

Een single-center farmacogenetische studie van donor en ontvanger om de effectiviteit van tacrolimus te verbeteren en de nefrotoxiciteit te reduceren in niertransplantatie patiënten

Gepubliceerd: 08-03-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van deze studie is tweevoudig. Eerst zullen we onderzoeken of een genotype (CYP3A5) gebaseerde doseringsstrategie zal resulteren in verbeterde klinische uitkomsten in vergelijking tot een standaard tacrolimus doseringsregime gebaseerd op...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36822

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CYP3A5 voor het doseren van tacrolimus

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Nier transplantatie; nierinsufficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: NWO

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CYP3A5, Niertransplantatie, Tacrolimus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is de proportie van patiënten die de streefwaarden van tacrolimus behalen (10-15 ng/ml) op dag 3 en op dag 7 na transplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn de incidentie van biopt-bewezen-acute-rejecties (BPAR) in de eerste drie maanden na transplantatie en nierfunctie op drie maanden na transplantatie. Alle klinische verdachte episode van acute rejectie zullen bevestigd worden met biopsie en geclassificeerd met het Banff graderingsysteem. Tacrolimus nefrotoxiciteit zal overwogen worden als een patiënt een verhoging van het creatinine in het serum van 20% heeft, welke verlaagd na doseringsverlaging van tacrolimus en na uitsluiting van andere oorzaken, zoals BPAR, obstructie of infectie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vele factoren, inclusief HLA matching, toenemend gebruik van levende nierdonoren en vooruitgang in chirurgische technieken, hebben geleid tot verbeterde resultaten na niertransplantatie in de afgelopen 50 jaar.

Belangrijker nog is dat de incidentie van acute resectie dramatisch is gereduceerd met de ontwikkeling van immunosuppressiva. Tegenwoordig worden niertransplantaten nog zelden afgestoten ten gevolge van ongecontroleerde acute resectie. Waarschijnlijk hebben de calcineurine remmers (CNI*s): ciclosporine en tacrolimus het meest geleid tot verlaging van de incidentie van acute resecties. Na niertransplantatie wordt de combinatie van een CNI met mycofenolzuur (MPA) het meest gebruikt. Tegenwoordig heeft tacrolimus de plaats van ciclosporine overgenomen, waarbij de acute resecties gedurende het eerste jaar na transplantatie gedaald zijn naar minder dan 20% en na één jaar functioneert meer dan 90% van de nieren nog.

Het klinische probleem

Ondanks de grote vooruitgangen bij korte termijn resultaten na transplantatie, heeft de introductie van moderne immunosuppressiva niet geleid tot een vergelijkbare vooruitgang op langer termijn transplantatie uitkomsten. Sterker nog, langer termijn transplantaat overleving lijkt zelfs gedaald in de afgelopen jaren, terwijl de acute resecties bijna gehalveerd zijn in dezelfde tijdsperiode. Verlies van het transplantaat op langer termijn is meestal het gevolg van het overlijden van de patiënt met een functionerend transplantaat of door progressieve nierdisfunctie, welke bekend staat als *chronische allograft nefropathie* (CAN). CAN manifesteert klinisch door een verlaging in nierfunctie gepaard met hypertensie en proteïnurie, meestal pas maanden tot jaren na transplantatie. Histopathologische kenmerken zijn *obiterative intimal fibrose* in de arteriën van het transplantaat, duplicatie van het glomerulaire basement membraan, tubulaire atrofie en interstitiale fibrose. Behandeling met CNIs is een belangrijke oorzaak voor langer termijn disfunctie van de nier. De CNIs hebben zowel acute nefrotoxiciteit, dat volledig reversibel is na staken of doseringsreductie, als ook chronische nefrotoxische effecten. Het langdurige gebruiken van CNIs leidt tot karakteristieke histopathologische veranderingen gekenmerkt door arteriole hyalinosis en vasculaire vernauwing, en isometrische tubulaire vacuolisatie leidend tot ischemische glomerulosclerose en tubulointerstitiale schade. Nankivell et al. hebben laten zien dat 10 jaar na transplantatie, histologische schade ten gevolge van ciclosporine geïnduceerde nefrotoxiciteit vrijwel geheel aanwezig was in het transplantaat. Meestal betrof het irreversibele schade, ook indien de ciclosporine dosering werd verlaagd.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is tweevoudig. Eerst zullen we onderzoeken of een genotype (CYP3A5) gebaseerde doseringsstrategie zal resulteren in verbeterde klinische uitkomsten in vergelijking tot een standaard tacrolimus doseringsregime gebaseerd op alleen lichaamsgewicht. Daarnaast zullen we onderzoeken of ABCB1 en CYP3A5 en single-nucleotide-polymorfismen (SNPs) in de codering van deze genen geassocieerd zijn met de ontwikkeling van tacrolimus-geïnduceerde nefrotoxiciteit na niertransplantatie.

Onderzoeksopzet

De studie zal een prospectieve, gerandomiseerde, open-label, parallel-group studie betreffen. Alle te includeren deelnemers zullen gerandomiseerd worden in een één-to-één ratio om een standaard tacrolimus dosering te ontvangen (gebaseerd op lichaamsgewicht, op het moment de standaard behandeling) of een tacrolimus start dosering gebaseerd op het CYP3A5 genotype van de ontvanger. Het genotyperen van CYP3A5 zal gebeuren op perifere bloed. Een maand voor transplantatie zullen de deelnemers gevraagd worden te participeren door het overhandigen van de patiënten informatie folder en ze te vragen het informed consent formulier te tekenen. 3 ml EDTA bloedmonster zal afgenomen worden bij de deelnemers. Dit zal verzonden worden naar het Farmacogenetische Laboratorium van de Klinische Chemie Afdeling in het Erasmus MC (Dr. R.H.N. van Schaik), daar zal het CYP3A5 genotype worden bepaald. Op de dag van transplantatie zullen de patiënten gerandomiseerd worden voor de behandeling van een standaard tacrolimus start dosering of een tacrolimus start dosering gebaseerd op zijn/haar CYP3A5 genotype. De behandelende artsen zullen niet geïnformeerd worden over het genotype van de patiënten die behandeld worden met een standaard tacrolimus start dosering. Patiënten in de standaard tacrolimus doserings groep zullen een dosering krijgen van 0.20 mg tacrolimus/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld in twee gelijke doseringen. Patiënten in CYP3A5 dosering groep, zullen een tacrolimus dosering krijgen van 0.30 mg/kg per dag in twee gelijke doseringen als ze CYP3A5 tot expressie brengen (dragers van het CYP3A5*1 allel) of ze krijgen een dosering van 0.15 mg/kg lichaamsgewicht in twee gelijke doseringen als ze CYP3A5 non-expressers zijn (homozygoot voor CYP3A5*3 allel). De tacrolimus dosering zal gecorrigeerd worden uitgaande van pre-dose concentraties (C0) met als doel target concentraties te behalen van 10-15 ng/ml in week 1 en 2; 8-12 ng/ml in week 3 en 4 en 5-10 ng/ml daarna. Het instellen van de tacrolimus dosering zal evenredig aan de gewenste verandering in tacrolimus exposure gemaakt worden, met de volgende formule: $\text{Nieuwe Tacrolimus Dosering} = (\text{Gewenste C0} / \text{Huidige C0}) \times \text{Huidige Dosering}$.

De combinatie van immunosuppressiva zal hetzelfde zijn als het huidige standaard regime dat bestaat uit 1000 mg MMF twee maal daags en corticosteroïden. Inductie therapie met anti-interleukine-2 monoclonale antilichamen (basiliximab®, Novartis Pharma) zal gegeven worden aan alle patiënten [20 mg intraveneus op dag 0 (direct voor reperfusie) en op dag 4]. Ant-thymocyte globuline inductie therapie of behandeling met andere immunosuppressieve medicatie, zoals azathioprine of mTOR inhibitors zijn niet toegestaan. MMF zal geïnitieerd worden met een dosering van 1000 mg twee keer per dag in de eerste twee weken en zal daarna gecontinueerd worden met 750 mg twee keer per dag. Verdere doseringsverlaging kan plaatsvinden gebaseerd op mycophenolzuur (MPA) concentraties (1.5 - 3.0 mg/l) of op basis van bijwerkingen. De corticosteroïden zullen stapsgewijs verlaagd worden, waarbij gestaakt zal worden na drie maanden na de transplantatie. Alle patiënten zullen een protocol biopsie ondergaan op t = 0 (pre-transplantatie biopt) en op maand 3 na

transplantatie. Het pre-transplantatie biopt wordt in het huidige beleid standaard bij iedere patiënt uitgevoerd. Het biopt na 3 maanden wordt afgenomen in het kader van deze studie.

Het primaire eindpunt van de studie is de proportie van patiënten die de streefwaarden van tacrolimus behalen (10-15 ng/ml) op dag 3 en op dag 7 na transplantatie. Secundaire eindpunten zijn de incidentie van biopt-bewezen-acute-rejecties (BPAR) in de eerste drie maanden na transplantatie en nierfunctie op drie maanden na transplantatie. Alle klinische verdachte episode van acute rejectie zullen bevestigd worden met biopsie en geclassificeerd met het Banff graderingsstelsel. Tacrolimus nefrotoxiciteit zal overwogen worden als een patiënt een verhoging van het creatinine in het serum van 20% heeft, welke verlaagd na doseringsverlaging van tacrolimus en na uitsluiting van andere oorzaken, zoals BPAR, obstructie of infectie.

Tacrolimus nefrotoxiciteit zal histologische bepaald worden in het biopt dat 3 maanden na transplantatie zal worden afgenomen. De biopten zullen gescoord worden voor arteriolaire hyaline verdikking, op basis van het score systeem van Sis et al. Deze nieuwe methode voor het bepalen van arteriolaire hyaline verdikking resulteert in betere inter-observer reproduceerbaarheid en is klinisch gevalideerd naast serum creatinine en berekend GFR.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in de standaard tacrolimus doserings groep zullen een dosering krijgen van 0.20 mg tacrolimus/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld in twee gelijke doseringen. Patiënten in CYP3A5 dosering groep, zullen een tacrolimus dosering krijgen van 0.30 mg/kg per dag in twee gelijke doseringen als ze CYP3A5 tot expressie brengen (dragers van het CYP3A5*1 allel) of ze krijgen een dosering van 0.15 mg/kg lichaamsgewicht in twee gelijke doseringen als ze CYP3A5 non-expressers zijn (homozygoot voor CYP3A5*3 allel). De tacrolimus dosering zal gecorrigeerd worden uitgaande van pre-dose concentraties (C0) met als doel target concentraties te behalen van 10-15 ng/ml in week 1 en 2; 8-12 ng/ml in week 3 en 4 en 5-10 ng/ml daarna. Het instellen van de tacrolimus dosering zal evenredig aan de gewenste verandering in tacrolimus exposure gemaakt worden, met de volgende formule: Nieuwe Tacrolimus Dosering = (Gewenste C0/Huidige C0) x Huidige Dosering. De corticosteroïden zullen stapsgewijs verlaagd worden, waarbij gestaakt zal worden na drie maanden na de transplantatie. Alle patiënten zullen een protocol biopsie ondergaan op t = 0 (pre-transplantatie biopt) en op maand 3 na transplantatie. Het pre-transplantatie biopt wordt in het huidige beleid standaard bij iedere patiënt uitgevoerd. Het biopt na 3 maanden wordt afgenomen in het kader van deze studie.

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

's Gravendijkwal 230
3015CE Rotterdam
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)

Ontvangers van 18 jaar of ouder die een ABO-compatible nier van een levende donor ontvangen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen (behalve steroïden) in de 28 dagen voor de transplantatie, behalve de pretransplantatie immunosuppressiva (tot 48 uur voor transplantatie) zullen niet worden geïnccludeerd. Daarnaast zullen patiënten die medicatie gebruiken waarvan bekend is dat die een interactie aangaan met tacrolimus niet gevraagd worden te participeren in deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-11-2010
Aantal proefpersonen:	240
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-04-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-06-2011

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	EUCTR2010-018917-30-NL
CCMO	NL31614.078.10