

Van schimmel tot virus, een onderzoek naar terbinafine tegen chronische hepatitis B.

Gepubliceerd: 24-03-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514888-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In deze studie zal gekeken worden naar de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van terbinafine voor de behandeling van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52526

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HepBTer

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische hepatitis B infectie, virale hepatitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antimycotica, Chronische hepatitis B, terbinafine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling: bewijs van concept leveren voor de remming van

HBx-gemedieerde cccDNA-transcriptie door terbinafine door middel van:

- Daling van serum HBsAg > 0,32 log₁₀ IU/mL aan het einde van de studiebehandeling (week 10 versus basislijn) in groep A en B.
- Daling in serum HBV-DNA > 0,86 log₁₀ IU/mL in groep A (monotherapie) aan het einde van de studiebehandeling (week 10 versus basislijn).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstelling(en): veiligheid en verdraagbaarheid van terbinafine en veranderingen in overige virologische markers:

- Niveau van serum HBsAg en HBV-DNA na 3 maanden follow-up, alle HBV RNA, grote HBsAg (LHB's) HBcrAg-waarden en HBeAg-status (bij aanvang en einde van de studie).
- Veiligheid en verdraagbaarheid van terbinafine als mono- of combinatietherapie, op basis van serummarkers, waaronder onder andere: ALT, AST, totale bilirubine (indien > 17 µmol / L, voeg geconjugeerde bilirubine toe), ALP, GGT, albumine, trombocyten, protrombinetijd (PT); Fibroscan-metingen, klinisch significante veranderingen in lichamelijk onderzoek en / of gerapporteerde lichamelijke klachten zoals beoordeeld door de onderzoeker.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nederland telt ongeveer 50.000 chronische hepatitis B patiënten en wereldwijd zijn dit er meer dan 290 miljoen. Deze patiënten zijn drager van het hepatitis B virus. Het virus bevindt zich in de levercellen en kan levercirrose, leverfalen en leverkanker veroorzaken. Elk jaar overlijden er 887.000 patiënten aan deze complicaties. Er zijn momenteel enkele medicijnen beschikbaar, maar behandeling leidt slechts zelden tot genezing. Alle patiënten blijven hun hele leven onder controle bij een leverarts en patiënten bij wie veel virusdeeltjes in het bloed aanwezig zijn, moeten levenslang medicijnen slikken om het virus te onderdrukken. De verwachting is dat de meeste patiënten uitsluitend kunnen genezen als ze met een combinatie van medicijnen worden behandeld, die het virus op verschillende manieren bestrijden. Er is daarom veel behoefte aan nieuwe medicijnen tegen chronische hepatitis B. Vooral de aanwezigheid van een viraal reservoir van stabiele episomale, covalent gesloten circulair DNA (cccDNA) in de kern van geïnfecteerde hepatocyten vormt een grote uitdaging voor de ontwikkeling van curatieve therapieën. HBV cccDNA fungeert als het sjabloon voor de productie van virale eiwitten en HBV-genomen. In een preklinische studie werd terbinafine (een antischimmelmiddel dat al jarenlang beschikbaar is voor behandeling van schimmelinfecties) geïdentificeerd als een krachtige en specifieke inhibitor van HBx-gemedieerde cccDNA-transcriptie. HBx is een viraal eiwit van HBV waarvan is bewezen dat het essentieel is voor HBV-replicatie en de replicatie op transcriptie niveau in vivo verbetert. De onderdrukking van cccDNA-transcriptie resulteert in een sterke vermindering van de productie van virale genomen (RNA en DNA) evenals virale eiwitten. Dit maakt herstel van het immuunsysteem mogelijk, verhoogt de virale klaring en voorkomt aanvulling van de cccDNA-pool in de hepatocyten, die allemaal bijdragen aan het genezen van chronische hepatitis B. In deze studie zal bij patiënten onderzocht worden of terbinafine ook werkzaam is tegen chronische hepatitis B.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514888-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In deze studie zal gekeken worden naar de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van terbinafine voor de behandeling van CHB.

Onderzoeksopzet

Het betreft een gestratificeerde, dubbelblinde, single center, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dose-escalatie 'proof-of-concept' studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie zal worden uitgevoerd bij 2 groepen van elk 16 chronische hepatitis B patiënten. De ene groep wordt vóór deelname aan de studie niet behandeld met virus-onderdrukkende medicijnen en krijgt in deze studie uitsluitend terbinafine. De andere groep wordt wel behandeld met virus-onderdrukkende medicijnen en krijgt in deze studie terbinafine in combinatie met de virus-onderdrukkende medicatie. In beide groepen zullen ook 2 patiënten een placebo krijgen (totaal 4 patiënten) gebaseerd op randomisatie. Alle patiënten in deze studie zullen behandeld worden met 1 tablet terbinafine/placebo per dag oraal gedurende 4 weken, gevold door 2 weken medicatie stop en daarna 4 weken behandeling met 2 tabletten terbinafine/placebo 1 maal daags (dubbele dosis).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan deze studie zullen 13 visites gevraagd worden gedurende 7 maanden. De meeste visites zullen plaats vinden tijdens de behandel periode van 2 maal 4 weken. Deze wekelijkse visites zullen kort van duur zijn: 15-30 minuten en er zal gepoogd worden om deze visites zo goed mogelijk te laten aansluiten op het persoonlijk rooster van de patiënten. De screening en laatste visite zullen uitgebreider zijn met 40-60 min in duur. Patiënten zullen gedurende deze studie gevraagd worden dagelijks medicatie te gebruiken en dit bij te houden in een dagboek. Verder zijn alle metingen aan de visites gekoppeld: iedere visite wordt er bloed afgenomen, in 5 visites een vragenlijst, in 7 visites een (verkort) lichamelijk onderzoek en een fibroscan meting bij screening en laatste visite. Zoals eerder besproken onder sectie E kunnen patiënten bijwerkingen ervaren en is er een zeer lage kans op schade aan de lever. In het geval dat deze zeldzame bijwerking optreedt zal dit vroeg gedetecteerd worden door de wekelijkse controle van de leverfunctie gedurende studie medicatiegebruik en kan de medicatie gestaakt worden. ook het dosis-escalatie model zal bijdragen aan de veiligheid voor patiënten omdat de veiligheid van de studiemedicatie in normale dosis wordt onderzocht voor iedere individuele patient alvorens door te gaan naar een hogere dosis. Door het selecteren van patiënten met een normale leverfunctie kan worden verwacht dat het bijwerking profiel/risico voor deelnemende patiënten niet anders is dan die van patiënten die al jaren behandeld worden voor de geregistreerde indicatie: een schimmelnagel.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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) Leeftijd 18 - 60 jaar
- 2) Bewezen chronische hepatitis B (CHB) gedurende meer dan 6 maanden, gebaseerd op serologie (HBsAg-positiviteit) en bij screening een virale load van:
 - i) Groep A: HBV DNA ≥ 200 IU/ml en < 20.000 IU/ml
 - ii) Groep B: HBV DNA < 20 IU/ml
- 3) HBeAg positieve en negatieve CHB-patiënten
- 4) Geen actueel gebruik van antivirale medicatie (groep A) of momenteel alleen behandeld met tenofovir.
- 5) Normale leverfunctie, beoordeeld door:
 - i) Fibroscan waarde van $\leq 7,0$ kiloPascal (kPa)
 - ii) Alanine-aminotransferase (ALT) en/of Aspartaat-aminotransferase (AST) bij screening $\leq 1,25$ x bovengrens van normaal (ULN)
 - iii) Trombocyten $150-400 \times 10^9/L$
 - iv) Totaal bilirubine $0-17 \mu\text{mol/L}$ (verhoogde waarden kunnen worden geaccepteerd als alleen de niet-geconjugeerde portie verhoogd is bij patiënten met het Gilbert-syndroom)

- v) Albumine binnen normale waarde (35-50 g/L)
- vi) Prothrombinetijd (PT) binnen normale waarde (9,5-12,5 sec)
- vii) Alkalische fosfatase (ALP) en gamma glutamyl transpeptidase (GGT) binnen normale waarden (respectievelijk 40-120 U/L en 0-40 U/L)
- 6) Body mass index (BMI): 17,0-35,0 kg/m²
- 7) Klinische chemie, hematologische en coagulatietesten bij screening, moeten binnen normale limieten zijn of klinisch niet significant, op basis van de beoordeling van de onderzoeks arts.
- 8) Bij screening mogen vrouwen in de vruchtbare leeftijd niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven en dus een negatieve uitslag hebben van urine- of serumzwangerschapstest bij screening.
- 9) Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd (met een vruchtbare mannelijke seksuele partner) en mannelijke patiënten (indien niet chirurgisch gesteriliseerd) moeten bereid zijn om adequate anticonceptie te gebruiken vanaf screening tot het laatste studiebezoek.
- 10) Heeft bij screening geen recente (<3 maanden) geschiedenis van klinisch significante aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeks arts, de veiligheid van de patiënt in gevaar zouden kunnen brengen of de geldigheid van de onderzoeksresultaten zou kunnen aantasten.
- 11) Vrijwillige schriftelijke geïnformeerde toestemming moet worden verkregen voordat eventuele studie gerelateerde interventies (inclusief screening) kunnen worden uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Momenteel actief, of een voorgeschiedenis van levercirrose bepaald door een of meer van de volgende:
 - i) leverbiopsie;
 - ii) Elastografie (bijvoorbeeld Fibroscan);
 - iii) Combinatie van gebruikelijke radiologische en biochemische criteria
- 2) Momenteel actief, andere leverziekte dan CHB
- 3) Co-infectie met HCV, HDV, HEV en / of HIV
- 4) Acute HAV infectie bij screening
- 5) Nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGRF) <60 ml / min)
- 6) Momenteel actief, of een geschiedenis van: psoriasis of lupus erythematosus
- 7) Gebruik van orale medicatie die een interactie aangaat met het levermetabolisme enzym CYP2D6, of waarvan bekend is dat het hepatotoxisch is of anderszins bekend is dat het een interactie aangaat met terbinafine (zoals rifampicine).
- 8) Gebruik of voornemens om systemische immunosuppressieve of immunomodulerende medicijnen (bijvoorbeeld IFN) te ontvangen tijdens de studie of ≤ 4 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van de studiemedicatie.
- 9) Klinische diagnose van middelenmisbruik ≤ 12 maanden voorafgaand aan

screening met verdovende middelen of cocaïne of alcohol (normale consumptie > 14 eenheden / week [mannen] en > 7 eenheden / week [vrouwen])
10) Onvermogen om de informatie over de studie te begrijpen en een geïnformeerde beslissing te nemen over deelname.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-04-2022
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	terbinafine
Generieke naam:	terbinafine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2020
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Amendement
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
CTIS	CTIS2024-514888-25-00
EudraCT	EUCTR2019-003419-68-NL
CCMO	NL72439.018.19