

# Nederlands cohort studie naar acute HIV infectie

Gepubliceerd: 26-03-2015 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het primaire doel van de NOVA studie is het opzetten van een prospectieve cohort studie waarin patiënten worden geïncludeerd en vervolgd die gestart zijn met cART tijdens de AHL. Het secundaire doel is de karakterisering van de viro-immunologische...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Virale infectieziekten                           |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53114

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

NOVA studie

### Aandoening

- Virale infectieziekten

### Synoniemen aandoening

acute HIV infectie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** AIDS fonds (toekeningsnummer 2013169) en Amsterdam diner foundation 2013 (dit is een non-profit fundraiser ten behoeve van HIV onderzoek en behandeling), BMS functional cure grant

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** acute HIV infectie, behandeling, immuun respons, viraal reservoir

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- de grootte van het cel geassocieerde virale reservoir (totaal geïntegreerd HIV DNA, 2LTR circles, single copy RNA, cell geassocieerd RNA, virale "outgrowth" RNA) in perifeer bloed, lymfklier, darm en liquor gedurende drie jaar na start van cART.
- de functionele eigenschappen van de HIV-specifieke CD8+ T cel, B cel en folliculaire T helper cellen in perifeer bloed, lymfklier, darm en liquor gedurende drie jaar na start van cART.
- immuun activatie parameters (IFN $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-15, IL18, IL-22, sCD14, CRP, TGF $\beta$ , IL-1, IL8, sCD163, IP-10) gedurende drie jaar na start van cART

### Secundaire uitkomstmaten

- de aanwezigheid en grootte van het replicatiecompetente virale reservoir (zoals beschreven in methode sectie paragraaf 8.3.2) in perifeer bloed, lymfklier, darm en liquor.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Er is nieuwe aandacht voor het vinden van een genezing van HIV infectie. Recente studies tonen aan dat een selecte groep individuen die tijdens de eerste fase van infectie, de acute infectie (AHI), worden behandeld met combinatie anti-retrovirale therapie (cART) in staat is langdurig het virus te onderdrukken wanneer de behandeling na jaren gestopt wordt. Dit fenomeen wordt beschreven als \*post-treatment viral remission\*. Het is echter onbekend waarom

dit alleen in een zeer beperkt aantal patiënten optreedt. Een belangrijke factor die hieraan ten grondslag ligt lijkt de remming van de vorming van het zogenaamde virale reservoir te zijn. Het is echter onbekend welke factoren, gerelateerd aan het virus en aan het afweersysteem, bepalen welke patiënten een \*post-treatment viral remission\* bereiken. Eerste studies suggereren dat de remming van het virale reservoir die mogelijk leidt tot een beter behouden immuunrespons een belangrijke factor hierin kan zijn. Daarnaast is het goed mogelijk dat patiënten die beginnen met cART tijdens AHI mogelijk kandidaten zijn voor aanvullende therapeutische strategieën, zoals therapeutische vaccinatie, in de toekomst.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van de NOVA studie is het opzetten van een prospectieve cohort studie waarin patiënten worden geïnccludeerd en gevolgd die gestart zijn met cART tijdens de AHI. Het secundaire doel is de karakterisering van de viro-immunologische factoren die correleren met het bereiken van een \*post-treatment viral remission\*.

## **Onderzoekopzet**

Prospectieve cohort studie. Patiënten die gediagnosticeerd worden met een AHI worden direct cART aangeboden. Bij patiënten die toestemming geven voor deelname aan de NOVA studie zal op verschillende tijdstippen bloed (bloedafname, leukoferese) en weefselafraken (lymfeklier, darmbiopten, liquor) worden gedaan om de grootte van het virale reservoir en de immuunrespons te onderzoeken. Drie studiegroepen worden onderscheiden welke verschillen in de uitgebreidheid van sample afname. Patiënten die akkoord gaan met directe behandeling maar afzien van bloed en weefsel afname worden geïnccludeerd in groep 1 (\*standaard\*) en in deze groep worden alleen de routine diagnostische procedures verricht. Patiënten die bereid zijn om in aanvulling op de routine diagnostiek, bloedafname en leukoferese te laten verrichten voor viro-immunologische onderzoek, worden geïnccludeerd in groep 2 (\*minder-invasief\*). In groep 3 (\*uitgebreid\*) zal aanvullend weefsel en liquor afname worden verricht voor de voorgestelde viro-immunologische analyses. Deze studieopzet stelt ons in staat om de duur van cART te bepalen gebaseerd op viro-immunologische parameters en cART aan te passen wanneer betere cART strategieën beschikbaar komen in de toekomst. Daarnaast, gebaseerd op de nu beschikbare studiedata die laten zien dat reductie van het virale reservoir gerelateerd is aan een betere immuun respons, hebben patiënten die starten met cART tijdens AHI mogelijk een betere respons op toekomstige \*cure\* strategieën, zoals therapeutische vaccinatie of \*latency reversing agents\* (LRA).

## **Inschatting van belasting en risico**

Het aanbieden van behandeling tijdens AHI is momenteel onderdeel van de huidige behandelrichtlijnen. Deze aanbeveling is gebaseerd op studies die aantonen dat deze vroege behandeling leidt tot verbetering van markers die geassocieerd zijn met ziekteprogressie, afname van de ernst van symptomen tijdens AHI, verlaging van het virale setpoint (geassocieerd met ziekteprogressie) en een afname van de grootte van het virale reservoir. De belasting en risico\*s die geassocieerd zijn met deelname aan de studie zijn gerelateerd aan weefsel afname: lymfklier excisie biopsie, sigmoïd biopsie, lumbaal punctie op drie tijdstippen en leukoferese op twee tijdstippen tijdens de studie (week 0 (baseline), week 24 en week 156 (3 jaar)). De risico\*s van weefsel afname worden beschouwd als minimaal (zie ook sectie \*Sampling\*, sectie 8.3 in het studieprotocol). Tevens, aangezien het mogelijk stoppen van cART in de toekomst waarschijnlijk gebaseerd wordt op de aanwezigheid en de grootte van het virale reservoir, menen we dat weefselafname noodzakelijk is om dit in te schatten. Teneinde de belasting van studiebezoeken te minimaliseren streven we ernaar deze te combineren met bezoeken voor routine klinische zorg.

## 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)

65 jaar en ouder

## Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om deel te kunnen nemen aan de studie moet de patient aan de volgende inclusiecriteria voldoen:

- Schriftelijke toestemming om samples op te slaan en genetische bepalingen te verrichten
- Schriftelijke toestemming voor deelname voor de verrichting van leukoferese, sigmoidscopie met afname van bipten, lymfklier bipt of excisie bioptie en /of lumbaal punctie en de opslag van patientenmateriaal en genetisch onderzoek.
- leeftijd ouder dan 18 jaar
- een acute HIV infectie welke gedefinieerd wordt conform de Fiebig stadiering I tot en met IV zoals beschreven in het onderzoeksprotocol. (HIV-1 RNA positief en 4de generatie ELISA negatief of HIV-1 RNA positief en 4de generatie ELISA positief en indeterminate Western Blot). Patienten met Fiebig stadium V of V zullen alleen geincludeerd worden als ze een gedocumenteerde negatieve HIV test hebben 6 maanden voorafgaand aan de (eerste) positieve test.
- vrouwelijke deelneemster moeten bereid zijn anticonceptie te gebruiken

### Chronische controle groep:

- Schriftelijke toestemming om samples op te slaan en genetische bepalingen te verrichten
- Schriftelijke toestemming voor deelname voor de verrichting van leukoferese, sigmoidscopie met afname van bipten, lymfklier bipt of excisie bioptie en /of lumbaal punctie en de opslag van patientenmateriaal en genetisch onderzoek.
- leeftijd ouder dan 18 jaar
- ART gestart tijdens de chronische infectie fase en chronische HIV infectie bevestigd door Western Blot (p31+)
- 3-5 jaar op ART met ondetecteerbare virale load en niet meer dan 2 achtereenvolgende blips van >100 HIV RNA copies/mL plasma in het jaar voor inclusie.

### Elite control groep:

- Schriftelijke toestemming om samples op te slaan en genetische bepalingen te verrichten
- Schriftelijke toestemming voor deelname voor de verrichting van leukoferese, sigmoidscopie met afname van bipten, lymfklier bipt of excisie bioptie en /of lumbaal punctie en de opslag van patientenmateriaal en genetisch onderzoek.

- leeftijd ouder dan 18 jaar
- natuurlijke controle van HIV, gedefinieerd als 3 ondetecteerbare HIV-1 RNA metingen >12 maanden na diagnose of 90% van de HIV-1 RNA metingen ondetecteerbaar >10 jaar.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Contraindicatie voor voorgestelde cART (bijvoorbeeld nierfunctie stoornissen) voor mensen met een acute HIV infectie
- Mentale stoornis die naar oordeel van de onderzoeker de nakoming van studie procedures of de beslissing tot deelname aan de studie belet
- Het gebruik van immuunsuppressiva of andere aandoeningen die geassocieerd met een immuundeficientie

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Anders                                           |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd                              |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd                          |
| Controle:        | Geneesmiddel                                     |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk                        |

### **Deelname**

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 06-08-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 240                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## **Ethische beoordeling**

Goedgekeurd WMO

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Datum:              | 26-03-2015         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-05-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 01-07-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 17-08-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 27-09-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-10-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-08-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-11-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-07-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |

Datum: 29-03-2024  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)  
Kamer G4-214  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
020 566 7389  
mecamc@amsterdamumc.nl

## 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             |
|--------------------|----------------|
| ClinicalTrials.gov | NCT05728996    |
| CCMO               | NL51613.018.14 |