

Identificatie en karakterisering van niet-alcoholische vette leverziekte in eerstelijnszorg.

Gepubliceerd: 15-01-2021 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

De primaire doelstelling van deze cohortstudie is het bepalen van de prevalentie van eenvoudige en gevorderde NAFLD bij risicopersonen die door de huisarts worden gevolgd. De secundaire doelstellingen zijn: 1. Het bestuderen van de factoren gelinkt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54037

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NAFLD eerstelijnszorg

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Lever- en galwegaandoeningen
- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen

Synoniemen aandoening

leververvetting, Niet-alcoholische vetleverziekte, Vetleverziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Owlstone Medical, Owlstone Medical (VK)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Identificatie, Karakterisatie, Niet-alcoholische vette leverziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomst van dit cohort is de diagnose van NAFLD met leverfibrose.

Secundaire uitkomstmaten

- de mate van leversteatose en/of -fibrose (met behulp van FibroScan® en niet-invasieve scoreberekening)
- De aanwezigheid van leverontsteking (bv. aan de hand van biochemische parameters)
- Associatie tussen levensstijl, metabole en inflammatoire parameters door het verzamelen van ingevulde vragenlijsten, antropometrische gegevens, bloed, urine, en uitgeademde lucht.
- Receiver operating characteristic curves (ROC), sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid van ademtest-ademhalingswaarden voor en na voedsel smakten entoadiening, verkregen door vergelijking van ademhalingswaarden van patiënten met gevorderde NALFD (FibroScan $\geq 7,5$ kPa) met patiënten met gevorderde NAFLD (FibroScan ≤ 7 kPa en CAP score $\leq S1$)
- Meervoudige correlatie analyse van adem benzylalcohol, 2-pentanol, 2-butanol, nonanal en limoneen niveaus en vroege of gevorderde NAFLD classificatie/stadium parameters en co-morbiditeiten. Een waarde van $r \geq |0.7|$ zal beschouwd worden als drempel voor de aanwezigheid van een correlatie tussen adem benzylalcohol, 2-pentanol, 2-butanol, nonanal en limoneen niveaus en:

- 1) FibroScan kPa, naar verwachting positief
- 2) Lichaamsparameters (d.w.z. lengte, gewicht, BMI), geen correlatie
- 3) Biomarkers van leverfunctie (bilirubine, albumine, PT-INR), negatief voor albumine, positief voor de andere(57)
- 4) Biomarker van leverbeschadiging (ALT, ALP, AST), geen correlatie(57)
- 5) Fib-4, positieve correlatie
- 6) MELD en UKELD, positieve correlatie
- 7) Comorbiditeiten en complicaties (bijv. diabetes, portale hypertensie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-alcoholische vette leverziekte (NAFLD) is met 25% de meest voorkomende leveraandoening in de westerse samenleving en is geassocieerd met overgewicht, obesitas, het metabool syndroom (MetS), diabetes mellitus type 2 (T2DM), hart- en vaatziekten (CVD) en een verhoogd risico op de ontwikkeling van kanker. NAFLD wordt gedefinieerd door een hepatische vetophoping van meer dan 5% in afwezigheid van klassieke oorzaken van steatogenese (bv. alcohol en steatogene geneesmiddelen). Zij vertegenwoordigt een breed spectrum van klinische entiteiten van niet-alcoholische vette lever (NAFL) tot gevorderde leverziekte met leverfalen. De meeste patiënten hebben eenvoudige steatose, maar bij ongeveer 15-30% ontwikkelt zich niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), wat leidt tot een algemene stijging van de morbiditeit en mortaliteit als gevolg van de progressie naar fibrose, cirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC). Patiënten met NAFLD hebben geen of weinig, voornamelijk specifieke symptomen; en over het algemeen is er een stille progressie van eenvoudige steatose naar NASH en uiteindelijk lever-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. Ondanks het klinisch belang en de potentiële impact op de middelen van de gezondheidszorg, is er een opvallend gebrek aan bewustzijn op alle niveaus van NAFLD. Bovendien zijn er weinig tot geen gegevens beschikbaar over de levenskwaliteit van NAFLD patiënten. Bovendien wordt de meerderheid van de NAFLD patiënten momenteel niet opgespoord wegens het gebrek aan niet-invasieve methoden om NAFLD te diagnosticeren. De meeste van deze patiënten zullen, als eerste contact in het gezondheidszorgsysteem, worden gevonden in de polikliniek van de huisarts (GP). Tot op heden is het niet duidelijk wat de last is van NAFLD en gerelateerde ziekten bij risicopatiënten in de eerstelijnszorg. Daarom

zal identificatie van NAFLD patiënten in dit cohort informatie geven over de prevalentie in de groep van ongecompliceerd overgewicht en obesitas en die met concomitante cardiometabole ziekten. Door vroegtijdige opsporing van deze patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van progressieve leverziekten en extrahepatische manifestaties, zal het mogelijk zijn om in te grijpen en de gezondheid te verbeteren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze cohortstudie is het bepalen van de prevalentie van eenvoudige en gevorderde NAFLD bij risicopersonen die door de huisarts worden gevolgd

De secundaire doelstellingen zijn:

1. Het bestuderen van de factoren gelinkt aan de ontwikkeling van NAFLD (b.v. overgewicht, obesitas, metabool syndroom, T2DM en CVD) in een populatie van risicopersonen in de eerstelijnsgezondheidszorg.
2. Onderzoeken van niet-invasieve instrumenten, zowel van bloedmonsters afgeleide scores als FibroScan® met Controlled Attenuation Parameter (CAP)™, om patiënten met meer gevorderde NAFLD, d.w.z. leverfibrose, te identificeren.
3. Het beoordelen van de kwaliteit van leven en de sociaal-economische gevolgen van NAFLD patiënten met gevalideerde vragenlijsten.
4. Het vergelijken van de klinische karakteristieken van een gematchte controlegroep van de Maastricht Studie met het cohort van NAFLD patiënten gevonden in de eerstelijnszorg.
5. De prestatie van een benzylalcohol, 2-pentanol, 2-butanol, nonanal limoneen -ademspegel (na toediening van een standaard dosis) te beoordelen in het discrimineren van patiënten met gevorderde NAFLD (FibroScan ≥ 7.5 kPa) van patiënten met vroege NAFLD (FibroScan ≤ 7 kPa en CAP score $\leq S1$).
6. Onderzoeken van correlaties tussen levermetabolisme van benzylalcohol, 2-pentanol, 2-butanol, nonanal en limoneen en NAFLD co-morbiditeiten.
7. Onderzoeken van correlaties tussen benzylalcohol, 2-pentanol, 2-butanol, nonanal en limoneen in de adem en bloed biomarkers van leverprestatie/beschadiging of fibrose.

Onderzoeksopzet

Een multicenter cohortonderzoek in de eerste lijn.

In aanmerking komende proefpersonen worden opgenomen in de huisartspraktijken. Proefpersonen ondergaan een fibrose en vetmeting om de fase van NAFLD te diagnosticeren. Alle deelnemers zullen worden gevraagd om verschillende vragenlijsten in te vullen (d.w.z. demografische gegevens, klinische gegevens, SF-36, GAD-7 en PHQ-9, Baecke, WPAI-SHP, MDS en slaap vragenlijst) en om antropometrische metingen te ondergaan. Bovendien worden bloedmonsters en uitgeademde lucht verzameld. De urine van de patiënten wordt getest op proteïnurie en glycemie. Na de analyse worden de bloed-, urine- en uitgeademde lucht stalen vernietigd. Daarnaast wordt patiënten gevraagd om hun

handgreepkracht te testen met een handdynamometer. Dit wordt de standaard voor het verzamelen van datasets.

De proefpersonen die in de eerste lijn met NAFLD zijn geïdentificeerd, worden vergeleken met een gezonde, op elkaar afgestemde controlegroep uit de Maastricht Study.

Proefpersonen die zullen worden gerekruteerd uit het NAFLD eerstelijnszorgcohort zullen worden ingedeeld in de steekproef- of controlegroep op basis van hun FibroScan-resultaat. De steekproefgroep (ook gevorderde NAFLD genoemd) zal worden vertegenwoordigd door personen met een FibroScan $\geq 7,5$ kPa. De controlegroep (ook wel vroege NAFLD genoemd) wordt vertegenwoordigd door personen met een FibroScan ≤ 7 kPa en een CAP-score $\leq S1$. (Fig. 2.1) De FibroScan-test wordt uitgevoerd op de dag van het huisartsenbezoek. Idealiter wordt de proefpersoon op die dag uitgenodigd om deel te nemen aan het ademtest-gedeelte van de studie. Proefpersonen bij wie de FibroScan mislukt, komen niet in aanmerking voor de ademtest. Het metabolisme van benzylalcohol, 2-pentanol, 2-butanol, nonanal en limoneen zal worden geëvalueerd door het verzamelen van ademmonsters met behulp van de ReCIVA ademcollector, ontwikkeld door Owlstone Medical en geclassificeerd als een apparaat dat alleen voor onderzoek mag worden gebruikt, vóór en na toediening van benzylalcohol, 2-pentanol, 2-butanol, nonanal en limoneen (Fig. 1.1 en Tabel 1.1). Informatie over dieet, rookstatus, alcoholgebruik en medicijngebruik zal worden verzameld door middel van een vragenlijst.

Inschatting van belasting en risico

De meting met de FibroScan worden met de deelnemer gepland. Antropometrische gegevensverzameling, handgreepsterkte, bloedafname, urine dipstick, uitgeademde lucht (VOC) en FibroScan® met CAPTM worden uitgevoerd tijdens het studiebezoek na ondertekening van de geïnformeerde toestemming. De deelnemer kan de vragenlijsten thuis invullen via een online enquête die via mail wordt gestuurd of met een ter plaatse invullen online indien men geen e-mail adres heeft. Er worden geen bijwerkingen van de onderzoeken verwacht, behalve een kleine blauwe plek door het nemen van bloedstalen. Drie buizen (21 ml) worden verzameld voor onderzoeksdoeleinden; indien mogelijk wordt dit gecombineerd met regelmatige bloedafname. Als deelnemers geen reguliere patiënten zijn op de polikliniek, worden maximaal 4 extra buisjes (max. 15 ml in totaal) verzameld om (een deel van) de standaard klinische laboratoriumonderzoeken (bijv. Leverfunctietesten, cholesterol) te bepalen voor alleen onderzoeksdoeleinden. De tijd die gepaard gaat met deelname aan het onderzoek is: 45 minuten om de vragenlijsten in te vullen, 30 minuten voor het studiebezoek om monsters te verzamelen, antropometriegegevens en een FibroScan® uit te voeren. In het geval van onverwachte bevindingen kan het besef van normaal onbekende pathologie de perceptie van een persoon van zijn eigen gezondheidstoestand negatief beïnvloeden. Aan de andere kant heeft vroege detectie waarschijnlijk gunstige effecten op de ziekteprogressie en maakt vroege interventie 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)

Begrijpt het informed consent formulier en kan deze ondertekenen.

Spreekt Nederlands

Tussen 18-80 jaar

BMI >25 kg/m²

Heeft één van de volgende aandoeningen: 1) overgewicht, 2) obesitas, 3) type 2 diabetes, 4) cardiovasculaire ziekte (hypertensie, atherosclerose, angina pectoris, ischemische hart-aandoening, cerebrovasculaire conditie)

Additionele inclusie criteria alleen voor de voedsel smaken en limonene ademtest

- Alle in het hoofdprotocol vermelde aandoeningen +
- NAFLD F2-F3-F4 fibroestadium (FibroScan $\geq 7,5$ kPa)
- In staat zijn om een nacht te vasten (≥ 10 uur)
- Bereidheid om gegevens te delen met Owlstone Medical LTD.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Overvloedig alcohol gebruik:

- Meer dan 20 g/dag voor vrouwen en 30 g/dag voor mannen
- 10g komt overeen met 1 standaard glas alcohol.

Andere leverziektes: Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, auto-immune hepatitis, primaire biliaire cirrose, hemochromatose, Wilson*s ziekte, alfa 1 anti-trypsine deficiëntie

Secundaire oorzaken voor steatose: stoornissen van het lipide metabolisme, HCV-genotype 3, totale parentale voeding, ernstig gewichtsverlies door middel van chirurgie, medicatie (amiodaron, tamoxifen, methotrexaat, corticosteroïden en HAART), coeliakie.

Zwangerschap en borstvoeding

Een geschiedenis van bariatrische chirurgie

Huidige diagnose van extra-hepatische maligniteiten of eerdere diagnose in de laatste 5 jaar.

Individueen die een operatie of medische procedure ondergaan die de datacollectie zal verstoren, worden eerst ge-excludeerd maar krijgen wel de kans om opnieuw mee te doen op een later tijdstip (b.v. na 3 maanden na een myocard infarct kunnen patiënten terug meedoen aan de studie).

Aanvullende inclusiecriteria die alleen gelden voor de voedsel smaken en limoneen-ademtest

- Alle criteria die in het hoofdprotocol zijn vermeld +
- Onvermogen om de ademtestprocedure te voltooien
- Bekende drager van α -1 Antitrypsine deficiëntie

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	12-05-2021
Aantal proefpersonen:	1468
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2024
Soort:	Amendement

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	NL73265.068.20