

Het effect van rosuvastatine op immuun activatie markers in Hiv-patienten die nog niet met HAART behandeld worden; een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trial

Gepubliceerd: 26-04-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Primaire doel van het onderzoek: het effect onderzoeken van rosuvastatine 1dd 20 mg op de achtereenvolgende indicatoren van immuunactivatie bij Hiv-patienten die nog geen HAART gehad hebben: circulerend LPS, de expressie van TLRmRNA in volbloed,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35121

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

StatHiv trial

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Hiv infectie; immuunactivatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Onze Lieve Vrouwe Gasthuis

Overige ondersteuning: Stichting Research Interne Geneeskunde OLVG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hiv infectie, immuun activatie, statines

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

de concentraties in het bloed van circulerend LPS, de expressie van TLRmRNA in volbloed, circulerend IL-6, D-dimeer, hsCRP, en de expressie van CD38 en HLA-DR op CD4- en CD8 positieve lymfocyten. Bovendien worden de concentraties van micropartikels en de endogene trombine potentiaal als indicator van endotheelschade geëvalueerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

de concentraties in het bloed van Hiv-viral load, het aantal CD4-lymfocyten, totaal cholesterol en de cholesterol-subfracties, de ApoB/ApoA1 ratio, CK, lever enzymen. Daarnaast de nierfunctie en het volledige bloedbeeld. Bovendien de kwaliteit van leven door middel van de EuroQol-6D vragenlijst.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond

Ondanks het succes van combinatie antiretrovirale therapie (HAART) in de

Westerse wereld blijft de levensverwachting van HIV-patiënten nog steeds achter bij die van de algemene bevolking. Vandaag de dag is deze toegenomen mortaliteit grotendeels te wijten aan niet direct AIDS-geassocieerde aandoeningen zoals hart- en vaatziekten en maligniteiten. Veel factoren kunnen verantwoordelijk gehouden worden voor deze toename van niet-AIDS geassocieerde morbiditeit en mortaliteit, zoals roken, toxiciteit van de HAART-medicatie of sociaaleconomische factoren. Echter, de laatste jaren heeft een aantal onderzoekers aannemelijk gemaakt dat voortgaande immuunactivatie een zeer belangrijke rol speelt bij de pathogenese van deze niet direct AIDS-gebonden aandoeningen.

Heel vroeg in het verloop van de Hiv-infectie worden de lymfklieren in de mucosa van de tractus digestivus grotendeels vernietigd. Hierdoor ontstaat er een defect in de afweer op het niveau van de mucosa van de tractus digestivus. Laaggradige translocatie van intestinale bacteriën en bacterieproducten zoals lipopolysaccharide (LPS) leidt tot een persisterende immuunactivatie bij Hiv-geïnfecteerde patiënten. In een recent kleinschalig onderzoek bleek deze microbiële translocatie geassocieerd te zijn met het uitblijven van een adequaat herstel van het aantal CD4-positieve T-lymfocyten bij patiënten die HAART gebruiken. LPS stimuleert macrofagen en circulerende monocytten tot de productie van pro-inflammatoire cytokinen en langs deze weg wordt ook de stolling geactiveerd. Bij HIV-patiënten en bij Rhesus makaken die geïnfecteerd zijn met het zogenaamde simian immunodeficiency virus (SIV) blijken de concentraties van LPS in de circulatie sterk toegenomen te zijn. Bovendien bleken de circulerende LPS concentraties ook verhoogd te zijn bij patiënten die niet met Hiv geïnfecteerd zijn maar die een zogenaamde idiopathische CD4 lymfopenie hebben. In een recente nadere analyse van de grootschalige SMART studie bleek de mortaliteit van Hiv patiënten sterk te correleren met de concentraties van het circulerende pro-inflammatoire cytokine interleukine-6 (IL-6) en met het D-dimeer, een maat voor de stollingsactivatie. Er wordt in toenemende mate gesuggereerd dat het afremmen van deze immuunactivatie bij HIV-patiënten gunstig zou kunnen zijn; het risico op niet-AIDS geassocieerde aandoeningen (cardiovasculaire aandoeningen, maligniteiten) zou zo kunnen afnemen.

Na binding aan lipoproteïne bindend eiwit (LBP) stimuleert LPS CD-14 positieve monocytten en macrofagen via de TLR-4 receptor. Dit complexe proces leidt tot intracellulaire signaaltransductie en vervolgens tot de productie van meerdere pro-inflammatoire cytokinen zoals interleukine-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF) en IL-6. Bij Hiv-geïnfecteerden is er een toegenomen TLR expressie waargenomen en er zijn polymorfismen in het TLR-gen beschreven die de signaaltransductie beïnvloeden en die zodoende de ontstekingscascade afremmen. Bij HIV-patiënten bleek een dergelijk polymorfisme het risico op actieve tuberculose te vergroten.

Statines zijn krachtig werkzame lipiden-verlagende medicijnen die al vele jaren op grote schaal worden voorgeschreven bij de primaire en secundaire preventie van hart- en vaatziekten. Statines worden in het algemeen goed verdragen. De

mogelijke pleiotrope effecten van statines zijn nog steeds onderwerp van discussie. Meerdere onderzoekers hebben anti-inflammatoire effecten van statines aangetoond, en in twee recente onderzoeken is sprake van een remmend effect van statines op de TLR-4 gemedieerde ontstekingsreactie. Bovendien bleek in retrospectieve onderzoeken het gebruik van een statine het beloop van een pneumonie gunstig te beïnvloeden, en een recent prospectief onderzoek kon dit fenomeen bevestigen. In deze onderzoeken bleek het CRP significant minder sterk verhoogd bij patiënten die met een statine behandeld werden voordat zij met een pneumonie werden opgenomen in het ziekenhuis. De recent gepubliceerde grootschalige JUPITER studie toonde ook aan dat patiënten die behandeld werden met rosuvastatine significant lagere concentraties van het high sensitive CRP (hsCRP) hadden dan controlepatiënten, hetgeen duidt op een belangrijk anti-inflammatoir effect. Het voorliggende gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoek beoogt het effect van rosuvastatine op immuunactivatie-parameters te inventariseren bij HIV-patiënten die nog niet met HAART behandeld zijn.

Doel van het onderzoek

Primaire doel van het onderzoek:

het effect onderzoeken van rosuvastatine 1dd 20 mg op de achtereenvolgende indicatoren van immuunactivatie bij Hiv-patienten die nog geen HAART gehad hebben: circulerend LPS, de expressie van TLRmRNA in volbloed, circulerend IL-6, D-dimeer, hsCRP, en de expressie van CD38 en HLA-DR op CD4- en CD8 positieve lymfocyten. Bovendien worden de concentraties van micropartikels en de endogene trombine potentiaal als indicator van endotheelschade geëvalueerd.

Secundaire doel van het onderzoek:

het effect onderzoeken van rosuvastatine 1dd 20 mg op de volgende parameters bij Hiv-patienten die nog geen HAART gehad hebben: Hiv-viral load, het aantal CD4-lymfocyten, totaal cholesterol en de cholesterol-subfracties, de ApoB/ApoA1 ratio, CK, lever enzymen, nierfunctie, volledig bloedbeeld alsmede op de kwaliteit van leven door middel van de EuroQol-6D vragenlijst.

Onderzoekopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd therapeutisch interventie onderzoek met een cross-over opzet. De patienten worden gerandomiseerd toegewezen aan een tweetal groepen: de ene groep krijgt rosuvastatine 20 mg/dag, de andere groep krijgt een placebo. De patienten blijven gedurende 8 weken in de behandelgroep waaraan zij toegewezen zijn. Daarna volgt een wash-out periode van 4 weken waarin geen medicatie gebruikt wordt. Daarna volgt een tweede periode van 8 weken waarin de patienten, die in de eerste behandelperiode rosuvastatine gekregen hebben, placebo krijgen, en vice -versa. Na afloop van de tweede behandelperiode volgt nog een periode van 4 weken waarin de patienten geobserveerd worden. Gedurende het onderzoek worden de patienten elke 4 weken gezien op de polikliniek. Tijdens deze

polikliniekbezoeken wordt er volgens het onderzoeksprotocol bloed afgenomen, er wordt navraag gedaan naar symptomen, er vindt lichamelijk onderzoek plaats, en er worden door de patienten vragenlijsten ingevuld.

Om betrouwbare referentiewaarden voor de experimentele laboratoriumbepalingen te verkrijgen, wordt aan een tiental gezonde vrijwilligers, die qua leeftijd en geslacht overeenkomen met de onderzoekspopulatie, gevraagd om tweemaal een bloedmonster te doneren.

De te onderzoeken laboratoriumparameters zijn: circulerend LPS (middels de LAL-assay), de expressie van TLRmRNA in volbloed met behulp van het PaxGene systeem, TLR4 polymorfismen, circulerend IL-6, D-dimeer, hsCRP, en de expressie van CD38 en HLA-DR op CD4- en CD8 positieve lymfocyten. Bovendien worden de concentraties van micropartikels en de endogene trombine potentiaal als indicator van endotheelschade geëvalueerd. Daarnaast worden geëvalueerd: Hiv-viral load, het aantal CD4-lymfocyten, totaal cholesterol en de cholesterol-subfracties, de ApoB/ApoA1 ratio, CK, leverenzymen, nierfunctie, volledig bloedbeeld alsmede de kwaliteit van leven door middel van de EuroQol-6D vragenlijst.

28 dagen en op 1 dag voor het starten van de onderzoeksmedicatie worden bloedmonsters worden afgenomen ter verkrijging van uitgangswaarden. Na het starten van de onderzoeksmedicatie wordt er elke 4 weken bloed afgenomen.

Om het dubbelblinde karakter van het onderzoek te waarborgen wordt de behandelend arts niet op de hoogte gesteld van de onderzoeksresultaten. Een plaatselijke controlecommissie zal de laboratoriumresultaten wekelijks beoordelen en wanneer er een ernstige bijwerking van de medicatie ontstaat zal deze commissie interveniëren in deelname van de patient aan het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inname van het statine rosuvastatine 20 mg, eenmaal per dag. De controlegroep ontvangt eenmaal per dag een placebo.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: de voornaamse belasting voor de patienten betreft het feit dat zij gedurende 24 weken elke 4 weken naar het ziekenhuis moeten komen voor bloedafname, bezoek aan de arts, en driemaal invullen van de vragenlijsten. De hoeveelheid bloed die per keer wordt afgenomen bedraagt niet meer dan 50 ml, hetgeen te verwaarlozen is als risico.

Risico voor de patienten is een eventuele bijwerking van rosuvastatine. Op het optreden van een dergelijke bijwerking wordt nauwkeurig toegezien door afnemen van de anamnese, controleren van CK en leverenzymen, en het afnemen van vragenlijsten. Belasting en risico lijken acceptabel in het licht van de vraagstelling waarbij de hypothese is dat deze patientencategorie zou kunnen profiteren van vroegtijdige behandeling met een statine zodat het tijdstip waarop met HAART moet worden gestart uitgesteld kan worden, en het bij Hiv-patienten toegenomen risico op hart-en vaatziekten gedeeltelijk

geneutraliseerd zou kunnen worden. Bovendien is rosuvastatine een geregistreerd geneesmiddel waarmee vele tienduizenden patiënten behandeld worden zonder dat dit tot onaanvaardbare bijwerkingen aanleiding geeft.

Contactpersonen

Publiek

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis

Postbus 95500
1090 HM Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis

Postbus 95500
1090 HM Amsterdam
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)

- Leeftijd 18 jaar of ouder
- Hiv-1 infectie, gediagnosticeerd middels ELISA-test en bevestigd middels Western blot assay

- Geen aanwijzingen voor acute Hiv infectie. Acute Hiv-infectie wordt hier gedefinieerd als detecteerbare Hiv-1 viral load in het plasma in aanwezigheid een niet-reactieve Hiv-1 of Hiv-2 antilichaam test of een twijfelachtige Western blot analyse
- Geen antiretrovirale therapie tijdens onderzoek of in verleden
- Bereidheid om een methode voor anticonceptie te gebruiken, zoals condooms met of zonder spermicide; een pessarium met of zonder spermicide; een IUD; een orale vorm van anticonceptie; of een mannelijke partner die een vasectomie heeft ondergaan
- Bereidheid om bloed af te staan
- Geen bekende overgevoeligheid voor of contraindicatie voor rosuvastatine
- In staat en bereid om een informed consent formulier te begrijpen en te ondertekenen
- Bereidheid om bloedmonsters op te laten slaan voor toekomstige fenotypering en genotypering
- CD4 cel aantal groter dan 350 cellen/ml
- In een periode van 4 weken tweemaal Hiv viral load gemiddeld groter dan 1000 copier/ml
- Lever enzym testen (ASAT of ALAT) niet groter dan 1.5 maal de bovengrens van normaal. Als de leverenzymtesten normaal zijn wordt een actieve infectie met hepatitis B of hepatitis C niet als een exclusiecriterium gehanteerd
- Creatine phosphokinase (CK) niet meer dan 3 maal de bovengrens van normaal bij twee opeenvolgende metingen, en naar de mening van de onderzoeker zonder duidelijke associatie met lichamelijke inspanning
- Laboratorium waarden:
absolute neutrofielen meer dan 1000/mm³
hemoglobine meer dan 7.5 mmol/L
trombocyten meer dan of gelijk aan 100.000/mm³
- serumcreatinine gelijk aan of minder dan 2 maal de bovengrens van normaal
- serum amylase en lipase gelijk aan of minder dan 1.25 maal de bovengrens van normaal
- negatieve zwangerschapstest bij randomisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap of borstvoeding gevend
- Verslavingsproblematiek in zodanige mate dat dit naar de mening van de onderzoekers deelname aan de studie onmogelijk maakt
- Ernstige ziekte die opname in het ziekenhuis noodzakelijk maakte binnen 30 dagen voor aanvang van het onderzoek
- Actieve opportunistische infectie of maligniteit waarvoor behandeling met antibiotica en/of chemotherapie noodzakelijk is tijdens het onderzoek
- Allergie of hypersensitiviteit voor rosuvastatine
- In de voorgeschiedenis myositis of rhabdomyolyse ten gevolge van statine gebruik
- Een inflammatoire spierziekte in de voorgeschiedenis zoals dermato- of polymyositis
- Gelijktijdig gebruik van fibraten of andere lipiden verlagende medicijnen zoals ezetimibe of een statine
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die een significante interactie hebben met rosuvastatine .

- Gelijktijdig gebruik van Sint Janskruid
- Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur
- Gelijktijdig gebruik van immunomodulatoire geneesmiddelen
- Serum LDL cholesterol < 1.0 mmol/L
- Vaccinaties minder dan 6 weken voor aanvang van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-04-2011
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2010
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2010-019781-85-NL
CCMO	NL31926.100.10
Ander register	TC=2349