

Angina pectoris/ischemische hartziekte: arginine 5037

cardioplegie: kunstmatige stillegging van het hart bij openhartoperatie, eNOS: endothelium-NO-synthase, NO: stikstofmonoxide

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Glueck CJ et al. The endothelial nitric oxide synthase T-786c mutation, a treatable etiology of Prinzmetal's angina. Transl Res 2013;162:64-6.	studie n=20	Bij 20 patiënten met restsymptomen van variant angina pectoris op medicatie met nitraten en calciumantagonisten werd gedurende mediaan 4,7 maanden arginine 9,2 g/dag toegevoegd aan de medicatie. Restsymptomen verdwenen bij 35% van de patiënten, de ernst van de symptomen verminderde bij 55% en het aantal angina-aanvallen nam af bij 10%. Bij geen van de patiënten namen de restsymptomen toe. Voor 16 patiënten waren scores op de Seattle Angina Questionnaire beschikbaar. Voor deze patiënten verbeterden de scores voor hun oordeel over hun algehele levensstatus, de tevredenheid met de behandeling van symptomen, de symptoomremissie ten opzichte van 4 weken daarvoor en de afname van de anginafrequentie gedurende de 4 weken daarvoor. De score voor fysieke capaciteit verbeterde niet significant.
ref. 2 Sun T et al. Oral L-arginine supplementation in acute myocardial infarction therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Cardiol 2009;32:649-52.	meta-analyse n=459	Meta-analyse van de studies van Bednarz 2005 en Schulman 2006. Het totaal aantal patiënten, dat na een acuut myocardinfarct arginine 9 g/dag kreeg was 459. De uitkomstmaat was klinische incidenten (overlijden, nieuw infarct, reanimatie, shock/pulmonair oedeem, terugkeer van myocardischemie, ziekenhuisopname voor hartfalen, bijwerkingen of ontbrekende patiëntendata). Er was geen verschil in het optreden van klinische incidenten tussen de argininegroep en de placebogroep. De studie van Schulman 2006 is opgenomen in deze risicoanalyse. In de studie van Bednarz 2005 kregen 388 patiënten met een myocardinfarct arginine 3 g 3x daags gedurende 30 dagen. Arginine werd gestart binnen 24-48 uur na het myocardinfarct. Geen van de patiënten in deze trial kreeg een dotterbehandeling. In vergelijking met placebo verbeterde arginine de uitkomst (overlijden door cardiovasculaire oorzaak binnen 30 dagen, nieuw infarct, reanimatie, shock/pulmonair oedeem of terugkeer van myocardischemie) niet significant.
ref. 3 Colagrande L et al. Reduced cytokines release and myocardial damage in coronary artery bypass patients due to L-arginine cardioplegia supplementation. Ann Thorac Surg 2006;81:1256-61.	studie n=33	33 patiënten bij wie 7,5 g arginine was toegevoegd aan de cardioplegievloeistof die werd gebruikt tijdens een coronaire-bypass-operatie werden vergeleken met patiënten bij wie geen arginine was toegevoegd. Patiënten met myocardinfarct korter dan 10 dagen geleden of met perioperatief myocardinfarct waren uitgesloten. 21% van de patiënten had een recent myocardinfarct, 37% instabiele angina. Arginine verlaagde de tijd op de intensive care van 37 naar 26 uur. Arginine verminderde tevens de verhoging van de plasmaconcentratie van troponine T, een marker voor myocardischemie. 18 uur na de operatie was de plasmaconcentratie van troponine T 42% lager, 42 uur na de operatie 53% lager.
ref. 4 Schulman SP et al.	studie n = 78	Bij patiënten met een acuut myocardinfarct 3-21 dagen eerder werd arginine 3 g 3x daags (n = 78) of placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling. 55 patiënten gebruikten arginine gedurende de geplande tijdsduur van 6 maanden. 89% van de patiënten had een dotterbehandeling gehad voor aanvang van de studie.

L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. JAMA 2006;295:58-64.		Arginine verhoogde het aantal sterftegevallen ten opzichte van placebo van 0% naar 8,6%. Naar aanleiding van dit resultaat en het ontbreken van gunstige effecten werd verdere inclusie van patiënten stopgezet. Van de 6 sterftegevallen werd er één veroorzaakt door een scheur in het myocard na een tweede infarct. In twee gevallen was de vermoedelijke oorzaak sepsis en in drie gevallen was deze onbekend. Het gevonden sterftecijfer in beide groepen was lager dan het verwachte sterftecijfer van 10%. De patiënten in de argininegroep hadden voor aanvang van de studie een hogere plasmaconcentratie arginine dan de patiënten in de placebogroep (90,2 versus 86,5 µmol/l). Arginine verhoogde de plasmaconcentratie niet in vergelijking met placebo.
ref. 5 Bode-Böger SM et al. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. Pharmacol Ther 2007;114:295-306.	review	Endothelium-NO-synthase (eNOS) zet arginine om in de vasodilator stikstofmonoxide (NO). In verschillende studies is onderzocht of arginine als voedingssupplement de NO-productie in mensen kan verhogen en zo endotheliumafhankelijke vasodilatatie kan verbeteren. Arginine zou dan een vergelijkbare werking hebben als de nitraten die als vasodilatoria bij hartziekten worden gebruikt. In de review worden onderstaande studies naar toediening van arginine bij coronaire hartziekte beschreven. Ceremuzynski 1997 toonde dat arginine 6 g/dag gedurende 3 dagen bij patiënten met symptomen van stabiele angina pectoris de inspanningscapaciteit verbeterde t.o.v. placebo (n = 22). Adams 1997 toonde dat arginine 21 g/dag gedurende 3 dagen de bloedstroom-gemedieerde vasodilatatie van de slagader in de bovenarm van mannen met premature coronaire hartziekte verbeterde ten opzichte van placebo. Blum 2000 vond echter geen effect van arginine 9 g/dag gedurende 1 maand bij patiënten met coronaire hartziekte die cardiovasculaire medicatie met statines en ACE-remmers gebruikten. Walker 2001 vond dat hooggedoseerde intra-arteriële arginine-infusie de endotheelafhankelijke vasodilatatie verbeterde bij patiënten met stabiele angina pectoris. Oraal arginine 15 g/dag had echter geen effect. Lerman 1998 vond dat arginine 9 g/dag gedurende 6 maanden bij patiënten met angina pectoris en coronaire sclerose de acetylcholinegeïnduceerde vasodilatatie verbeterde ten opzichte van placebo. Oomen 2000 vond in een cohort van 806 oudere mannen die gedurende 10 jaar werden gevolgd geen associatie tussen arginine-inname via voeding en overlijden ten gevolge van coronaire hartziekten. De gemiddelde arginine-inname bedroeg 4,35 g/dag en vlees was de belangrijkste bron (37% van de inname). Yin 2005 vond verbetering van endotheelfunctie en vermindering van LDL-oxidatie bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte door arginine 10 g/dag gedurende 4 weken. Positieve effecten van arginine zijn ook gevonden voor diabetespatiënten (3 studies), bij hyperhomocysteinemie (1 studie), bij perifere arteriële vaatziekte (3 studies), bij rokers (2 studies) en bij patiënten met hartfalen (2 studies). Doseringen varieerden van 6,6 g/dag gedurende 1 week tot 24 g/dag gedurende 8 weken. Bednarz 2005 toonde in een placebogecontroleerde studie met 792 patiënten met een acuut myocardinfarct dat oraal arginine 9 g/dag gedurende 30 dagen veilig is en weinig bijwerkingen geeft. Arginine verbeterde de uitkomst (overlijden door cardiovasculaire oorzaak binnen 30 dagen, nieuw infarct, reanimatie, shock/pulmonair oedeem of terugkeer van myocardischemie) niet significant in de hele groep, maar wel bij 226 patiënten met hyperlipidemie. Schulman 2006 toonde geen verbetering van vasculaire stijfheid of ejectiefractie door arginine 3 g 3x daags gedurende 6 maanden in een studie met 153 patiënten met acuut myocardinfarct. Het aantal sterftegevallen in de argininegroep was echter 8,6% versus 0% in de placebogroep, waarna de studie werd stopgezet. De verwachte mortaliteit binnen 6 maanden na een acuut myocardinfarct is 5-15%. De mortaliteit in de placebogroep was dus onverwacht laag. In deze studie verhoogde toediening van arginine de plasmaconcentratie van arginine niet.

Opmerkingen:

- De volgende artikelen zijn niet opgenomen omdat ze onvoldoende bijdroegen aan de bewijslast:
 - reviews van voor 2007
 - studies van voor 2005
 - studies met surrogaateindpunten
 - studies met minder dan 20 patiënten
- Werkgroep: Er is onvoldoende bewijs voor een contra-indicatie. Studies waarbij arginine wordt gestart bij patiënten zonder recent myocardinfarct laten geen nadelige effecten zien. Bij de enige studie met nadelige effecten wordt arginine gestart binnen 3 maanden na een myocardinfarct. Patiënten met een myocardinfarct korter dan 3 maanden geleden vallen echter niet binnen deze contra-indicatie.

Datum literatuursearch: 19 februari 2015.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	nee	nee	22 mei 2015