

De BOKITO-2B studie: tenofovir DF bot- en niertoxiciteit. Voorkomen en reversibiliteit bij HBV-patiënten

Gepubliceerd: 04-10-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van de prevalentie en incidentie van TDF-geassocieerde KPTD en nierinsufficiëntie, de risicofactoren voor het ontwikkelen van KPTD, het evalueren van TDF dosisreductie en het onderzoeken van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35281

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De BOKITO-2B studie.

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

chronische hepatitis B, virale leverontsteking door het hepatitis B virus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bottoxiciteit, hepatitis B, renale proximale tubulaire dysfunctie, tenofovir

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De prevalentie en incidentie van nierinsufficiëntie en KPTD bij chronische hepatitis B patiënten op tenofovir, entecavir en zonder behandeling.

Nierinsufficiëntie wordt gedefinieerd als een bevestigde GFR < 80 ml/min, of een bevestigde daling van de GFR van >25% tov baseline.

KPTD wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van tenminste 2 van de volgende:
een verminderde renale fosfaatrempel ($TmP/GFR < 0.80$ mmol/L), normoglycemische glucosurie, hyperaminoacidurie, hyper-beta2-microglobulinurie (normaal < 400 ug/L), verhoogde retinol bindend proteïne excretie in de urine (normaal < 0.017 mg RBP/mmol kreatinine), hyperuricosurie (normaal < 5 mmol/24u).

2. Reversibiliteit van KPTD na TDF dosis-reductie

Reversibiliteit nierinsufficiëntie wordt gedefinieerd als een geschatte GFR binnen 10% van de baseline GFR, reversibiliteit KPTD wordt gedefinieerd als het niet meer voldoen aan deze definitie.

Secundaire uitkomstmaten

- De waarden van plasma TFV, urine TFV en intracellulair TFV-DP bij studiegroep

1 op de gebruikelijke TDF dosering en na dosisreductie.

- De relatie tussen plasma TFV, urine TFV en de intracellulaire TFV-DP spiegels en het optreden van nierinsufficiëntie en/of KPTD bij studiegroep 1.

- Het percentage patiënten in studiegroep 1 dat virologisch gesupprimeerd blijft na dosisreductie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor uitgebreide achtergrondinformatie, zie pagina 10-14 van het onderzoeksprotocol.

Na de recente registratie voor de behandeling van chronische hepatitis B wordt tenofovir disoproxil fumarate (TDF), een nucleotide reverse transcriptase inhibitor beschouwd als middel van eerste keuze voor deze indicatie.

TDF heeft ook antivirale activiteit tegen het HIV-virus en is ook voor deze indicatie een middel van eerste keuze. Uit onderzoek bij HIV-patiënten is de laatste jaren bewijs naar voren gekomen over het ontstaan van TDF-gerelateerde renale proximale tubulaire dysfunctie (KPTD), nierinsufficiëntie en osteomalacie.

KPTD, waarbij renaal verlies van onder andere fosfaat, kleine eiwitten, aminozuren, glucose en urinezuur optreedt, wordt gevonden bij 22-53% van de asymptomatische HIV-patiënten die TDF gebruiken als onderdeel van hun antiviraal regime. De pathofysiologie achter het ontstaan van deze bijwerking is onopgehelderd en waarschijnlijk multifactorieel. Risicofactoren bij HIV-patiënten zijn onder andere hoge leeftijd, laag lichaamsgewicht, vooraf bestaand nierlijden en gebruik van nefrotoxische comedicatie. Recent werd in een studie bij HIV-patiënten aangetoond dat voor elke 10 ml/min daling van de glomerulaire filtratiesnelheid het intracellulair TFV-DP (actieve metaboliet van TDF) met 8% toeneemt. Op dit moment wordt in de bijsluiter TDF dosisreductie geadviseerd bij een GFR < 50ml/min en nog niet bij patiënten met mild nierfunctieverlies (GFR 50-80 ml/min). Dit advies moet echter voorzichtig worden geïnterpreteerd aangezien het is gebaseerd op 1 farmacokinetische studie waarbij een klein aantal niet HIV-geïnfekteerden, 1-maal één dosis TDF werd gegeven.

Er zijn geen data over het voorkomen van TDF-gerelateerde KPTD bij patiënten met chronische hepatitis B. Bovendien zijn er geen gegevens over normaalwaarden van bloedspiegels van TDF en zijn metabolieten bij patiënten met hepatitis B. Ook zijn er nauwelijks gegevens over de reversibiliteit van TDF-geassocieerde

nierschade en er zijn geen prospectieve studies over het effect van TDF dosisverlaging bij patiënten met nierschade/KPTD.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van de prevalentie en incidentie van TDF-geassocieerde KPTD en nierinsufficiëntie, de risicofactoren voor het ontwikkelen van KPTD, het evalueren van TDF dosisreductie en het onderzoeken van reversibiliteit van KPTD.

Secundaire doelen zijn het evalueren van renale tubulaire functie bij chronische hepatitis B patiënten die behandeld worden met entecavir (eveneens een middel van 1e keuze voor deze indicatie) of die niet behandeld worden. Tevens het rapporteren van plasma en intracellulaire TFV (-DP) spiegels bij hepatitis B patiënten en het relateren van deze spiegels aan het ontstaan van KPTD.

Onderzoeksopzet

Cross-sectioneel en prospectief, observationeel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

TDF Dosisreductie: Bij personen uit groep 1 die zowel op week 0 als week 4 van de studie voldoen aan de volgende criteria voor TDF-toxiciteit wordt de TDF dosis gereduceerd van 1 dd 300 mg naar 300 mg TDF 3x/week, maandag-woensdag-vrijdag): • KPTD • Nierinsufficiëntie: een bevestigde GFR < 80 ml/min, of een bevestigde daling van de GFR van >25% tov baseline. KPTD wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van tenminste 2 van de volgende: een verminderde renale fosfaatdrempel ($TmP/GFR < 0.80$ mmol/L), normoglycemische glucosurie, hyperaminoacidurie, hyper-beta2-microglobulinurie (normaal < 400 ug/L), verhoogde retinol bindend proteïne excretie in de urine (normaal < 0.017 mg RBP/mmol kreatinine), hyperuricosurie (normaal < 5 mmol/24u). Definitie van baseline GFR: een mbv de Cockcroft and Gault (CG) geschatte GFR ten tijde van de start met TDF, of maximaal 6 maanden voor de start met TDF. Definitie van bevestigde GFR: beste van 2 geschatte GFR bepalingen met de CG bepaling op week 0 en 4 van de studie. Na dosisreductie zullen urine en bloedtesten worden verricht (week 4, 8, 12, 24, 36 en 48; op week 8 alleen HBV-DNA). Als de nierinsufficiëntie en/of de KPTD niet volledig reversibel zijn na 24 weken dosisreductie (reversibiliteit nierinsufficiëntie gedefinieerd als een geschatte GFR binnen 10% van de baseline GFR, reversibiliteit KPTD gedefinieerd als het niet meer voldoen aan deze definitie), dan wordt het aan de behandelend arts gelaten of geswitched zal worden naar een ander antiviraal middel of de TDF wordt voortgezet. Er zal tijdens dosisreductie nauwkeurig op antivirale effectiviteit worden gecontroleerd. Beleid bij 'Viral blip' en 'virologisch falen' bij patiënten op gereduceerde TDF-dosis: 1. Bij patiënten met een ondetecteerbare viral load op ten minste 2 achtereenvolgende tijdstippen vóór dosisreductie, wordt 'virologisch falen' gedefinieerd als; een HBV-viral load > 1000 IU/ml. Deze bevinding zal door middel van een tweede bepaling worden bevestigd. Indien bevestigd zal genotypering volgen op de aanwezigheid van resistente virale genetische varianten.

Patiënten zullen worden geëxcludeerd en het wordt aan de behandelend arts gelaten of geswitched zal worden naar een ander antiviraal middel, een ander antiviraal middel wordt toegevoegd of de TDF dosis wordt verhoogd. 2. Bij patiënten met een ondetecteerbare virale load voor dosisreductie op ten minste 2 achtereenvolgende tijdstippen, wordt 'viral blip' gedefinieerd als een virale load >50 en <1000 IU/ml. Bij patiënten met een 'viral blip' zal de bepaling na 4 weken worden herhaald. Indien ondetecteerbaar (<50 IU/ml), zal de patient de gereduceerde dosis voortzetten. Indien >50 IU/ml, zal genotypering volgen op de aanwezigheid van resistente virale genetische varianten. Patiënten zullen worden geëxcludeerd en het wordt aan de behandelend arts gelaten of geswitched zal worden naar een ander antiviraal middel, een ander antiviraal middel wordt toegevoegd of de TDF dosis wordt verhoogd. 3. Bij patiënten met een detecteerbare virale load voor dosisreductie, wordt 'virologisch falen' gedefinieerd als een toename van de HBV-viral load van ten minste 1 log. Deze bevinding zal door middel van een tweede bepaling worden bevestigd. Indien bevestigd zal genotypering volgen op de aanwezigheid van resistente virale genetische varianten. Patiënten zullen worden geëxcludeerd en het wordt aan de behandelend arts gelaten of geswitched zal worden naar een ander antiviraal middel, een ander antiviraal middel wordt toegevoegd of de TDF dosis wordt verhoogd. NB: Tijdens de bovengenoemde inclusieperiode voor de selectie van patiënten die voldoen aan de gestelde criteria voor dosisreductie (week 0 en 4) verwachten de auteurs een voldoende groot aantal patiënten te vinden. Indien het aantal patiënten dat voldoet aan de criteria echter lager is dan 20, streven de auteurs ernaar om de inclusieperiode te verlengen. De METc van het Erasmus MC zal hier dan over geïnformeerd worden.

Inschatting van belasting en risico

Patienten worden behandeld volgens de richtlijnen, de frequentie van bloedafnames en polikliniekbezoeken blijft ongewijzigd tijdens dit onderzoek. Een extra belasting bestaat uit het 8 maal inleveren van urine monsters in 96 weken, waar het er bij routine follow-up 4 zouden zijn geweest.

- Verder is er een door de arts in te vullen vragenlijst, 2 vragen (2 minuten extra per bezoek)
- Urine monster tijdens elk polikliniekbezoek (3 minuten extra)
- 3 extra bloedafnamebuizen tijdens elk bezoek (geen extra afnamemoment vereist)
- 1 extra bloedafnamebuis 1-malig bij inclusie (farmacogenetisch onderzoek, geen extra afnamemoment vereist)

Voordelen:

het mogelijke voordeel van vroege detectie van een renale bijwerking en reversibiliteit van toxiciteit na dosisreductie.

Omdat deze studie bijwerkingen onderzoekt van therapie kan het onderzoek alleen worden uitgevoerd bij patiënten met chronische hepatitis B.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
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)

chronische hepatitis B virus infectie.
volwassen leeftijd: ten minste 18 jaar oud.
behandeling met tenofovir disoproxil fumarate, entecavir of onbehandeld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

HIV-infection

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2012
Aantal proefpersonen:	180
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	baraclude
Generieke naam:	entecavir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Viread
Generieke naam:	tenofovirdisoproxilfumaraat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2011-004272-11-NL
CCMO	NL38009.078.11