

Zijn verhoogde prolactinespiegels schadelijk voor het microvasculaire bed in de retina en onder de tong?

Gepubliceerd: 27-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Allereerst willen we bekijken of patiënten met een prolactinoom tekenen hebben van een veranderde vaatfunctie en/of morfologie in de retina of in het sublinguale weefsel. Daarnaast willen we onderzoeken of er een verschil is in inflammatie markers,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON32787

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Prolactine en het microvasculaire bed in het netvlies en onder de tong.

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
- Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

goedaardige hypofyse tumor, hypofyse adenoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Microvasculair, Prolactine, Retina

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vasculaire functie en morfologie van het retinale en het sublinguale vaatbed van prolactinoom patienten in vergelijking met gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

1. Inflammatiemarkers (CRP, TNF*, Il-6), stollingsmarkers (D-dimer, PlasminAntiPlasmin, protrombin fragment 1 en2, ETP/APCSR), markers van insuline resistentie (glucose, insulin, BMI) en lipiden (total cholesterol, LDL-c, HDL-c, triglycerides) gemeten in plasma van prolactinoom patienten in vergelijking tot gezonde controles.
2. De mate van albuminurie bij prolactinoom patienten in vergelijking tot gezonde controles.
3. De mate van vaatnieuwvorming in vitro na incubatie van endotheelcellen met plasma van prolactinoom patienten in vergelijking tot vaatnieuwvorming in vitro na incubatie met plasma van gezonde controles.
4. De spiegels van 16 kDa prolactine fragmenten in plasma van patienten met een prolactinoom vergelijken met de spiegels van 16 kDa prolactine fragmenten in plasma van gezonde controles.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prolactine is van oudsher bekend als een hypofyse hormoon dat lactatie bevordert. Echter, recent onderzoek wijst uit dat prolactine nog andere functies heeft, waaronder een mogelijke rol in stolling en een rol in inflammatoire processen. Ook stimuleert prolactine vaatgroei als gevolg van een direct effect op het vaatendotheel. Het hele molecuule prolactine bevordert overigens angiogenese in vivo en in vitro, terwijl het uit 16 kiloDalton bestaande fragment van prolactine het tegenovergestelde doet.

Beeldvorming van de retina en de sublinguale vaatjes geeft inzicht in de status van het vaatendotheel en kan de verschillende fasen van angiogenese tonen. Er zijn verscheidene gestandaardiseerde technieken ontwikkeld om de retina makkelijk in kaart te brengen.

Wanneer patiënten op hogere leeftijd een prolactinoom hebben lijkt er voorsnog minder noodzaak tot een drastische verlaging van het prolactine. Indien blijkt dat prolactine vaatnieuwvorming in het oog en in het mondslijmvlies stimuleert, is het zeer waarschijnlijk dat deze vaatnieuwvorming ook elders wordt versterkt door prolactine. Dat zou betekenen dat voor patiënten bij wie processen in het lichaam gaande zijn waarbij vaatnieuwvorming een rol speelt (zoals aderverkalking) een verhoogd prolactine mogelijk extra ongunstig is.

Wanneer uit deze studie zal blijken dat prolactine vaatnieuwvorming stimuleert, pleiten wij voor onderzoek om na te gaan of een drastische prolactine verlaging bij mensen met een prolactinoom de mate van angiogenese vermindert. Dit zou met name interessant zijn voor oudere patiënten zijn met co-morbiditeit waarbij angiogenese een rol speelt in de pathologie, wier prolactine spiegels nu minder drastisch worden verlaagd.

Indien uit deze studie zal blijken dat prolactine vaatnieuwvorming stimuleert, zou het de moeite waard kunnen zijn om te onderzoeken of mensen zonder prolactinoom en co-morbiditeit waarbij angiogenese een rol speelt baat hebben bij prolactine verlaging. Bij gezonde mensen zonder prolactinoom is er namelijk een dusdanige fysiologische variatie van het prolactine, dat het de moeite waard kan zijn om het prolactine te verlagen.

Doel van het onderzoek

Allereerst willen we bekijken of patiënten met een prolactinoom tekenen hebben van een veranderde vaatfunctie en/of morfologie in de retina of in het sublinguale weefsel.

Daarnaast willen we onderzoeken of er een verschil is in inflammatie markers, in stollings parameters en markers van insuline resistentie in het bloed van prolactinoompatiënten in vergelijking met gezonde mensen.

Ook willen we nagaan of prolactinoom-patiënten meer uitgesproken albuminurie

hebben dan gezonde mensen.

Verder is het interessant om te bekijken er meer vaatnieuwvorming optreedt in vitro na incubatie van endotheelcellen met plasma van patiënten in vergelijking na incubatie met plasma van gezonde controles.

Als laatste willen we bestuderen of er een verschil is tussen patiënten dan in gezonde controles in de mate van vorming van 16kDa prolactine fragmenten in het bloed.

Onderzoeksopzet

Het is de bedoeling dat patiënten deelnemen aan deze studie vóórdat ze beginnen met behandeling met prolactine verlagende therapie. Patiënten worden gevraagd of zij mensen in hun omgeving hebben die geen prolactinoom hebben en die zouden willen fungeren als controle proefpersoon.

In het kader van de studie zal er een anamnese worden afgenomen door de onderzoeksarts en zullen patiënten en controles een algemeen lichamelijk onderzoek ondergaan en zal er bloed bij hen worden afgenomen en side-stream dark field (SDF) worden gedaan. Er wordt hen gevraagd om thuis gedurende 24 uur urine te sparen t.b.v het bepalen van de mate van micro-albuminurie. Een tweede bezoek aan het AMC wordt ingepland t.b.v. onderzoeken op de afdeling Oogheelkunde, waar een medisch fotograaf in samenwerking met de onderzoeksarts het netvlies van 1 oog van de proefpersoon zal fotograferen. Dit wordt gedaan met behulp van fluorescentie angiografie. Hieronder zullen de verschillende testen die in het kader van het onderzoek zullen worden gedaan worden besproken.

Bloedafname

Tijdens het eerste bezoek aan de onderzoeksarts zal er bloed worden afgenomen. In totaal gaat het om 1 bloedafname in het hele onderzoek. Bij deze afname zal 40 ml bloed worden afgenomen. Dit zal gebeuren op de gebruikelijke wijze. Met het bloed kunnen een aantal mogelijke factoren die te maken hebben met vaatnieuwvorming, inflammatie, stolling, insulineresistentie en cholesterol worden onderzocht.

In vitro angiogenese assay

Endotheel cellen worden geresuspendeerd in medium, met plasma van patiënten of controles, al dan niet in combinatie met een prolactine receptor antagonist. Na 16 uur zal de mate van angiogenese worden gekwantificeerd.

SDF

Side-stream dark field (SDF) beeldvorming maakt gebruik van groene led-lampjes met een golflengte van 530 nanometer. Dit groene licht wordt geabsorbeerd door de kleine bloedvaten die onder de tong gelegen zijn. Het reflecterende beeld wordt vergroot en als film opgeslagen. Het SDF-apparaat heeft een probe die qua grootte vergelijkbaar is met een balpen. Deze wordt op een zestal lokaties onder de tong geplaatst, 30 seconden per locatie. Tijdens het onderzoek dient de proefpersoon goed stil te zitten, zodat de beelden stabiel zijn. De

verkregen film is direct zichtbaar, analyse vindt echter later plaats. Het onderzoek maakt geen gebruik van contrast- of kleurstoffen, is pijnloos en eenvoudig te verrichten. De duur van dit onderzoek zal in totaal 5 minuten zijn.

Fluoresceïne-angiografie

Fluoresceïne angiografie is een methode, waarmee de arts het inwendige van het oog onderzoekt en eventuele afwijkingen aan het netvlies opspoot. Hierbij krijgt de proefpersoon een contrastvloeistof (fluoresceïne) in de arm gespoten. Er zal slechts 1 oog geanalyseerd worden. Na enkele ogenblikken kan de loop van de kleurstof door de verschillende bloedvaten in en rond het netvlies worden gevolgd. Fluorescentie angiografie is pijnloos en neemt ongeveer 10 tot 15 minuten in beslag. Omdat het voor dit onderzoek noodzakelijk is dat de pupil verwijd is, ontvangt de proefpersoon van tevoren pupil verwijdende druppels voor het te onderzoeken oog. Tijdens het onderzoek zit de proefpersoon achter de camera en het hoofd rust op een kinsteun. Met één oog kijkt hij/zij naar een knipperend lampje. Voordat de fluoresceïne bij hem/haar wordt ingespoten, neemt de fotograaf eerst enkele foto's. Daarna spuit de verpleegkundige de vloeistof in de arm. Hierna worden gedurende 10 minuten foto*s gemaakt van het netvlies.

OCT

Optische coherentie tomografie (OCT) maakt een dwarsdoorsnede van het oog. De techniek is vergelijkbaar met echografie, alleen maakt OCT gebruik van licht in plaats van geluid. Deze onderzoeksmethode maakt geen gebruik van contrastmiddelen of kleurstoffen. Er zal slechts 1 oog geanalyseerd worden. Voor het onderzoek is het noodzakelijk dat de pupil van het te onderzoeken oog verwijd is. Hiervoor heeft de proefpersoon reeds druppels gekregen voor het fluorescentie angiografie onderzoek. Het OCT onderzoek is pijnloos en duurt 5 minuten. De proefpersoon neemt plaats op een stoel en legt zijn/haar kin op de kinsteun. De proefpersoon dient met het te onderzoeken oog naar een groen kruisje te kijken, na een enkele opname is dit onderzoek afgerond.

Urine sparen

Het is de bedoeling dat de proefpersoon eenmaal gedurende 24 uur urine spaart en dit meeneemt naar het AMC en inlevert bij het laboratorium van de algemene klinische chemie. Dit vragen we van hem/ haar t.b.v. onderzoek naar microalbuminurie.

Vergaren van controles.

Wanneer patiënten aangeven geïnteresseerd te zijn in deelname aan het onderzoek zullen zij een brief met patienteninformatie ontvangen. Daarnaast ontvangen zij een brief met informatie voor controle personen. In de patientenbrief staat dan

ook vermeld dat deze brief voor controlepersonen is bijgevoegd. In de patientenbrief wordt patienten gevraagd of zij iemand in hun omgeving kennen die zou willen fungeren als controlepersoon. Indien dit het geval is, wordt patient verzocht de informatie voor controle personen aan diegene te geven. De controle personen zijn mensen zonder een prolactinoom. Wanneer patient geen controle persoon weet, zullen wij een controle persoon zoeken via advertentie (zie s.v.p. bijlage voor wervingsadvertentie).

Inschatting van belasting en risico

Van SDF, OCT en FAG zijn geen problemen te verwachten. Deze methoden zijn een onderdeel van zowel routine-onderzoeken als van studieprotocollen in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam (afdeling oogheelkunde). Proefpersonen dienen nuchter te blijven tijdens de eerste visite tot na de bloedafname, en mogen geen cafeïne houdende dranken drinken tot na de SDF. Zoals gezegd in de Introductie, is er aanvullende kennis nodig om de biologische actie van verhoogd prolactine op angiogenese-gerelateerde pathologie in kaart te brengen. Dit zou met name consequenties kunnen hebben voor mensen van postmenopauzale leeftijd met een prolactinoom, omdat bij deze mensen de prolactine verlaging vaak minder drastisch wordt aangepakt.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland

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)

(Zowel voor patienten als controles)

Patienten (zowel vrouwen als mannen) met een actief prolactinoom (ofwel een micro- ofwel een macroprolactinoom, met prolactine spiegels boven 50 ng/ml)

Leeftijd 20-60 jaar

Getekend geïnformeerd instemmingsbesluit.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

(Zowel voor patienten als controles)

Macroprolactinemie.

Infiltratie van het infundibulum.

Diabetes mellitus type 2.

Zwangere vrouwen.

Patienten bekend met premature atherosclerose.

Gebruik van antidepressiva of antipsychotica.

Co-morbiditeit die de vaten en matrix in de retina zouden kunnen beïnvloeden.

Bekend met overgevoeligheid voor fluoresceentie-vloeistof.

Onmogelijkheid om SDF, fluoresceïne angiogram of OCT te verkrijgen die geanalyseerd en gevalideerd kunnen worden.

Actieve maligniteit.

Systemische ziekte met een levensverwachting korter dan de duur van de studie

Niet in staat zijn om protocol te volgen m.b.t. injectie en visites.

Volgens de wet incompetenten volwassenen.

Weigering om informed consent te tekenen.

Additioneel gebruik van medicatie die neo-angiogenese kan beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2009
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

CCMO

ID

NL29861.018.09