

Genetische risicofactoren voor hepatotoxiciteit tijdens tuberculose behandeling.

Gepubliceerd: 11-08-2006 Laatst bijgewerkt: 21-05-2024

1. We voeren deze studie uit om te onderzoeken wat de rol van deze (en andere) polymorfismen is ten opzichte van andere risicofactoren. Ook willen we weten of genetische verschillen in metabolisme van TB-middelen de verschillen in incidentie van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON29714

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HEPTB

Aandoening

- Overige aandoening
- Mycobacterium-infectieziekten

Synoniemen aandoening

hepatotoxiciteit, leverbijwerkingen

Aandoening

leverbijwerkingen van standaard tuberculosebehandeling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, KNCV Tuberculosefonds te Den Haag

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandeling, hepatotoxiciteit, risico factoren, tuberculose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Associatie tussen ATDH en genetische polymorfismen (single nucleotide polymorphisms) in biotransformatie-enzymen en factoren die enzyminductie beïnvloeden.

Enzymen: N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferase, cytochrome P450 2E1.

Receptoren: pregnaan X-receptor (PXR) en multidrug resistance gene 1 (MDR1)

Secundaire uitkomstmaten

Associatie tussen ATDH en andere risicofactoren: o.a. leeftijd, geslacht, gewicht, lengte, hepatitis en HIV-status.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Therapietrouw is cruciaal bij het slagen van de behandeling van tuberculose (TB). Een onafgemaakte behandeling kan leiden tot terugkeer van de ziekte en draagt bij aan het ontstaan van drugresistentie. Bijwerkingen hebben een negatief effect op de terapietrouw. Standaard TB behandeling bestaat uit een antibioticakuur van tenminste zes maanden met isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol. Levertoxiciteit door anti-TB middelen (ATDH), één van de ernstigste bijwerkingen, treedt op bij 2-28% van de patiënten. Deze incidentie hangt af van de onderzochte populatie en de gebruikte definitie van ATDH. Bekende risicofactoren zijn vrouwelijk geslacht, hoge leeftijd, andere leveraandoeningen (hepatitis B/C), HIV-infectie, alcoholgebruik en ondervoeding.

Metabolisme van TB middelen is belangrijk bij het ontstaan van ATDH en reactieve metabolieten spelen een cruciale rol. Genetische verschillen (polymorfismen) in biotransformatie enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van TB-middelen kunnen ervoor zorgen dat bij sommige personen bv. meer schadelijke metabolieten worden gevormd, waardoor de kans op ATDH groter is. Een aantal polymorfismen zijn reeds geassocieerd met ATDH (N-acetyltransferase 2, glutathion S-transferase, cytochrome P450 2E1). Het is niet bekend wat de rol van dergelijke polymorfismen is ten opzichte van andere risicofactoren. Ook is het niet bekend of genetische verschillen in metabolisme van TB-middelen de variatie in incidentie tussen verschillende populaties kan verklaren.

Doel van het onderzoek

1. We voeren deze studie uit om te onderzoeken wat de rol van deze (en andere) polymorfismen is ten opzichte van andere risicofactoren. Ook willen we weten of genetische verschillen in metabolisme van TB-middelen de verschillen in incidentie van ATDH kunnen verklaren.
2. Door meer inzicht te krijgen in risicofactoren voor leverbijwerkingen, kunnen patiënten met een verhoogd risico op ATDH vóór behandeling geïdentificeerd worden en mogelijk een aangepaste TB behandeling krijgen. In elk geval moet hun leverfunctie tijdens behandeling goed bijgehouden worden.

Onderzoeksopzet

De opzet is een case-controle studie in drie wereldregio's met verschillende incidentie van ATDH en verschillend voorkomen van risicofactoren: Nederland en Engeland, Indonesië en Tanzania.

Cases zijn TB-patiënten mét leverbijwerkingen tijdens behandeling en controles zijn TB-patiënten zonder leverbijwerkingen tijdens behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Van alle cases en controles willen we éénmalig bloed afnemen (10 ml). Het risico hiervan is verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Zuid 8

6525 GA Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Zuid 8
6525 GA Nijmegen
Nederland

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)

- Patient wordt behandeld voor tuberculose (pulmonaal of extra-pulmonaal) met standaard behandeling (tenminste isoniazide, rifampicine en pyrazinamide).
- Leeftijd boven 18 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patient wordt behandeld voor multi-drug resistente tuberculose.
- Leverfunctiestoornissen direct na start van antiretrovirale behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-07-2006

Aantal proefpersonen: 325

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

CCMO

ID

NL12524.091.06