

Diversiteit in hiv-1 envelopsequentie in het latente reservoir van met hiv-1 geïnfecteerde personen die zijn ingesteld op antiretrovirale therapie (ART) tijdens acute en chronische infectie.

Gepubliceerd: 25-03-2019 Laatst bijgewerkt: 10-01-2025

De frequentie vaststellen van R5-tropic N332+ virusisolaten aanwezig in latent reservoir tijdens onderdrukkende ART.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Immunodeficiëntiesyndromen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47974

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-420-3903

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

HIV-1; Humaan immunodeficiëntievirus type 1

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ART, diversiteit in hiv-1 envelop, hiv-1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De frequentie vaststellen van R5-tropic N332+ virusisolaten aanwezig in latent reservoir tijdens onderdrukkende ART.

Secundaire uitkomstmaten

- De frequentie vaststellen van R5-tropic N332+ virusisolaten aanwezig in plasma voorafgaand aan onderdrukkende ART.
- Evaluatie van de diversiteit in hiv-1 envelop voorafgaand aan instelling van ART in plasma en in latent reservoir bij personen op onderdrukkende ART die zijn gestart met ART tijdens acute (waaronder hyperacute infectie [Fiebig I & II]) versus chronische infectie.
- De gevoeligheid vergelijken voor neutralisatie door GS-9722 en andere breed neutraliserende antistoffen tegen hiv-1 van replicatiecompetente virusisolaten in reservoir bij personen op onderdrukkende ART die met ART zijn gestart tijdens acute versus chronische infectie.
- De omvang van latent reservoir vergelijken in mononucleaire cellen in perifeer bloed (PBMC's) bij personen die zijn ingesteld op ART tijdens acute versus chronische hiv-1 infectie na langdurige onderdrukkende ART.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) veroorzaakt een ernstige levensbedreigende ziekte en is wereldwijd nog altijd een van de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit. De VS herbergt ongeveer 1 miljoen mensen met een hiv-infectie, en wereldwijd zijn dat er 36,7 miljoen {Centers for Disease Control (CDC), UNAIDS 2016}. Er zijn ingrijpende stappen gezet op het vlak van gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) voor hiv, en deze hebben aanmerkelijke vooruitgang gebracht in morbiditeit en mortaliteit door onderdrukking van virusrepletie en afwering van ziekteprogressie naar verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS). De huidige therapeutische strategieën zijn er echter niet in geslaagd het virus te elimineren en hiv-1 infectie te genezen.

De levenscyclus van hiv-1 infectie behelst ook integratie van virus DNA in gastheer DNA in geïnfecteerde CD4+ T-cellen. In de eerste stadia van acute infectie wordt een kleine pool van rustende CD4+ T-geheugencellen aangelegd waarin hiv-1 DNA is ingebouwd {Chun 1997a, Chun 1995}. Deze latente met hiv-1 geïnfecteerde cellen vormen een virusreservoir dat ondanks highly active antiretroviral therapy (HAART) blijft bestaan {Chun 1997b, Finzi 1997, Wong 1997}.

Het reservoir van latente met hiv-1 geïnfecteerde cellen heeft een lange levensduur met een geschatte halfwaardetijd van meerdere decennia {Siliciano 2003}. Het virusreservoir is moeilijk op te ruimen omdat er tot nu toe geen therapieën tegen het reservoir zijn gevonden. Latentie zou kunnen worden uitgeroeid door virusrepletie in rustende reservoircellen te induceren, wat leidt tot expressie van viruseiwitten op het celoppervlak, en deze cellen aan te vallen voor immuungemedieerde klaring. Pogingen om hiv uit te roeien richten zich nu op een 'kick and kill'-strategie om het virus uit latentie drijven en deze geïnfecteerde cellen daarna snel te elimineren door versterking van de immuunwerking van de gastheercellen. Antistoffen, die doelcellen die viruseiwitten tot uitdrukking brengen kunnen herkennen en effectorcellen (zoals 'natural killer' cellen [NK-cellen] en macrofagen) kunnen rekruteren, zouden kunnen bijdragen aan het 'kill'-deel van de 'kick and kill'-strategie.

Doel van het onderzoek

De frequentie vaststellen van R5-tropic N332+ virusisolaten aanwezig in latent reservoir tijdens onderdrukkende ART.

Onderzoeksopzet

Een dwarsdoorsnedeonderzoek met cohorten zonder toediening van onderzoeksgeneesmiddel. In het onderzoek worden pre-ART baseline

laboratoriummonsters en historische klinische en laboratoriumgegevens geanalyseerd.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn enkele risico's verbonden aan het afnemen van een bloedmonster, zoals, bloeditstoringen, of een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen veroorzaken, en in zeer zeldzame gevallen leiden tot infectie op de prikplaats. De bijwerkingen van leukaferese zijn: misselijkheid, overgeven, flauwvallen of duizeligheid, epileptische aanvallen, huiduitslag, netelroos, opvliegers (rode en warme huid, meestal in het gezicht), bloedverlies en infectie. U kunt last krijgen van tintelende lippen, spierkrampen en in zeldzame gevallen veranderingen in het hartritme. In zeer zeldzame gevallen kunnen zich bloedproppen ontwikkelen in de aferesemachine of in een patiënt en dit kan levensbedreigend zijn.

De deelnemers zullen zelf geen direct voordeel hebben van deelname aan de studie, maar het zal wel meer inzicht geven in eigenschappen van het hiv-1 virus. Deze informatie kan belangrijk zijn voor de ontwikkeling van toekomstige behandelingen.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Flowers Building, Granta Park 0
Abington, Cambridge CB21 6GT
GB

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Flowers Building, Granta Park 0
Abington, Cambridge CB21 6GT
GB

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
- In staat en bereid om geïnformeerde toestemming te geven
- Klinisch stabiel op ART zonder veranderingen in ARV-status in de 24 weken voorafgaand aan screening. Een verandering in ART ≥ 60 dagen voorafgaand aan onderzoeksbezoek om andere redenen dan virologisch falen (bijv. verdraagbaarheid, simplificatie, interactieprofiel tussen geneesmiddelen) is toegestaan
- Hiv-1 RNA in plasma < 50 kopieën/ml bij screening
- Ten minste twee gedocumenteerde plasmaspiegels van hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml in de voorgaande 24 weken (hiv-1 RNA in plasma bij screening mag meetellen). De resultaten moeten afkomstig zijn van een goedgekeurd assay met een onderste bepaalbaarheidsgrens van < 50 kopieën/ml
 - o Onbevestigde virologische verhoging van ≥ 50 kopieën/ml (voorbijgaande detecteerbare viremie of 'blip') ≥ 12 weken voorafgaand aan screening is acceptabel. Als de onderste detectiegrens van het lokale hiv-1 RNA assay < 50 kopieën/ml is, mag de plasmaspiegel van hiv-1 RNA niet meer dan 50 kopieën/ml zijn bij twee opeenvolgende hiv-1 RNA bepalingen
- Absoluut aantal neutrofielen ≥ 1500 cellen/mm³, bloedplaatjes ≥ 150.000 /mm³; hemoglobine (Hgb) $\geq 11,5$ g/dl (vrouwen) of ≥ 13 g/dl (mannen)
- Kreatinineklaring (CLcr) ≥ 70 ml/min (≥ 90 ml/min alleen voor proefpersonen met leukaferese) (met behulp van Cockcroft-Gault {Cockcroft 1976} op grond van serumcreatinine en actueel lichaamsgewicht gemeten bij screening)
- Concentratie geïoniseerd calcium $\geq 1,1$ mmol/l (4,4 mg/dl), serum Mg $\geq 1,6$ mg/dl (alleen voor proefpersonen die leukaferese ondergaan)
- Leverfunctiebepalingen zoals alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), alkalische fosfatase en totaalbilirubine normaal of onder de bovengrens van normaal bij screening
- Protrombinetijd (PT) < 1 x bovengrens van normaal (ULN), international normalized ratio van protrombinetijd (INR) $< 1,1$ x ULN en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) < 1 x ULN
- Beschikbare gedocumenteerde baseline demografische en klinische gegevens

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Positieve zwangerschapstest met urine
- Proefpersonen die minder dan 50 kg wegen
- Proefpersonen die meer dan 400 ml bloed hebben gedoneerd in de 56 dagen voor dag 1
- Voor proefpersonen die leukaferese ondergaan, bekende allergische reacties op componenten van leukaferese (bijv. citraat, heparine enz.)
- Opportunistische ziekte duidend op hiv-stadium 3 in de voorgeschiedenis
- Een ernstige of actieve medische of psychiatrische ziekte (met inbegrip van depressie) die naar de mening van de onderzoeker beoordeling van de proefpersoon of naleving van het protocol zou belemmeren. Hieronder valt elke renale, cardiale, hematologische, hepatische, pulmonale (inclusief chronische astma), endocriene (inclusief diabetes), gastro-intestinale (inclusief maagzweer), vasculaire, metabole (schilddklierstoornis, bijnieraandoening) ziekte, aandoening in het centraal zenuwstelsel, immunodeficiëntiestoornis anders dan hiv-1 infectie, actieve infectie, of maligniteit die klinisch significant is of behandeling vereist
- Behandeling hebben ondergaan met systemische steroïden, immunosuppressiva, immunomodulerende geneesmiddelen, chemotherapeutische middelen in de 3 maanden voorafgaand aan inclusie
- Acute of chronische bloedingsstoornis of gebruik van bloedverdunners in de 2 weken voorafgaand aan dag 1

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 29-04-2019

Aantal proefpersonen: 3

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2019

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
CCMO	NL67528.078.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-02-2022

Datum resultaten gemeld: 19-08-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

02-06-2020