

Non-invasief meten van Leverfibrose in Patiënten behandeld met Methotrexaat.

Gepubliceerd: 05-07-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Het beoordelen van de correlatie tussen histologie en elastografie in patiënten behandeld met MTX met verhoogde leverenzymwaarden en de verdenking op leverfibrose of cirrhose. Wanneer de FibroScan een indicatie geeft van Fibrose > F2 volgens de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON30803

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Meten van Leverfibrose in Patiënten behandeld met Methotrexaat.

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Leverschade en Leverziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Elastografie, Leverfibrose, Metotrexaat, Non-invasief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fibrose in kPa volgens de elastografie

Secundaire uitkomstmaten

incidentie van leverenzymstoornissen bij patiënten die MTX gebruiken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Methotrexaat (MTX) is een frequent gebruikt geneesmiddel in de reumatologie en dermatologie. Bekende en veel voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, diarree, ulceraties van het maagdarmkanaal en hematologische bijwerkingen. Een zeldzame, maar ernstige bijwerking is hepatotoxiciteit. Bij 1 op de 1.000 mensen ontstaat levercirrose, maar bij een meer significant hoger aantal ontstaan afwijkingen van de leverenzymen met evidente, maar niet-specifieke histologische veranderingen.

Hepatotoxiciteit wordt beïnvloed door de aanwezigheid van andere factoren zoals onder andere NASH, alcoholabuses. Overigens is het interessant dat MTX ook gebruikt kan worden om bepaalde leverziekten te behandelen, PBC is daar een voorbeeld van.

Hepatotoxiciteit kan soms vroegtijdig worden vastgesteld door regelmatig leverenzymen te controleren. 4.9-9.3% van de patiënten heeft een verhoging van de transaminasen van minimaal 2 x de bovenwaarde. Deze uitkomsten zijn afhankelijk van de serum-standaardwaarden en het gebruik van foliumzuur. Er is veel twijfel omtrent de incidentie van het ontstaan van histologische afwijkingen tijdens therapie met MTX. Deze gegevens zijn hoofdzakelijk afkomstig uit oudere studies, waarin veel patiënten reeds jaren behandeld werden en inmiddels een hoge cumulatieve dosis MTX hadden. De gemiddelde behandelduur was 5 jaar en de cumulatieve dosis was meer dan 4 gram. Tevens was er sprake van hepatotoxiciteit ten gevolge van andere medicamenten zoals Vitamine A-derivaten. De incidentie van matig-ernstige fibrose stijgt van 2.6 naar 8.2% wanneer een dosis van 4.5 tot 5 gram wordt overschreden. Voor het monitoren van hepatotoxiciteit zijn richtlijnen opgesteld, zie tabel 1. De vraag is of het mogelijk is de fibrosering ten gevolge van histologische veranderingen op een niet-invasieve manier te controleren. De ernst van

fibrosering is een maat voor de ernst van de toxiciteit en geeft aan wanneer een medicament gestopt zou moeten worden, tevens is het een belangrijke prognostische factor.

Chronische Leverziekten worden vrijwel altijd gecompliceerd door chronische inflammatie waardoor leverfibrose ontstaat. Fibrose is een idiosyncratische reactie van de lever op toxiciteit van buitenaf wat een zeer ingewikkeld biochemisch proces is en uiteindelijk leidt tot cirrose. Het vaststellen van fibrose wordt op dit moment gedaan via een leverbiopt. Het complicatierisico en de inherente testfouten maken het niet tot een ideaal onderzoek, zeker gezien de lage incidentie van hepatotoxiciteit. In de hepatologie wordt de laatste jaren veel onderzoek besteed aan het vinden van minder invasieve manieren om leverfibrose op te sporen.

Een voorbeeld hiervan zijn de serummarkers, waarvan onder andere PIIINP een voorbeeld is. Deze tests zijn gebaseerd op het detecteren van eiwitten betrokken bij het inflammatieproces of fibrosevorming, welke in verhoogde mate aanwezig zijn bij leverziekten. Het nadeel is de matige sensitiviteit en specificiteit, tevens is de hoogte van de serummarker geen prognostische factor en geeft niet accuraat progressie van fibrose weer. Anderzijds zijn deze eiwitmarkers verhoogd ten gevolge van de oorspronkelijke ziekte.

Elastografie, ofwel het meten van de elasticiteit van de lever is een ontwikkeling die zeer hoopgevend is. Elastografie wordt non-invasief verricht, is snel en comfortabel en pijnloos voor de patiënt. Er wordt een klein schokgolfje op de gebruikelijke biopsie plaats toegediend. De snelheid waarmee de golf zich voortplant wordt gemeten middels echografie. Hoe sneller de golf zich voortplant, hoe stijver of meer fibrotisch het leverweefsel.

In het Erasmus Medisch Centrum wordt de scan getest bij onder andere virale hepatitisen, waarbij een pilotstudy een goede correlatie laat zien tussen de histologie en de elastografische metingen. Het lijkt een goede monitor te zijn voor leverfibrose. De Fibroscan® werd reeds in Frankrijk gevalideerd voor metingen bij chronische leverziekten.

Waarschijnlijk kan elastografie ook gebruikt worden voor het diagnosticeren en kwantificeren van fibrose ten gevolge van MTX.

Middels een studie willen we bekijken hoe de correlatie is tussen histologie en elastografie.

Tabel 1.

Huidige richtlijnen voor het monitoren van MTX-hepatotoxiciteit volgens het ACR
- American college of Rheumatology - (1994)

1. meten van de leverenzymen ASAT, ALAT en albumine elke 4 tot 8 weken en voorafgaande het starten met MTX.
2. volledig bloedbeeld en kreatinine worden gemeten als uitgangssituatie en worden op eigen indicatie herhaald
3. een leverbiopt voorafgaande aan de therapie indien in voorgeschiedenis alcoholabuses, persisterende ASAT-afwijkingen voorafgaande aan de therapie, chronische HBV en HCV

4. leverbipt noodzakelijk wanneer 5 van de 9 ASAT-bepalingen verhoogd zijn gedurende 12 maanden
5. persisterend verhoogd blijven van ASAT en ALAT $> 2 \times$ de bovenwaarde van normaal gedurende langere tijd dient te leiden tot het staken van MTX en een te overwegen leverbipt.
6. foliumzuur suppletie bij alle patiënten

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de correlatie tussen histologie en elastografie in patiënten behandeld met MTX met verhoogde leverenzymwaarden en de verdenking op leverfibrose of cirrhose. Wanneer de FibroScan een indicatie geeft van Fibrose $> F2$ volgens de Metavir-score en er geen leverbipt voorhanden is zal een bipt geadviseerd worden. Tevens wordt de incidentie en prevalentie van verhoging van de leverenzymen gedurende de behandeling met MTX bepaald.

Onderzoeksopzet

Patiënten worden gerecruteerd van de afdeling reumatologie. Vervolgens wordt twee maal een meting verricht met de FibroScan met een interval van een jaar. De gegevens hiervan zullen worden besproken met de behandelend reumatoloog. Indien er aanwijzingen zijn voor ernstige fibrose danwel cirrhose zal geadviseerd worden aanvullend onderzoek te verrichten naar de oorzaak, bijvoorbeeld via een leverbipt. Dit is conform de gebruikelijke richtlijnen voor de diagnostiek van leverziekten.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gezien op de afdeling MDL voor het verrichten van een meting, deze duurt ongeveer 10 minuten. patiënten hoeven niet nuchter te zijn en kunnen direct na het onderzoek vertrekken.
Na een jaar zal het onderzoek herhaald worden.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015 CE
Nederland

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015 CE
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)

- Patiënten met Rheumatoïde Arthritis
- Gebruik van Methotrexaat
- verhoging van de leverenzymen $> 1,7$ x de bovenwaarde
- > 18 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- < 18 jaar
- Geen meting met de FibroScan mogelijk

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-05-2008

Aantal proefpersonen: 1600

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

NL12022.078.07