

Effecten van het wijzigen naar een darunavir bevattend antiretroviraal regime op lage level viremie, immuun activatie en neurocognitief functioneren bij patiënten op antiretrovirale therapie.

Gepubliceerd: 06-09-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het onderdrukken van lage level viremie tot een waarde onder de 50kp/mL in patiënten die cART gebruiken, door het wijzigen van de huidige non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of PI naar DRV boosted met ritonavir (RTV) (DRV/r)....

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Immunodeficiëntiesyndromen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38997

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LOWERIT

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

aids, HIV

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Janssen Cilag-BV, Janssen-Cilag

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HIV, lage level viremie, virale reservoirs

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De proportie van patiënten die een virologische respons heeft verdeeld in een groep die op therapie reageert (viral load <50 kp/mL na 24 weken) en een groep die niet reageert (viral load >50 kp/mL na 24 weken).

Secundaire uitkomstmaten

Immunologische markers, neurocognitief functioneren, mate van tandvleesontsteking, hiv resistentie mutaties, hiv genetische variatie (RNA en proviraal DNA). Genetische compartimentalisatie van hiv (plasma-liquor en plasma -speeksel vergelijkingen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hiv lage level viremie is een frequent geobserveerd klinisch fenomeen dat een risico vormt voor het ontwikkelen van resistentie tegen antiretrovirale middelen. De oorzaak van lage level viremie is vooralsnog niet bekend, maar mogelijk zijn virale productie of virale replicatie in cellulaire of anatomische reservoirs betrokken. Lage level viremie is mogelijk ook geassocieerd met hogere waarden van immuunactivatie en verslechtering van neurocognitief functioneren en parodontitis (tandvleesontstekingen). Dit zijn frequent geobserveerde problemen in de hiv-geïnfecteerde populatie. Om resistentie ontwikkeling te voorkomen worden patiënten die niet onderdrukt raken met combinatie antiretrovirale therapie (cART) in de klinische praktijk regelmatig overgezet naar een darunavir (DRV) bevattende combinatietherapie.

Darunavir is een potente hiv proteaseremmer (PI), met een hoge genetische barrière en is mogelijk ook een geschikt middel om lage level viremie, immuunactivatie en de ontwikkeling van comorbiditeiten te verminderen.

Doel van het onderzoek

Het onderdrukken van lage level viremie tot een waarde onder de 50kp/mL in patiënten die cART gebruiken, door het wijzigen van de huidige non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of PI naar DRV boosted met ritonavir (RTV) (DRV/r).

Secundaire doelen zijn het verminderen van de kans op het ontwikkelen van resistentie tegen antiretrovirale therapie, het verminderen van immuunactivatie, het verbeteren van neurocognitief functioneren en de parodontitis. Tevens willen we de oorsprong van lage level viremie in hiv-geïnfecteerde patiënten die cART gebruiken onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve multicenter cohort studie van 24 weken 'open-label' behandeling en aanvullende observatieperiode van 24 weken, waarbij een non-gerandomiseerde interventie word verricht tijdens de nulmeting.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie houdt in dat patiënten volgens standaard klinische richtlijnen worden overgezet naar een DRV/r bevattende cART. Individuen die al voorbehandeld zijn met PIs zullen tweemaal daags DRV/r 600/100mg krijgen. Individuen die niet zijn voorbehandeld met PIs zullen slechts eenmaal daags DRV/r 800/100 mg ontvangen. De controle groep zal de cART die zij gebruiken voortzetten gedurende de duur van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de studie zullen patiënten 6 keer het ziekenhuis moeten bezoeken. Voor een groot deel komt het overeen met de standaard behandeling, waarbij anamnese, lichamelijk onderzoek, en laboratorium bepalingen op hiv-RNA, CD4 en leverfunctie en nierfunctie worden verricht. Ook het aantal bezoeken komt grofweg overeen met een patiënt met persisterende lage level viremie.

De aanvullende belasting bestaat uit: 3 korte vragenlijsten over therapietrouw, depressie en zelfrapportage over het dagelijks functioneren), 2-6 aanvullende bloedafnames voor virologische en immunologische analyses en 3 keer de afname van een set van gevalideerde neurocognitieve testen die 40 minuten duren. Deelnemers zullen worden geïnformeerd over hun neurocognitieve testresultaten na het afronden van de studie na 48 weken. Uit ethische overwegingen willen wij bij patiënten waarbij na afloop van de studie aanwijzingen zijn dat zij cognitieve stoornissen hebben aan de behandelend arts adviseren een volledig neuropsychologische onderzoek aan te bieden en een revalidatie programma indien

dat nodig of wenselijk is. DRV/r heeft een aantal bijwerkingen, waarvan gastro-intestinale klachten (m.n. diarree) het meest frequent worden geobserveerd. Deze klachten zijn echter veel voorkomende bijwerkingen tijdens hiv-therapie. Tevens zijn er twee facultatieve substudies waarbij deelnemers kunnen aangeven of een lumbaalpunctie en/of een tandvleesonderzoek op de nulmeting en na 24 weken voor wetenschappelijke doeleinden gebruikt kan worden. Belangrijke voordelen van deelname aan deze studie is dat patiënten met lage level viremie een kleine kans hebben op het selecteren van therapie-resistente varianten. Het wordt ook verwacht dat patiënten een ondetecteerbare viral load krijgen, met potentieel ook vermindering van immuunactivatie en verbetering van neurocognitief functioneren.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
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)

- a. cART voor tenminste 48 weken, bestaande uit 2 NRTIs + 1 NNRTI of 1 PI
- b. Lage level viremie (2 of meer hiv viral loads tussen 50-1000 kp/mL in een jaar, zonder volledig onderdrukte viral load (TND) tussendoor.
- c. Viral load <200 kp/mL op tenminste één meting na het starten van cART.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a. Aanwezigheid van bekende IAS mutaties in hiv pol voor darunavir (I47V; I50V; I54M/L; L76V; I84V)
- b. Teken van opportunistische infecties
- c. Grote verdenking op therapie ontrouw
- d. Ernstige depressie tijdens screening (BDI score >30)
- e. Ernstige leverschade (Child-Pugh Class C)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	65
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	norvir
Generieke naam:	ritonavir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	prezista
Generieke naam:	darunavir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Afgewezen	
Datum:	25-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2013-003617-17-NL

NL44789.041.13