

De lage dosis ACTH-stimulatietest: waarom veel als minder genoeg is?

A. BEISHUIZEN en I. VERMES

Het testen van de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as gebeurt traditioneel door middel van de insuline-tolerantie test en de metyrapontest: beide zijn onpraktisch en niet zonder risico. Bij de klassieke adrenocorticotroop hormoon (ACTH) stimulatietest wordt een extreem hyperfysiologische dosis ACTH (250 µg) gebruikt, welke kan leiden tot vals-negatieve uitslagen. De thans voorgestelde lage dosis ACTH-test (1µg) is meer fysiologisch en gevoeliger, met name wanneer sprake is van milde bijnierschorsinsufficiëntie en is zeer geschikt om de hypofyse-bijnier suppressie na langdurig gebruik van corticosteroiden te evalueren. Volgens de normen van evidence-based medicine dient bij de diagnostiek van secundaire bijnierinsufficiëntie de lage dosis ACTH-test de klassieke ACTH-test te vervangen.

Trefwoorden: hypothalamus-hypofyse-bijnier as; insuline-tolerantie test; metyrapon test; ACTH-test; lage dosis; evidence-based medicine

De meeste symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie, waaronder moeheid, zwakte, depressie, anorexie, gewichtsverlies, misselijkheid, braken, diarree en duizeligheid, zijn weinig specifiek. Bij verdenking op het bestaan van bijnierinsufficiëntie wordt veelal een test gedaan om deze uit te sluiten, meer nog dan om deze aan te tonen (1). De verdenking op bijnierinsufficiëntie wordt aanmerkelijk groter wanneer er ook sprake is van hyponatriëmie, hyperkaliëmie, hypoglycemie, orthostatische hypotensie of hyperpigmentatie van de huid. Traditioneel wordt de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA) as getest met de insulinetolerantietest (ITT) en de metyrapontest. Echter, beide testen zijn niet alleen belastend en omslachtig, maar zijn ook niet zonder risico (1). Sinds 30 jaar heeft de eenvoudige en snelle adrenocorticotroop hormoon (ACTH) stimulatietest zijn plaats verworven in de diagnostiek van primaire en secundaire bijnierinsufficiëntie, zoals ook vermeld in een recent overzicht (2), waarbij de specificiteit van deze test zeer hoog, doch de sensitiviteit twijfelachtig is (3-6). Sinds enige jaren wordt de meer gevoelige lage dosis (1 µg) ACTH-test gepropageerd, nadat bleek dat een

subgroep van patiënten die chronisch met corticosteroiden werden behandeld, een subnormale respons toonde na stimulatie met 1 µg, terwijl een (vals) normale respons (ofwel een vals negatief testresultaat) werd waargenomen na de standaard 250 µg stimulatie (3). Diverse auteurs bevelen deze 1 µg ACTH-test aan als vervanging van de conventionele 250 µg test, als screeningstest ter uitsluiting van bijnierschorsinsufficiëntie en voor de follow-up na langdurig gebruik van corticosteroiden (7-10).

Evaluatie van de HPA-as

Verscheidene testen zijn beschikbaar waaronder:

- de corticotropin-releasing hormone (CRH) test die duur is, bijwerkingen kent en sensitief noch specifiek is (11)
- de metyrapon test die belastend is voor de patiënt en niet geheel gevaarloos (12)
- de ITT die bekend staat als de gouden standaard (13).

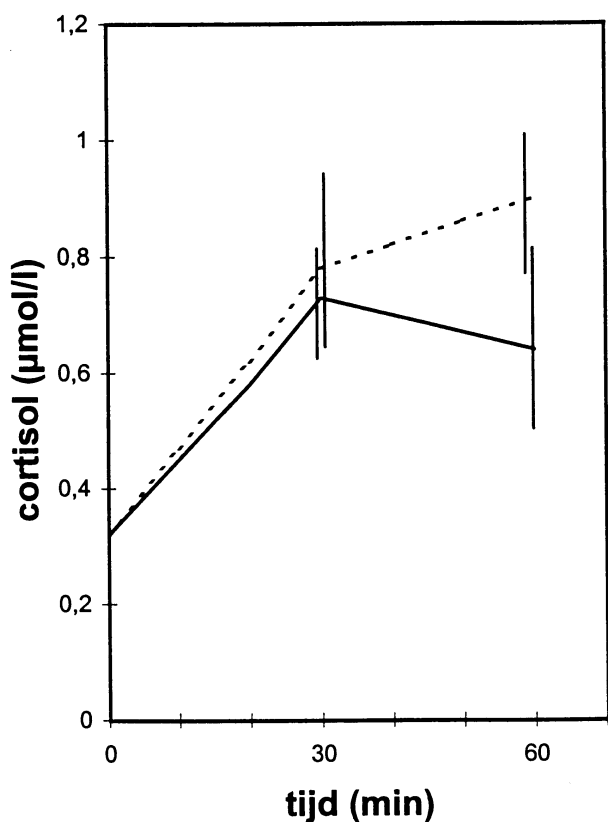
Zowel de metyrapontest als de ITT zijn niet poliklinisch uitvoerbaar, met name niet in geval er sprake kan zijn van bijnierinsufficiëntie. Cortisol spiegels kunnen immers nog verder worden onderdrukt door metyrapon en een eventuele hypoglycemie kan gevaarlijk zijn bij een patiënt die hierop niet reageert met een cortisolstijging. De standaard ACTH-test, met gebruik van intramusculair toegediend synthetisch 1-24 ACTH (Synacthen, Ciba), dateert van 1964, terwijl de test later werd gemodificeerd zodat een bolus ACTH intraveneus kon worden toegediend (14,15). Het is een raadsel waarom nog steeds 250 µg wordt gebruikt. Hierop is geen antwoord te geven. De eerste studie waarbij synthetisch ACTH gebruikt wordt, stelt reeds dat een maximale bijnierrespons wordt bereikt bij infusie van > 3 µg ACTH per uur (15). De keuze om uiteindelijk 250 µg ACTH te gebruiken wordt niet gerechtvaardigd (16).

Een belangrijke studie uit 1985 toont aan dat infusie van 0,02 µg ACTH/kg leidt tot cortisol- en ACTH-spiegels vergelijkbaar met de ITT (17). Bij normale vrijwilligers resulteren doses van 0,5-1 µg ACTH in cortisolwaarden vergelijkbaar met die verkregen met 250 µg ACTH (figuur 1) (18, 19). Figuur 2 toont ACTH-spiegels als respons op verschillende stressvolle situaties. Zelden overschrijdt de ACTH-concentratie de 80 pmol/l en blijft meestal zelfs beneden 50 pmol/l. Alleen onder extreme stress, bijvoorbeeld ernstige sepsis of polytrauma, bereiken de ACTH-concentraties de 150 pmol/l (20). Andere stress situaties veroorzaken minder hoge ACTH-concentraties, waar-

Medisch Spectrum Twente, Enschede

Correspondentie: Prof. Dr. I. Vermes, Medisch Spectrum Twente, Laboratorium, Postbus 50.000, 7500 KA Enschede.
E-mail: i.vermes@wxs.nl

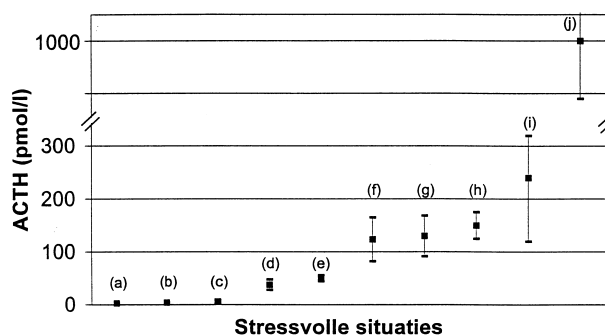
den compatibel met die gevonden bij de CRH-, metyrapon- en ITT- testen (9). Daarentegen leidt de conventionele 250 µg ACTH-test tot ACTH-concentraties boven de 1000 pmol/l, duidelijk hoger dan ieder redelijk gewenst stimulatie niveau (figuur 2). De enorme dosis van 250 µg ACTH komt met geen enkele fysiologische situatie overeen, en is derhalve geen "fysiologische" test voor de stressrespons van de bijnier of hypofyse-bijnier-as. Zoals te verwachten zijn er diverse meldingen van vals normale uitslagen verkregen met de 250 µg ACTH-test (9). Recent concludeerden diverse auteurs dat een normale cortisolrespons na de hoge dosis ACTH-stimulatie de mogelijkheid van chronische en symptomatische ACTH-deficiëntie niet uitsluit (21, 22). Twee andere onderzoeken stellen dat bij hypofysaire aandoeningen (meestal chronisch) de standaard ACTH-test een slecht diagnosticum is, misleidend kan zijn als screeningstest en niet betrouwbaar is om de HPA-as te evalueren (13, 23). Bij de vroege primaire bijnierinsufficiëntie is de standaard ACTH-test evenmin gevoelig genoeg omdat de suprafysiologische doses de minimale afwijkingen in de bijnierfunctie overstemmen en daardoor de bijnierinsufficiëntie maskeren (1). Na staken van langdurig gebruik van glucocorticoiden blijkt een normale respons op de standaard ACTH-test evenmin bewijzend te zijn voor het herstel van de HPA-as (1).



Figuur 1. Plasma cortisol concentraties na intraveneuze toediening van 250 µg (----) en 1 µg (—) ACTH bij gezonde vrijwilligers (n = 8). Weergegeven zijn gemiddelde cortisolconcentraties en de standaarddeviaties.

De lage dosis ACTH-test

In 1991 beschreven Dickstein e.a. de resultaten van een lage dosis ACTH-test bij normale personen. Dertig minuten na injectie van 250, 5 en 1 µg ACTH werden dezelfde cortisolwaarden gevonden (3). Er zijn geen aanwijzingen dat er een categorie patiënten bestaat die niet reageert op de lage dosis ACTH. Ook patiënten met pathologische vetzucht tonen een normale respons na 1 µg ACTH. Zelfs wanneer de basale cortisolwaarden onderdrukt zijn, vindt stimulatie plaats tot post-test-waarden die als normaal beschouwd worden (> 500 nmol/l) (9). De lage dosis ACTH lijkt het vrijkomen van direct beschikbaar cortisol te faciliteren en de serumcortisolrespons na stimulatie met een lage dosis ACTH is goed reproduceerbaar (24). Bij een groep van patiënten met chronisch glucocorticoid gebruik werd een normale respons na 250 µg ACTH gezien, doch in 5 van de 6 bleek de cortisolrespons na 1 µg ACTH subnormaal (3). Helaas, werd bij deze patiënten geen gouden standaard test (ITT) verricht, doch omdat de subnormale respons correleert met de klinische symptomen, wijst dit erop dat de lage, meer fysiologische, "stress" dosis een gevoeliger test is voor de hypofyse-bijnierreserve. Tijdens de 6 jaar ervaring met de lage dosis ACTH-test hebben Dickstein e.a. bij 34 patiënten met langdurig steroidgebruik een subgroep van 12 patiënten (35%) gevonden met een normale respons na 250 µg en een subnormale respons na de 1 µg stimulatietest (9). Bij een groep kinderen met astma die chronisch inhalatiesteroiden gebruikten werd met de lage dosis (0,5 µg) ACTH-test een verminderde bijnierreserve gevonden bij 16 van de 46 patiënten (35%), terwijl de standaard ACTH-test bij 15 van de 16 normaal was (5). Dit zou er op kunnen duiden dat bij deze "poor responders" voorzichtigheid geboden is in stress-situaties en dat adequate steroidtherapie gewenst kan zijn. De lage dosis ACTH-test kan de patiënten, die steroidsuppletie tijdens stress-situaties nodig hebben, identificeren. Wij gebruikten de lage dosis ACTH-test bij de evaluatie van de bijnierfunctie in een grote groep van ernstig zieke patiënten (28). In combinatie



Figuur 2. ACTH-concentraties in diverse stress situaties vergeleken met ACTH-concentraties na intraveneuze toediening van verschillende doses ACTH. (a) Lichamelijke inspanning; (b) Acuut myocardinfarct; (c) Ernstige malaria tropica; (d) Hoofd/hals chirurgie; (e) Reanimatie; (f) Ernstige sepsis; (g) Multitrauma; (h) Na injectie van 1 µg ACTH; (i) Na 0,2 µg ACTH/kg; (j) Na 250 µg ACTH. Weergegeven zijn gemiddelde ACTH-concentraties en de standaarddeviaties.

met de aanwezigheid van perifere eosinofilie, bleek de lage dosis ACTH-test veel gevoeliger dan de standaard ACTH-test bij de diagnostiek van relatieve bijnierinsufficiëntie. Echter, tijdens situaties van ernstige stress zijn dynamische testen van de HPA-as moeilijk te interpreteren en dienen we nog immer te vertrouwen op het klinische oordeel ("educated guess") van de ernst van de stress in relatie tot het adequaat zijn van cortisol spiegels (29, 30).

Tordjman e.a. vergeleken verschillende doses ACTH met de metyrapontest of ITT bij een controlegroep en bij twee groepen met hypofyse aandoeningen met en zonder gestoorde HPA-as (4). Bij gebruik van 1 µg werden alle personen met een bijnierinsufficiëntie geïdentificeerd, in tegenstelling tot de 5 en 250 µg ACTH-test, waarbij 7 van de 10 gevallen gemist werden. Het niet stellen van de diagnose bij dit soort patiënten kan ernstige gevolgen hebben (23). Een toenemend aantal recente studies bevestigen de hoge specificiteit en de extreem hoge gevoeligheid van de 1 µg ACTH-test (11, 12). In het geval van een recente hypofysaire aandoening (hypofyse apoplexie, recente hypofysectomie) of een zeer milde secundaire bijnierinsufficiëntie dient de 1 µg ACTH-test, evenmin als de 250 µg test, niet te worden uitgevoerd, omdat immers de bijniereen dan nog (vrijwel) normaal zijn en zullen reageren op ACTH-stimulatie (10, 26).

Berekening van likelihood-ratio's (LR) toont aan dat bij de diagnostiek van centrale bijnierinsufficiëntie de 1 µg ACTH-test significant beter presteert dan de 250 µg ACTH-test, vergeleken met de ITT als gouden standaard (10). De LR voor een positief testresultaat [(+)LR] groter dan 10, en de LR voor een negatief testresultaat [(-)LR] kleiner dan 0,1 duiden op grote veranderingen van de pretest naar de posttest waarschijnlijkheid (27). De (+)LR's voor beide ACTH-testen zijn hoog (> 10), doch de (-) LR van de 1 µg ACTH-test is significant beter (< 0,1) dan de (-) LR van de 250 µg test (0,2-0,6), hetgeen een betere garantie inhoudt dat bij een normaal testresultaat de bijnierfunctie normaal is. Abdu e. a. (31) bevestigden de zeer hoge (100%) gevoeligheid van de lage dosis ACTH-test, hetgeen impliceert dat er geen ten onrechte geruststellende uitslagen werden gezien, en zij vonden zelfs dat 57 van de 64 ITT's (89%) konden worden vermeden door de lage dosis ACTH te gebruiken als initiële test bij de evaluatie van de HPA status.

Bereiding van de 1 µg ACTH-oplossing

Een commercieel preparaat is helaas (nog) niet voor handen. Meestal wordt een oplossing van 5 µg ACTH/ml gemaakt, die tot 4 maanden kan worden bewaard bij 4° C. Kort voor de test wordt 0,2 ml van deze oplossing verdund met fysiologisch zout (9). Wij en anderen maken verse oplossingen, door 250 µg ACTH in 250 ml fysiologisch zout te spuiten, waarna 1 ml wordt gebruikt voor de test. Bij voorkeur wordt een 1 ml spuit met naald gebruikt en direct intraveneus geïnjecteerd om te voorkomen dat een deel van het ACTH aan het plastic van de infuussystemen adsorbeert (10). Er is nog steeds grote behoefte aan het standaardiseren van de toedieningsprocedure.

Dertig minuten na toediening beginnen de cortisolconcentraties te dalen, omdat de bijnier niet langer gestimuleerd wordt. De exacte timing van de bloedafnames lijkt derhalve zeer belangrijk, waarbij 20 en 30 minuten na toediening van ACTH het meest geschikte tijdstip lijkt.

Conclusies en aanbevelingen

Vergeleken met de ITT en metyrapontest heeft de 1 µg test een zeer hoge sensitiviteit en specificiteit. Vergeleken met de conventionele 250 µg ACTH-test heeft de 1 µg-test een lagere (-) LR, hetgeen wil zeggen dat er een grotere zekerheid bestaat dat de capaciteit om steroïden te produceren intact is bij een normale testuitslag (10). De literatuur wemelt van de gevallen waar bijnierinsufficiëntie (ten onrechte) niet gediagnosticeerd werd met de conventionele ACTH-test (21). Op grond van evidence based medicine menen wij dat de 1 µg test de 250 µg ACTH-test dient te vervangen als screeningstest voor bijnierinsufficiëntie, bij follow-up van patiënten na langdurig glucocorticoid gebruik en met name voor evaluatie van centrale bijnierinsufficiëntie. Dit standpunt strookt met recente aanbevelingen elders in de wereld (4-7, 25, 31-33). Slechts een enkele auteur bestrijdt de prominente rol van de lage dosis ACTH-test in de diagnostiek van centrale bijnierinsufficiëntie (26, 29), doch hier is hevige kritiek op gekomen (25, 31-33). Farmaceutische bedrijven dienen te worden aangeemoedigd synthetisch ACTH in 1 µg ampullen te produceren. Tot die tijd is het zaak met enige zorg de 250 µg oplossing zelf te verdunnen.

Een cortisolconcentratie 30 minuten na 1 µg ACTH die lager is dan 500 nmol/l duidt op bijnierdysfunctie. Het vaststellen van een basale waarde als uitgangspunt blijkt niet noodzakelijk, zodat de 1 µg ACTH-test op ieder willekeurig moment kan worden uitgevoerd. Indien na 30 minuten een grenswaarde wordt gevonden, bijvoorbeeld een cortisolwaarde van 450-500 nmol/l, en een klinisch beeld dat niet past bij een bijnierinsufficiëntie, dan dient alsnog een ITT te worden verricht. Zeker in het geval van secundaire bijnierinsufficiëntie resulteert deze strategie in een zeer hoge diagnostische accuratesse. In het geval van recente of "acute onset" hypofyse aandoeningen (< 3 weken na hypofyse-chirurgie) dient geen enkele ACTH-test te worden uitgevoerd, aangezien de nog intacte bijniereen nog normaal zullen reageren na stimulatie met ACTH.

Literatuur

1. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-1212.
2. Hermus ARMM, Zelissen PMJ. Diagnostiek en therapie bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 944-949.
3. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Orr Z, Adawi F, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 773-778.
4. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 µg) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1301-1305.

5. Broide J, Soferman R, Kivity S, Golander A, Dickstein G, Spirer Z, et al. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1243-1246.
6. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic- pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 151-156.
7. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo- pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 27-33.
8. Clayton RN. Short Synacthen test versus insulin stress test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: controversy revisited. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 147-149.
9. Dickstein G, Arad E, Shechner C. The low-dose ACTH stimulation test. *Endocrinologist* 1997; 7: 285-293.
10. Thaler LM, Blevins LS. The low dose (1- μ g) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2726-2729.
11. Orth DN, Jackson RV, De Cherney GS. Effect of synthetic ovine corticotropin-releasing factor. *J Clin Invest* 1983; 71: 587-595.
12. Spiger M, Jubiz W, Meikle AW, West CD, Tylor FH. Single-dose metyrapone test: review of a four-year experience. *Arch Intern Med* 1975; 135: 698-700.
13. Ammari F, Issa BG, Millward E, Scanion MF. A comparison between short ACTH and insulin stress tests for assessing hypothalamo-pituitary-adrenal function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 473-476.
14. Landon J, James VHT, Cryer RJ, Wynn V, Frankland AW. Adrenocorticotropin effects of synthetic polypeptide- b1-24- corticotropin in man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1964; 24: 1206-1213.
15. Kehlet H, Binder C. Value of an ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary- adrenocortical function in glucocorticoid-treated patients. *Br Med J* 1973; 2: 147-149.
16. Wood JB, Frankland AW, James VHT, Landon J. A rapid test for adrenocortical function. *Lancet* 1965; I: 243-245.
17. Graybeal ML, Fang VS. Physiological dosing of exogenous ACTH. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 108: 401-406.
18. Daidoh H, Morita H, Mune T, Murayama M, Hanafusa J, Ni H, et al. Responses of plasma adrenocortical steroids to low dose ACTH in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 311-315.
19. Gerritsen RT, Vermes I. The short Synacthen test: with 1 μ g or 250 μ g ACTH? *Ann Clin Biochem* 1996; 34: 115.
20. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1238-1242.
21. Streeten DH, Anderson GH, Jr., Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 285-290.
22. Soule SG, Fahie-Wilson M, Tomlinson S. Failure of the short ACTH test to unequivocally diagnose long-standing symptomatic secondary hypoadrenalism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 137-140.
23. Orme SM, Peacey SR, Barth JH, Belchetz PE. Comparison of tests of stress-released cortisol secretion in pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 135-140.
24. Park YJ, Park KS, Kim JH, Shin CS, Kim SY, Lee HK. Reproducibility of the cortisol response to stimulation with the low dose (1 μ g) of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 153-158.
25. Patel L, Clayton PE. Clinical usefulness of the low dose ACTH test. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 401-404.
26. Mayenknecht J, Diederich S, Bähr V, Plöckinger U, Oelkers W. Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1558-1562.
27. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 703-707.
28. Beishuizen A, Vermes I, Hylkema BS, Haanen C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet* 1999; 353: 1675-1676.
29. Streeten DH. Shortcomings in the low-dose (1 μ g) ACTH test for the diagnosis of ACTH deficiency states. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 835-837.
30. Beishuizen A, Vermes I. Relative eosinophilia (Thorn test) as a bioassay to judge the clinical relevance of cortisol values during severe stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3400.
31. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 μ g), the conventional dose short synacthen test (250 μ g), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 838-843.
32. Darmon P, Dadoun F, Frachebois C, Velut JG, Boullu S, Dutour A, et al. On the meaning of low-dose ACTH(1-24) tests to assess functionality of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 51-55.
33. Tjordanman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, et al. Low dose (1 μ g) adrenocorticotropin (ACTH) stimulation screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high dose (250 μ g) test. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 633-640.

Summary

The low dose ACTH stimulation test. Why more if little is enough ? Beishuizen A and Vermes I. Ned Tijdsch Klin Chem 2000; 25: 361-364.

Traditional testing of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis function has relied essentially upon the insuline tolerance test or the metyrapone challenge: both tests are not only uncomfortable, but carry also real dangers. The standard ACTH stimulation test uses an extremely hyperphysiological amount (250 μ g) of ACTH to evaluate a physiologic response, which may result in erroneous negative results. The proposed low dose (1 μ g) ACTH test is more physiological and more sensitive, especially in cases of mild adrenal insufficiency and allows also to assess pituitary-adrenal suppression after long-term treatment with glucocorticoids. According to the rules of evidence-based medicine low dose ACTH test should replace the conventional 250 μ g test when evaluating for central adrenal insufficiency.

Key-words: hypothalamo-pituitary-adrenal axis; insuline tolerance test; metyrapone test; ACTH stimulation test; low dose; evidence based medicine