

Fenotypische en Pathofysiologische Karakterisatie van Patiënten met Alcohol Gerelateerde Leverziekte.

Gepubliceerd: 03-03-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het valideren van alcohol biomarkers, in het bijzonder ethylglucuronide bepalingen in haar, nagel en urine, in de targetpopulatie voor levertransplantatie zijnde patiënten met alcoholische leverziekte. Dit om...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49648

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Alcohol Biomarker Studie

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

alcohol gerelateerde leverziekte, alcoholmisbruik

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Maag-;darm-;leverstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alcohol, Biomarker, Cirrose, Ethylglucuronide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om niet-invasieve biomarkers te identificiëren, ontwikkelen en valideren voor de beoordeling van alcoholgebruik bij patiënten met alcoholische leverziekten met of zonder cirrose.

Secundaire uitkomstmaten

Om het effect van levercirrose en alcoholisch leverlijden op niet-invasieve biomarkers te identificiëren voor de beoordeling van alcoholgebruik in patiënten met alcoholisch leverlijden.

Om niet-invasieve biomarkers te identificiëren, ontwikkelen en valideren voor de beoordeling van alcoholgebruik bij patiënten met alcoholische leverziekten.

Om lichaamsstalen van patiënten met alcoholisch leverlijden te verkrijgen voor translationele studies op de pathofysiologie en behandeling van alcoholisch leverlijden met een bijzondere interesse in de darm-lever axis, dit via bepalingen in bloed, haar, vingernagels, uitgeademde lucht, urine, stoelgang en optioneel biopsies van het colon, de maag en het duodenum.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alcohol gerelateerde ziekte is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit, wereldwijd zijn 5.9% van de sterftegevallen toe te schrijven aan alcohol gebruik. Alcohol is één van de belangrijkste oorzaken voor levercirrose in de wereld en één van de leidende indicaties voor levertransplantaties.

Er is een urgente nood naar accurate biomarkers om de alcohol intake in patiënten met leverziekte te beoordelen. Eerst en vooral om alcoholabusus te ontdekken en hierop in te spelen om progressie van/tot levercirrose te voorkomen. Ten tweede is er ook nood aan deze markers om op een objectieve manier patiënten in een pretransplantatie traject te evalueren. Heden gebeurt dit door psychometrische tests en anamnese van de patiënt en zijn familie. De gouden standaard voor alcohol gebruik is analyse van bloed of uitgeademde lucht, echter zijn deze gelimiteerd door de korte halfwaarde tijd van alcohol. Carbohydraat deficiënt transferrine kan hevige alcoholconsumptie in de twee à drie weken voor bepaling aantonen, echter werd recent aangetoond dat in een target populatie voor de test, mensen met levercirrose, een vals positief resultaat door de onderliggende aandoening kan ontstaan. Aldus heeft geen van de gebruikelijke tests een diagnostische range of betrouwbaarheid die afdoende is om alcoholgebruik te analyseren.

Ethylglucuronide is een secundaire metaboliet van de alcohol afbraak en een directe marker voor alcohol intake. EtG kan gedetecteerd worden in urine, haar en nagels. Urinair EtG geeft een goede indicatie voor de alcoholinname van de afgelopen 72 uur, echter kan door de hoge sensitiviteit van de bepaling ook een positief resultaat ontstaan door bijvoorbeeld inname van alcohol in de voeding. EtG bepaling op haar kan alcoholinname discrimineren tussen abstinentie, matig drinken en excessief drinken. Een bemerking dient echter wel gemaakt te worden bij patiënten met cirrose, deze kunnen bij abstinentie een verhoogd EtG hebben, dit boven de cut-off voor abstinentie die momenteel wordt aangehouden door de society of hair testing. Verder onderzoek is dus nodig in deze populatie om te bekijken wat de invloed van cirrose hierop is. Mass spectrum imaging zou hiernaast ook een meerwaarde kunnen bieden om longitudinaal alcoholinname te analyseren. EtG testing op nagel heeft het voordeel dat er hogere absolute waarden worden gedetecteerd wat tot gevolg heeft dat eventueel lagere concentraties aan alcohol inname kunnen worden gedetecteerd. Deze test is echter nooit onderzocht in mensen met alcoholische leverziekte.

Onze hypothese stelt dat een gecombineerde ethylglucuronide bepaling in haar, nagel en urine een objectief beeld kan geven van de alcoholinname bij patiënten met alcoholische leverziekte.

Hiernaast is weinig gekend over de genese van alcoholisch leverziekte. Translationeel onderzoek is nodig om hier een duidelijker beeld van te krijgen en in de toekomst therapeutische opties te ontwikkelen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het valideren van alcohol biomarkers, in het bijzonder ethylglucuronide bepalingen in haar, nagel en urine, in de targetpopulatie voor levertransplantatie zijnde patiënten met alcoholische leverziekte. Dit om abstinerende patiënten, patiënten met matige en hoge alcohol intake te onderscheiden.

Hiernaast willen we verschillende lichaamsstalen verzamelen voor het uitvoeren van translationeel onderzoek om de genese van alcoholische leverziekte te verduidelijken en om mogelijke targets voor de behandeling hiervan te ontdekken, dit met een bijzondere focus op de lever-darm axis.

Onderzoeksopzet

Patiënten worden geïnccludeerd vanop de polikliniek maag-, darm- en leverziekten in het Maastricht UMC. Deze hebben alcoholisch leverlijden. Patiënten worden via de gevalideerde Timeline Followback methode retrospectief gevraagd naar hun alcohol inname de afgelopen 3 maanden, hiernaast moeten ze ook vragenlijsten invullen over patiënt karakteristieken alsook medische voorgeschiedenis.

Patiënten worden onderverdeeld in 3 groepen zijnde abstinerende patiënten (0E alcohol/dag), patiënten met matige (>0 - <6E alcohol/dag) en met excessieve intake (6 of meer E alcohol per dag), dit over de afgelopen drie maanden (nulpunt = studiedag). Van de patiënten wordt op de studie dag nagelstalen alsook hoofdhaar afgenomen. Hiernaast geven patiënten urinestaal (eerste ochtend urine). Hiernaast wordt ook een applicatiecohort geïnccludeerd van patiënten met ALD dewelke ontkennen de afgelopen 3 maanden alcohol te hebben ingenomen, dit voor verificatie van de test.

Optioneel kunnen patiënten ook deelnemen aan uitgebreidere testing met 24uurs urine bepaling voor permeabiliteit alsook afgeven van stoelgang en uitgeademde lucht. Indien patiënt deelneemt aan het permeabiliteitsonderzoek moet deze gedurende 3 dagen een voedingsdagboek bijhouden. Hiernaast worden ook biopsies verzameld van het colon, de maag en duodenum indien endoscopie nodig is in de context van standard care.

Resultaten worden geanalyseerd en geen verdere opvolging wordt voorzien.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten moeten voor deelname aan het onderzoek op studiebezoek komen, inschatting wordt gemaakt dat dit bezoek ongeveer 2 uur duurt. Hiernaast moeten de ochtendurine opgevangen worden een meegebracht naar het ziekenhuis. Patiënten ondergaan ook een standaard bloedafname, dit binnen de context van standaard care. Risico op hematoomvorming bestaat bij bloedafname. Indien patiënt meedoet aan de permeabiliteitstesten dient hij 24 uur urine te verzamelen en 3 dagen een voedingsdagboek bij te houden.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

- patiënten met alcohol gerelateerd leverlijden
- ouder dan 18 jaar
- validatie cohort: betrouwbare zelfgerapporteerde alcoholinname gebaseerd op een interview bij studie inclusie door de arts-onderzoeker alsook behandelende arts
- klinische applicatie groep: patiënten met ALD die matige tot excessive

alcoholinname ontkennen de afgelopen drie maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten met een niet alcoholische genese van leverziekte, e.g.; viraal, auto-immuun, hemochromatosis, ziekte van Wilson, cholestatische leverziekte (primair biliaire cholangitis, primair scleroserende cholangitis) en *1-antitrypsine deficiëntie.
- patiënten met een niet-betrouwbare alcoholinname
- zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven
- niet in staat (wilsonbekwaam) om informed consent te ondertekenen of begrijpen
- patiënten die geen biosamples willen afstaan

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-06-2021
Aantal proefpersonen:	191
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2020

Soort: Eerste indiening
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
CCMO	NL71593.068.19