

Tenofovir toxiciteit: associatie met Inosine Triphosphaat Pyrophosphohydrolase activiteit en ITPA genotype

Gepubliceerd: 30-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de associatie te onderzoeken tussen ITPA genotype, ITPase activiteit en het voorkomen van nefrotoxiciteit, bot-toxiciteit tijdens antiretrovirale therapie voor HIV met een regime dat tenofovir bevat en de mate van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45178

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TenofoToxITP

Aandoening

- Overige aandoening
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Inosine triphosphaat pyrophosphohydrolyse deficiëntie

Aandoening

Bijwerkingen medicatie

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Inwendige geneeskunde, Sectie Infectieziekten

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Inosine triphosphatase, - Inosine triphosphate pyrophosphohydrolase, - ITPA, - ITPase, - Tenofovir

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Associatie tussen ITPase activiteit en het optreden van nefrotoxiciteit, bot-toxiciteit en herstel hiervan tijdens en na de behandeling met tenofovir voor HIV.

Secundaire uitkomstmaten

Associatie tussen ITPA genotype en het optreden van nefrotoxiciteit, bot-toxiciteit en het herstel hiervan tijdens en na de behandeling met tenofovir voor HIV.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De laatste jaren is de gecombineerde anti-retrovirale therapie (cART) voor patiënten die geïnfecteerd zijn met humaan immunodeficiëntie virus (HIV) in grote mate verbeterd. Toch komen bijwerkingen regelmatig voor en kunnen de gevolgen ernstig zijn. Er zijn geen genen bekend die het optreden van bijwerkingen tijdens cART kunnen voorspellen.

Het enzym Inosine 5'-triphosphate pyrophosphohydrolase (ITPase) wordt gecodeerd door het gen ITPA en voorkomt intracellulaire ophoping van inosine nucleotiden ITP (Inosine 5'-trifosfaat) en dITP (deoxy-Inosine 5'-trifosfaat). Een aanzienlijk gedeelte van de Westerse populatie draagt één van de volgende polymorfismen van een enkel nucleotide (SNPs): ITPA c.94C>A en ITPA

c.124+21A>C. Deze polymorfismen leiden tot een verminderde ITPase activiteit ten opzichte van het wild type ITPA gen. Het ITPA genotype was bij HIV-patiënten gelijk verdeeld ten opzichte van een gezonde controle groep. De gemiddelde ITPase activiteit in erythrocyten was echter in de groep HIV-geïnficeerde patiënten verlaagd ten opzichte van de controle groep. Een verminderde ITPase activiteit is geassocieerd met een verlaagd risico op het ontwikkelen van hemolytische anemie tijdens behandeling met ribavirine tegen hepatitis C, maar met een verhoogd risico op het ontwikkelen van bijwerkingen tijdens behandeling met thiopurines.

Ook in de behandeling van HIV-patiënten met cART worden purine analogen gebruikt (abacavir, tenofovir en didanosine). De purine analogen zijn mogelijke substraten voor ITPase. Om in de toekomst tot 'personalized medicine' van HIV-patiënten te komen, is het van belang de relatie tussen ITPase activiteit en het ITPA genotype en het voorkomen van bijwerkingen tijdens cART verder te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de associatie te onderzoeken tussen ITPA genotype, ITPase activiteit en het voorkomen van nefrotoxiciteit, bot-toxiciteit tijdens antiretrovirale therapie voor HIV met een regime dat tenofovir bevat en de mate van herstel van deze toxiciteit na staken van de tenofovir.

Onderzoeksopzet

In dit case-controle onderzoek zullen HIV-patiënten die een achteruitgang in de glomerulaire filtratie snelheid van >25% kregen en/of afwijkingen in de werking van de proximale tubulus van de nier hadden, gemeten in de urine tijdens het gebruik van tenofovir gematched worden met HIV-patiënten die geen tekenen van nefrotoxiciteit hadden tijdens een vergelijkbaar regime dat tenofovir bevatte.

ITPA genotype en ITPase activiteit zullen worden bepaald in erythrocyten en leucocyten, evenals de associatie tussen deze parameters en het optreden van nefrotoxiciteit en het herstel hiervan.

Tevens zal, voor de mensen waarvan de data hiervoor beschikbaar is, de associatie van ITPA genotype en ITPase activiteit met het ontstaan en het herstel van bot-toxiciteit, gemeten middels botdichtheidsmetingen, worden bepaald.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de deelnemende patiënten door het onderzoek zal minimaal zijn. Er zal ze worden gevraagd om tijdens hun eerstvolgende venapunctie, welke zal worden verricht voor de reguliere controle van hun HIV-infectie, twee extra buisjes bloed af te staan voor het onderzoek. Indien de proefpersoon al voor het reguliere poliklinische bezoek de bloedafname had laten verrichten, wordt

gevraagd of de twee extra buizen door middel van een extra venapunctie Mogen worden afgenomen. Er zal geen andere medewerking nodig zijn voor dit onderzoek. De uitkomst ervan zal mogelijk het voorschrijven van medicatie aan henzelf en andere HIV-geïnfekteerden beïnvloeden als er een associatie gevonden wordt tussen ITPA genotype, ITPase activiteit en het optreden van nefrotoxiciteit of bot-toxiciteit. Dit zal betekenen dat nadelige effecten ten gevolge van bepaalde HIV-medicatie mogelijk minder vaak zullen optreden naar aanleiding van dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

'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)

HIV-geïnfekteerde patiënten van 18 jaar of ouder, die behandeld zijn, of nog altijd worden behandeld, met een anti-retroviraal behandelingsregime dat tenofovir bevat.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet van toepassing

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-04-2016
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
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	ID
CCMO	NL53795.078.15