

Onderzoek naar nieuw ontstane diabetes mellitus bij een behandeling met immunosuppressiva op basis van Advagraf met of zonder corticosteroïden bij proefpersonen die een niertransplantatie hebben ondergaan - Een multicenter, tweearmig, gerandomiseerd, open-label klinisch onderzoek.

Gepubliceerd: 03-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het vergelijken van Arm 1 met Arm 2 met betrekking tot het ontstaan van Diabetes Mellitus na transplantatie bepaald volgens de ADA criteria (Amerikaanse Vereniging voor Diabetes) tot aan 24 weken na...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38176

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADVANCE

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

het overzetten van een gezonde nier in een ander lichaam met niet goed functionerende nieren., Niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma B.V.

Overige ondersteuning: Astellas Pharma Europe Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Advagraf met of zonder corticosteroïden, Niertransplantatie, Nieuw ontstane diabetes mellitus, Veiligheid en werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire variabele:

Diagnose van diabetes mellitus na transplantatie bepaald volgens de ADA criteria (Amerikaanse Vereniging voor Diabetes) tot aan 24 weken na niertransplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

* Efficacy failure rate (mate van falen van de werkzaamheid) waarbij gebruik wordt gemaakt van een samengesteld eindpunt bestaande uit het volgende:

a)Verlies van het orgaan (gedefinieerd als her transplantatie, nefrectomie, dood of voortdurende dialyse bij het einde van de studie of ten tijde van beëindiging van studie door proefpersoon tenzij vervangen door follow-up informatie)

b)Acute afstoting bevestigd door biopsie (BCAR)

c)Functiestoornis van orgaan (gedefinieerd als glomerular filtratie ratio (GFR)

<30 mL/min/1.73m² vastgesteld door MDRD formule bij 24 weken na transplantatie).

- * Positieve Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) bij 8 weken (moet tenminste 4 weken na behandeling met steroïden zijn bijv. voor behandeling van afstoting)

- * Herhaal OGTT bij 24 weken

- * Bepaling van de rol van biomarkers van de ontvanger bij de mate van werkzaamheid.

- * Nierfunctie:

- Nierfunctie bepaald door berekende GFR met MDRD4 formule bij week 24 na transplantatie

- Nierfunctie bepaald door berekende kreatinine klaring met Cockcroft en Gault formule bij week 24 na transplantatie

- Nierfunctie bepaald door berekende kreatinine klaring met CKD-EPI formule bij week 24 na transplantatie

- * Acute afstoting door symptomen:

- Incidentie en tijd tot eerste voorval van acute afstoting

- Incidentie en tijd tot eerste voorval van corticosteroïden-resistente acute afstoting

- Algehele frequentie van acute afstoting episodes

- * Acute afstoting bevestigd door biopsie:

- Incidentie en tijd tot eerste voorval van acute afstoting bevestigd door biopsie

- Incidentie en tijd tot eerste voorval van corticosteroïden-resistente acute afstoting door biopsie

- Algehele frequentie van acute afstoting episodes bevestigd door biopsie
- Mate van ernst van acute afstoting episodes bevestigd door biopsie
- * Overleving van proefpersoon en orgaan
- * Verandering van baseline HbA1C levels bij week 12 en week 24

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onderdrukking van het afweersysteem (immuunsysteem) door middel van het gebruik van voorgeschreven medicatie is levenslang nodig om afstoting van een nieuwe nier na transplantatie te voorkomen. Tacrolimus met verlengde afgifte (ook bekend als Advagraf®) is binnen - en buiten Europa goedgekeurd om afstoting van de getransplanteerde nier te voorkomen en/of voor noodtherapie na afstoting bij lever- en niertransplantatie. Advagraf®, eenmaal daags calcineurine remmer (CNI), wordt gebruikt om het afweersysteem te onderdrukken en zo te voorkomen dat de nieuwe nier na de transplantatie door het lichaam wordt afgestoten. Door de ontwikkelingen in immunosuppressieve behandelingen zijn de resultaten van niertransplantatie sterk verbeterd; de gemiddelde overleving van getransplanteerde organen is sterk verlengd en ook de patiënt overleving is toegenomen. Echter, elke behandeling heeft bijwerkingen. Eén van de bijwerkingen van CNIs is Diabetes Mellitus.

Corticosteroïden geven bij langdurig gebruik verschillende typen infecties en metabole complicaties als osteoporosis, Diabetes Mellitus, hypertensie en hyperlipidemie.

Bij gelijktijdig gebruik van hoge doseringen CNIs en steroïden stijgt het risico op het ontwikkelen van stoornissen in het glucose metabolisme. De huidige dosering van tacrolimus is lager dan in het verleden werd gebruikt bij niertransplantatie patiënten. Ook worden in de huidige behandelingcombinaties met tacrolimus de steroïden verminderd en vermeden. Dit heeft een positief effect laten zien op de bloeddruk, lipide profielen en glucose tolerantie.

Op dit moment wordt door veel artsen de combinatiebehandeling van tacrolimus/MMF (ook bekend als CellCept®) gezien als de beste therapie bij niertransplantaties en als erg effectief in het tegengaan van acute afstotingsreacties.

Het gebruik van een monoklonaal antilichaam (ook bekend als Simulect®) wordt ook vaak toegepast in combinatie met tacrolimus/MMF en is een veilige en effectieve manier voor vroege steroïden-vrije onderhoudstherapie.

In deze studie worden 2 armen met een Advagraf-gebaseerde therapie vergeleken met betrekking tot het ontstaan van Diabetes Mellitus na transplantatie waarbij de steroïden blootstelling wordt verminderd tijdens de postoperatieve periode. In arm 1 worden 10 dagen steroïden gegeven en in arm 2 worden de steroïden volledig weggelaten (met uitzondering van een optionele bolus gegeven tijdens de operatie).

Om het risico van een verlaagde onderdrukking van het afweersysteem te minimaliseren zal Basiliximab worden gegeven als inductietherapie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het vergelijken van Arm 1 met Arm 2 met betrekking tot het ontstaan van Diabetes Mellitus na transplantatie bepaald volgens de ADA criteria (Amerikaanse Vereniging voor Diabetes) tot aan 24 weken na niertransplantatie.

Het secundaire doel is het vergelijken van de veiligheid en werkzaamheid profielen van de twee behandelingen met elkaar.

Onderzoeksopzet

Een multicenter, tweearmig, gerandomiseerd, open-label uitgevoerd onderzoek. Fase IV.

De volgende behandelarmen zullen met elkaar worden vergeleken:

Arm 1: Advagraf + Basiliximab + MMF + steroïden (stopgezet na 10 dagen)

Arm 2: Advagraf + Basiliximab + MMF + steroïden (alleen optionele bolus tijdens de operatie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden gedurende een periode van 24 weken in het onderzoek opgenomen. Tijdens deze periode zijn er 8 bezoeken gepland. Het onderzoek is als volgt ingedeeld: - Baseline visite (Visite 1, 96 uur voor transplantatie) - Behandelperiode (Visite 2 t/m 7) - Einde van de studie visite (Visite 8) - Extra follow-up bezoek (indien bij de proefpersoon een acute rejectie of een verhoogde glucosespiegel aan het einde van de studie aanwezig is)

Inschatting van belasting en risico

Tijdens het onderzoek worden de proefpersonen aan de volgende handelingen onderworpen:

Tijdens de baseline visite (visite 1), 96 uur voorafgaand aan de transplantatie:

- * De proefpersoon zal in één van de twee behandelarmen gerandomiseerd worden.
- * Medische voorgeschiedenis proefpersoon en donor inclusief medicatiegebruik wordt nagevraagd, bepaling van virale status, ABO bloedgroep, PRA graad en HLA type.
- * Zwangerschapstest (bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd).
- * Meting van de vitale functies, lengte en gewicht, taille-en heupomtrek.
- * Bloedafname voor een routinematige veiligheidsanalyse en ter controle van de nier - en leverfunctie.
- * Bloedafname voor bepaling van donor specifieke antilichamen (zie sectie J).
- * Uitgifte van studie medicatie.
- * Afname vragenlijst over kwaliteit van leven.

Tijdens de behandelperiode (Visite 2 t/m Visite 7):

- * Meting van de vitale functies en gewicht.
- * Bloedafname voor een routinematige veiligheidsanalyse en ter controle van de nier - en leverfunctie.
- * Uitgifte en inname van studie medicatie.
- * In geval van afstoting wordt een biopsie uitgevoerd.

Tijdens de behandelperiode worden er nog extra bepalingen gedaan:

- * Bepaling glucose gevoeligheid met behulp van de Orale Glucose Tolerantie Test (visite 6) (zie sectie E6).
- * Urine afname voor biomarker analyses (Visite 4 & 5) (zie sectie J).
- * Afname vragenlijst over kwaliteit van leven (visite 4 t/m 7).

Einde van de studie visite (Visite 8):

- * Zwangerschapstest (bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd).
- * Meting van de vitale functies en gewicht.
- * Bloedafname voor een routinematige veiligheidsanalyse en ter controle van de nier - en leverfunctie.
- * Bloedafname voor bepaling van donor specifieke antilichamen (zie sectie J).
- * Urineafname voor biomarker analyse (zie sectie J).
- * Bepaling glucose gevoeligheid met behulp van de Orale Glucose Tolerantie Test (zie sectie E6).
- * Inname van studie medicatie.
- * Afname vragenlijst over kwaliteit van leven.
- * In geval van afstoting wordt een biopsie uitgevoerd.

Onderdrukking van het afweersysteem kan het risico van infectie met bacteriën, schimmels of virussen verhogen én op de lange termijn de kans op het krijgen van kanker. De mogelijke risico's van deelname zijn tevens de eventuele bijwerkingen van de verschillende medicijnen. Alle studie medicijnen zijn geregistreerd voor het gebruik bij de indicatie niertransplantatie. Graag verwijzen wij dan ook voor de complete bijwerkingen/risico profielen naar de bijgevoegde SPC teksten.

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma B.V.

Elisabethhof 19
2350 AC Leiderdorp
NL

Wetenschappelijk

Astellas Pharma B.V.

Elisabethhof 19
2350 AC Leiderdorp
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)

Proefpersonen die voldoen aan de volgende criteria zijn geschikt om aan de studie deel te nemen:

1. 18 jaar of ouder
2. Proefpersonen met eindstadium nierfalen, die geschikt zijn voor een primaire niertransplantatie of een re-transplantatie (behalve als het transplantaat binnen 1 jaar na transplantatie is afgestoten).
3. Proefpersonen die een niertransplantaat ontvangen van een niet-HLA identieke levende -

of overleden donor. De donor dient hierbij een verenigbare ABO bloedgroep te hebben.

4. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd dienen bij aanvang van de studie een serum of urine zwangerschapstest hebben gedaan, met een negatief resultaat en moeten bereid zijn om zeer effectieve anticonceptiva te gebruiken gedurende het onderzoek. Zeer effectieve anticonceptiva zijn anticonceptiva waarbij de kans op mislukken minder is dan 1% per jaar (CPMP/ICH/286/95 gewijzigd) wanneer ze consequent en correct gebruikt worden zoals implantaten, de prikpil, gecombineerde orale anticonceptiva, sommige anticonceptiva die in de baarmoeder aangebracht worden, seksuele onthouding of een gesteriliseerde partner. 5. Proefpersoon is in staat om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen. Proefpersoon dient volledig geïnformeerd te zijn en dient schriftelijke toestemming te hebben gegeven (schriftelijke toestemming is verkregen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die voldoen aan de volgende criteria zijn uitgesloten van deelname

1. Proefpersonen die een ander orgaan dan een nier ontvangen of hebben ontvangen.
2. Koude ischemie tijd van de donor nier langer dan 30 uur.
3. PRA graad hoger dan 20% (hoogste waarde gemeten binnen 6 maanden voor transplantatie).
4. Verlies van voorgaande nier transplantaat binnen één jaar vanwege immunologische redenen.
5. Proefpersonen die een niertransplantaat hebben ontvangen van een non-heartbeating donor met uitzondering van Maastricht categorie 3 (stopzetten van therapie wachtend op hartstilstand).
6. Proefpersonen bekend met een significante lever aandoening: verhoogd SGPT/ALAT en/of SGOT/ASAT en/of een totale bilirubine waarde hoger dan 2 keer de bovenste waarde van het ziekenhuis of een transplantaat ontvangen van een hepatitis C of B positieve donor.
7. Diagnose van Diabetes Mellitus voorafgaand aan transplantatie (behandeld met voorgeschreven medicatie of een gecontroleerd dieet) of bij bewijs van een voorgaande positieve OGTT in de medische voorgeschiedenis van de patiënt of voorgaande diagnose van zwangerschapsdiabetes of HbA1c $\geq 6.5\%$ voor baseline.
8. Proefpersonen die initiële sequentiële of parallelle therapie met immunosuppressieve antilichamen nodig hebben.
9. Proefpersonen die voortdurend behandeld worden met een systemisch toegediend immunosuppressief medicijn voorafgaand aan de transplantatie (bijv. voor Lupus ziekte, FSGN etc.) anders dan minimale waarden van immunosuppressie gevolgd door mislukken van voorgaande transplantatie zonder nefrectomie).
10. Indien de arts een lange-termijn steroïde behandeling nodig vindt voor de preventie van teruggekeerde auto-immuun gemedieerde nierziekte of als de proefpersoon tijdens de studie een aanhoudende dosering corticosteroïden voor een andere conditie nodig heeft.
11. Significante, ongecontroleerde concomitante infecties en/of ernstige diarree, overgeven, actieve maag-darm kanaal malabsorptie of een actieve maagzweer.
12. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
13. Proefpersoon of donor die HIV positief is.

14. Proefpersonen die allergisch zijn of een intolerantie hebben voor tacrolimus, macrolide antibiotica, corticosteroïden, Basiliximab, mycofenolaat mofetil of één van de product bestanddelen.
15. Bewijs van maligniteit gedurende de laatste 5 jaar anders dan basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom.
16. Proefpersonen die op dit moment deelnemen aan een ander onderzoek en/of een onderzoeksgeneesmiddel binnen 28 dagen voorafgaand aan de aanvang van de studie hebben gebruikt.
17. Elke vorm van alcohol- of drugsmisbruik, psychiatrische stoornis of afwijking waarbij, volgens de onderzoeker, de communicatie met de onderzoeker bemoeilijkt wordt.
18. De proefpersoon zal zich waarschijnlijk niet houden aan het visite schema volgens het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-04-2011
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Advagraf®
Generieke naam:	Tacrolimus verlengde afgifte
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CellCept®
Generieke naam:	Mycofenolaat Mofetil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Simulect®
Generieke naam:	Basiliximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2010-019638-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01304836
CCMO	NL34700.068.10