

Lange termijn effecten van azathioprine, 6-mercaptopurine en 6-thioguanine op de lever bij patiënten met chronisch inflammatoir darmlijden

Gepubliceerd: 07-09-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

1. Bepalen of en in welke mate langdurig AZA of 6-MP gebruik in vergelijking tot langdurig 6-TG gebruik geassocieerd is met histologische leverafwijkingen 2. Identificeren van risicoindicatoren waaronder levertestafwijkingen, thiopurinemetabolieten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55534

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LONGTOX

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

hepatotoxiciteit, leverschade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: HLW bv; Helmond; The Netherlands, HLW pharma bv

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch inflammatoire darmziekten, Hepatotoxiciteit, Thiopurines

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- histologisch bevestigd NRH

Secundaire uitkomstmaten

- stijfheid van de lever bepaald met fibroscan (als mogelijk)
- echografische leverafwijkingen, lever grootte en milt grootte
- levertesten: alanine aminotransferase (ALAT), aspartaat aminotransferase (ASAT), bilirubine, Gamma-GT, alkalisch fosfatase (AF)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hepatotoxiciteit, waarvan de pathogenese niet geheel bekend is, is een bekende bijwerking van thiopurines. Nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) is bij gebruik van zowel azathioprine (AZA) als bij 6-thioguanine (6-TG) beschreven. Echter bij hoge dosis 6-TG, dat als rescue drug gebruikt kan worden bij intolerantie of bij afwezigheid van een respons op conventionele thiopurines, is NRH relatief veel beschreven nadat daar in wetenschappelijke studies naar werd gezocht. Bij een lagere dosering van 6-TG blijkt de prevalentie van NRH mee te vallen, echter lange-termijns resultaten ontbreken. Het voorkomen van NRH blijkt lang niet altijd samen te gaan met verhoogde levertesten. De prevalentie van NRH bij gebruik van AZA en 6-mercaptopurine (6-MP) is nooit goed beschreven, laat staan de prevalentie ervan na langdurig thiopurinegebruik. We denken dat NRH vaker voorkomt bij AZA en 6-MP dan tot noch toe beschreven is. Tevens willen we een vergelijking maken tussen langdurig AZA en 6-MP als conventionele thiopurines aan de ene kant tegenover langdurig adequaat gedoseerde 6-TG aan de andere kant.

Doel van het onderzoek

1. Bepalen of en in welke mate langdurig AZA of 6-MP gebruik in vergelijking tot langdurig 6-TG gebruik geassocieerd is met histologische leverafwijkingen
2. Identificeren van risicoindicatoren waaronder levertestafwijkingen, thiopurinemetabolieten en leverstijfheid voor histologische leverafwijkingen in beide groepen.

Onderzoeksopzet

Observationele cross-sectionele single-center case-control study. IBD patienten van 18 tot 70 jaar die meer dan 5 jaar achtereenvolgens AZA of 6-MP gebruiken worden geincludeerd en vertegenwoordigen de 'cases'. IBD patienten van 18 tot 70 jaar die meer dan 5 jaar 6-TG gebruiken worden geincludeerd en vertegenwoordigen de 'controls'. De patienten uit beide groepen worden gevraagd een dag naar het ziekenhuis te komen om een fibroscan, een echografie van de lever en milt, een leverbiopsie, een venapunctie en lichamelijk onderzoek ondergaan. Ook zullen ze een vragenformulier moeten invullen.

Inschatting van belasting en risico

1. een dagopname ziekenhuis
2. fibroscan (als mogelijk)
- 3 een echografisch onderzoek van de lever en milt met aansluitend een leverbiopsie met een geschat risico van ongeveer 1% op een ernstige nabloeding
4. een venapunctie met als risico het ontstaan van een hematoom
5. lichamelijk onderzoek en het invullen van een vragenformulier
6. poliklinisch bezoek uitslag leverbiopsie.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081HZ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081HZ

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)

De ziekte van Crohn of colitis ulcerosa; leeftijd tussen de 18 en 70 jaar; meer dan 5 jaar aaneensluitend gebruik van AZA, 6-MP of 6-TG; informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

anemie ($Hb < 6.5$ mmol/l), trombopenie ($< 50 \times 10^9/l$), contraindicaties voor leverbiopsie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-09-2009
Aantal proefpersonen:	114
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL23867.029.08