

Ziektemechanismen en markers voor niet-alcoholische steatohepatitis in een populatie met niet-alcoholische vetleverziekte: een prospectief cohort met biobank.

Gepubliceerd: 25-03-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van deze prospectieve cohort studie met biobank is: 1. in een cross-sectionele opzet (a) het vaststellen welke factoren geassocieerd zijn met de aanwezigheid van NASH in een populatie van NAFLD patiënten en (b) het identificeren en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47388

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Prospectief cohort en biobank van nietalcoholische vetleverziekte patiënten

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

leververvetting, Non-alcoholische vetleverziekte, vetlever

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (diagnostische) markers, biobank, niet-alcoholische vetleverziekte, prospectief cohort

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst van dit cohort is de diagnose NASH

Secundaire uitkomstmaten

Daarnaast worden verschillende parameters ([epi]genetische, levensstijl, metabole, inflammatoire en microbiële factoren) van simpele steatose versus NASH bestudeerd, zowel cross-sectioneel als longitudinaal. Leververvetting en fibrose zullen gekwantificeerd worden, en de aanwezigheid van leverinflammatie zal in kaart gebracht worden. Daarnaast zal de prevalentie van (extra)hepatische complicaties van NAFLD geëvalueerd worden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-alcoholische vetleverziekte (NAFLD; non-alcoholic fatty liver disease) is de belangrijkste leverziekte in de westerse maatschappij met een prevalentie van 20-30%. De aandoening wordt veroorzaakt door de veranderde levensstijl met verminderde lichaamsbeweging en een hoogcalorisch voedingspatroon en is geassocieerd met overgewicht en obesitas in 50-100%.

NAFLD wordt omschreven als de hepatische component van het metabool syndroom en omvat goedaardige leververvetting (simpele steatose), en niet alcoholische steatohepatitis (NASH; non-alcoholic steatohepatitis). De meerderheid van de patiënten met NAFLD heeft simpele steatose, ongeveer 15-30% van de patiënten ontwikkelt NASH, dit kan leiden tot fibrose, levercirrose en leverkanker. De

meeste patiënten met NAFLD hebben geen tot weinig symptomen; de symptomen die optreden zijn aspecifiek. Dit kan leiden tot een asymptomatische progressie van simpele steatose naar NASH en uiteindelijk lever gerelateerde morbiditeit en mortaliteit.

NASH is een chronische systemische inflammatoire ziekte met een multifactoriële etiologie. In de pathogenese van simpele steatose naar NASH speelt oxidatieve stress een cruciale rol en is waarschijnlijk een essentiële stap in de initiatie en progressie naar de inflammatoire toestand.

Genetische gevoeligheid, geactiveerd buikvetweefsel met secretie van adipocytokines, veranderde intestinale microbiota en verhoogde intestinale permeabiliteit zijn betrokken in de pathogenese maar hun exacte rol in de progressie van simpele steatose naar NASH moet nog verder onderzocht worden. Meer inzicht in de verschillende factoren die bijdragen aan het ontstaan van NASH in patiënten met simpele steatose, moet verkregen worden met het oog op (vroeg)diagnostiek en therapie en het verminderen van het risico op gecompliceerde NASH (fibrose en cirrose) en leverkanker.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze prospectieve cohort studie met biobank is: 1. in een cross-sectionele opzet (a) het vaststellen welke factoren geassocieerd zijn met de aanwezigheid van NASH in een populatie van NAFLD patiënten en (b) het identificeren en valideren van niet-invasieve markers om patiënten met NASH te karakteriseren. 2. in een longitudinale opzet (a) het vaststellen van determinanten die bijdragen aan de ontwikkeling en progressie van NASH in patiënten met simpele steatose, en (b) het identificeren en valideren van niet-invasieve markers om patiënten met NASH te karakteriseren.

De specifieke rol van de verschillende factoren; metabool, systemisch en lokaal inflammatoir, intestinaal (microbiota en barrière functie) en/of leefstijl, zullen bestudeerd worden in een cross-sectionele en longitudinale opzet. Daarnaast zullen non-invasieve markers geassocieerd met NASH in een cohort van NAFLD patiënten onderzocht worden.

Onderzoeksopzet

Maastricht Groep

Een cohort studie, met zowel een cross-sectioneel als een longitudinaal deel, van personen met obesitas en bewezen niet-alcoholische vetleverziekte (o.b.v. beeldvorming en/of biopt). Kandidaten zullen geworven worden via de polikliniek hepatologie en endocrinologie van het MUMC en een tweedelijns obesitaskliniek, CO-EUR. Daarnaast vindt de werving plaats bij de Interne geneeskunde/MDL van het Zuyderland Medisch Centrum en in de huisartsenpraktijk. De meerderheid van de deelnemers heeft reeds/zal in klinische setting beeldvorming of leverbiopt ondergaan. Het ligt in de lijn der verwachting dat ongeveer 33% van de patiënten een MRI zal moeten ondergaan in het kader van de studie. Personen met een verdenking op NAFLD wordt gevraagd een CAP meting te ondergaan om de

diagnose te stellen, voordat andere metingen uitgevoerd zullen worden.

Alle deelnemers zal gevraagd worden vragenlijsten (o.a. demografische kenmerken, klinische gegevens, SF-36, GAD-7 en PHQ-9, FFQ, SQUASH, Baecke) in te vullen en anthropometrische data zullen verzameld worden. Daarnaast zal bloed, faeces, urine en uitgeademde lucht verzameld worden en een fibroscan en DEXA-scan zullen uitgevoerd worden. Optioneel zullen patiënten gevraagd worden deel te nemen aan een darmdoorlaatbaarheid test.

Deelnemers zullen uitgenodigd worden om na 5 en 10 jaar opnieuw deel te nemen aan boven beschreven gegevensverzameling en onderzoeken, om factoren te vinden die verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling van NASH in een groep met simpele steatose bij baseline en de ontwikkeling van (extra)hepatische complicaties in de groep met NASH bij baseline.

De tijdsbelasting wordt berekend op gemiddeld 5 uur; de vragenlijsten kunnen thuis ingevuld worden; een extra bezoek aan het ziekenhuis zal gepland worden om de verschillende onderzoeken uit te voeren. In geval van deelname aan de intestinale permeabiliteitstest zal de deelnemer 24 uur lang de urine moeten verzamelen.

Multicenter Groep

Een cohort studie, met zowel een cross-sectioneel als een longitudinaal deel, van personen met obesitas en bewezen niet-alcoholische vetleverziekte (o.b.v. beeldvorming en/of biopt). Kandidaten zullen geworven worden via de polikliniek hepatologie en endocrinologie van het Universitair Medisch centrum (LUMC), Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) en Medisch Spectrum Twente (MST). In deze groep zullen alleen patiënten die in klinische setting reeds bekend zijn met NAFLD geïnccludeerd worden. De volgende metingen zullen uitgevoerd worden bij deelnemers van de multicenter groep: verzameling anthropometrische data, bloed, faeces en urine. Tevens zal een fibroscan worden uitgevoerd. Deelnemers zullen uitgenodigd worden om na 5 en 10 jaar opnieuw deel te nemen aan boven beschreven gegevensverzameling en onderzoeken, om factoren te vinden die verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling van NASH in een groep met simpele steatose bij baseline en de ontwikkeling van (extra)hepatische complicaties in de groep met NASH bij baseline.

Inschatting van belasting en risico

De onderzoeken, het verzamelen van gegevens en lichaamsmateriaal zal met de deelnemer gepland worden. Het verzamelen van anthropometrische data, handknijpkracht, bloed, urine, ontlasting en uitgeademde lucht, en de fibroscan zullen uitgevoerd worden tijdens studie bezoek 1 (na een pre-visit voor het ondertekenen van het toestemmingsformulier). De deelnemer kan de vragenlijsten thuis invullen en de ingevulde formulieren meebrengen tijdens het eerste studie bezoek aan het ziekenhuis. De DEXA-scan zal gepland worden in overleg met de deelnemer. Een MRI-scan is nodig bij een klein deel van de deelnemers. Indien mogelijk, zullen de DEXA-scan, en indien van toepassing de MRI-scan, op

dezelfde dag gepland worden als studie bezoek 1. De darmdoorlaatbaarheid test zal thuis uitgevoerd worden door deelnemers die hiervoor toestemming hebben gegeven. In een deel van de mogelijke deelnemers zal eerst een CAP meting uitgevoerd worden om de diagnose NAFLD te stellen.

Er worden geen bijwerkingen verwacht van de verschillende onderzoeken, behalve wellicht een kleine blauwe plek van de bloedafname. Drie-zeven buisjes bloed (21-38.5 ml) zullen afgenomen worden in het kader van dit onderzoek; indien mogelijk wordt dit gecombineerd met een reguliere bloedafname in het kader van patiëntenzorg. De stralenbelasting tijdens een DEXA scan is zeer laag en is vergelijkbaar met een enkele vliegreis naar Amerika. Hiervan worden geen bijwerkingen verwacht.

De tijdsbelasting geassocieerd met deelname wordt geschat op: 90 minuten voor het invullen van de vragenlijsten, 2 uur voor studie bezoek 1 (anthropometrische data, lichaamsmateriaal verzamelen en uitvoeren fibroscan) en 15-30 minuten voor de DEXA-scan. Een MRI-scan zal 45-60 minuten in beslag nemen. In het kader van de darmdoorlaatbaarheidstest zal gedurende 24 uur urine verzameld moeten worden.

In het geval van een toevallsbevinding, kan de wetenschap van deze bevinding het welzijn van de deelnemer negatief beïnvloeden. Echter, vroege detectie heeft vaak een gunstige uitwerking op het ziekteverloop en maakt vroeg ingrijpen mogelijk.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Minderbroedersberg 4-6
Maastricht 6211 LK
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Minderbroedersberg 4-6
Maastricht 6211 LK
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)

- diagnose NAFLD (via beeldvorming (alle) of histologie)
- BMI $\geq$ 25
- leeftijd tussen 18-65 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- niet in staat (wilsonbekwaam) om informed consent te begrijpen en ondertekenen
- aanwijzingen voor andere oorzaak van een vetlever, zoals alcohol, medicatie, Ziekte van Wilson, virale infecties, uithongering of parenterale voeding, en aandoeningen met microvesiculaire steatose (exclusief hemochromatose)
- alcohol inname van meer dan 14 eenheden per week voor mannen en meer dan 7 eenheden voor vrouwen
- Personen die geen biosamples willen verzamelen
- Zwangerschap en het geven van borstvoeding
- een bariatrische ingreep in het verleden
- diagnose van levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom
- diagnose van een extrahepatische maligniteit
- patiënten die op het punt staan of die herstellende zijn van een chirurgische of anderszins medische procedure die interfereert met gegevensverzameling en analyse zoals gepland in dit cohort, zullen initieel geëxcludeerd worden, maar kunnen op een later tijdstip alsnog deelnemen (bijv. een patiënt met een acuut hartinfarct kan 3 maanden na het event alsnog deelnemen aan dit cohort).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-02-2015
Aantal proefpersonen:	500
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum:	28-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
ClinicalTrials.gov	NCT02422238
CCMO	NL50683.068.14