

VERBETEREN VAN DE NIERFUNCTIE BIJ CONVERSIE VAN TACROLIMUS NAAR EVEROLIMUS 3 MAANDEN NA NIERTRANSPLANTATIE

Gepubliceerd: 06-07-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van deze studie is het onderzoeken of conversie van een tacrolimus gebaseerd immunosuppressief regime naar een everolimus immunosuppressief regime resulteert in verbetering van de nierfunctie ten opzichte van het continueren van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36311

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Van tacrolimus naar everolimus voor verbeteren van de nierfunctie

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Niertransplantatie; nierinsufficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: NWO, Novartis

1 - VERBETEREN VAN DE NIERFUNCTIE BIJ CONVERSIE VAN TACROLIMUS NAAR EVEROLIMUS 3 MAA ...
29-05-2025

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Everolimus, Niertransplantatie, Tacrolimus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor deze conversie studie is de nierfunctie het primaire eindpunt. Gemiddelde MDRD klaringen zullen worden vergeleken tussen tacrolimus en everelomius behandelde patiënten op maand 12. Ook veranderingen in MDRD klaringen in de individuele patiënten in de tacrolimus en everolimus behandelende patiënten op maand 3 en op maand 12 zullen worden vergeleken.

Secundaire uitkomstmaten

- Incidentie van acute rejection tussen maand 3 en maand 12
- Renale histologie, inclusief tekenen van calcineurine remmers gerelateerde nefrotoxiciteit op maand 12
- Graft survival
- Bijwerkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandelen met calcineurine remmers (CNIs) is een belangrijke oorzaak voor langer termijn disfunctie van de nier. Deze immunosuppressiva hebben zowel acute nefrotoxische effecten, welke veelal reversibel zijn na staken van tacrolimus of verlaging van de dosering, als ook chronische nefrotoxische effecten. De belangrijkste uitdaging die transplantatie artsen nu aangaan is het verder verbeteren van lange termijn transplantatie uitkomsten, terwijl de korte termijn resultaten behouden moeten blijven. Verschillende onderzoekers hebben getracht om mTOR-remmers te gebruiken in plaats van CNIs om nefrotoxiciteit geïnduceerd door CNIs tegen te gaan. De resultaten van de verschillende klinische trials laten echter zien dat het gebruik van mTOR

remmers zonder CNIs in de novo niertransplantatie patiënten resulteert in onacceptabele hoge incidentie van acute resectie. Een alternatieve strategie om een lage incidentie van acute resectie na te streven, terwijl de nierfunctie behouden blijft, is het behandelen van patiënten met eerst een CNI-immunosuppressief regimen, alvorens over te stappen op een mTOR-remmer enkele maanden na transplantatie. Verschillende studies hebben de effectiviteit en veiligheid van een conversie van CNI naar sirolimus onderzocht. De belangrijkste conclusies zijn dat door conversie naar sirolimus de nierfunctie verbeterd, maar dat de een groot deel van de patiënten (ongeveer 30%) de therapie staakte vanwege bijwerkingen. Wat betreft everolimus zijn er minder data beschikbaar over conversie van een CNI naar everolimus. In tegenstelling tot sirolimus, heeft everolimus een veel kleinere halfwaarde tijd, waardoor het gemakkelijker te gebruiken is in de klinische praktijk.

Onlangs hebben De Simone et al. 145 levertransplantatie patiënten die CNI gerelateerde nierinsufficiëntie hadden geconverteerd naar everolimus. De creatinine klaring in de CNI groep en de everolimus groep was 6 maanden na conversie vergelijkbaar. Dit zou verklaard kunnen worden, doordat patiënten die wel op CNI bleven, een gereduceerde dosering van het CNI krijgen. In een kleine studie bij niertransplantatie patiënten met aangetoonde CNI-nefrotoxiciteit zorgde de conversie naar everolimus voor een 42% verbetering van de creatinine klaring. Nu zijn er verscheidene prospectieve studies aan de gang met als doel om de effectiviteit en veiligheid van een everolimus regime voor niertransplantatie patiënten te onderzoeken. In de ZEUS-studie worden de effectiviteit en veiligheid van een regime met everolimus plus mycophenolaat vergeleken met een regime van cyclosporine + mycophenolaat in de novo niertransplantatie patiënten. Enkele vooranalyses van de data van 285 patiënten die participeren in deze studie laten een significantie verbetering zien in de nierfunctie op 12 maanden in de everolimus groep ten opzichte van de cyclosporine groep: GFR: 72 ml/min vs. 62 ml/min respectievelijk.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het onderzoeken of conversie van een tacrolimus gebaseerd immunosuppressief regime naar een everolimus immunosuppressief regime resulteert in verbetering van de nierfunctie ten opzichte van het continueren van de tacrolimus. Naast de nierfunctie zullen ook veranderingen in de nierhistologie na conversie van tacrolimus naar everolimus worden onderzocht.

Onderzoeksopzet

Drie maanden na transplantatie zullen de patiënten worden gerandomiseerd naar continuatie van tacrolimus of conversie van tacrolimus naar everolimus (Certican®, Novartis Pharma). De start dosering van everolimus zal 1.5 mg twee keer per dag zijn, de doseringen zullen worden aangepast aan bloedconcentraties (streefwaarde: 4-7 ng/mL) gemeten met behulp van TDM. De tacrolimus dosering,

zal een week voordat de everolimus therapie gestart zal worden, worden gehalveerd, waarna het na een week wordt gestaakt. De patiënten zullen tot 12 maanden na transplantatie worden gevolgd.

Van alle patiënten die participeren in de studie METC-2010-080 is een nulbiopt (pre-implantatie biopt) en een biopt op 3 maanden beschikbaar. Voor deze conversie studie zal het eerder afgenomen biopt op 3 maanden als referentiebiopt dienen en worden vergeleken met een biopt dat in het kader van deze studie af wordt genomen op 12 maanden (i.e. 9 maanden na randomisatie). Indien de patient echter niet mee heeft gedaan aan MEC-2010-030 dan zal het 3 maanden biopt alsnog worden afgenomen in het kader van deze studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die gerandomiseerd zijn voor de tacrolimus-groep zullen continueren met het tacrolimus gebaseerde immunosuppressive regime, terwijl patiënten die gerandomiseerd zijn voor de everolimus-groep zullen starten met everolimus (1.5 mg twee keer per dag) in plaats van tacrolimus. De tacrolimus en everolimus doseringen zullen worden aangepast met behulp van TDM op spiegels. Alle patiënten zullen een protocolbiopt ondergaan, eventueel op 3 maanden (indien nog niet verricht in METC-2010-080) en 12 maanden na transplantatie.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van de venapunctie betreffen het optreden van een blauwe plek na punctie en eventueel pijnklachten ter plaatse. Een nierbiopt is meer ingrijpend en geeft ook een risico op een bloeding. Naar schatting 1-2% van de patiënten heeft na nierbiopsie een klinisch belangrijke nabloeding. Verlies van het transplantaat door de punctie is uitzonderlijk.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015CE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

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)

Volwassen patiënten (18 jaar of ouder) die een ABO-compatible nier transplantatie hebben gehad van een levende donor en die behandeld worden met tacrolimus, mycophenolate mofetil en prednisolon.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten moeten immunosuppressieve therapie hebben bestaande uit tacrolimus, prednisolon en mycophenolaat mofetil 3 maanden na transplantatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 4

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing: Gerandomiseerd

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-02-2011
Aantal proefpersonen:	194
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Certican
Generieke naam:	Everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prograft
Generieke naam:	Tacrolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-06-2011
Soort:	Amendement
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
EudraCT	EUCTR2010-019398-14-NL
CCMO	NL31895.078.10