

De invloed van ACTH op de bloedstolling

Gepubliceerd: 31-05-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het doel van deze studie is het bepalen van het effect van ACTH op de activatie van coagulatie en inhibitie van fibrinolyse door het uitvoeren van korte ACTH stimulatie testen (Synacthen test) in patiënten met primaire bijnier insufficiëntie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34344

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACTH studie

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Endocriene en klier-aandoeningen NEG
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

bloedstollingssysteem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Slotervaartziekenhuis

Overige ondersteuning: vanuit geld voor onderzoek binnen de afdeling interne geneeskunde Slotervaart ziekenhuis en de afdeling vasculaire geneeskunde AMC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACTH, adenocorticotroop hormoon, fibrinolyse, stolling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Coagulatie activatie markers F1+2 and ETP. Indien verhoogd zal het volgende worden getest: trombine-antitrombine complexen (TAT), factor VII:C.
- Endothelial cel activatie and plaatjes activatie markers van Willebrand factor antigen (vWf:Ag) en van willebrand factor activiteit(vWf:RiCof). Indien verhoogd zal het volgende worden getest: trombomodulin, P-selectine.
- Stollingsfactor VIII activiteit (fVIII:C).
- Fibrinolyse activatie markers: plasmine-antiplasmine complexen (PAP) en D-dimeer. Indien verhoogd zal het volgende worden getest: tissue-type Plasminogen Activator (t-PA), urokinase-type plasminogen activator (u-PA), Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) activiteit en antigen.
- Stollingstijden: PT, aPTT.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het adrenocorticotroop hormoon (ACTH, ook wel bekend als corticotropine) is een hormoon uitgescheiden door de hypofyse voorkwab. Het is een belangrijke schakel in de hypothalamus-hypofyse-bijnier as en het induceert belangrijke effecten als verhoogde productie en uitgescheiding van cortisol uit de bijnier.

ACTH wordt vooral gebruikt voor de diagnostiek van bijnierinsufficiëntie.

Daarnaast wordt ACTH ook gebruikt voor behandeling van infantile spasmen (syndroom van West) en zou het mogelijk kunnen worden gebruikt als eerstehulp middel voor de behandeling van ernstig bloedverlies. Recent is ontdekt dat ACTH en melanocyt stimulerende hormonen (samen genaamd melanocortine peptiden) multiële effecten induceren in het menselijk lichaam. Activatie van melanocortine receptoren, die aanwezig zijn in meerdere cel typen in het lichaam, zou mogelijk ook een nieuwe strategie kunnen zijn in de behandeling van inflammatie.

Verscheidende studies hebben de relatie tussen ACTH en het bloedstollingssysteem onderzocht. Tot op heden zijn de resultaten van deze studies echter tegenstrijdig. Daarnaast hebben de gepubliceerde studies belangrijke methodologische beperkingen. Geen controle groep, kleine groepen en verouderde laboratorium metingen maken dat het nog steeds niet duidelijk is wat ACTH toediening doet op het stollingsapparaat.

Daarnaast is het zo dat geen van deze studies directe activatie van stolling of inhibitie van fibrinolyse laat zien, zoals het meten van de endogene trombine vorming (ETP) en fibrinolyse activiteit (prothrombine fragment 1+2, trombine generatie test, plasmine-antiplasmine complexen). In in vivo studies zijn verscheidene stollingsveranderingen gemeten na toediening van ACTH. Het is echter onduidelijk of deze stollingsveranderingen worden veroorzaakt door het directe effect van ACTH of de verhoogde cortisol als reactie op het ACTH. Van cortisol is namelijk ook bekend dat deze in de endogene vorm (syndroom van Cushing) en exogene vorm een hypergecoaguleerde en protrombotische staat kan induceren. Het doel van deze studie is daarom om het effect van ACTH op activatie van coagulatie en inhibitie van fibrinolyse te bepalen door het uitvoeren van korte ACTH stimulatie testen (Synacthen test) in patiënten met primaire bijnier insufficiëntie.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het bepalen van het effect van ACTH op de activatie van coagulatie en inhibitie van fibrinolyse door het uitvoeren van korte ACTH stimulatie testen (Synacthen test) in patiënten met primaire bijnier insufficiëntie.

Onderzoeksopzet

Fase 1: pilotstudie

Fase 2: klinisch gecontroleerde trial

Studie opzet Fase 1: We zullen eerst een pilot studie uitvoeren waarin we een korte ACTH-stimulatie-test/Synacthen test uitvoeren bij 10 patiënten die zijn gepland (door hun behandelend arts) voor deze test in hun diagnostische proces. Wij streven ernaar om 10 patiënten met een normale cortisol stijging na injectie met Synacthen te includeren in deze studie. Patiënten met een

abnormale stijging van de cortisol zullen niet worden opgenomen voor de eerste analyse in deze pilot studie, maar wel verder gescreend voor deelname in fase 2. Tien gezonde vrijwilligers zullen dienen als controles en zullen worden geïnjecteerd met 1 ml zoutoplossing in plaats van 1 ml (250 ug / ml) tetracosactide (Synacthen). De vrijwilligers zullen worden geworven via advertenties en zorgvuldig gescreend voor inclusie. Een venflon voor intraveneuze toegang zal slechts een keer worden geplaatst, 30 minuten vóór de eerste bloed afname, en over deze venflon zal gedurende de gehele test bloed worden afgenomen en Synacthen/zoutoplossing worden toegediend. Als we inderdaad grote verschillen in stollingsparameters vinden voor (t = 0), 1 uur (t = 1), 3 uur (t = 3) en 6 uur na de injectie met Synacthen (t = 6) zal het protocol zoals beschreven in fase 2 in werking worden gesteld. Eventuele wijzigingen in dit protocol zal worden toegezonden aan de METC als amendement.

Fase 2: Deze studie is een klinisch gecontroleerde studie waarin patiënten met bekende primaire bijnierschorsinsufficiëntie (zoals vastgesteld door hun arts middels eerdere ACTH stimulatie testen/Synacthen zonder verhoging van cortisol na injectie met Synacthen) 2 maal een Synacthen test zullen ondergaan in de vroege ochtend. Voor de eerste Synacthen test zullen de patienten worden gevraagd om hun normale ochtenddos is hydrocortison in te nemen. De tweede Synacthentest (minstens 30 dagen na de eerste test) worden deze patienten gevraagd hun hormale hydrocortison ochtenddos is uit te stellen tot na het onderzoek. Bloed zal worden afgenomen op de momenten zoals beschreven in fase 1. Op deze manier kunnen we het effect van ACTH bij patiënten met hypocortisolisme en eucortisolisme vaststellen. De gezonde vrijwilligers en patiënten met een normale cortisol respons op ACTH, zoals beschreven in fase 1, zullen dienen als controlegroepen. Als we inderdaad een patiënt met primaire bijnierinsufficiëntie vinden (zonder verhoging van cortisol na injectie van Synacthen) in fase 1 van deze studie zullen de resultaten van deze patiënt worden opgenomen in fase 2. Deze patiënt wordt gevraagd om terug te komen voor een tweede Synacthen test met de normale hydrocortison substitutie therapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase 1: We zullen eerst een pilot study uitvoeren waarbij patienten een door hun arts aangevraagde Synacthen test zullen ondergaan (als onderdeel van patientenzorg. Aan hen zal slechts gevraagd worden extra bloed af te staan en langer te blijven na afronding van de test voor dit onderzoek. Tien gezonde vrijwilligers fungeren als controles en zullen in plaats van Synacthen een zoutoplossing toegediend krijgen. Als we inderdaad in deze pilot studie al veranderingen in stollingsfactoren meten in de patientengroep vergeleken met de controle groep zullen we verder gaan met fase 2. Fase 2: De Synacthen test zal twee maal worden uitgevoerd. De eerste maal nadat ze hun normale ochtend dos is hydrocortison hebben ingenomen. De tweede maal zal dit worden uitgesteld tot na de test. Gezonde vrijwilligers en patienten waarbij een normale Synacthen testuitslag werd gevonden zullen fungeren als controles. De interventie is dus de plaatsing van de venflon, toedienen van Synacthen (1ml = 0.25 mg tetracosactide) of zoutoplossing (1 ml NaCl 0,9%)

Inschatting van belasting en risico

Fase 1: de Synacthen test wordt niet uitgevoerd voor deze studie in het bijzonder, maar de behandelend arts van de polikliniek heeft de test aangevraagd. Het enige risico betreft het plaatsen van de venflon. Als deze fase geen enkele invloed van ACTH op de bloedstolling laat zien zullen we de patiënten met een primaire bijnierinsufficiëntie niet blootstellen aan de risico's verbonden met een synacthentest.

Fase 2: Aangezien patiënten met bijnierinsufficiëntie afhankelijk zijn van hydrocortison substitutietherapie, kan het uitstellen van de ochtenddosering hydrocortison tot na de korte ACTH stimulatie test/Synacthen test een klein risico betekenen voor het ontwikkelen van symptomen van cortisol deficiëntie, en mogelijk nog kleiner risico op een "bijnier crise/Addisonse crise". Om deze reden zal elke test worden uitgevoerd onder strikt toezicht van de onderzoeker. In het geval dat een patiënt symptomen ontwikkelt die duiden op ernstige bijnierinsufficiëntie zal de test onmiddellijk worden gestopt en zal direct worden gestart met een infusie met isotone natriumchloride oplossing om de hypotensie te herstellen. We zullen ook onmiddellijk beginnen met het toedienen van Hydrocortison (Solucortef) 100 mg iv bolus gevolgd door 200-500 mg/24. De patiënt zal worden opgenomen tot een stabiele situatie is bereikt (beoordeeld door de specialist).

Contactpersonen

Publiek

Slotervaartziekenhuis

Louwesweg 6
1066 EC Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Slotervaartziekenhuis

Louwesweg 6
1066 EC Amsterdam
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)

Fase 1: patiënten en gezonde vrijwilligers

- a. leeftijd 18 jaar en ouder
 - b. in staat om een informed consent te tekenen;
- Fase 2: cases
- a. leeftijd 18 jaar en ouder
 - b. in staat om een informed consent te tekenen
 - c. primairy bijnier insufficiëntie
 - 1. bilaterale adrenalectomie
 - 2. auto-immuun adrenalitis
 - 3. congenitale bijnier hypoplasie/ bijnier dysgenese.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

fase 1.

- a. gebruik van orale anticonceptie, corticosteroiden, antistolling medicatie, trombocyten aggregatie remmers, NSAID's
 - b. Overgevoeligheid voor Synacthen; slecht gereguleerde astma; zwangerschap en borstvoedend; onbehandelde acute of chronische bacteriele, schimmel and virale infecties; diabetes mellitus type II; syndroom van Cushing; ernstig hartfalen; actief of latente maagzweer; acute psychose; niet specifieke ulceratieve colitis; diverticulitis; recente intestinale anastomose; nier insufficiëntie (kreat $> 200 \mu\text{mol/l}$); lever falen (ALAT, ASAT, γGT , $\text{AF} > 3$ keer normaal waarde; hypertensie (systolische bloeddruk $> 140 \text{ mmHg}$);
- Phase 2.
- 1. congenitale bijnier hyperplasie
 - 2. Secundaire bijnier insufficiëntie
 - 3. tertiaire bijnier insufficiëntie
 - 4. Primaire bijnier insufficiëntie door:

- a. steroïde synthese inhibitoren (bijv metyrapone, ketoconazol, aminoglutethimide)
- b. Adrenolytische middelen (o,p'DDD, Suramin)
- c. Glucocorticosteroiden antagonisten (RU 486)
- d. maligniteit/metastase
- e. de criteria zoals benoemd bij fase 1.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	25-02-2011
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)

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
CCMO	NL32152.048.10