

Interactiestudie naar gecombineerd gebruik van ATovaquon (bij de profylaxe van Malaria) en antiretrovirale middelen door HIV-1 geïnfecteerde patiënten (ATOMA)

Gepubliceerd: 24-08-2006 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

Primair doel: Het onderzoek heeft als primair doel om het effect van lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir en efavirenz op de farmacokinetiek van atovaquon te onderzoeken. Secundaire doelen (2). 1. Het onderzoeken van het effect van lopinavir/...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Protozoa-infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON29726

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ATOMA

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

malaria, profylaxe van plasmodium falciparum malaria

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atovaquon, HIV, interactie, malaria

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effect van lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir en efavirenz op de AUC en Cmax van atovaquon.

Secundaire uitkomstmaten

Effect van lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir en efavirenz op de AUC en Cmax van proguanil.

Eventuele bijwerkingen van een eenmalige dosis atovaquon/proguanil (250/100 mg), al dan niet in combinatie met lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir of efavirenz.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malarone® is een combinatiepreparaat bestaande uit atovaquon en proguanil. Het is een geneesmiddel dat veelvuldig wordt voorgeschreven aan mensen die op reis gaan naar de tropen, voor de profylaxe van malaria.

Atovaquon / proguanil is effectief, maar dankt zijn populariteit vooral aan het feit dat het goed wordt verdragen in de profylactische dosering. Daarnaast hoeven reizigers pas enkele dagen voorafgaand aan de reis te starten met dit middel.

Dit in tegenstelling tot mefloquine (Lariam®), waarmee gestart dient te worden drie weken voor vertrek.

Sinds de jaren '90 is de therapie van HIV sterk verbeterd. Helaas kleven er

nadelen aan deze therapie. Een van de nadelen is de grote hoeveelheid aan geneesmiddelinteracties van anti-HIV middelen.

Vaak zijn deze interacties gebaseerd op remming of inductie van het CYP 450 enzymesysteem in de lever, maar er zijn ook steeds meer aanwijzingen dat glucuronidering een belangrijke rol speelt als interactie mechanisme. Het is theoretisch aannemelijk dat atovaquon wordt gegluconideerd; er zijn vele duidelijke aanwijzingen dat ritonavir (ook in lage 'booster' dosering) glucuronidering kan induceren. Dit laatste geldt ook voor de NNRTI's. Onze hypothese is dan ook dat HIV patienten die ritonavir (ook in de lage booster dosering) of efavirenz gebruiken, lagere atovaquon plasma spiegels zullen hebben dan gezonde vrijwilligers na een eenmalige dosis atovaquon/proguanil. Deze hypothese wordt ondersteund door waarschuwingen in de registratieteksten van ritonavir en lopinavir/ritonavir

Mogelijk zijn HIV patienten die genoemde middelen gebruiken met Malarone® niet voldoende beschermd tegen malaria. Wij willen onderzoeken of dit daadwerkelijk zo is.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Het onderzoek heeft als primair doel om het effect van lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir en efavirenz op de farmacokinetiek van atovaquon te onderzoeken.

Secundaire doelen (2).

- 1.Het onderzoeken van het effect van lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir en efavirenz op de farmacokinetiek van proguanil.
- 2.Onderzoeken of een eenmalige dosis atovaquon/proguanil (250/100 mg) veilig te combineren is met het gebruik van atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir en efavirenz.

Onderzoeksopzet

open-label, multi-centre, fase-4, single-dose onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle groepen deelnemers krijgen een eenmalige dosis Malarone® (atovaquon/proguanil 250/100 mg).

Inschatting van belasting en risico

De bijwerkingen van Malarone® in deze (lage) dosering kunnen zijn: hoofdpijn, buikpijn en diarree.

De kans op deze bijwerkingen is echter klein, doordat slechts 1 tablet van dit

geneesmiddel wordt geslikt. Daarbij komt dat Malarone® een middel is dat door de meeste mensen uitstekend wordt verdragen (in onderzoek werd geen verschil in bijwerkingen gezien in vergelijking met placebo wanneer Malarone® in de lage, profylactische dosering werd gebruikt).

De naalden die gebruikt worden voor bloedafname kunnen ongemak of pijn ter hoogte van de prikplaats veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101 / Geert Grooteplein 10
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101 / Geert Grooteplein 10
6500 HB Nijmegen
Nederland

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)

Gezonde vrijwilligers:

1. De proefpersoon is minimaal 18 en maximaal 65 jaar oud op de eerste studiedag.
2. De proefpersoon rookt niet meer dan 10 sigaretten, 2 sigaren of 2 pijpen per dag.
3. De proefpersoon heeft een gemiddeld postuur (Quetelet Index: 18 - 30)
4. De proefpersoon is gezond, lijdt niet aan een ziekte en bij bloedonderzoek komen er geen afwijkingen aan het licht
5. De proefpersoon heeft een normale bloeddruk en polsfrequentie

;HIV patienten:

1. Bewezen HIV positief (positieve HIV antilichaam test, bevestigd d.m.v. western blot)
2. CD4 getal > 200 miljoen per liter
3. De proefpersoon is minimaal 18 en maximaal 65 jaar oud
4. De proefpersoon heeft een gemiddeld postuur (Quetelet Index: 18 - 30).
5. De deelnemer aan de studie gebruikt ten minste 1 maand
 - a. tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir óf
 - b. één maal daags 300/100 mg atazanavir/ritonavir óf
 - c. één maal daags 600 mg efavirenz

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gezonde vrijwilligers:

1. Allergie voor atovaquon, proguanil of andere bestanddelen in Malarone tabletten.
 2. Positieve HIV test
 3. Positieve HbsAg test (hepatitis B) of positieve hepatitis C test.
 4. Gebruik van geneesmiddelen, behalve paracetamol.
 5. Creatinine klaring < 60 mL/min (berekend mb.v. het serum creatinine).
 6. Diarree
 7. Gebruik van alcohol of drugs (in anamnese).
 8. Deelname aan een ander geneesmiddelenonderzoek in de periode van 60 dagen voor de start van dit onderzoek.
 9. Bloed donatie binnen 60 dagen voor de start van dit onderzoek
 10. Zwangerschap / borstvoeding
 11. Leverfunctiestoornis (gedefinieerd als lever transaminase > 3 x referentie waarde)
 12. Koorts binnen 3 dagen voor de start van dit onderzoek;
- HIV patienten:
1. Allergie voor atovaquon, proguanil of voor andere bestanddelen in een tablet Malarone®
 2. Vermoeden van therapie ontrouw m.b.t. de HIV medicatie
 3. Diarree
 4. Zwangerschap of borstvoeding

5. Leverfunctiestoornis (gedefinieerd als lever transaminase > 3 x referentie waarde)
6. Creatinine klaring < 60 mL/min (berekend m.b.v. het serum creatinine).
7. Wijziging in de HIV medicatie in de maand, onmiddellijk voorafgaand aan deze studie.
8. Gebruik van de volgende geneesmiddelen: anti-coagulantia, aurothioglucose, chloroquine, cimetidine, fluoxetine, fluvoxamine, metoclopramide, omeprazol, magnesiumtrisilicate, rifabutine, rifampicine, tetracycline, thyphoid vaccin, topiramaat
9. Instelling op een HAART regime waarin zowel lopinavir/ritonavir als een andere protease remmer of een NNRTI wordt toegepast.
10. Instelling op een HAART regime waarin zowel atazanavir/ritonavir als een andere protease remmer of een NNRTI wordt toegepast.
11. Instelling op een HAART regime waarin zowel efavirenz als een ander protease remmer of nevirapine wordt toegepast.
12. Actieve leverziekte
13. Alcohol misbruik

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:	01-01-2007
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Malarone
Generieke naam:	Atovaquon / Proguanil

Registratie:

Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

25-09-2006

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2006-002864-24-NL
CCMO	NL12993.091.06