

Arginine en stikstofmonoxide (NO) metabolisme in sepsis: L-citrulline enterale supplementatie voor de normalisatie van het Arginine-No metabolisme.

Gepubliceerd: 20-06-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair doel: De stimulerende effecten van langdurige (8h) enterale L-citrulline toediening op de normalisatie van het Arginine-No metabolisme te bestuderen. Tweede doel: De stimulerende effecten van langdurige (8h) enterale L-citrulline toediening...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37149

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

L-citrulline supplementatie gedurende sepsis

Aandoening

- Overige aandoening
- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, sepsis

Aandoening

Alle vormen van sepsis of septische shock

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Algemene Heelkunde
Overige ondersteuning: VENI vernieuwingsimpuls

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: arginine, L-citrulline, microcirculatie, sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomsten zijn de normalisatie van de citrulline plasma concentraties en het arginine-NO metabolisme, waarvoor ex vivo deze waardes bepaald zullen worden. De NO productie wordt gemeten aan de hand van de hoeveelheid nitrosyl Hb in volbloed.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn de microcirculatie, gebruik makend van gastrotonometrie, hetgeen de pCO₂ van de maag meet en de microvascularisatie. Sidestream Darkfield Imaging (SDF) zal gebruikt worden om de microvascularisatie direct te meten onder de tong, hetgeen een maat is voor de vascularisatie van de organen. Ook zullen de orgaan functie scores een secundaire uitkomstmaat vormen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis kan gedefinieerd worden als een uitgebreide systemische respons op een infectie die kan leiden tot een verstoring van de orgaanfuncties, maw Multi

Orgaan Falen (MOF).

De mortaliteit van patienten met sepsis varieert tussen de 40-70% en worden voor een groot deel bepaald door de mate van orgaan falen.

Tijdens sepsis wordt de stikstofmono-oxide (NO) synthese onderdrukt, waardoor een verminderde microcirculatie en orgaan disfunctie optreedt. De oorzaak van deze verminderde NO productie is een inadequaate arginine metabolisme, aangezien arginine levels verlaagd zijn in sepsis.

Recente resultaten laten zien dat arginine de novo synthese (citrulline omgezet in arginine) het tekort aan arginine bij patienten met ernstige sepsis niet kunnen compenseren en dat te lage citrulline plasma concentraties hieraan ten grondslag liggen.

Afgenomen arginine de novo synthese, door een tekort aan NO productie, kan leiden tot deze afgenomen orgaan perfusie.

Een mogelijke optie voor het verbeteren van de orgaan perfusie, is door de NO synthese te verhogen, via een verbetering van de arginine de novo synthese (door supplementatie van L-citrulline). aangezien de patienten kampen met te lage citrulline plasma concentraties, is normalisatie van deze concentraties doormiddel van suppletie noodzakelijk.

Doel van het onderzoek

Primair doel: De stimulerende effecten van langdurige (8h) enterale L-citrulline toediening op de normalisatie van het Arginine-NO metabolisme te bestuderen.

Tweede doel: De stimulerende effecten van langdurige (8h) enterale L-citrulline toediening op de microcirculatie, de systemische hemodynamiek, de orgaan functie en de disease severity scores te bestuderen.

Onderzoeksvraagstellingen:

1. Wat zijn de effecten van langdurige toediening (8h) van L-citrulline op het arginine de novo stikstofmono oxide metabolisme van het gehele lichaam in septische patienten door normalisatie van de citrulline concentraties.
2. Verbeterd langdurige toediening van L-citrulline de microcirculatie, de vasculaire reactiviteit en de permeabiliteit in sepsis.
3. Resulteert langdurige L-citrulline suppletie in verbeterde orgaan functie en disease scores?

Hypothese:

NO synthese is onderdrukt gedurende sepsis ten gevolge van een tekort aan arginine de novo synthese en kan zo mogelijk bijdragen aan een afgenomen microcirculatie en orgaan disfunctie.

Toediening van L-citrulline in septische patienten zorgt voor een normalisatie van het citrulline plasma level en een stijging in de NO productie zonder dat de arginase activiteit omhoog gaat en verbetert op deze manier de orgaan

functie en de microcirculatie.

Onderzoeksopzet

Een Open Label voedingssupplementatie studie.

Duur: 2 jaar.

Setting: Intensive Care Units Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+)

Onderzoeksopzet:

In het onderzoek zullen 48 patiënten deelnemen met een ernstige sepsis of septische shock, waarin de invloeden gedurende 8 uur van enterale toegediende L-citrulline op de normalisatie van het citrulline plasma level en de Stikstof-mono-oxide productie van het hele lichaam, het arginine de novo metabolisme, de arginase activiteit en de invloed op de microcirculatie onderzocht worden.

De L-citrulline dosering ($1.8 \text{ micromol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) is gebaseerd op:

- 1) de gebruikte dosering in de arginine suppletie studie
- 2) de gebruikte dosering in een varkenstudie, en
- 3) een vergelijkbare stijging van plasma citrulline met immunonutritie.

Het experiment duurt een dag en is ontworpen als een open label voedingssuppletie studie.

L-alanine (isocalorische dosering, $3.6 \text{ micromol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) zal als alternatieve aminozuur voedingssuppletie gebruikt worden tijdens de studie, gebaseerd op eerdere ervaringen met gezonde proefpersonen en eerdere varkensstudies uit ons laboratorium. Voor een alternatieve infusie is gekozen om op deze manier de proefpersonen van een isocalorische energie opname te voorzien.

Gedurende deze studieperiode, zal het metabolisme op 2 tijdstippen gemeten worden (T0 (=baseline), T8h), gebruik makend van een 2 x 2h stabiel isotopen protocol.

Orgaanfuncties zullen gemonitord worden met reguliere intervallen en de microcirculatie testen zullen gedurende de studie periode uit gevoerd worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

8 uur voedingssuppletie van L-citrulline-HCl (dose $1.8 \text{ micromol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) continu enteraal (jejunum catheter) tesamen met standaard enterale voeding. L-alanine-HCl (isocaloric dose: $3.6 \text{ micromol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) wordt gebruikt als alternatief aminozuur.

Inschatting van belasting en risico

Over het algemeen werden er geen bijwerkingen gezien, met betrekking tot hemodynamiek of plasma electrolyten, bij L-arginine infusie (MEC 03-139). Bij de L-citrulline toediening worden ook geen bijwerkingen verwacht. L-alanine is een aminozuur en vertoonde ook geen eerdere bijwerkingen in patiënten of dierstudies (MEC 02-010).

Bloedafname zal zo beperkt mogelijk buiten de routinematige afname op de ICU gedaan worden. Gedurende de studie zullen 10 ml bloedmonsters afgenomen worden op reguliere tijdstippen voor verdere analyse (115ml in totaal). de bloedafname zal gebeuren via een bestaande arteriële lijn, die patiënten standaard bij hun verblijf op de IC krijgen. De gastrometrie katheter zal in plaats van de gewone maagsonde gegeven worden. Tevens zal gedurende de standaard plaatsing van een voedingscatheter in het jejunum microscopische opnames van het jejunum gemaakt worden.

Alle andere metingen zijn niet invasieve metingen en compleet onschadelijk. Bijwerkingen zullen intensief gecontroleerd worden gedurende de studie, door continue hemodynamische bewaking. veranderingen in de toestand van de patiënt zullen volgens de gewone behandelingsnormen behandeld worden. het protocol zal niet interfereren met de verzorging of de behandeling van de patiënt, indien er enige noodzaak is tot een chirurgische interventie of andere behandeling, zullen de metingen tijdelijk opgeschort worden, om later opnieuw te hervatten. Er zijn geen voordelen voor de individuele patiënt in deze studie te verwachten.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

P. Debyelaan 25
6202 AZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

P. Debyelaan 25
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)

1. geschreven informed consent van een direct familielid.
2. leeftijd > 18 jaar.
3. Patient moet voldoen aan de algemene criteria voor ernstige sepsis of septische shock, hetgeen gediagnosticeerd is minder dan 48 uur voor de studie inclusie (volgens Levy and Fink et al. Intensive care med 29: 530-538. 2003).
4. Patient moet relatief hemodynamisch stabiel zijn, gedefinieerd als een stabiele bloeddruk (variatie in de gemiddelde arteriele druk , 15 mm Hg), gedurende 2 uur geen verhoging van de vasopressoren dosering, de inotropische ondersteuning of verandering in de snelheid van vullingsbehoefte/ - ondersteuning.
5. Een systemische arteriele katheter in situ met een continue druk monitoring.
6. Patienten waarbij de arts bereid is volledige life support te verrichten gedurende de duur van de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Shock door een andere oorzaak dan sepsis (bv. geneesmiddelen reactie of door een overdosis, longembolie, brandwonden etc).
2. langdurige of in hoge dosering gebruik van corticosteroiden
3. Chronische pancreatitis
5. insuline-afhankelijke diabetes mellitus
6. metastases, haematologische maligniteiten of chemotherapie
7. patienten met dialyse (CVVH of anders)
8. pre-existent nierfalen (aan de dialyse)

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-11-2011
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	NCT00628381

Register

CCMO

ID

NL20674.000.10