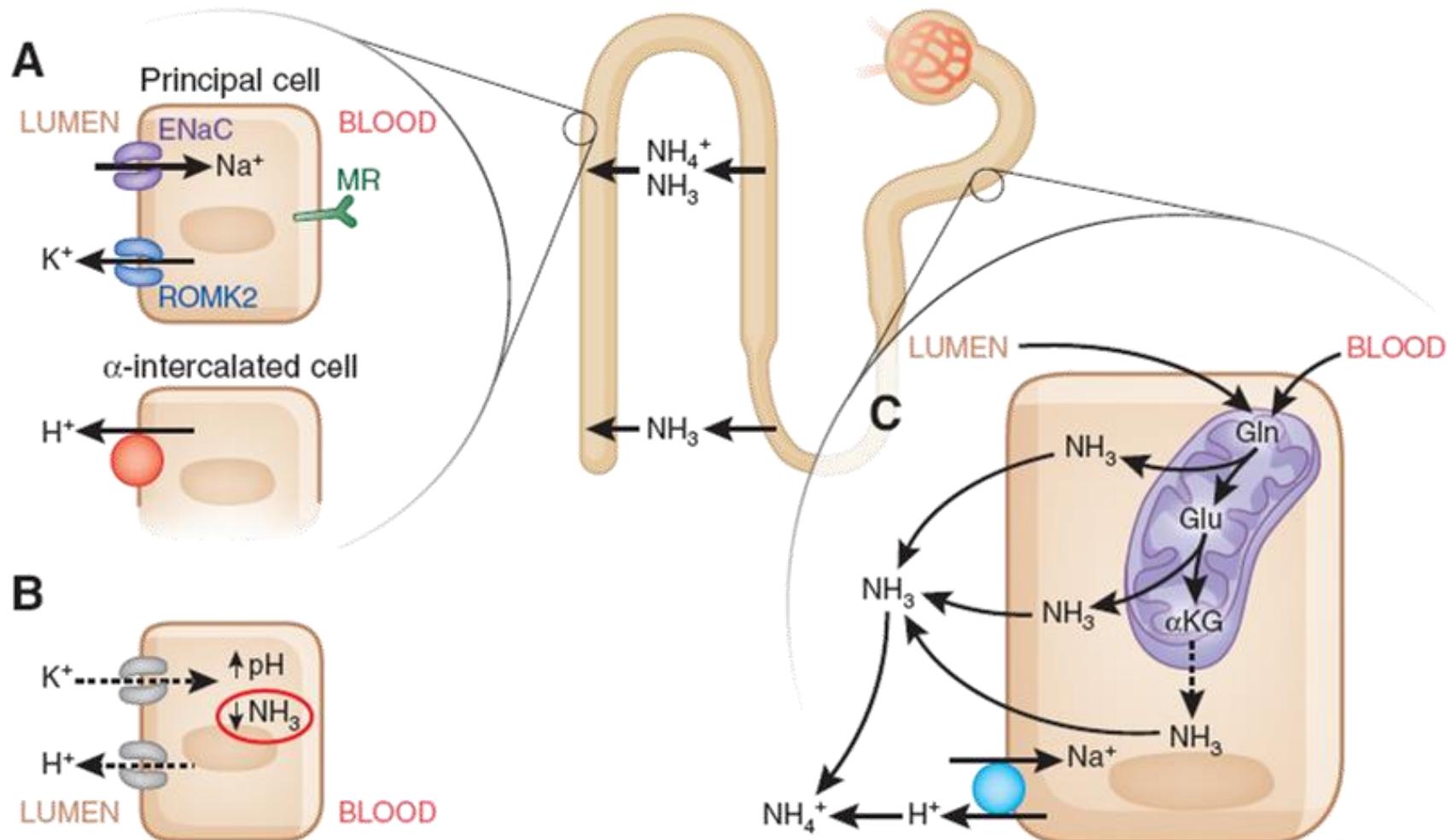
$$\text{NAE} = V_{\text{urine}} \times \{ [\text{NH}_4^+] + [\text{titratable acid}] - [\text{HCO}_3^-] - 3 \times [\text{Citrate}] \}_{\text{urine}}$$



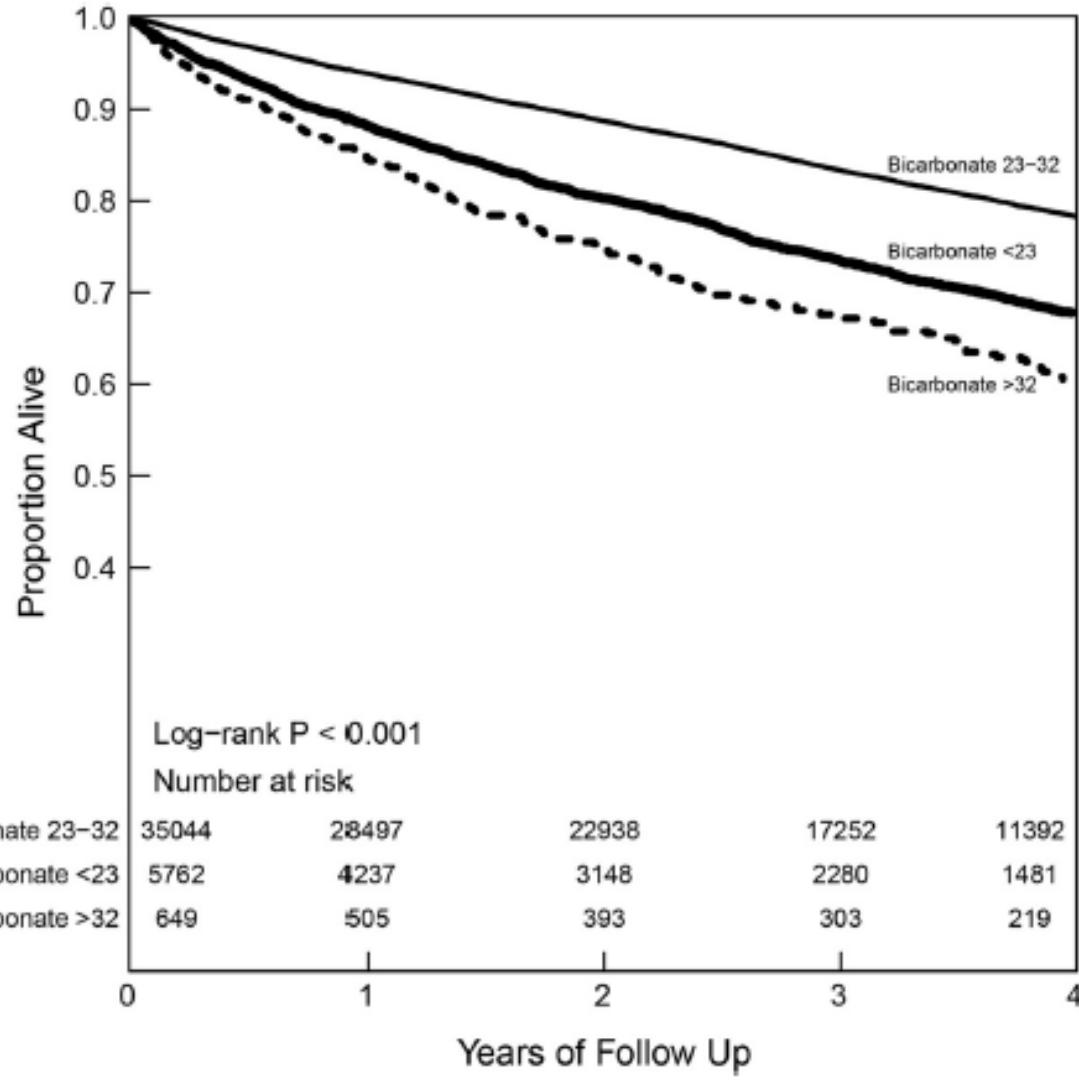
Daily Acid Excretion



Ammoniogenesis

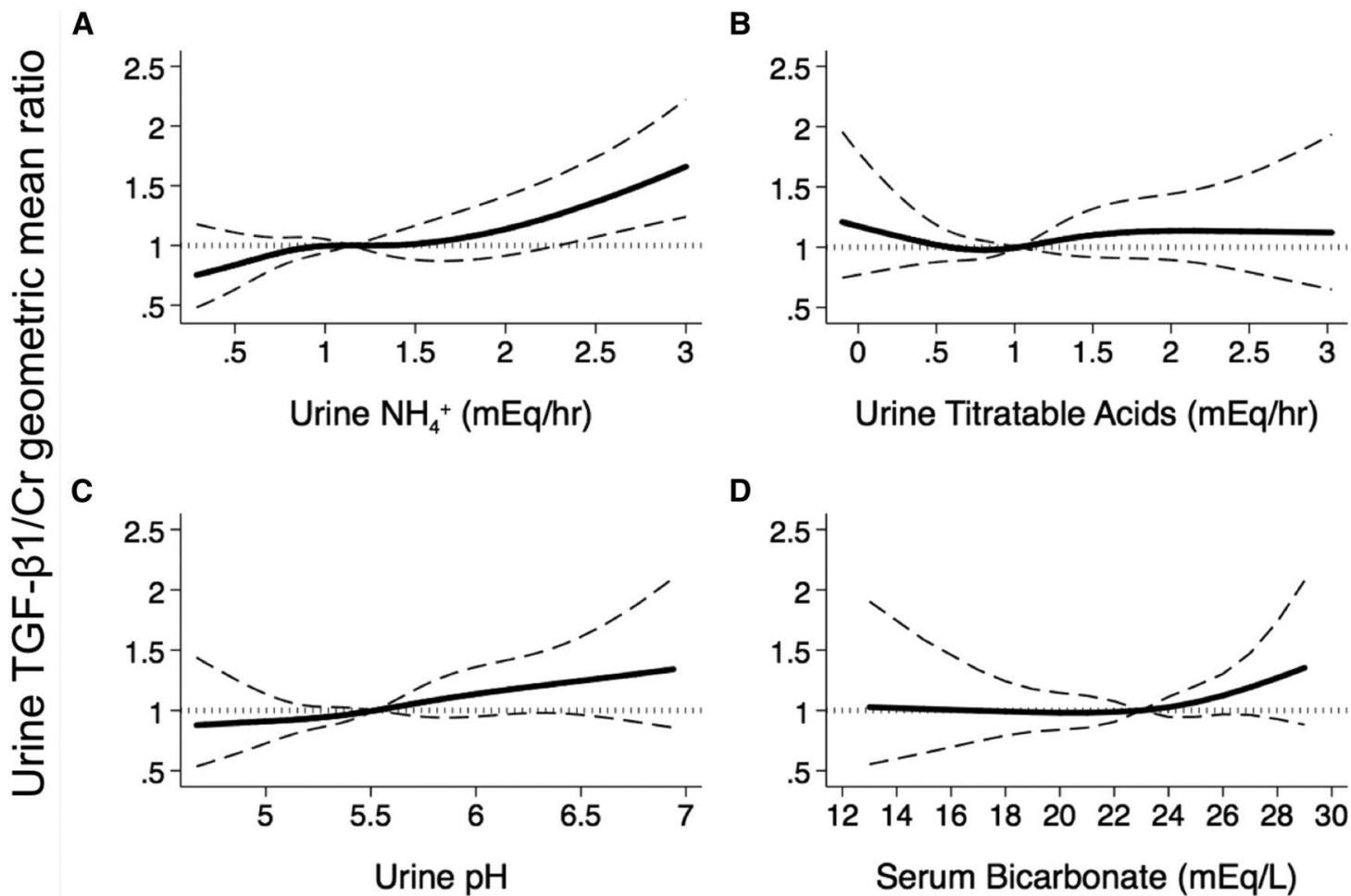


Serum bicarbonaat en mortaliteit

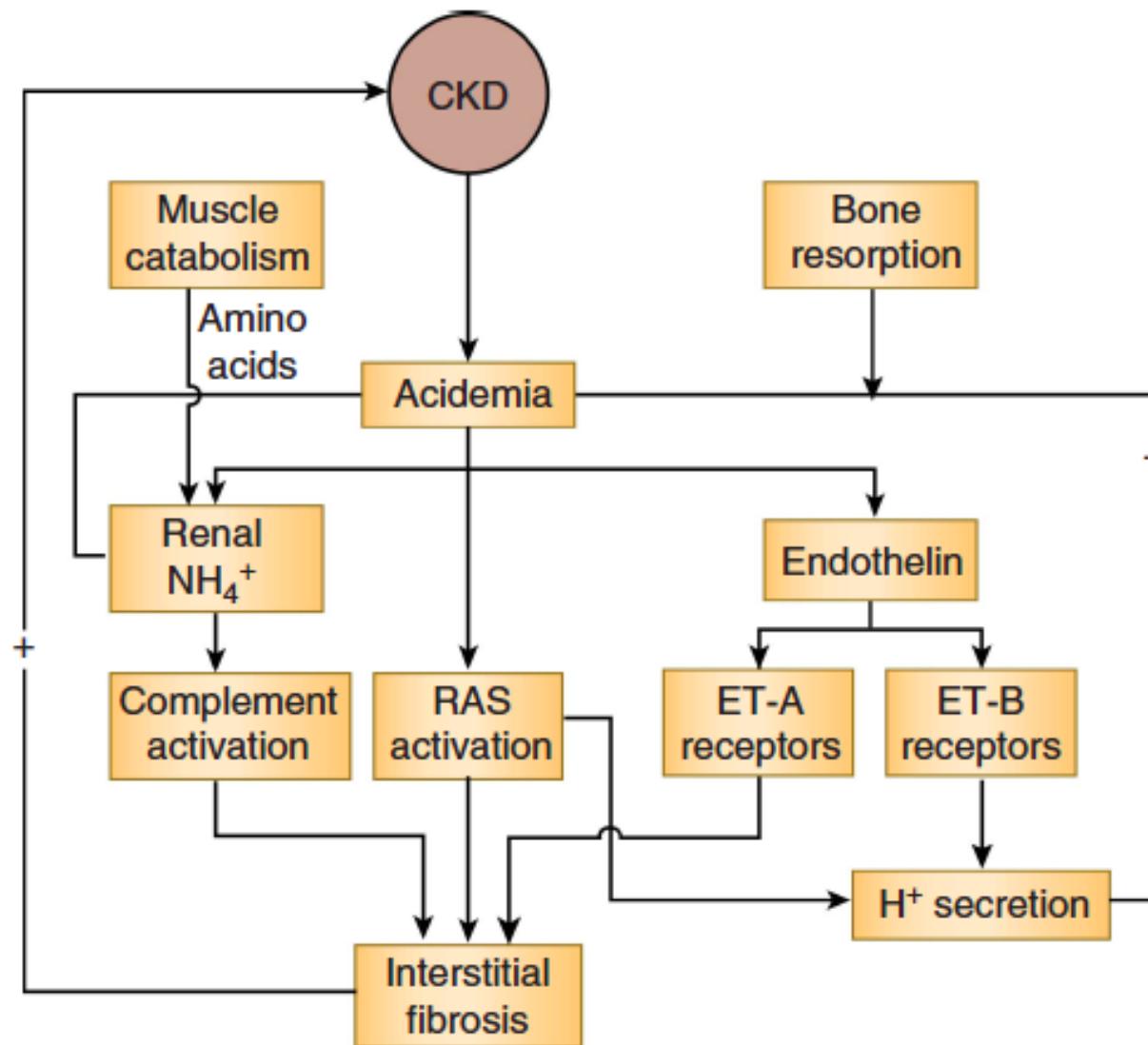


Navaneethan, CJASN 2011

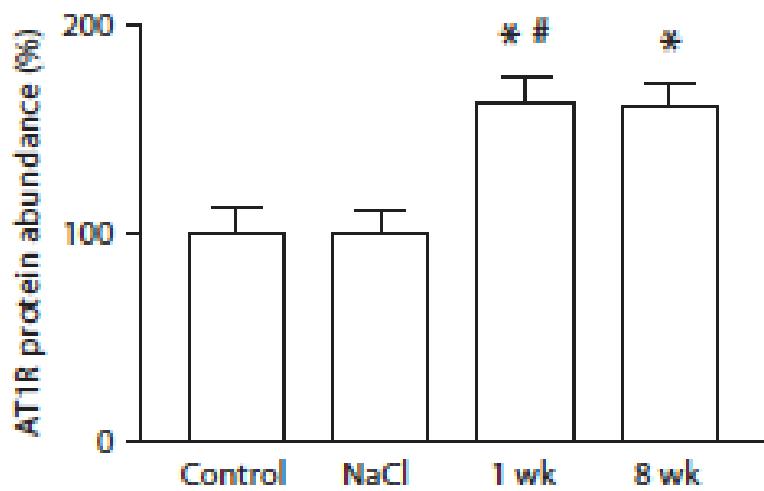
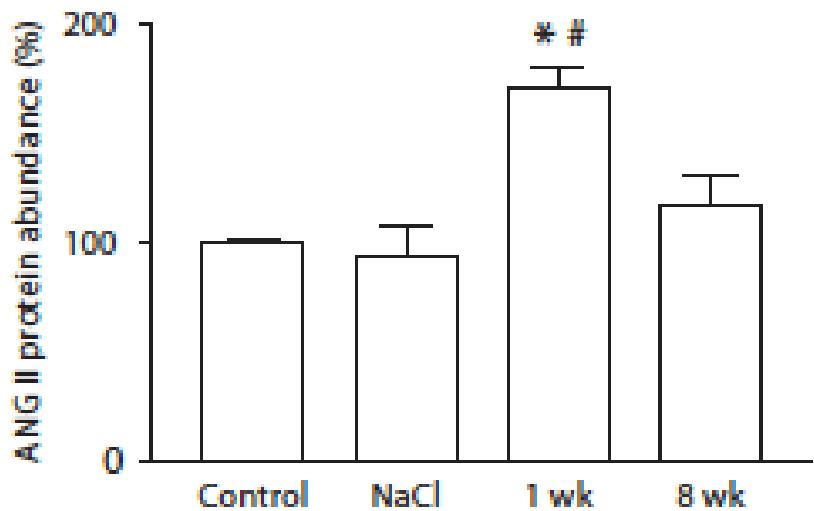
NH₄⁺ excretie is gecorreleerd met TGF-beta excretie



Mechanisme nierfunctievermindering door acidose bij CKD



Effect van acidose op All en receptor



BIC-studie

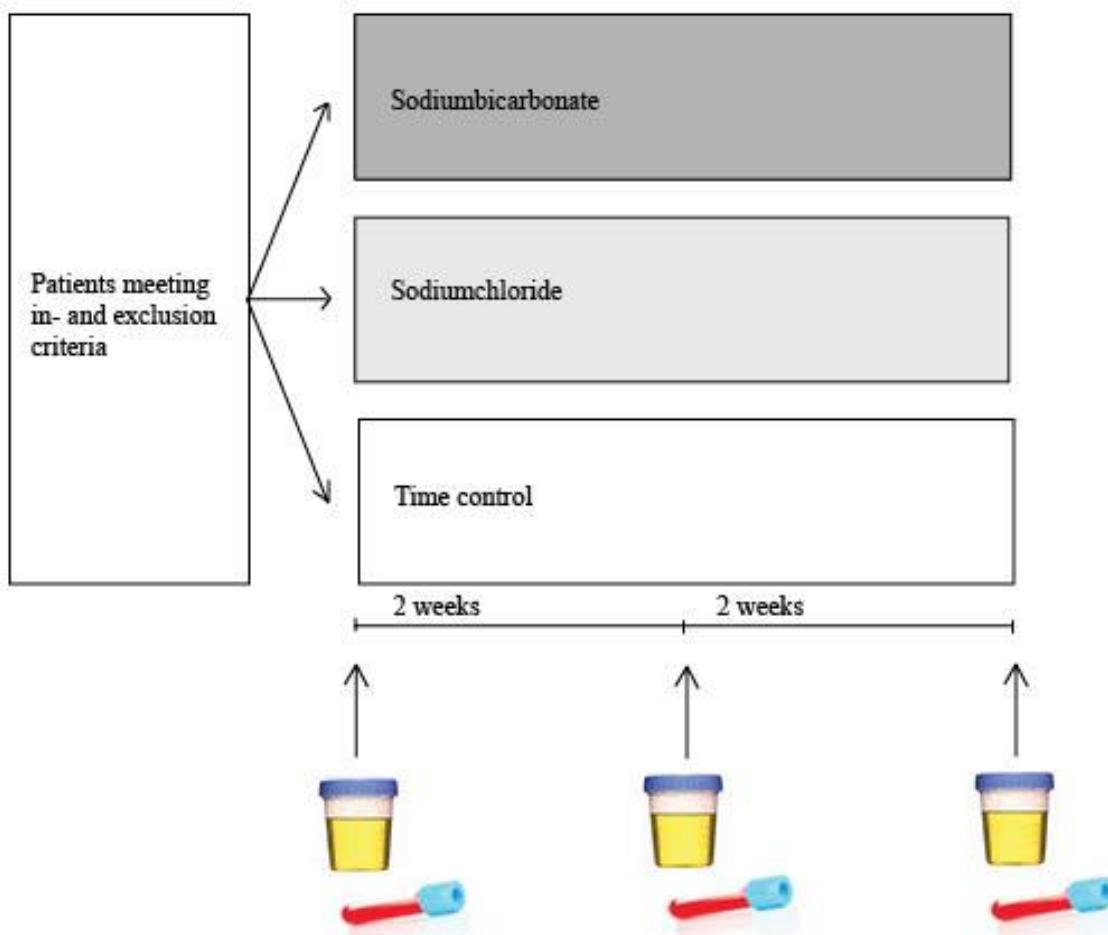
Hypothese:

Natriumbicarbonaat vermindert activiteit intrarenale renine-angiotensine systeem (RAS) onafhankelijk van systemische RAS.

Primaire eindpunt:

Urine renine (beste maat voor activiteit intra-renale RAS)

Studie ontwerp BIC-studie



Bloed (3 x):

Veneuze bloedgas, alb, kreat, ureum, Na, K, Cl, osmol, renine, prorenine, angiotensinogeen, aldosteron, endotheline

24-uurs urine (3 x):

pH, alb, totaal eiwit, kreat, ureum, Na, K, Cl, osmol, **renine**, angiotensinogeen, endotheline, aldosteron NAG, TGF- β , β 2 microglobuline

Doseringen: NaBic 3 dd 1000 mg, NaCl 2 dd 1000 mg (= equimolair)

Powerberekening: 15 patiënten / arm = 45 patiënten.

AC/DC-studie

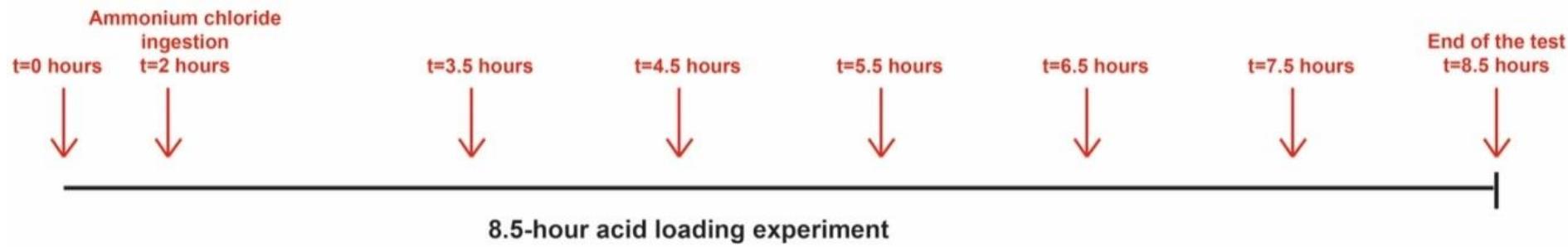
Hypothese:

Zuurbelasting activeert de activiteit van het intrarenale renine-angiotensine systeem (RAS), onafhankelijk van systemische RAS.

Primaire eindpunt:

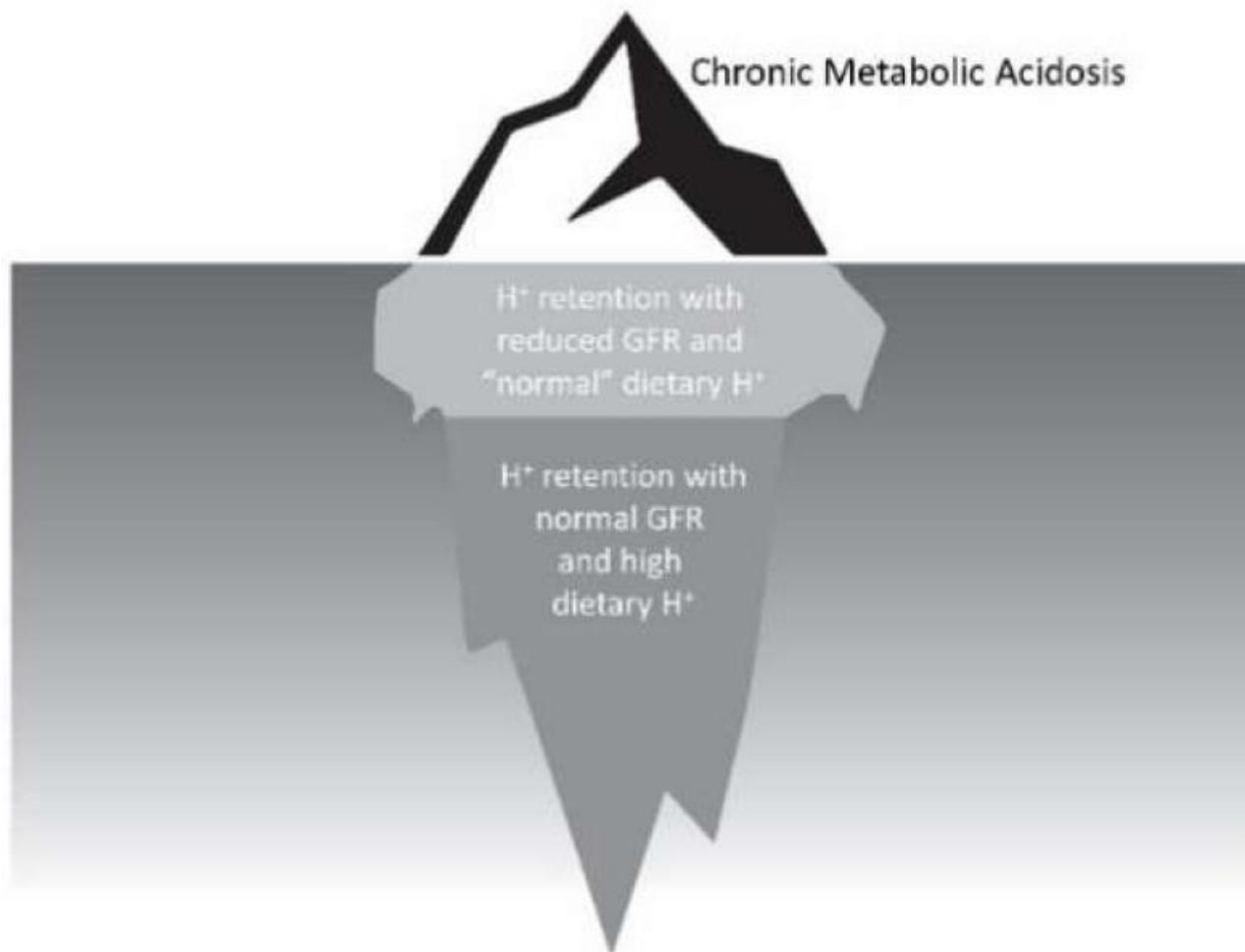
Urine renine (beste maat voor activiteit intra-renale RAS)

Studie ontwerp AC/DC-studie



	T = 0 hours	T = 2 hours	T = 3.5 hours	T = 4.5 hours	T = 5.5 hours	T = 6.5 hours	T = 7.5 hours	T = 8.5 hours
Ammonium chloride ingestion		✓						
Urine collection	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Blood sample collection	✓			✓				✓
Blood pressure measurement	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Weight measurement	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Pregnancy test*	✓							

Iceberg analogy for the spectrum of H⁺ stress



75 buitengewone toepassingen van zuiveringszout (baking soda)

Door Juglen Zwaan Gepost 25 september 2013 In Overigen, Tips en trucs

   40

Zuiveringszout is een chemische verbinding die als een fijn poeder voorkomt. Er ontstaan bellen van kooldioxide wanneer het reageert met een zuur en een vloeistof. Het wordt veel gebruikt bij het bakken, waar het fungeert als een rijsmiddel. De volgende 75 toepassingen gebruiken

 Zoeken 

Basis recepten E-book:



Ontbijt, lunch, diners, desserts, tussendoortjes en dranken voor meer variatie. Helemaal gratis!

- 30. Zet het onder de gootsteen en in kelderramen om sprinkhanen en mieren af te weren.
- 31. Strooi zuiveringszout rond het bloembed om te voorkomen dat konijnen de groenten eten.
- 32. Maak de tomaten zoeter door zuiveringszout te strooien op de aarde om de tomatenplanten.
- 33. Strooi het in de kattenbak om vervelende luchten te absorberen.
- 34. Sprenkel het over de kam of borstel van je huisdier om zijn vacht en huid reukloos te maken.

Bij het koken

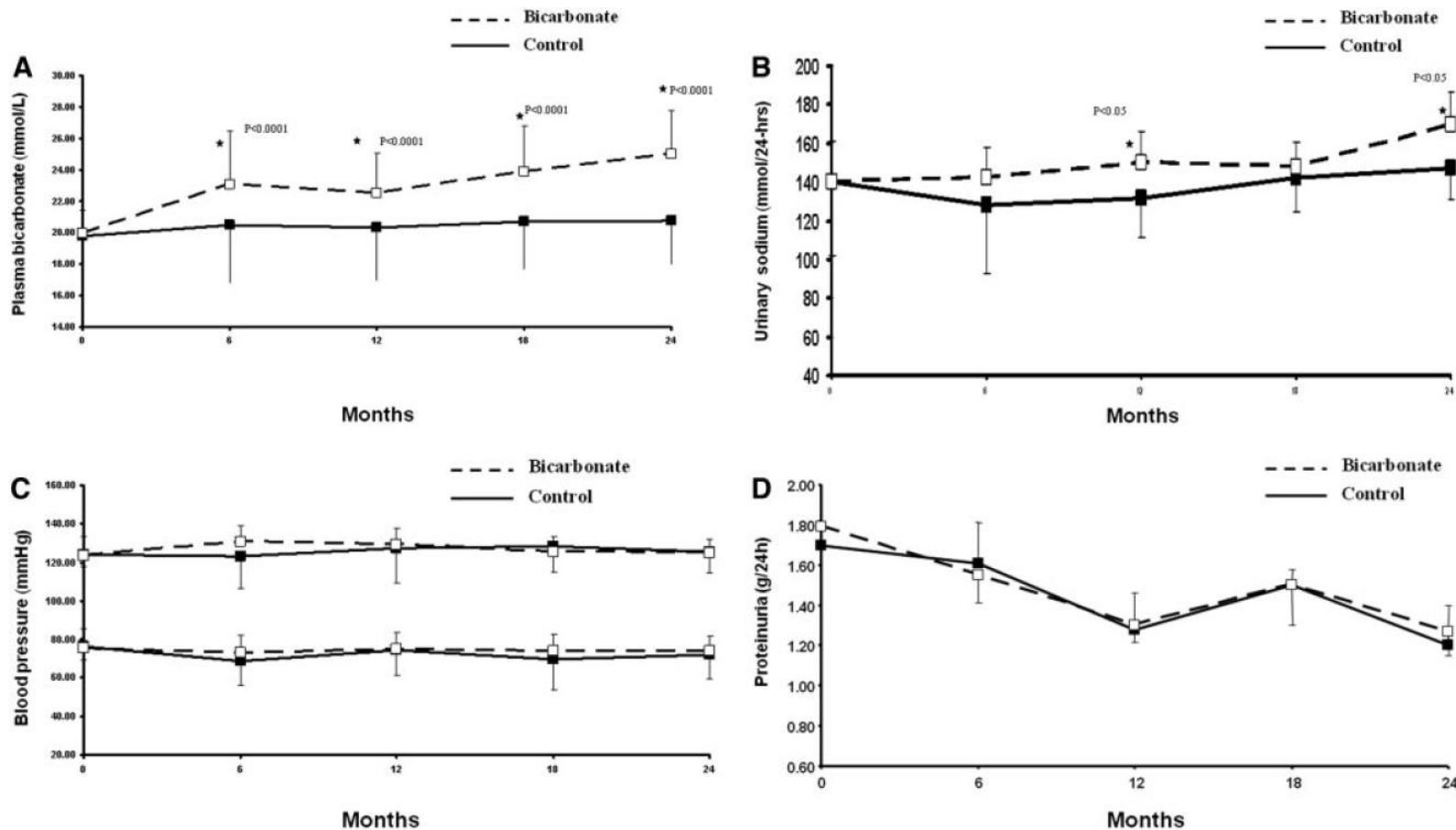
- 35. Gebruik het als een vervanging van ‘baking powder’ door het te mengen met wijnsteenzuur of azijn.
- 36. Was er groente en fruit mee.
- 37. Wanneer je een kip kookt, voeg dan een theelepel zuiveringszout aan het water toe. Veren zullen makkelijker loskomen en het vlees is schoner en mooi wit.
- 38. Week gedroogde bonen in een zuiveringszoutoplossing om ze makkelijk verteerbaar te maken.
- 39. Verwijder de karakteristieke smaak van wild door het in een zuiveringszout oplossing te weken.
- 40. Maak een sportdrank door het te mengen met gekookt water en zout.
- 41. Verwijder de visachtige geur van de visfilets door ze een uur lang in de koelkast te laten weken in een zuiveringszoutoplossing.
- 42. Maak luchtigere omelets door een halve theelepel zuiveringszout per drie eieren toe te voegen.
- 43. Verlaag het zuurgehalte van op tomaten gebaseerde recepten door ze met een snufje zuiveringszout te besprenkelen.

Study	ClinicalTrials.gov identifier		Patients	Status	Outcome	Comments
	Study	ClinicalTrials.gov identifier				
de Brito-Ashurst et al ⁵⁸	NA		134 with GFRs 15-30	Published	Decrease in slope of decline in GFR with base	Oral sodium bicarbonate to maintain bicarbonate concentration > 23 mEq/L
Phisitkul et al ⁶⁸	NA		59 with GFRs of 20-60	Published	Less GFR decline with base	Sodium citrate given as base; urine endothelin levels measured
Mahajan et al ⁶⁷	NA		120 with GFRs of 75 ± 6	Published	Less GFR decline with base	Oral sodium bicarbonate

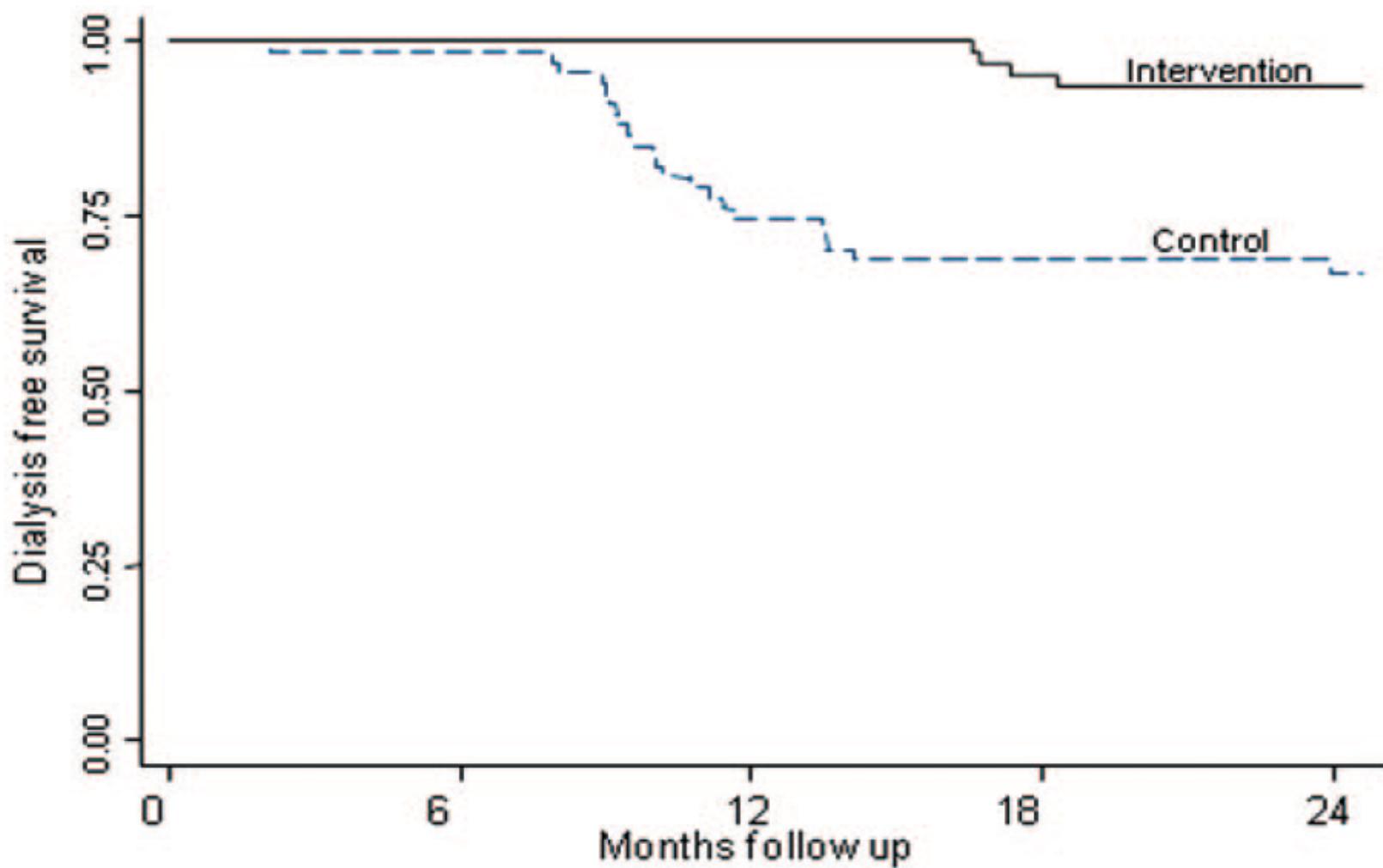
Study	ClinicalTrials.gov identifier		Patients	Status	Outcome	Comments
	Study	ClinicalTrials.gov identifier				
de Brito-Ashurst et al ⁵⁸	NA		134 with GFRs 15-30	Published	Decrease in slope of decline in GFR with base	Oral sodium bicarbonate to maintain bicarbonate concentration > 23 mEq/L
Phisitkul et al ⁶⁸	NA		59 with GFRs of 20-60	Published	Less GFR decline with base	Sodium citrate given as base; urine endothelin levels measured
Mahajan et al ⁶⁷	NA		120 with GFRs of 75 ± 6	Published	Less GFR decline with base	Oral sodium bicarbonate
Melamed et al	NCT01452412		150 with GFRs of 15-45	Recruiting	NA	Oral sodium bicarbonate, 0.4 mEq/kg/d
Di Iorio et al ⁹⁰	NCT01640119		728 with stages 3-4 CKD	Ongoing	NA	Placebo controlled; oral sodium bicarbonate to maintain bicarbonate concentration > 24 mEq/L
Gaggl et al ⁹¹	NA		200 with stages 3-4 CKD	Proposed	NA	Oral sodium bicarbonate to maintain bicarbonate concentration > 24 mEq/L vs rescue base therapy to maintain bicarbonate concentration > 20 mEq/L
Raphael & Beddhu	NCT01640119		With diabetes and stages 2-4 CKD	Ongoing	NA	Sodium bicarbonate vs placebo; effects on TGF- β 1 over 3-6 mo
Little et al	NCT01894594		With adult sickle-cell anemia and GFRs < 90	Ongoing	NA	Effect of sodium bicarbonate on serum bicarbonate and potassium concentrations during 8 wk of treatment

Abbreviations and definitions: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate (in mL/min/1.73 m²); NA, not available; TGF, transforming growth factor.

Effect van 2 jaar bicarbonaat therapie

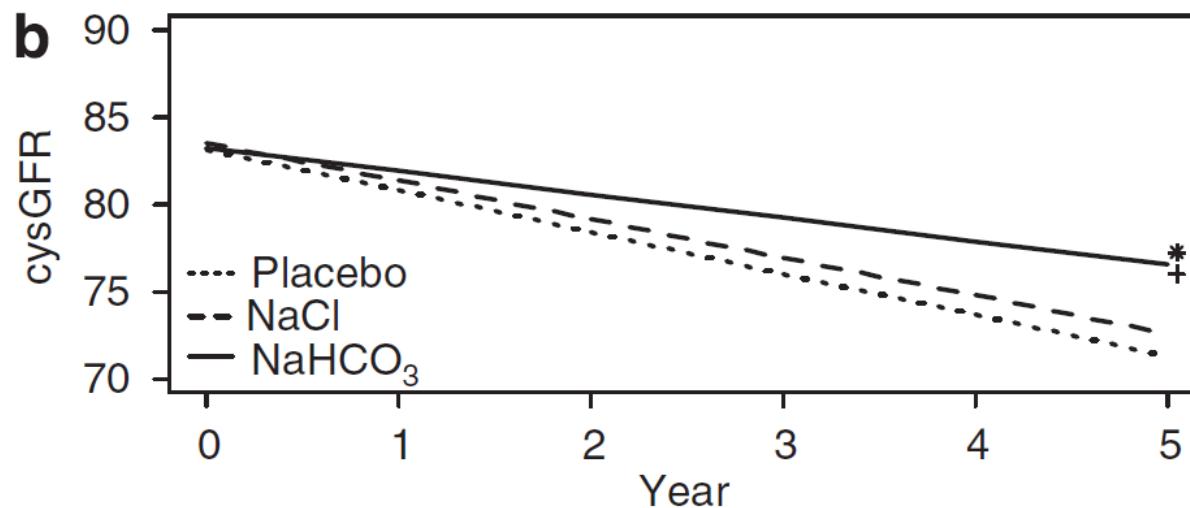
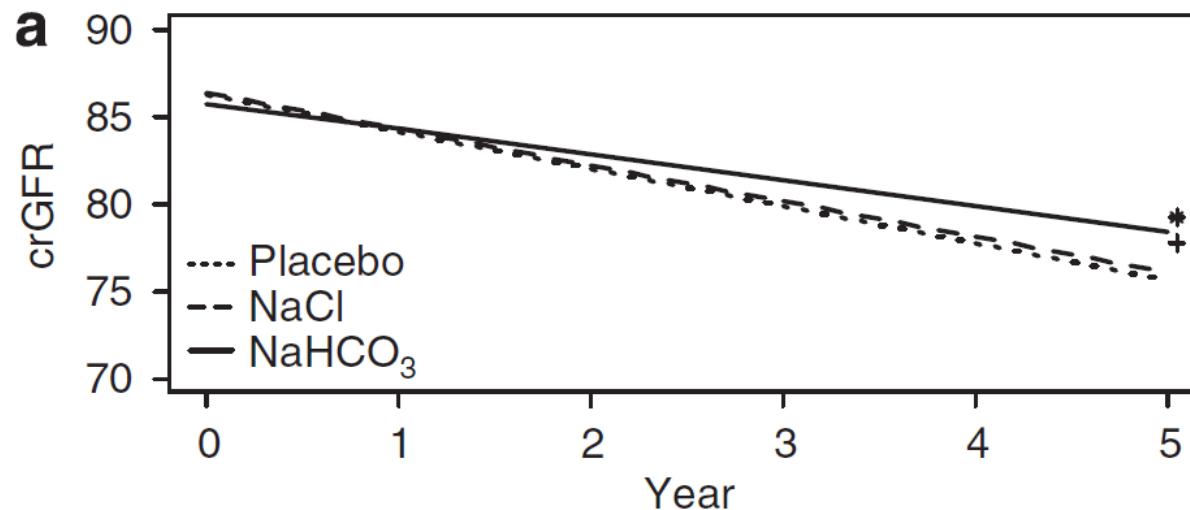


Effect van 2 jaar bicarbonaat therapie



de Brito-Ashurst, JASN 2009

Effect van 5 jaar bicarbonaat therapie



Is alle zout fout?

Sodium load from ~6 g NaHCO₃ to achieve a clinically significant 3 mEq/L increase in serum bicarbonate (~70 mEq Na/day)



Very restrictive NaCl diet
(10-30 mEq/day)

Possible only in a clinical research unit



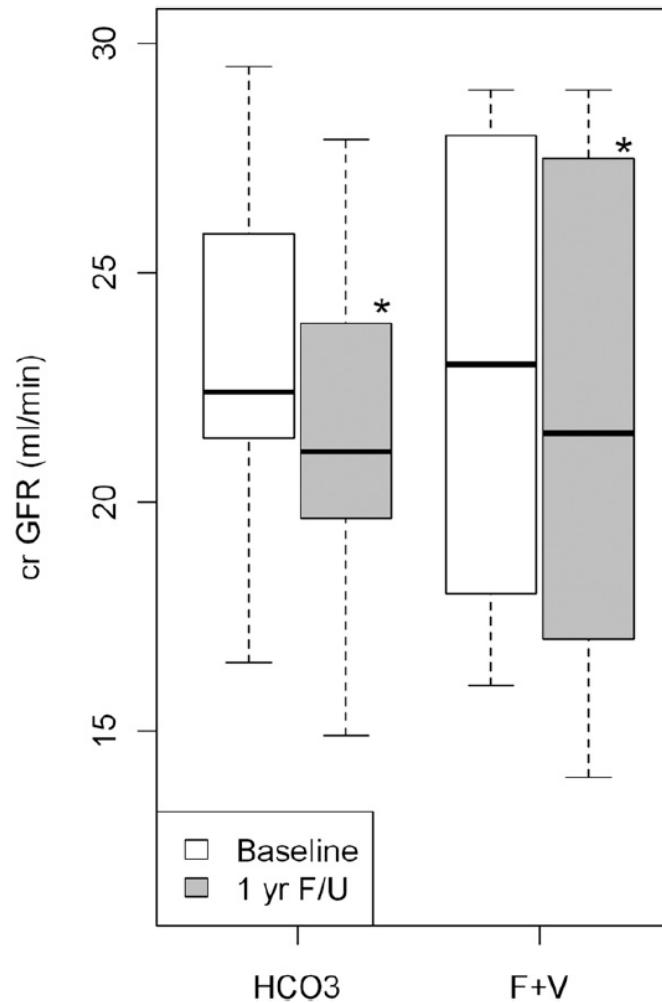
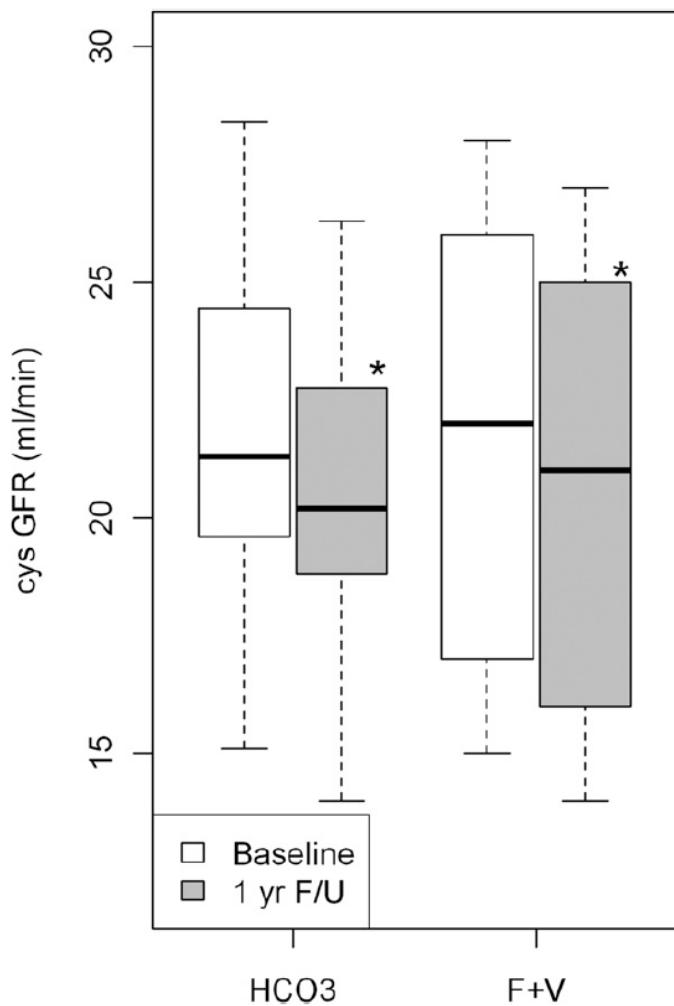
No sodium retention
No changes in body weight and blood pressure

Lower NaCl diet
(90-104 mEq/day)
Recommended by KDIGO and KDOQI guidelines



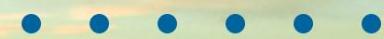
Sodium retention
Increases in body weight and blood pressure

Bicarbonaat of Fruit en groente?



Goraya, CJASN 2013

TRICIDA



Randomized, Controlled Trial of TRC101 to Increase Serum Bicarbonate in Patients with CKD

David A. Bushinsky,¹ Thomas Hostetter,² Gerrit Klaerner,³ Yuri Stasiv,³ Claire Lockey,³ Sarah McNulty,³ Angela Lee,³ Dawn Parsell,⁴ Vandana Mathur,⁵ Elizabeth Li,⁶ Jerry Buysse,³ and Robert Alpern⁷

Clin J Am Soc Nephrol 13: 26–35, 2018. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.07300717>

Screening
Days -7 to -1

Treatment
Days 1 to 14

Follow-up
Days 15 to 28

Part 1 (twice daily)

TRC101 – 1.5 g twice daily (n=25)

TRC101 – 3 g twice daily (n=25)

TRC101 – 4.5 g twice daily (n=26)

Placebo – 1.5 g twice daily (n=25)

135 subjects
eGFR 20 – <60
mL/min/1.73m²
and serum
bicarbonate 12–
20 mEq/L

R

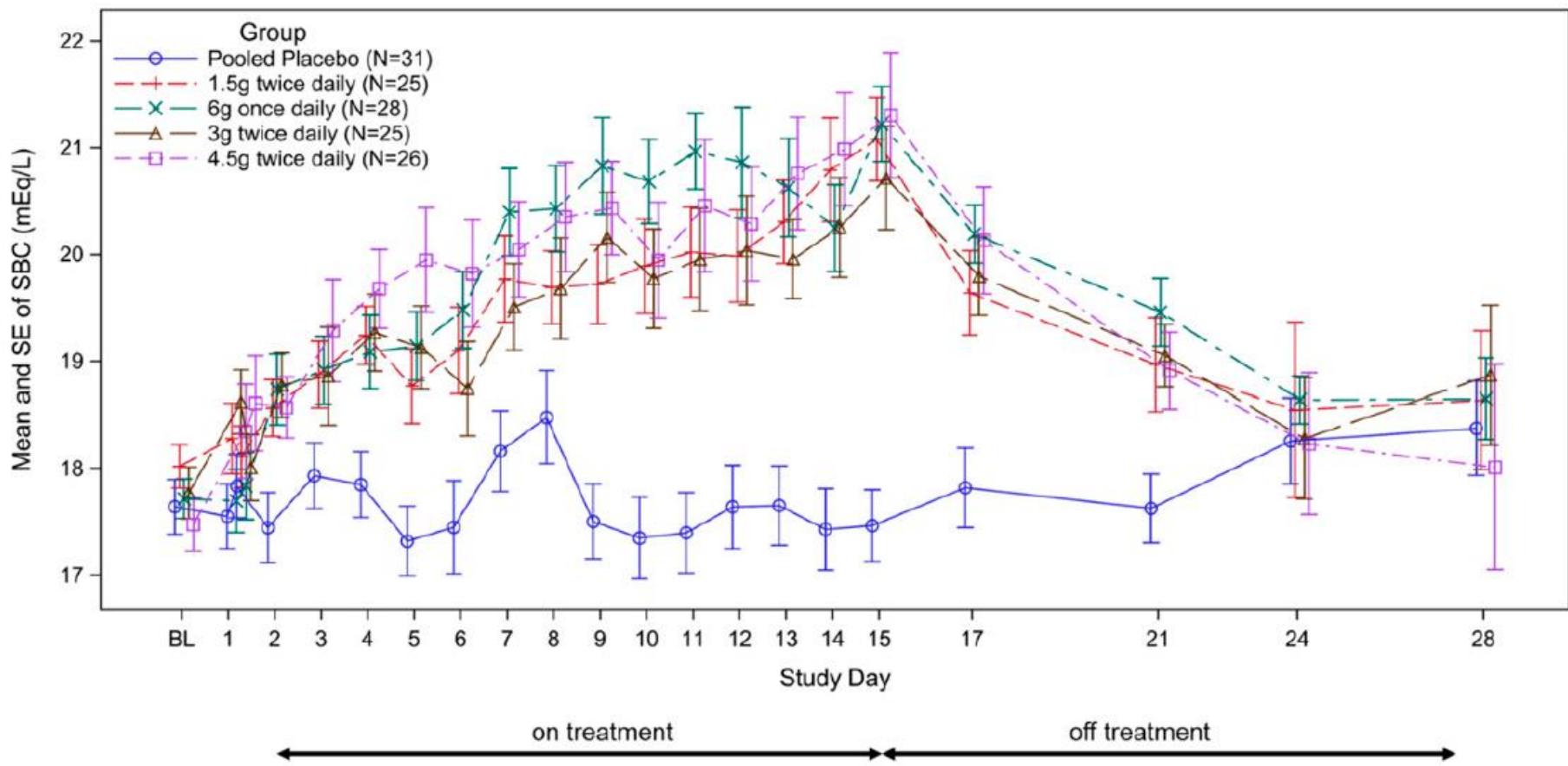
Part 2 (once daily)

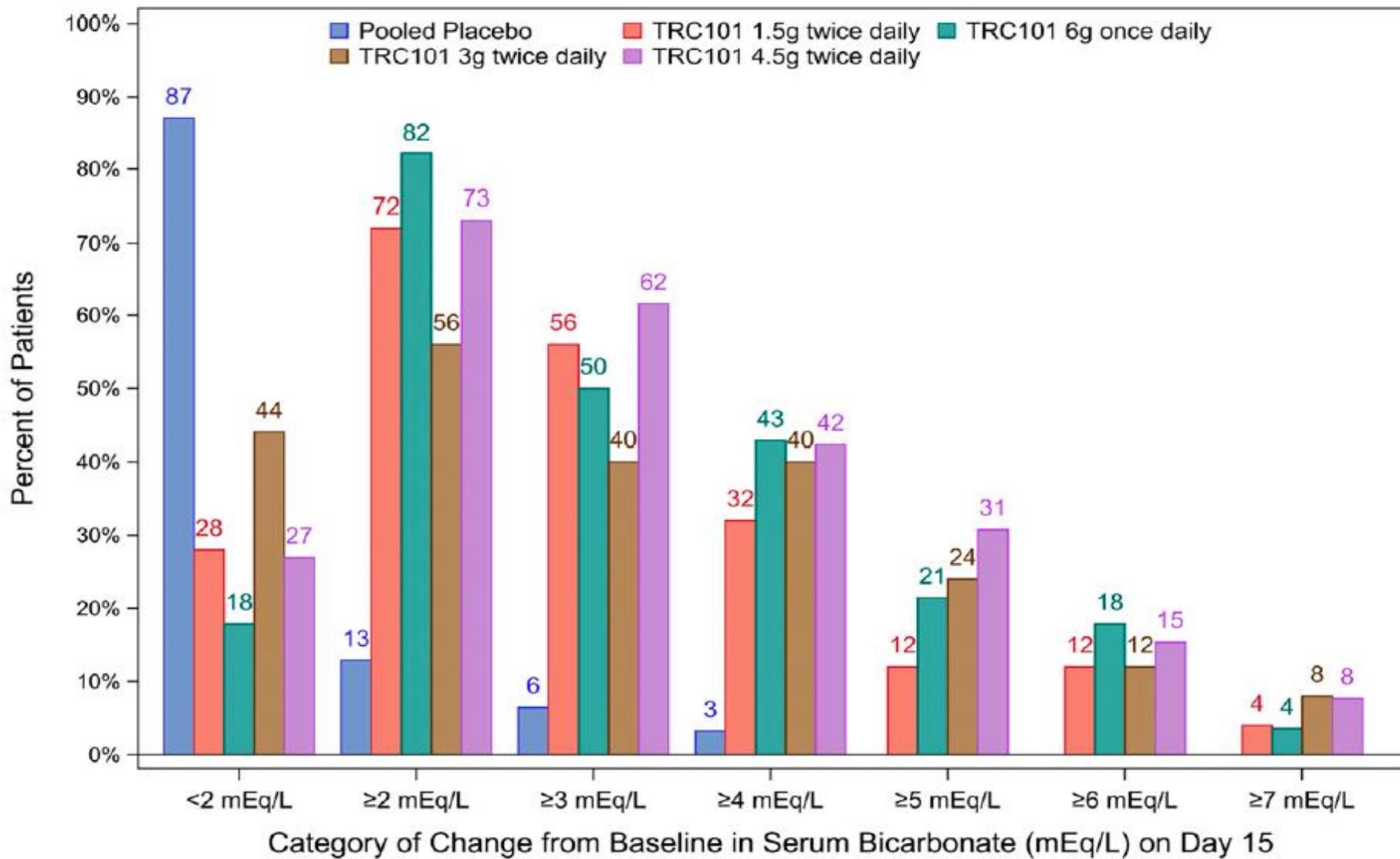
TRC101 – 6 g once daily (n=28)

Placebo – 3 g once daily (n=6)

Safety follow-up for collection
of adverse events and for
assessment of treatment
withdrawal effect







VALOR-CKD trial

Study Type :Interventional (Clinical Trial)

Estimated Enrollment :1600 participants

Allocation:Randomized

Intervention Model:Parallel Assignment

Masking:Quadruple (Participant, Care Provider,
Investigator, Outcomes Assessor)

Primary Purpose:Treatment

Official Title:A Phase 3b, Randomized, Double-blind,
Placebo-controlled Study to Evaluate the
Efficacy and Safety of **TRC101** in
Delaying Chronic Kidney Disease
Progression in Subjects With Metabolic
Acidosis

Actual Study Start Date :November 20, 2018

Estimated Primary Completion Date :October 2022

Estimated Study Completion Date :November 2022