

De effecten van Vitamine K2 suppletie op de progressie van kransslagaderverkalking

Gepubliceerd: 14-10-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De primaire doelstelling van deze studie is te onderzoeken of dagelijkse orale suppletie met menaquinone-7 bij patiënten met reeds bestaande CAC leidt tot een verminderde CAC-progressie na 12 en 24 maanden follow-up in vergelijking met placebo....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46941

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VitaK-CAC

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

coronaire atherosclerose, kransslagaderverkalking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Interne Geneeskunde

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Nederlandse Hartstichting en NattoPharma levert de placebo en Vitamine K2 capsules;

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: calcificatie, kransslagaders, trials, vitaminen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie van coronaire arteriële calcificatie (CAC) uitgedrukt in

Agatston-eenheden en massa-score; gemeten door middel van 128-slice

Multidetector CT na 12 en 24 maanden follow-up/ behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- Bestuderen van de ontwikkeling van gecalcificeerde coronaire

atherosclerotische lesies na 24 maanden follow-up, gemeten door Coronaire CT-angiografie.

- Verandering in parameters van arteriële stijfheid: Pulse-Wave Velocity, central Aortic Blood-pressure en systolische bloeddruk.

- Veranderingen in de carotis Intima-Media Thickness na 12 en 24 maanden follow-up.

- Biochemische veranderingen in bloedmarkers van calcificatie zoals Matrix Gla Proteïne en Osteocalcine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Coronaire Arteriële Calcificatie (CAC) is een sterke voorspeller van cardiovasculaire events. Niet alleen CAC op zichzelf, maar ook de jaarlijkse progressie van CAC is onafhankelijk geassocieerd met cardiovasculaire events en mortaliteit. Er is toenemend bewijs dat arteriële calcificatie niet alleen maar een passief gevolg is van atherosclerose, maar dat calcificatie een actieve rol speelt in verdere atherogenese en plaque-stabiliteit. Arteriële calcificatie

ontstaat als gevolg van een verstoring in de balans tussen calcificatie bevorderende en remmende factoren. Een belangrijke remmer van calcificatie is Matrix Gla Proteïne (MGP), een eiwit dat aanwezig is in de Vasculaire Extracellulaire Matrix (VECM) waar het wordt gesynthetiseerd door vasculaire gladde spiercellen (VSMC). MGP heeft Vitamine-K-gemedieerde carboxylering nodig om goed te kunnen functioneren. Zo is aangetoond dat een tekort aan Vitamine K arteriële calcificatie kan veroorzaken. In observationele studies is aangetoond dat een dieet dat veel Vitamine K2 bevat is geassocieerd met minder CAC en een lager cardiovasculair risico. In dierexperimenten werd gevonden dat actieve toediening van menaquinone-7 (Vitamine K2) leidt tot regressie van bestaande arteriële calcificaties. Tot op heden zijn er echter geen gecontroleerde studies met menaquinone-7 uitgevoerd bij mensen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is te onderzoeken of dagelijkse orale suppletie met menaquinone-7 bij patiënten met reeds bestaande CAC leidt tot een verminderde CAC-progressie na 12 en 24 maanden follow-up in vergelijking met placebo. Daarnaast willen wij onderzoeken of orale menaquinone-7 suppletie de ontwikkeling van nieuwe gecalcificeerde coronaire lesies kan remmen, parameters van arteriële stijfheid kan beïnvloeden (zoals de carotis-femoralis Pulse-Wave Velocity (PWV) en de centrale Aorta bloeddruk) en niet-coronaire atherosclerose (weerspiegeld door de intima-media thickness (IMT) van de a. carotis) kan vertragen. Tot slot willen wij de effecten van Vitamine K2-suppletie bestuderen op de bloedconcentratie van Matrix Gla Proteïne en Osteocalcine en of verandering in MGP-concentratie gecorreleerd zijn aan veranderingen in CAC-progressie.

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde klinische trial. Deelnemers zullen 24 maanden gevolgd worden met meting van de primaire en secundaire uitkomstmaten na 0, 12 en 24 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmaal daags een orale capsule die 360 microgram menaquinone-7 bevat ofwel placebo die identiek is aan de studiemedicatie behalve de afwezigheid van menaquinone-7.

Inschatting van belasting en risico

De belangrijkste risico's en nadelen van dit onderzoek zijn:

- Stralingsbelasting door CT-scans
- Mogelijk bijwerkingen van het toedienen van jodium-houdend contrastmiddel
- Afname van bloed middels venapunctie
- dagelijks innemen van een capsule

- Tijdsinvestering vanwege vervolgonderzoeken.

De stralingsbelasting per CT-scan ligt tussen de 2 en 6 mSv. Aangezien wij zoveel mogelijk gebruik maken van dosisreductietechnieken zal gemiddelde dosis per CT-scan ongeveer rond de 1 - 3 mSv liggen. Wij schatten dat we bij 90% van alle proefpersonen deze dosisreductietechnieken optimaal kunnen toepassen. In totaal gaat het in het kader van deze studie om 2 CT-scans na 12 en 24 maanden follow-up, waar bij de eerste scan alleen een calcium-score (0,9 mSv) zal worden verricht. In een studie naar het lifetime-risico op het ontwikkelen van een maligniteit na één standaard coronaire 64-slice CT-scan bedroeg het risico respectievelijk 0,35% en 0,22% voor een vrouw van 40 jaar en een vrouw van 80 jaar (Einstein et al). Hierbij was de gemiddelde effectieve stralingsdosis $9 * 29$ mSv en werd geen gebruik gemaakt van dosisreductietechnieken. In ons studievoorstel ligt de stralingsdosis dus $7 * 23$ mSv lager.

Verder gebruiken wij in onze studie jodium-houdende contrastmiddelen. Hierbij komt in zeldzame gevallen (0,1%) een allergische reactie voor. Aangezien wij geen patiënten met een verminderde nierfunctie zullen includeren, schatten wij het risico op contrast-geïnduceerde nefropathie zeer klein.

Er zal bij de proefpersonen in totaal 3 maal 25 ml bloed worden afgenomen middels venapunctie in de arm. Dit leidt mogelijk tot een blauwe plek.

Tot slot wordt van de proefpersonen verlangd dat ze dagelijks een capsule innemen en iedere zes maanden naar het ziekenhuis komen voor een vervolgspraak. Bij het eerste bezoek en na 12 en 24 maanden zal dit bezoek bestaan uit lichamelijk onderzoek, echografie, bloedafname en de CT-scan (12 en 24 maanden) en zal ongeveer 2 uur in beslag nemen. Bij de bezoeken na 6 en 18 maanden zal alleen gedurende $15 * 20$ minuten kort de stand van zaken worden besproken, de bloeddruk worden gemeten en krijgt de patiënt de capsules voor de volgende periode.

Wij denken dat de risico's en belasting van deze studie te verdedigen zijn aangezien deze studie mogelijk leidt tot een nieuwe (aanvullende) behandeling voor gecalcificeerd atherosclerotisch coronairlijden; een aandoening die geassocieerd is met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Daarnaast is de rol die calcificatie speelt in relatie tot atherosclerose en plaque-morfologie nog niet geheel duidelijk en zal deze studie meer inzicht geven in dit gebied.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

P. Debeyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

P. Debeyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
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)

- leeftijd 18 jaar of ouder
- Basis Coronaire Computed Tomographic Angiography (CCTA) van voldoende kwaliteit
- Basis Agatston calciumscore tussen 50 en 400

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Basisscan van onvoldoende kwaliteit (bijv. vanwege de aanwezigheid van bewegingsartefacten of een te grote hoeveelheid van ruis)
- Hartritme hoger dan 70 slagen per minuut ten tijde van de eerste scan (ondanks adequate behandeling met metoprolol)
- chronische of paroxysmaal atriumfibrilleren
- aanwezigheid of geplande coronaire revascularisatieprocedure (ballondilatatie of stent-plaatsing in meer dan 1 coronair of bypass)
- Een doorgemaakt myocardinfarct of herseninfarct in de 6 maanden voorafgaand aan de CT-scan voor inclusie.
- Diabetes Mellitus type 1

- Bekende nierziekte of een Glomerulaire Filtratiesnelheid < 60 ml/min/1.73m² berekend via de MDRD formulie (Levene; 2001)
- Maligne aandoening (uitgezonderd: behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom)
- Gebruik van Vitamine-K antagonisten
- Een levensverwachting korter dan 2 jaar
- Zwangerschap of zwangerschapswens op korte termijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-09-2011
Aantal proefpersonen:	180
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2010

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
ClinicalTrials.gov	NCT01002157
CCMO	NL27372.068.09