

Een zorgpad voor de detectie van ernstige NAFLD-fibrose: het Nijmegen-Leiden-Amsterdam 2-staps zorgpadonderzoek

Gepubliceerd: 01-08-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Het doel van het onderzoek is betere case finding van ernstige gevallen van NAFLD, en tegelijkertijd reductie van het aantal onnodige verwijzingen voor lichte stadia. Daarnaast streven we ernaar om de medische awareness voor NAFLD en NAFLD-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53438

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NLA2 studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Lever- en galwegaandoeningen
- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

leververvetting, Niet-alcoholische leververvetting

Aandoening

obesitas

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum
Overige ondersteuning: MLDS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ernstige leverfibrose, Niet-alcoholische leververvetting, Niet-invasieve diagnostiek, Zorgpad

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De diagnostische nauwkeurigheid, gedefinieerd aan de hand van sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarden en AUROCs, van de drie verschillende sequentiële zorgpadalgoritmen om ernstige ($\geq$ F3) NAFLD-fibrose op te sporen.
- De diagnostische opbrengt om ernstige ($\geq$ F3) NAFLD-fibrose op te sporen, gedefinieerd als het percentage correcte verwijzingen en percentage onnodige verwijzingen, van de drie verschillende sequentiële zorgpadalgoritmen vergeleken met reguliere zorg.

Secundaire uitkomstmaten

- Kosteneffectiviteit van de verschillende zorgpaden vergeleken met reguliere zorg.
- Aantal patiënten dat gecodeerd wordt voor NAFLD door medische specialisten en huisartsen voor en na de start van de NLA2 studie, als maat voor awareness.
- De diagnostische nauwkeurigheid, gedefinieerd aan de hand van sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarden en AUROCs, van drie individuele testen (FIB4-score, FibroScan en ELF-test) om onderliggende ernstige ($\geq$ F3) NAFLD

fibrose vast te stellen.

- De diagnostische opbrengt om ernstige ($\geq$ F3) NAFLD-fibrose op te sporen, gedefinieerd als het percentage correcte verwijzingen en percentage onnodige verwijzingen, van drie individuele testen (FIB4-score, FibroScan en ELF-test) vergeleken met reguliere zorg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-alcoholische leververvetting (NALFD) is een ziekte waarvan de prevalentie sterk stijgt, in samenhang met de stijgende prevalentie van aandoeningen zoals obesitas en type 2 diabetes mellitus. Progressie langs dit spectrum blijft vaak onopgemerkt door patiënten en artsen aangezien dit asymptomatisch gaat. Bewustzijn voor NAFLD onder artsen is laag en er zijn heden in Nederland geen zorgpad om voortschrijdende NAFLD-stadia tijdig te detecteren. Zonder handvatten en richtlijnen voor diagnostiek om ernstige vormen van NAFLD te diagnosticeren, is het huidige zorglandschap hieromtrent sterk variabel. Dit leidt tot zowel onderdiagnostiek van ernstige vormen van NAFLD, als onnodige verwijzingen voor milde vormen van de ziekte. Dit vraagt om een robuust zorgpad bestaande uit niet-invasieve testen. Met name de implementatie van een tweestaps zorgpad algoritme is veelbelovend aangezien het de mogelijkheid heeft om onderliggende ernstige gevallen van NAFLD-fibrosis op te sporen, en omdat het in eerder onderzoek kosteneffectief is gebleken. Een dergelijke zorgpad is eerder onderzocht door dr. Ankur Srivastava en collega uit het Verenigd Koninkrijk. Zij publiceerden het Camden & Islington zorgpad, bestaande uit FIB4-score en ELF-test en bedoeld om ernstige vormen van NAFLD-fibrosis op te sporen bij huisartsenpraktijken in Londen. Dit zorgpad leidde tot een reductie van onnodige verwijzingen naar de hepatoloog van 80% en gelijktijdig tot een respectievelijk 5- en 3-maal verbeterde detectie van ernstige fibrose en cirrose. In deze aanvraag stellen wij voor om meerdere tweestaps zorgpad algoritmen voor de detectie van ernstige vormen van NAFLD-fibrose te onderzoeken: het Nijmegen-Leiden-Amsterdam 2-staps zorgpad onderzoek: NLA2 studie.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is betere case finding van ernstige gevallen van NAFLD, en tegelijkertijd reductie van het aantal onnodige verwijzingen voor lichte stadia. Daarnaast streven we ernaar om de medische awareness voor NAFLD

en NAFLD-gerelateerde complicaties te vergroten, en om de kosteneffectiviteit van de verschillende zorgpaden onderling te vergelijken en te vergelijken met huidige reguliere zorg.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek heeft de beoogde looptijd van drie jaar. Het onderzoek zal beginnen bij drie academische centra, namelijk in Nijmegen, Leiden en Amsterdam. Het doel is om het onderzoek uiteindelijk ook uit te breiden naar andere, perifere ziekenhuizen. Het onderzoek heeft zowel een prospectief als een retrospectief aspect. Het prospectieve deel bestaat uit deelnemers die volgens hun behandelend arts een hoog risico lopen op ernstige vormen van NAFLD-fibrose. Deelnemers worden uitgenodigd voor een studievizite in het ziekenhuis.

De studievizite bestaat uit onder andere: lichaamsmetingen, bloeddrukmeting, bloedafname en VCTE FibroScan. De diagnostische testen die worden verricht voor mogelijk onderliggende ernstige ($\geq F3$) NAFLD-fibrose zijn de FIB4-score, VCTE FibroScan en de ELF-test. Er zal een bloed worden opgeslagen in de vorm van een biobank, mits hiervoor toestemming is. Aan de hand van van tevoren bepaalde afkapwaarden voor de eerder genoemde diagnostische testen worden deelnemers ingedeeld in een laag - of hoog risico categorie voor ernstige ($\geq F3$) NAFLD-fibrose. Deelnemers die als laag risico worden geclassificeerd blijven onder behandeling van hun behandelend arts. Deelnemers die als hoog risico worden geclassificeerd worden doorverwezen naar de hepatoloog.

Er zullen data-uitgiften worden gedaan 24 maanden na inclusie in de studie voor alle deelnemers, en 6 maanden na inclusie van deelnemers die als hoog risico werden geclassificeerd. Deze data-uitgiften worden gedaan om de correctheid van deze eerder genoemde risicoanalyse en de hierop volgende verwijzing naar de hepatoloog te controleren.

De drie sequentiële zorgpadalgoritmen worden geëvalueerd nadat de laatste deelnemer klaar is met de studie. De diagnostische nauwkeurigheid zal worden weergegeven als sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarden en AUROCs van de drie verschillende zorgpadalgoritmen en van de individuele testen. De diagnostische opbrengst zal worden weergegevens als het percentage correcte verwijzingen en het percentage onnodige verwijzingen van de verschillende zorgpadalgoritmen en de individuele testen, vergeleken met reguliere zorg.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen worden geïnformeerd over het onderzoek door hun behandelend arts. Indien proefpersonen interesse hebben om eventueel mee te doen aan het onderzoek, verwijst de behandelend arts hen door naar het onderzoeksteam. Iemand van het onderzoeksteam neemt contact op met de potentiële deelnemer om

uitleg te verschaffen over het onderzoek, eventuele vragen te beantwoorden, om de PIF te versturen en een studievizite in te plannen voor minimaal 1 week later. Written informed consent wordt voor de start van de studievizite verkregen. Hierna volgt direct de studievizite. De studievizite bestaat uit vragen omtrent leefstijl en intoxicaties, relevante medische voorgeschiedenis en familie-anamnese, huidig medicatiegebruik, lichamelijk onderzoek, tensiemeting, bloedonderzoek middels venapunctie en FibroScan. Er worden bloedmonsters opgeslagen om vervolgens in bulk te worden verwerkt voor het berekenen van de ELF-score en onderzoek naar additionele biomarkers (lipidomics, metabolomics en proteomics). De tests (FibroScan en bloedonderzoek) zijn minimaal invasief en gaan niet gepaard met een groot additioneel risico voor de proefpersoon. Bloedafname kan gepaard gaan met milde pijnklachten en kan een zelflimiterend bloeding c.q. blauwe plek veroorzaken. Het FibroScan onderzoek kan oncomfortabel zijn voor deelnemers die moeite hebben met platliggen voor ongeveer 15 minuten. De mogelijkheid bestaat dat er ernstige stadia van NAFLD, inclusief cirrose, vastgesteld worden als gevolg van studiehandelingen. Dit zou ertoe kunnen leiden dat deelnemers onder controle moeten blijven van een hepatoloog voor screening op HCC en oesofagusvarices door middel van invasieve en onprettige onderzoeken zoals een gastroscopie. Voordeel van deelname is de uitvoerige diagnostische benadering voor mogelijk ernstige onderliggende NAFLD, welke tot op heden erg variabel is in Nederland. Daarnaast zal implementatie van een gestructureerd zorgpad voor de detectie van ernstige ($\geq$ F3) fibrose, op populatieniveau, leiden tot betere en eerdere identificatie van aangedane patiënten en daarmee meer behandelmogelijkheden bieden. Uiteindelijk zal dit leiden tot vermindering van het aantal patiënten met eindstadium leverziekten, zoals cirrose en HCC, en zal zowel levergerelateerde en niet-levergerelateerde mortaliteit daarmee afnemen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ

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)

- Leeftijd ≥ 18 jaar;
- Verwacht van een ernstig stadium van NAFLD-fibrose door behandelend arts.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerder gestelde diagnose van ernstige ($\geq F3$) leverfibrose;
- Enige andere bekende chronische leverziekte (alcoholische leverziekte, hepatitis B, hepatitis C, auto-immuun hepatitis, haemochromatose, ziekte van Wilson, alfa-1-antitrypsine deficiëntie);
- Medicatiegebruik dat steatose hepatitis kan veroorzaken (zie protocol, tabel 1);
- Overmatig alcoholgebruik, gedefinieerd als > 2 eenheden per dag voor vrouwen en > 3 eenheden per dag voor mannen;
- Enige psychiatrische, verslaving- of andere aandoening die de deelnemer verhinderd kennis te kunnen nemen van het onderzoek en die de deelnemer verhinderd informed consent te geven voor deelname aan het onderzoek.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-11-2022
Aantal proefpersonen:	730
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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	NL81357.018.22