

Het effect van het orale aminozuur voedingssupplement L-citrulline bij patiënten met perifere vaatlijden

Gepubliceerd: 07-12-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

In enkele studies is gerapporteerd dat supplementatie van L-arginine in patiënten met cardiovasculaire ziekten zorgt voor verbeterde vasculaire functie. Enkele klinische studies hebben ook het effect van L-arginine supplementatie in perifere...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43867

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CIPER

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

etalagebenen, perifere vaatlijden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: ERC Top Grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: L-citrulline, Perifeer vaatlijden, Stikstofoxide signalering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in absolute loopafstand (gemeten met een loopbandtest) voor en na de behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Endotheeldysfunctie, metaboliëten van L-citrulline metabolisme

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Perifeer vaatlijden is een bekende uiting van atherosclerose, vernauwing van een bloedvat veroorzaakt door plaque formatie. Patienten met perifeer vaatlijden hebben een hoger risico op cardiovasculaire ziekten. Stikstofoxide (NO), een chemische stof afgegeven door endotheelcellen (binnenste bekleding van de bloedvatwand), speelt een belangrijke rol in perifeer vaatlijden en cardiovasculaire ziektes. NO zorgt voor het ontspannen (dilateren) van bloedvaten en daarmee regelt het de bloeddorstrooming en bloeddruk. Daarnaast zorgt het ervoor dat de integriteit van het bloedvat intact blijft door te voorkomen dat bloedplaatjes aan de vaatwand hechten. NO productie wordt gereguleerd door een groep van enzymen, NO-synthases genaamd. Dit enzym produceert NO van het aminozuursubstraat L-arginine in de aanwezigheid van co-factoren.

Verlies van de beschermende eigenschappen van NO, een kenmerk van endotheel dysfunctie, draagt bij aan het ontstaan van cardiovasculaire ziektes.

Verminderde NO productie is waargenomen tijdens oxidatieve stress, een process waarbij de vorming van schadelijke reactieve zuurtofdeeltjes is verhoogd. De verminderde productie van NO door oxidatieve stress kan net zo schadelijk zijn als cardiovasculaire ziekten zelf en bovendien zijn risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten ook gecorreleerd met oxidatieve stress. Het is dus belangrijk om manieren te vinden om de NO productie op niveau te houden of zelfs te verhogen.

Doel van het onderzoek

In enkele studies is gerapporteerd dat supplementatie van L-arginine in patiënten met cardiovasculaire ziekten zorgt voor verbeterde vasculaire functie. Enkele klinische studies hebben ook het effect van L-arginine supplementatie in perifere vaatlijden onderzocht. Dit is belangrijk omdat de huidige medicamenteuze behandelingen van perifere vaatlijden beperkt zijn. Alhoewel enkele van deze korte klinische trials laten zien dat L-arginine de loopafstand of loopsnelheid verbetert in patiënten met perifere vaatlijden, zijn de resultaten niet consistent. Daarnaast is slechts 1% van de oraal ingenomen L-arginine beschikbaar voor de vorming van NO, omdat de rest gemetaboliseerd wordt door het lichaam. Een betere manier om het lichaam van het substraat voor NO te voorzien is daarom noodzakelijk. Het natuurlijke aminozuur L-citrulline (van nature aanwezig in voedsel) is beschreven als een goede kandidaat voor dit doel.

L-citrulline, vernoemd naar de watermeloen *citrullus vulgaris*, waaruit het het eerst geïsoleerd werd, is een natuurlijke precursor van L-arginine. Studies hebben laten zien dat het door het lichaam in mindere mate gemetaboliseerd wordt dan L-arginine zelf, waardoor het een goede precursor van L-arginine is in perifere weefsels zoals endotheelcellen. Orale L-citrulline supplementatie heeft ook minder bijwerkingen dan L-arginine en wordt goed verdragen. Daarnaast is L-citrulline *over-the-counter* verkrijgbaar als voedingssupplement. Dus, orale supplementatie van L-citrulline zou een goede therapeutische aanpak zijn bij patiënten met perifere vaatlijden.

Onze hypothese luidt dan ook dat orale L-citrulline endotheeldysfunctie kan verbeteren. Dit is de eerste klinische studie die het effect van het voedingssupplement L-citrulline op klachten en vaatfunctionaliteit bij patiënten met perifere vaatlijden onderzoekt.

Onderzoeksopzet

De voorgestelde placebogecontroleerde cross-over studie heeft als doel om in patiënten met perifere vaatlijden het effect van L-citrulline supplementatie onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een screeningsfase van ongeveer 3 weken, vindt een nulmeting plaats en vervolgens begint de eerste behandelingsfase van 12 weken (placebo of voedingssupplement). Hierna volgt een wash-out periode van 4 weken zonder medicatie waarna de tweede behandelingsfase van 12 weken (voedingssupplement of placebo) ingaat. In beide behandelingsfasen zal na 2 weken en aan het eind opnieuw een meting van de parameters plaatsvinden. Naast het invullen van een perifere vaatlijden vragenlijst, zal een looptest gedaan worden, bloeddrukken in rust en na inspanning in bovenste en onderste extremiteiten worden gemeten en de bloedvatfunctionaliteit zal worden bepaald door $>flow-mediated dilation>$ of endo-PAT. De follow-up zal nog minimaal 4 weken in beslag nemen, waarna een telefonisch consult zal worden gedaan om de conditie van de patient na te gaan

en eventuele late bijwerkingen opgemerkt kunnen worden. Doordat elke patient zowel placebo als L-citrulline krijgt, dienen zij als hun eigen interne controle. Voor het centrum in Eindhoven zullen de loopbandtesten worden uitgevoerd door de behandeld fysiotherapeut van de patient. Deze fysiotherapeut is aangesloten bij Claudicationet en begeleidt ook de standaard looptherapie van de patient.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de studie zullen de patienten L-citruline en een placebo slikken gedurende twee periodes van 12 weken. Van dit voedingssupplement en de placebo zijn geen negatieve effecten of bijwerkingen te verwachten.

De patienten zullen een aantal extra bezoeken aan het ziekenhuis moeten afleggen die niet tot de standaard bezoeken behoren.

Tijdens de bezoeken aan het ziekenhuis zal er bloed worden geprikt en de vaatfunctie in de onderarm zal worden gemeten waarbij een bloeddrukband rondom de arm wordt opgepompt hetgeen een onaangenaam gevoel kan geven.

Tijdens de bezoeken worden ook loopbandtesten gedaan die door de patient als vervelend kunnen worden ervaren omdat ze de klachten van pijn die patienten ook tijdens het normale lopen ervaren, kunnen opwekken.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
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)

- mannen van 40 jaar en ouder en postmenopauzale vrouwen
- mannelijke deelnemers moeten akkoord gaan met het gebruik van adequate anticonceptie gedurende de studie-periode
- 6 maanden stabiele claudicatio intermittens (CI) door perifeer arterieel vaatlijden (PAV)
- PAV secundair aan atherosclerose met significante claudicatio (Fontaine klasse II gedefinieerd als CI of Fontaine klasse III gedefinieerd als pijn in rust)
- CI gekarakteriseerd door pijn, kramp, gevoelloosheid of ernstige vermoeiheid aan de spieren van een of beide benen, waarbij de klachten kunnen worden opgewekt door lopen en afnemen door rust.
- enkel-arm index (EAI) in rust <0.9 en minimaal 25% afname in EAI binnen 1 minuut na inspanningsherstel
- capaciteit om meer dan 2 min/15 meter maar niet langer dan 12 minuten te lopen op een loopband volgens het Skinner-Gardner protocol
- beperkte loopafstand door claudicatio, niet door andere aandoeningen
- verschil in twee opeenvolgende nulmeting loopband testen van $<25\%$ tijdens de drieweekse run-in fase
- geen verandering in medicatie of fysieke activiteiten binnen 3 maanden voor inclusie in de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- vrouwen van vruchtbare leeftijd
- huidige deelname aan een andere klinische studie of inname van een ander onderzoeksmiddel binnen 30 dagen voor inclusie in de studie
- PAV van niet-atherosclerotische aard
- Fontaine klasse IV (ulcus of gangreen)
- amputatie been boven de enkel
- perifeer vasculaire chirurgie, sympathectomie, perifere angioplastie of stentplaatsing in de

afgelopen 3 maanden

- myocardinfarct, onstabiele angina, percutane transluminale coronaire angioplasty of coronaire artery bypass graft operatie binnen de laatste 3 maanden
- oncontroleerbare hypertensie (rust SBP>190 of DBP>115mmHg)
- hypotensie (SBP<90mmHg)
- type 1 diabetes, proliferatieve retinopathie
- voorgeschiedenis van ziekte of chirurgie die de gastro-intestinale absorptie kan beïnvloeden
- significante nierziekte (serum creatinine >3.0mg/dl)
- lever ziekte (transaminase >3x bovengrens van normaal, bilirubine >1.5 keer bovengrens van normaal)
- voorgeschiedenis van behandeling voor maligniteit in afgelopen 5 jaar, of aanwijzingen voor actieve maligniteit behalve squameus cel of basaalcel carcinoom van de huid
- ernstige infectie of hypotensie geassocieerd met sepsis in de laatste maand
- cerebrovasculair infarct binnen de laatste drie maanden
- auto-immuun ziekten (bv systematische lupus erythematosus, colitis ulcerosa)
- enige andere acute of chronische medische aandoening die in de ogen van de onderzoekers de mogelijkheid op niet afmaken van de studie groter maakt
- onwilligheid om te stoppen met het nemen van arginine of L-citrulline bevattende producten, pentoxyfilline, L-carnitine of prostacyclines minimaal 1 maand voor en gedurende de studie
- andere aandoeningen dan PAV die de loopafstand limiteren

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-09-2016
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02521220

NL54573.100.15