

Een gerandomiseerde prospectieve open-label trial waarbij combinatie therapie van Peg-Interferon alfa-2a (PEGASYS®) en Adefovir dipivoxil (Hepsera®) en combinatie therapie van Peg-Interferon alfa-2a (PEGASYS®) en Tenofovir disoproxil fumarate (Viread®) wordt vergeleken met geen behandeling in HBeAg negatieve chronische hepatitis B patiënten met een lage virale load.

Gepubliceerd: 15-06-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van het onderzoek is om te onderzoeken welk deel van de HBeAg negatieve chronische hepatitis B patiënten met lage virale load ($< 20,000$ IU/mL) het HBsAg klaart na behandeling met nucleot(s)ide analogen/Peg-IFN combinatie therapie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32978

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HBsAg verlies tijdens behandeling met Peg-IFN gecombineerd met ADV of TDF.

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

chronische hepatitis B, virale hepatitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische hepatitis B, HBeAg negatieve chronische hepatitis B, HBsAg verlies, lage virale load

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is het percentage van HBsAg verlies na combinatie therapie (Peg-IFN en adefovir of Peg-IFN en tenofovir) bij chronische hepatitis B patienten met een lage virale load.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen zijn:

- a. het percentage van HBsAg verlies en anti-HBs seroconversie.
- b. het ontwikkelen van voorspellende waarden voor respons van primaire en secundaire eindpunten op baseline niveau en tijdens de eerste 12 weken van behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd zijn ongeveer 400 miljoen mensen chronisch geïnfecteerd met het hepatitis B virus (HBV). Chronische hepatitis B infectie verhoogt het risico op het ontwikkelen van levercirrose, leverdecompensatie en hepatocellulair carcinoom (HCC). Het risico op het ontwikkelen van hepatocellulair carcinoom is het grootst in HBeAg positieve patiënten met een hoge virale load, echter bij HBeAg negatieve patiënten is het relatieve risico is nog steeds 10. Daarnaast is gebleken dat wanneer HBsAg geklaard wordt voordat cirrose zich ontwikkelt, de prognose uitstekend is. Recent hebben wij aangetoond dat in HBeAg negatieve patiënten met een hoge virale load en lage HBsAg baseline levels, een significant hogere HBsAg klaring werd gevonden (positief predictieve waarde 85%) na combinatie therapie van peginterferon alfa2a (Peg-IFN) en adefovir. Op basis van deze resultaten werd een trial opgezet om te onderzoeken of een combinatie therapie van nucleos(t)ide analogen gecombineerd met Peg-IFN ook tot een vergelijkbaar hoog percentage van HBsAg klaring leidt in chronische hepatitis B patiënten met een lage virale load (HBV DNA <20,000 IU/ml) .

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om te onderzoeken welk deel van de HBeAg negatieve chronische hepatitis B patiënten met lage virale load (< 20,000 IU/mL) het HBsAg klaart na behandeling met nucleot(s)ide analogen/Peg-IFN combinatie therapie.

Onderzoeksopzet

Dit is een 3-armige open-label prospectieve gerandomiseerde trial. 150 patiënten worden geïncludeerd na beoordeling van geschiktheid. Alle patiënten moeten positief zijn voor HBsAg (langer dan 6 maanden) , negatief voor HBeAg zijn, anti-HBeAg positief zijn, HBV DNA < 20,000 IU/mL en ALAT waardes < 5 * ULN (upper limit of normal) hebben. Patiënten met Child Pugh classe B of C worden ge-excludeerd. Groep 1 bestaat uit patiënten behandeld met Peg-IFN en adefovir, groep 2 bestaat uit patiënten behandeld met Peg-IFN en tenofovir en groep 3 bestaat uit een niet behandelde controle groep. Patiënten in groep 1 en 2 krijgen medicatie voor de periode van 48 weken. Voor deelname aan de studie is een leverbiopsie tijdens start van de studie verplicht en vrijwillig na 48 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

(zie studie opzet)

Inschatting van belasting en risico

Tijdens een periode van 1,5 jaar zullen bloedmonsters worden afgenomen op 21 vaste tijdstippen, het aantal poliklinische controles is 21. Vragenlijsten over de compliantie en kwaliteit van leven zullen ingevuld dienen te worden. Mogelijke lichamelijke en psychische belasting gerelateerd aan deelname kan bestaan uit de belasting van het ondergaan van een leverbiopsie, het nemen van medicijnen, uitgebreide poliklinische controles, extra bloedmonsters die worden afgenomen en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen van voorgeschreven medicatie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. mannelijke en vrouwelijke patiënten > 18 en ≤ 70 jaar
2. HBsAg positiviteit langer dan 6 maanden.
3. HBeAg negativiteit langer dan 6 maanden.
4. Patiënten met chronische hepatitis B die naïef zijn voor antivirale therapie of interferon (IFN) of nucleoside/nucleotide analogues in het verleden hebben gehad maar nog steeds positief zijn voor HBsAg.
5. Serum ALAT < 5 * ULN (upper limit of normal) vastgesteld door 2 waarden met >14 dagen tussenpose gedurende 6 maanden voor de eerste dosis van de studie medicatie en waarvan minimaal een waarde is vastgesteld tijdens de screenings periode van de studie.
6. Negatieve urine of serum zwangerschapstest (voor vrouwen in de fertile fase) vastgelegd binnen 24-uur voor aanvang van de eerste dosis van studie medicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten gecoinfecteerd met HCV, HIV of patiënten met gedecompenseerde leverziekte, HCC, pre-existente ernstige depressie of andere psychiatrische ziekte, significant hartlijden, nierziekten, epilepsie of ernstige rethinopathie.
2. Patiënten die voor hun chronische hepatitis B nucleos(t)ide therapie binnen 6 weken voor aanvang van de studie of Peg-IFN binnen 3 maanden voor aanvang van de studie hebben gekregen.
3. Patiënten mogen geen andere antivirale, anti-neoplastische of immuun therapie (inclusief suprafysiologische doses van prednison) hebben gekregen <3 maanden voor de eerste dosis van de studie medicatie of de verwachting van gebruik tijdens therapie.
4. Positieve screeningstest voor anti-HAV IgM, anti-HIV, HCV RNA. (Patiënten die het hepatitis C virus hebben geklaard, kunnen deelnemen aan de studie).
5. Patiënten waarvan verwacht wordt dat ze systemische antivirale therapie nodig zullen hebben, anders dan voorgeschreven in de studie. Uitzondering: patiënten die een korte kuur van acyclovir voor herpes hebben gehad meer dan 1 maand voor aanvang van de studie worden niet ge-excludeerd.
6. Aanwijzingen voor gedecompenseerde leverziekte. (Child Pugh B-C)
7. Serum totaal bilirubin > twee keer upper limit of normal tijdens screening
8. Voorgeschiedenis of aanwijzingen voor oesophagus varices of andere condities passend bij gedecompenseerde leverziekte.
9. Voorgeschiedenis of aanwijzingen voor een medische conditie geassocieerd met chronisch leverlijden anders dan HBV. (b.v. hemochromatosis, autoimmuun hepatitis, metabolische leverziekte, alcoholische leverziekte, blootstelling aan toxines, thalassemie).
10. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
11. Neutrofielen getal <1500 cells/mm³ of trombocyten getal <80,000 cells/mm³ tijdens

screening.

12.Hemoglobine < 7.1 mmol/L (< 11.5 g/dL) voor vrouwen en < 7.8 mmol/L (< 12.5 g/dL) voor mannen tijdens screening.

13.Serum creatinine level >1.5 keer the upper limit of normal tijdens screening.

14.Onstabiele ernstige psychiatrische ziekte, met name depressie.

15.Voorgeschiedenis van immunologisch gemedieerde ziekte (b.v., inflammatory bowel disease, idiopathic thrombocytopenic purpura, lupus erythematosus, autoimmuun hemolytische anemie, scleroderma, ernstige psoriasis, reumatoïde arthritis).

16.Voorgeschiedenis of andere aanwijzingen voor chronische long- en hartaandoeningen geassocieerd met functionele beperkingen. Ernstig hartlijden (NYHA Functional Class III or IV, myocard infarct binnen 6 maanden, ventriculaire tachyarrhythmien, instabiele angina of ander significant cardiovasculair lijden).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-09-2009
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Hepsera
Generieke naam:	Adefovir dipivoxil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pegasys

Generieke naam:	peg-interferon alfa2a
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Viread
Generieke naam:	Tenofovir disoproxil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2009
Soort:	Eerste indiening
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
EudraCT	EUCTR2009-013117-94-NL
CCMO	NL28338.018.09