

Behandeling van chronische HBeAg-positieve hepatitis B: Versterken van de antivirale response op entecavir door het tijdelijk toevoegen van peginterferon

- Lange-termijn uitkomst van de peginterferon alfa-2a add-on strategie bij chronische hepatitis B-patiënten die werden behandeld met entecavir

Gepubliceerd: 23-01-2009 Laatste bijgewerkt: 17-08-2024

Evalueren of het toevoegen van peginterferon alfa-2a aan de behandeling met entecavir bij patiënten met een chronische hepatitis B virusinfectie, kan leiden tot een hogere kans op een blijvende respons na het stoppen van de behandeling. De evaluatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39757

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARES studie LTFU

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische hepatitis B

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Leveronderzoek

Overige ondersteuning: Stichting Leveronderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: blijvende respons, chronische hepatitis B, entecavir, peginterferon

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- De aanwezigheid van HBeAg-verlies en HBV DNA < 200IU/mL op week 48

volgens amendement 5:

1. HBeAg verlies en de HBV DNA uitslag <200 IU/ml

Secundaire uitkomstmaten

- ALAT normalisatie
- Ondetecteerbare virale load (HBV DNA < 60 IU/mL)
- Serum HBsAg and HBeAg verlies
- Ontstaan van antivirale resistentie tegen entecavir
- Blijvende respons gedefinieerd als HBeAg verlies en HBV DNA < 200IU/mL op

week 96 bij patienten die gestopt zijn met antivirale behandeling

volgens amendement 5:

2. HBeAg seroconversion (HBeAg negative & anti-HBe positive)

3. Serum HBsAg resultaten
4. HBsAg verlies en/of seroconversion
5. Reconversie tot HBeAg positiviteit na eerste verlies van HBeAg (duurzaamheid van de respons)
6. HBV DNA negativiteit (<20IU/ml gemeten met een PCR)
7. Regressie van fibrose en ontsteking in lever bipten
8. Leverfalen, HCC, lever transplantatie, overlijden
9. IL28B en andere genetische variaties met betrekking tot de punten 1-8.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nucleos(t)ide analogen zoals entecavir vormen tegenwoordig een veilig en effectief alternatief voor interferon bij de behandeling van chronische hepatitis B. Het is een potent antiviraal middel dat bij de meeste patiënten leidt tot een ondetecteerbare virale load, en zodoende progressie van de leverziekte kan voorkomen. Echter, slechts bij een klein gedeelte van de patiënten resulteert het ook in een blijvende respons na het stoppen van behandeling, wat dus betekent dat deze personen langdurig, en mogelijk zelfs levenslang, moeten worden behandeld. Peginterferon heeft daarentegen een veel minder direct antiviraal effect, maar door de immunomodulatorische eigenschappen van dit middel resulteert het wel in een duurzame onderdrukking van virale replicatie na het stoppen van de behandeling. Een groot nadeel is alleen dat slechts 30% van de patiënten deze respons laat zien na een standaardbehandeling peginterferon.

De HBV-specifieke T-celrespons is gewoonlijk zwak of zelfs afwezig bij patiënten met een chronische hepatitis B virusinfectie. Behandeling met entecavir en de bijbehorende virale loadreductie leidt enigszins tot herstel van de immuunrespons. Mogelijk dat de toevoeging van peginterferon dit proces verder kan stimuleren en leidt tot een hogere blijvende respons na het stoppen van de behandeling.

De ARES studie is de eerste studie die de PEG-IFN toevoeging aan de ETV behandeling onderzocht. Dusdanig is weinig bekend van de duurzaamheid van de respons op lange termijn en van de veiligheid met deze behandel strategie. Het is van belang om te onderzoeken of patiënten in de PEG-IFN add-on arm meer

HBsAg-verlies bereiken op lange termijn vergeleken met patiënten die binnen de ETV-monotherapie arm werden behandeld. Daarom is onze bedoeling om de duurzaamheid van de respons en veiligheid bij deze patiënten te evalueren.

Doel van het onderzoek

Evalueren of het toevoegen van peginterferon alfa-2a aan de behandeling met entecavir bij patiënten met een chronische hepatitis B virusinfectie, kan leiden tot een hogere kans op een blijvende respons na het stoppen van de behandeling.

De evaluatie van de duurzaamheid van de respons en de late respons van patiënten behandeld in de Ares studie.

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde, open-label, klinische trial met twee behandelarmen
- lange termijn vervolg

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het toevoegen van peginterferon alfa-2a aan de behandeling met entecavir gedurende 24 weken

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen worden behandeld met peginterferon alfa-2a, een antiviraal middel met veel bijwerkingen. Daarnaast zullen patiënten in het kader van het onderzoek extra bezoeken aan het ziekenhuis brengen (in totaal negen extra bezoeken voor de waarbij peginterferon wordt toegevoegd; twee extra bezoeken voor de andere arm). Tijdens elk bezoek zal er bloedonderzoek plaatsvinden om de algehele conditie en de activiteit van de hepatitis B infectie te controleren. Er is geen extra risico verbonden aan de afname van extra bloed, aangezien dit plaatsvindt tijdens de standaardbloedafnamen. Tevens zal er op baseline en week 52 een leverbiopt worden verricht. Geen belasting en risico tijdens de lange termijn vervolg.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Leveronderzoek

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Stichting Leveronderzoek

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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 (HBsAg positief > 6 maanden)
- HBeAg positief, anti-HBe negatief op moment van screening
- ALAT > 1.3 x ULN binnen een periode van 60 dagen voor screening en op het moment van screening
- Lever biopsie binnen een periode van twee jaar voor screening of op het moment van screening
- Leeftijd > 18 jaar
- Informed consent
- Adequate anticonceptie voor mannen en vrouwen gedurende behandelen en follow-up; negatieve zwangerschapstest (voor vrouwen in de vruchtbare periode)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Antivirale therapie voor hepatitis B binnen een periode van zes maanden voor screening
- Behandeling met een experimentele behandeling voor hepatitis B in een periode van 30 dagen voor screening
- Voorgaande behandeling met lamivudine en/of telbivudine gedurende meer dan zes maanden
- Ernstige hepatitis (ALAT > 10 x bovengrens)
- Voorgeschiedenis van een gedecompenseerde leverziekte (icterus bij een bestaande levercirrose, ascites, oesophagus/maagvaricesbloeding of een episode van hepatische encephalopathy)
- Neutropenie (neutrophils < 1,500/mm³) or thrombocytopenie (bloedplaatjes < 90,000/mm³)
- Co-infectie met het hepatitis C virus, of human immunodeficiency virus (HIV)
- Een ander verkregen of erfelijke leverziekte (bijv. alcoholische leverziekte, obesitas geïnduceerde leverziekte, medicijn gerelateerde leverziekte, auto-immuunhepatitis, hemochromatosis, ziekte van Wilson of alpha-1 antitrypsin deficientie)
- Alpha foetoproteïne > 50 ng/ml
- Hyper- or hypothyroidie (patienten die met behulp van schildklierhormoonsuppletie TSH levels in de normale range hebben kunnen geïnccludeerd worden indien alle andere inclusie/exclusiecriteria wordt voldaan)
- Immuunsuppressieve behandeling in de voorgaande 6 maanden
- Contra-indicaties voor behandeling met peginterferon
- Zwangerschap, borstvoeding
- Andere significante comorbiditeiten die kunnen interfereren met deelname aan de studie: significant pulmonaire dysfunctie in de afgelopen 6 maanden, maligniteit anders dan huidkanker (basaalcelcarcinoom) in de afgelopen 5 jaar, immunodeficientie syndromen (e.g. HIV positiviteit, auto-immuunziekten, organ transplantaties anders dan de cornea of haar)
- Elke medische aandoening waarbij chronische behandeling met corticosteroiden geïndiceerd is gedurende de studie
- Bekende afhankelijkheid van alcohol of iv drugs in de laatste twee jaar.
- Elke andere conditie die de patient naar de mening van de investigator ongeschikt maakt voor deelname aan deze studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-08-2009
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke 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:	Pegasys
Generieke naam:	peginterferon alfa 2A
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-05-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-12-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2014

Soort: Amendement

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

EudraCT

ID

EUCTR2008-006239-11-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT00877760

NL26630.078.09