

Lange termijn resultaten met tacrolimus monotherapie bij niertransplantatie patiënten met een immunologisch laag risico.

Een vervolgonderzoek van: Tacrolimus monotherapie in niertransplantatie patiënten met een immunologisch laag risico die tacrolimus gebruiken.

Gepubliceerd: 17-07-2019 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513394-42-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het bestuderen van lange termijn uitkomsten in niertransplantatie patiënten met een immunologisch laag risico op afstoting die...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48073

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TACmono lange termijn.

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Bacteriële infectieziekten
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

niertransplantatie en afstoting

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mycophenolate mofetil, pneumococcon vaccinatie, rejectie, tacrolimus

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het vergelijken van de lange termijn uitkomsten in niertransplantatie patiënten

die tacrolimus gebruiken versus tacrolimus met mycophenolate mofetil:

- a. nierfunctie en proteinurie
- b. patiënt overleving
- c. rejectie episodes
- d. infectieuze complicaties
- e. maligniteit: huid en niet-huid

Secundaire uitkomstmaten

* De incidentie en het beloop van donor-specifieke antistoffen in laag-risico
niertransplantatie patiënten (TAC versus TAC/MMF).

* Het beloop van de anti-pneumococcon antistof titer na PPV23 vaccinatie (TAC
versus TAC/MMF):

- a. de persistentie van deze titers 3 en 5 jaar na vaccinatie.

- b. het booster effect van een herhaalde PPV23 vaccinatie 5 jaar na de initiële vaccinatie.
- c. de persistentie van deze titer 1 jaar na re-vaccinatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie is de beste behandeloptie voor patiënten met eindstadium nierfalen. Door de huidige afweerremmende medicatie bedraagt de vijfjaars overleving momenteel 90% (1,2). Een groot nadeel van deze medicatie is het verhoogde risico op maligniteiten en infecties (3-6). De hoeveelheid afweerremmende medicatie, en met name het gebruik van inductie therapie geeft meer kans op overlijden (7). Om deze risico's te verkleinen wordt getracht de hoeveelheid afweerremmende medicatie te beheersen, rekening houdend met de kans op afstoting van het niertransplantaat.

Deze balans wordt onderzocht in de *Tacrolimus monotherapy in immunologically low-risk kidney transplant recipients: a pilot randomized-controlled* study (NL 2014-46834.078.14). Deze studie randomiseerde niertransplantatie patiënten met een laag risico op afstoting 6 maanden na niertransplantatie tussen tacrolimus (TAC) en mycophenolate mofetil (MMF). Uitkomstmaten in deze hoofdstudie zijn klinische uitkomsten, vaccinatie responsen en immunologische markers. Deze studie heeft geresulteerd in 2 cohorten van elk circa 40 patiënten met een verschillend afweerremmend medicatie regime. Door in de huidige extensie studie de follow-up van de hoofdstudie (15 maanden) uit te breiden kan er meer inzicht verkregen worden in donor-specifieke en 'third-party' reactiviteit.

Het meten van donor-specifieke antistoffe (DSA) met Luminex is een standaard method om de zogenaamde indirecte pathway van alloreactiviteit te bestuderen. In patiënten met een hoog risico op afstoting is het ontstaan van DSA geassocieerd met slechtere transplantaat overleving (8). Het minderen van de afweerremmende medicatie bleek ook geassocieerd met het ontstaan van DSA (9,10). Shapiro et al. hebben in afbouw studies aangetoond dat het monitoren van DSA als marker kon dienen voor het identificeren van patienten die rejecteerden tijdens de afbouw van de afweerremmende medicatie (10). Echter, deelnemers in deze studies waren patienten met een standaard immunologisch risico die T-cel depletierende therapie als inductie gehad hadden. Of het monitoren van DSA in immunologisch laag-risico patienten een toegevoegde waarde heeft in de Nederlandse situatie is niet bekend. Het blijven meten van DSA tot 10 jaar na niertransplantatie kan het inzicht in chronische, B-cel gemedieerde schade vergroten.

In de hoofdstudie worden deelnemers een jaar na niertransplantatie gevaccineerd tegen pneumococcen. De Gezondheidsraad heeft in februari 2018 aanbevolen dat

ouderen gevaccineerd moeten worden tegen pneumococcen. Dit advise houdt een Rijksvaccinatieprogramma in met PPV23 (pneumococ vaccine) voor mensen van 60 jaar en ouder om tot en met de leeftijd van 75 jaar elke 5 jaar te vaccineren. De meerderheid van de deelnemers in de TACmono studie is 60 jaar of ouder. De vaccinatie uitkomsten van de TACmono studie bieden de mogelijkheid om te bestuderen hoe de adviezen van de Gezondheidsraad uitpakken in een groep mensen die afweerremmende medcatie gebruikt. In de hoofdstudie wordt het verschil in vaccinatie respons vergeleken tussen mensen die alleen tacrolimus gebruiken versus hen die daarnaast ook MMF gebruiken. Of en hoe lang de beschermende antistoffen na vaccinatie aantoonbaar blijven is niet goed bekend, al helemaal niet in de aanwezigheid van afweerremmende medicatie. Door de pneumococ antistof titer te meten 3 en 5 jaar na de initiele vaccinatie, kan de persistentie van deze titer bestudeerd worden, als mede de verschillen in deze bij de verschillende medicatie regimes. Door 5 jaar na initiële vaccinatie de pneumococ vaccinatie te herhalen conform het advies van de Gezondheidsraad, kan het booster effect op deze titers bestueerd worden. Een herhaalde titer meting 1 jaar na revaccinatie kan verder de dynamiek in deze vaccinatie respons en de verschillen met afweerremmende medicatie in kaart brengen. Concluderend kan klinische en immunologische monitoring jaren na niertransplantatie een bijdrage levren in het bestuderen van de uitkomsten na niertransplantatie en de invloed van tacrolimus respectievelijk mycophenoalte mofetil.

Referenties

1. Ichimaru N, Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(12):682-92.
2. Morales JM, Marcen R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transpl.* 2012;27:iv39-iv46.
3. Piselli P, Busnach G, Fratino L, Citterio F, Ettorre GM, De Paoli P, et al. De Novo Malignancies After Organ Transplantation: Focus on Viral Infections. *Current Molecular Medicine.* 2013;13(7):1217-27.
4. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients - A systematic review. *Drugs.* 2007;67(8):1167-98.
5. Ak O, Yildirim M, Kucuk HF, Gencer S, Demir T. Infections in Renal Transplant Patients: Risk Factors and Infectious Agents. *Transpl P.* 2013;45(3):944-8.
6. Sanders-Pinheiro H, da Silveira STC, Carminatti M, Braga LSS, Marsicano EO, Magalhaes GL, et al. Excessive Immunosuppression in Kidney Transplant Patients: Prevalence and Outcomes. *Transpl P.* 2012;44(8):2381-3.
7. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int.* 1993;44(1):221-36.
8. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, van Huyen JPD, Higgins S, Viglietti D, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;28(6):1912-23.
9. Hoshino J, Kaneku H, Everly MJ, Greenland S, Terasaki PI. Using

Donor-Specific Antibodies to Monitor the Need for Immunosuppression.

Transplantation. 2012;93(11):1173-8.

10. Shapiro R, Zeevi A, Basu A, Tan HP, Kayler LK, Blisard DM, et al.

Alemtuzumab preconditioning with tacrolimus monotherapy - The impact of serial monitoring for donor-specific antibody. Transplantation. 2008;85(8):1125-32.

11. Gezondheidsraad. Verbindende notitie van Zorginstituut Nederland en Gezondheidsraad bij adviezen over vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken. 956704/1295149/LvR/dva/066-A7. 2018.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513394-42-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het bestuderen van lange termijn uitkomsten in niertransplantatie patiënten met een immunologisch laag risico op afstoting die tacrolimus gebruiken versus tacrolimus met mycophenolate mofetil.

Onderzoeksopzet

Dit is een extensie studie van de *Tacrolimus monotherapy in immunologically low-risk kidney transplant recipients: a pilot randomized-controlled study* (NL 2014-46834.078.14.). Het is een niet-therapeutische interventie studie met bloedafnames op verschillende tijdstippen om alloreactiviteit en vaccinatie responsen te bestuderen, als onderdeel van een descriptieve studie met de klinische uitkomsten van patiënten die de hoofdstudie gecompliceerd hebben (doel extensie studie =76 mensen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. extra buizen bloed tijdens reguliere labafname, te weten 2 buizen a 5 ml serum 4 en 6 jaar na niertransplantatie en 1 buis a 5 ml serum 7 en 10 jaar na niertransplantatie.. 2. Pneumococcal vaccinatie met pneumovax PPV23 6 jaar na niertransplantatie 4. studie bezoek 3 weken na vaccinatie met extra labafname 1 buis a 5 ml serum.

Inschatting van belasting en risico

Het risico van een veneuze bloedafname is klein. De DSA worden bepaald op een moment dat er ook regulier bloed wordt afgenomen voor de patiëntenzorg, echter de titer 3 weken na revaccinatie betreft een extra afname. Er kan een blauwe plek en pijn ontstaan op de punctieplaats.

Vaccinatie kan in de eerste dagen lokale klachten geven: pijn, roodheid en zwelling. Koorts, hoofdpijn en vermoeidheid zijn minder vaak gerapporteerde klachten in de eerste week na vaccinatie. Anafylaxie of het optreden van Guillain-Barre syndroom binnen 6 weken na vaccinatie zijn een contra-indicatie om het PPV23 toegediend te krijgen.

Het toegediende pneumococcen vaccine (PPV23) is identiek aan het vaccin dat deze deelnemers ook 1 jaar na niertransplantatie ontvangen hebben. Door deel te nemen aan deze extensie studie hebben patiënten toegang tot de nationaal en internationaal aanbevolen pneumococcen vaccinatie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

niertransplantatie patiënt die heeft deelgenomen aan de studie: *Tacrolimus

monotherapy in immunologically low-risk kidney transplant recipients: a pilot randomized-controlled study*, NL 2014-46834.078.14.
in staat tot geven van schriftelijke toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

niet in staat tot het geven van schriftelijke toestemming

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-08-2019
Aantal proefpersonen:	76
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	pneumococcal vaccine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2019
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
CTIS	CTIS2024-513394-42-01
EudraCT	EUCTR2019-001854-24-NL
CCMO	NL67751.078.19