

De BOKITO-1B studie: tenofovir DF bot- en niertoxiciteit. Farmacologie bij patiënten met Hepatitis B-monoinfectie.

Gepubliceerd: 04-10-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het primaire doel van deze studie is de incidentie van KPTD bij chronisch HBV-geïnfecteerde TDF gebruikers met normale nierfunctie (eGFR > 80ml/min) en met mild nierfunctieverlies (eGFR 50-80 ml/min) vast te stellen. Secundaire doelen zijn om...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35480

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De BOKITO-1B 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: hepatitis B, proximale tubulaire dysfunctie, renale toxiciteit, tenofovir

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het ontstaan van KPTD bij deze 2 patientengroepen.

KPTD wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van tenminste 2 van de volgende:

een verminderde renale fosfaatrempel ($\text{TmP/GFR} < 0.80 \text{ mmol/L}$), normoglycemische glucosurie, hyperaminoacidurie, hyper-beta2-microglobulinurie (normaal $< 400 \text{ ug/L}$), verhoogde retinol bindend proteïne excretie in de urine (normaal $< 0.017 \text{ mg RBP/mmol kreatinine}$), hyperuricosurie (normaal $< 5 \text{ mmol/24u}$).

Secundaire uitkomstmaten

- de waarden van plasma tenofovir (TFV), urine tenofovir (TFV) en intracellulair tenofovir-difosfaat (TFV-DP).
- de relatie tussen plasma tenofovir (TFV), urine tenofovir (TFV) en intracellulair tenofovir-difosfaat (TFV-DP) en KPTD.
- veranderingen in botmineralisatie in het eerste jaar van behandeling binnen en tussen beide groepen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sinds de recente registratie van tenofovir disoproxil fumarate (TDF, een nucleotide reverse transcriptase inhibitor) voor de behandeling van chronische hepatitis B wordt het beschouwd als middel van eerste keuze voor deze indicatie. TDF heeft ook antivirale activiteit tegen het HIV-virus en is ook bij deze

indicatie een middel van eerste keuze. Uit de HIV-literatuur 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 and urinezuur, wordt gevonden bij 22-53% van de asymptomatische HIV-patiënten die TDF gebruiken als onderdeel van hun antivirale therapie. De pathofysiologie achter het ontstaan van deze bijwerking is onopgehelderd en is waarschijnlijk multifactorieel. Risicofactoren bij HIV-patiënten zijn onder andere hoge leeftijd, laag lichaamsgewicht, vooraf bestaand nierlijden en gebruik van nefrotoxische medicatie.

Er zijn geen data over het voorkomen van TDF-gerelateerde KPTD bij patiënten met chronische hepatitis B. Enkele studies laten zien dat verlies van glomerulaire filtratie snelheid bij deze patiënten bij TDF gebruik zeldzaam is, echter deze studies worden gelimiteerd door duur van follow-up en het gebruik van onvoldoende sensitieve parameters, zoals serum kreatinine en serum fosfaat. Er zijn geen data over de (normaal)waarden van plasma tenofovir, intracellulair tenofovir-difosfaat en urine tenofovir in deze patiëntenpopulatie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is de incidentie van KPTD bij chronisch HBV-geïnfecteerde TDF gebruikers met normale nierfunctie (eGFR > 80ml/min) en met mild nierfunctieverlies (eGFR 50-80 ml/min) vast te stellen.

Secundaire doelen zijn om plasma tenofovir, intracellulair tenofovir-difosfaat en urine tenofovir waarden vast te stellen voor deze populatie en om deze te correleren aan het ontstaan van KPTD. Ook wordt bot(de)mineralisatie voor start van therapie en na 48 weken therapie vergeleken in de 2 studiegroepen.

Onderzoeksopzet

Prospectief, observationeel onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Personen gaan reeds een standaard behandeling starten.

Gedurende deze behandeling worden zij geobserveerd, waarbij gebruik gemaakt wordt van routinematig afgenomen bloedmonsters in een routinefrequentie. Tevens wordt elk bezoek een urinemonster gevraagd (6 maal in totaal), waarbij in de dagelijkse praktijk 2 maal per jaar een urine-onderzoek wordt geadviseerd.

De extra belasting voor de studiepersonen bestaat uit

- afname van een korte vragenlijst (2 minuten extra)
- afname van urinemonster elk bezoek (3 minuten extra)
- DEXA scan twee maal (week 0 en 48) (worden gepland op studiebezoekdata; geen extra ziekenhuisbezoek noodzakelijk)
- 3 buizen bloed elk bezoek (6ml buizen) (geen extra venepunctie noodzakelijk)

- 1 buis bloed (4ml) eenmalig (voor farmacogenetisch onderzoek, aanvullende toestemming wordt verkregen) (geen extra venepunctie noodzakelijk)

Voordeel:
nauwkeurige monitoring

Groepsgebondenheid: aangezien het een studie betreft waarbij gemonitord wordt op het ontstaan van een medicijnbijwerking, kan de studie alleen bij hepatitis B-patiënten die het medicijn tenofovir (TDF) gebruiken uitgevoerd worden.

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: tenminste 18 jaar oud.
voldoet aan criteria voor antivirale therapie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

kreatinine klaring bij aanvang therapie < 50 ml/min.
HIV- of HCV-gecoïnfecteerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
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:	50
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Viread (tenofovir)
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	EUCTR2011-004201-25-NL
CCMO	NL37737.078.11