

De invloed van bariatrische chirurgie op de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van de nieuwe niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer doravirine (LABRADOR)

Gepubliceerd: 16-02-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Hoofddoel: • Om de farmacokinetiek van DOR te onderzoeken bij patiënten voor en na BSSecundaire doelstellingen: • Om de veiligheid van DOR te onderzoeken bij patiënten voor en na het ondergaan van de operatie • Om de virale reactie op DOR te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51582

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LABRADOR

Aandoening

- Overige aandoening
- Virale infectieziekten
- Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

HIV-infectie, maagverkleiningsoperatie

Aandoening

obesitas

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Afdeling Apotheek
Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bariatrische chirurgie, doravirine, Farmacokinetiek, hiv

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoeken van de invloed van BS op de farmacokinetiek van DOR bij HIV-patiënten weergegeven door geometrische gemiddelde ratio's (GMR) met 90% confidence interval (CI) van PK-parameters. De belangrijkste parameters zijn AUC en Cmax. We vergelijken de parameters na de operatie met die voor de operatie door intrasubjectvergelijking.

Secundaire uitkomstmaten

Het percentage patiënten met een hiv viral load >40 kopie/ml zal worden gerapporteerd. Er zal een beschrijvende analyse worden gegeven voor het CD4 aantal, evenals veiligheidsgegevens na de operatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij mensen met hiv (PLWH) zien we veel obesitas, vergelijkbaar met de algemene bevolking [1]. Vooral bij PLWH wordt obesitas geassocieerd met een groter risico op morbiditeit en mortaliteit in vergelijking met de algemene bevolking, d.w.z. een hogere incidentie van hart- en vaatziekten, diabetes en maligniteiten [2-4].
Bariatrische chirurgie (BS), gewoonlijk sleeve gastrectomie (SG) en maagbypass

(GBP), is de meest effectieve interventie wanneer veranderingen in voeding en levensstijl de gewichtsdoelen niet bereiken. BS verbetert aan obesitas gerelateerde comorbiditeiten en de algehele kwaliteit van leven ondanks hoge remissiepercentages die worden gezien in de algemene bevolking [5]. Wanneer patiënten BS ondergaan om morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met overgewicht te voorkomen, kan dit een significante invloed hebben op de farmacokinetiek (PK) van geneesmiddelen die ze gebruiken. Vanwege de manipulatie van het maagdarmkanaal na BS, kan de absorptie van geneesmiddelen worden verminderd, inclusief de absorptie van antiretrovirale middelen (ARV's). Als er onvoldoende absorptie van ARV's optreedt, kan de ontwikkeling van resistentie leiden tot falen van de behandeling, wat moet worden voorkomen [6-8].

Momenteel zijn er weinig of tegenstrijdige gegevens over PK-veranderingen na BS, waardoor het moeilijk is om klinische aanbevelingen te doen. Ook vermelden de richtlijnen voor de behandeling van hiv, zoals de richtlijnen voor de behandeling en preventie van hiv/aids (DHHS) en de European AIDS Clinical Society (EACS) geen informatie over de selectie (en dosering) van ARV's bij met hiv geïnfecteerde patiënten die BS hebben ondergaan

Van de verschillende ARV's zou het nieuwe middel doravirine (DOR) een aantrekkelijke kandidaat kunnen zijn - op theoretische basis - voor patiënten om te gebruiken na BS. Het voldoet aan een aantal geprefereerde PK-eigenschappen [6], zoals een goed absorptieprofiel dat onafhankelijk is van (vet)voedsel en een lage maag-pH, evenals een gunstig interactieprofiel met standaardmedicatie na de operatie [9]. In de DRIVE-SHIFT-studie is aangetoond dat DOR een effectief switch-regime is, waarbij patiënten met verschillende regimes virologisch onderdrukt werden [10]. Hoogstwaarschijnlijk worden patiënten die kandidaat zijn voor BS ook virologisch onderdrukt, maar waren hoogstwaarschijnlijk niet vertegenwoordigd in de DRIVE-SHIFT-studie.

We stellen een multicenter fase IV-onderzoek voor om bewijs te verzamelen dat een op doravirine (DOR) gebaseerd regime veilig en effectief kan worden toegediend aan met virologisch onderdrukte hiv-geïnfecteerde patiënten die Bariatrische chirurgie (BS) ondergaan.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

- Om de farmacokinetiek van DOR te onderzoeken bij patiënten voor en na BS

Secundaire doelstellingen:

- Om de veiligheid van DOR te onderzoeken bij patiënten voor en na het ondergaan van de operatie
- Om de virale reactie op DOR te onderzoeken bij patiënten voor en na het ondergaan van de operatie

Onderzoeksopzet

Het onderzoek omvat twee volledige PK-dagen voor en na de operatie, naast twee enkele PK-monsters bij twee andere gelegenheden. Voor volledige PK-curven worden 9 bloedmonsters per PK-dag genomen.

1e PK-dag: Tussen week -4 en week 0 voor de operatie wordt een 24-uurs PK-curve geregistreerd.

2e PK-dag: Na BS wordt ongeveer week 12 na BS een 2e PK-curve geregistreerd.

Er zullen aan het einde van het doseringsinterval (24 uur $\pm$ 4 uur) extra twee PK monsters worden genomen van elke patiënt in week 4 en week 24 na BS. Gegevens over viral load, hiv geassocieerde immuunrespons (CD4+ cellen) en veiligheidsgegevens zullen worden gecontroleerd en gerapporteerd bij elk bezoek tot week 24 na BS.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan het onderzoek krijgen een standaardbehandeling. Het risico voor deelname aan dit onderzoek wordt daarom als verwaarloosbaar beschouwd.

Het gebruik van doravirine wordt niet genoemd als contraindicatie voor bariatrische chirurgie in het label van het medicijn.

Patiënten hebben niet direct baat bij deelname aan dit onderzoek. Deelnemers kunnen echter baat hebben bij de regelmatige en geoptimaliseerde monitoring van hun hiv reactie op medicatie (met behulp van hiv-VL en CD4 + cellen) na de operatie door hun behandelende artsen, en dus mogelijk beschermd zijn tegen elke kleine progressie van hun hiv-status

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein 10

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria:

- hiv-geïnfecteerd
- Virale load onderdrukt, onder 40 kopieën/ml gedurende ten minste 6 maanden, blips zijn toegestaan
- geplande bariatrische chirurgie (maagbypass of sleeve-gastrectomie)
- In staat om geïnformeerde toestemming te ondertekenen
- Leeftijd boven of gelijk aan 18 jaar
- Gebruik van doravirine gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan bariatrische chirurgie zonder aantoonbare virale load

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria:

- een bestaande (of in medische voorgeschiedenis) aandoening, therapie, laboratoriumafwijking of andere omstandigheid die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of de deelname van de proefpersoon zou kunnen belemmeren
- Moet nu, of moet in de toekomst medicijnen nodig hebben waarvan bekend is dat ze gecontraïndiceerd zijn met doravirine of een wisselwerking hebben met doravirine
- Heeft significante overgevoeligheid of een andere contra-indicatie voor doravirine

- Creatinineklaring lager dan 40 ml/min
- Ernstige leverfunctiestoornis (gediagnosticeerde levercirrose: Child-Pugh C)
- Zwangerschap of wil tijdens de eerste 6 maanden na de operatie zwanger worden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-08-2022
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	(100 mg doravirine/ 300 mg lamivudine/ 245 mg tenofovirdisoproxilfumaraat)/filmomhulde tablet
Generieke naam:	Delstrigo®
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	(100 mg doravirine) /filmomhulde tablet
Generieke naam:	Pifeltro®
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2022
Soort:	Amendement
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	EUCTR2021-005347-79-NL
CCMO	NL79347.091.22

Resultaten

Einddatum onderzoek:	12-02-2024
Totaal aantal deelnemers:	1