

ADOLESCENCE-NT Snellere achteruitgang van nierfunctie na niertransplantatie in de adolescentie: effect van het endocriene systeem op immunologische en farmacokinetische factoren

Gepubliceerd: 15-03-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het beantwoorden van de vraag of er een associatie is tussen hormonale status in de adolescentiefase enerzijds, en immunologische reactiviteit en farmacokinetiek anderzijds, en of deze associaties de snellere achteruitgang van de nierfunctie en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43848

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADOLESCENCE-NT

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

nefropathie, nierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Stichting Sporten voor Sophia

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adolescentie, farmacokinetische factoren, niertransplantatie, T-lymfocyten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen zijn: de relaties tussen de endocriene en immunologische status, gemeten dmv:

1 T-cel flow cytometrie

2 Cytokinen productie capaciteit in Tnaïeve, Tmem en Treg subsets

a Analyse van de cytokine productie capaciteit van CD4 and CD8

naïve, memory T cel subsets

b Bestudering het aantal en de oorsprong van de

CD4+CD25+CD127-FoxP3+ T cellen

c STAT5 activatie door GH en IL-2

3 Real-time PCR gebaseerde kwantificering van TREC niveaus

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen zijn de relaties tussen de endocrienestatus en farmacokinetische parameters, tw:

1. dalspiegels van CNI en MMF bij elke poliklinisch bezoek en berekening van de variabiliteit van de dalspiegels

2. ratio dalspiegel/relatieve dagelijks dosis van CNI en MMF

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Van de patiënten die op de kinderleeftijd een niertransplantatie ondergaan, is de transplantaatoverleving aan het einde van de adolescentie en op jongvolwassen leeftijd (17-24 jaar) slechter dan bij jongere kinderen en oudere jongvolwassenen (24-30 jaar). Dit is onafhankelijk van de leeftijd waarop de transplantatie plaatsvindt. Daarnaast is uit gegevens van transplantaties bij kinderen verricht tussen 1990 en 2000 binnen het Euritransplantgebied (niet gepubliceerd, Fig. 1) gebleken dat de transplantaatoverleving 10 jaar na transplantatie slechter is bij patiënten die op 14-16 jarige leeftijd zijn getransplanteerd dan patiënten van 12-14 jaar en patiënten die voor hun twaalfde levensjaar een nieuwe nier hebben gekregen. Evaluatie van meer recente transplantaties binnen de Collaborative Transplant Study heeft dit opnieuw bevestigd (<http://ctstransplant.org>).

In de eerste maanden na transplantatie worden in de leeftijdscategorie 12-16 jaar meer acute rejections gezien dan bij de jongere ontvangers. Daarnaast is het percentage patiënten met complete remissie na een episode van acute rejections bij adolescenten minder dan bij jongere leeftijdsgroepen. De transplantaatoverleving in de eerste fase na transplantatie is niet verschillend per leeftijdscategorie; het verschil ontstaat pas in de loop van jaren. Toch hebben acute rejections in de vroege fase na transplantatie hun weerslag op de overleving van de transplantaatnier op de lange termijn, zodat er zeker een relatie kan bestaan tussen de twee verschijnselen.

De psychologische veranderingen in de adolescentiefase, met drang naar vrijheid en zelfstandigheid, kunnen zeker leiden tot verminderde therapietrouw, wat zonder twijfel een rol zal spelen in de matige transplantaatoverleving. Een review met betrekking tot compliantie toonde een gemiddelde prevalentie van non-compliance bij adolescenten van 43%, een significant hogere waarde dan bij jongere patiënten en bij een gemengde kindpopulatie inclusief adolescenten (22%). Driëntwintig procent van alle late acute rejections bij niertransplantaties op kinderleeftijd en 14,4% van alle graft loss zijn geassocieerd met non-compliance. Het is echter belangrijk om te realiseren dat non-compliance moeilijk te kwantificeren is aangezien er momenteel geen betrouwbare en geaccepteerde methoden voor bestaan. Het proberen vast te stellen van het medicijngebruik door het tellen van de pillen door de onderzoeker of het aantal herhaalrecepten bij de apotheek worden vaak gebruikt bij klinische trials met betrekking tot medicatie. MEMS (Medication Event Monitoring System) een andere methode die vaak gebruikt wordt, ondanks vrij

hoge kosten, werkt met behulp van een elektronisch apparaatje dat vastzit aan het pillenpotje en meet het aantal keren en tijdstip dat het potje geopend wordt. Alle genoemde methodes hebben gemeenschappelijk dat ze niet de daadwerkelijke inname van medicatie meten.

Ondanks tekortkomingen van subjectieve vaststelling van medicijninname is zelfreportage de meest gebruikte en waarschijnlijk meest kosteneffectieve methode om compliance in de klinische setting te meten. In een vertrouwelijk interview is zelfreportage de beste meetmethode voor zowel gemiste dosissen als onregelmatige timing van inname. Om voor de hand liggende redenen is het helaas zo dat patiënten terughoudend kunnen zijn in het toegeven van non-compliance aan hun behandeld arts. Het opbiechten aan een onafhankelijke onderzoeker is dan ook nauwkeuriger dan het opbiechten aan de behandeld arts. Tot slot kan het vaststellen van de dalspiegel kan behulpzaam zijn wanneer de dalspiegel van de patient onverklaarbaar laag, hoog of variabel is.

Het is echter niet te verwachten dat de hogere incidentie van acute rejections in de eerste maanden na transplantatie, al op het conto van deze verminderde therapietrouw geschreven kan worden. Van een slechtere therapietrouw wordt het effect juist op langere termijn verwacht. Niet eerder is gerapporteerd of de verhoogde incidentie van acute rejections en de snellere achteruitgang van de transplantaatfunctie in deze leeftijdsfase door andere factoren verklaard kunnen worden. De hormonale status die enorme veranderingen ondergaat in de adolescentiefase zou van invloed kunnen zijn op de immunologische reactiviteit of de farmacokinetiek van immuunsuppressiva. Vele andere ziektes laten activatie van het immuunsysteem in deze periode zien: autoimmuunziektes zoals SLE en M Wegener beginnen vaak heftig in deze periode, het minimal changes nefrotisch syndroom vlamt vaak nog op in deze leeftijdsfase voordat het uitdooft in de volwassenheid. Uitgangspunt van deze studie is dan ook dat de hypothese dat de slechtere transplantaatoverleving bij kinderen in de adolescentiefase veroorzaakt wordt door een verandering in immunologische reactiviteit.

Ontwikkeling immunologisch systeem

In de acceptatie en afstoting van een getransplanteerde nier spelen T-cellen een belangrijke rol. Deze rijpen in de thymus, een orgaan dat groeit tot in de puberteit en daarna geleidelijk involueert waarbij epitheel wordt vervangen door vetweefsel. T-cellen komen als naieve T-cellen die nog niet met alloantigenen in contact gekomen zijn, uit de thymus. In de circulatie prolifereren ze langzaam in afwezigheid van antigene prikkels, de zgn homostatische proliferatie, bij antigene stimuli kan er een proliferatiestorm optreden.

Referentiewaarden van de belangrijkste lymfocytensubpopulaties die in het bloed circuleren (CD3/CD4/CD8 positieve T-cellen, B-cellen, en NK cellen) tonen nog slechts geringe veranderingen na het 10e levensjaar. Ook de circulerende immuunglobulines A, G en M laten weinig variatie meer zien. Toch zijn er aanwijzingen dat ook in deze levensfase nog een belangrijke ontwikkeling in het

lymfocytair systeem plaats vindt, met name ook binnen het T-celcompartiment, waar een afname van naieve T-cellen wordt gezien ten gunste van een toename van de populatie memory-T-cellen.

De verhouding naieve T-cellen tot memory T-cellen is in te schatten door het meten van de concentratie T-cellen die TREC bevatten. TRECS, T-cel receptor excisie-cirkels, zijn DNA moleculen die ontstaan als bijproduct tijdens recombinitie van de TCR genen, en kunnen niet meer repliceren tijdens celdeling. Het gevolg is dat bij een celdeling de TREC in een van de twee dochtercellen terecht komt. Naarmate een individu ouder wordt neemt het TREC niveau af, zowel door minder aanmaak van T-cellen, als door de vele celdelingen die T-cellen in het immuunsysteem ondergaan gedurende het leven van een individu. Er bestaat een zeer fraaie correlatie tussen leeftijd en TREC levels bij volwassenen die in de forensische geneeskunde toegepast wordt.[4] Onder bepaalde omstandigheden (ziekten, persisterende virale infecties) zal het immuunsysteem (sneller) verouderen. Op basis van de TREC niveaus kan dan een inschatting van de immunologische leeftijd van een individu worden gemaakt, welke kan worden afgezet tegen de chronologische leeftijd. In de puberteit zou het TRECNiveau wel eens uitzonderlijk hoog kunnen zijn, o.a. door het effect van groeihormoon op de thymus (zie verder). Dit grotere aantal naieve T-cellen zou kunnen resulteren in een sterkere immunologische reactiviteit op een transplantaatnier.

In de huidige studie richten we ons, naast de meting van het TRECNiveau, op de verdeling en activiteit van de verschillende T-celsubsets in de circulatie. Activiteit zal vooral onderzocht worden in de memory T cellen, in het bijzonder de CD4 T effector memory cellen (Tem) en central memory T cellen (Tcm), en regulatoire T-cellen (Tregs). Als Tems eenmaal in contact geweest zijn met een bepaald antigeen, zullen ze bij hernieuwd contact overgaan tot proliferatie en cytokinenproductie. Hiermee activeren zij de immuunreactie. Daarnaast wordt de rol van regulatoire T-cellen bestudeerd. Regulatoire T-cellen (Tregs), CD4+CD25+CD127-FoxP3+, spelen een belangrijke rol in het handhaven van het evenwicht in de immuunreactie. Deze cellen zijn in staat om ongewenste afweerreacties onder controle te houden, o.a. in autoimmunprocessen, en bij afstoting van een getransplanteerd orgaan. Het is de vraag hoe de verhouding van memory en regulatoire T-cellen in de verschillende stadia van ontwikkeling van een kind is. Mogelijk zijn juist in de adolescentiefase, onder invloed van de hormonale veranderingen, de Tem en de Tcm geactiveerd en verkeren de Treg nog in een rustfase wat kan resulteren in een onstuimiger immuunreactie tegen de getransplanteerde nier. Onze hypothese is dat dit de actiefste periode is, aktiever dan in de pre-adolescentie en de jong volwassen leeftijdsfase.

Hormonale veranderingen in kinderen met chronische nierziekte (CKD) en na niertransplantatie.

Zoals bekend is de adolescentiefase gekenmerkt door grote hormonale veranderingen, zowel wat betreft de hypothalamus-gonadale als als die van groeihormoon.

De puberteit van kinderen met (CKD) is ca 2 jaar vertraagd. De eindlengte wordt bij jongens op een mediane leeftijd van ca 20 jaar bereikt en bij meisjes van 18 jaar, vergeleken met resp. gemiddeld 18 en 16 jaar bij gezonde kinderen. De groeispuurt is korter en minder uitgesproken, zodat de eindlengte duidelijk minder is dan bij gezonde jongeren. In 35-60% van de kinderen is deze minder dan 2 standaarddeviaties onder het gemiddelde. De achterblijvende puberteitsontwikkeling weerspiegelt zich in vertraagde skeletrijping, welke na transplantatie extra vertraagd wordt bij gebruik van corticosteroiden. Daardoor blijven de meeste kinderen na een geslaagde niertransplantatie langer doorgroeien. De hypothalamus-gonadale as is onderdrukt met name in de fase vóór transplantatie, en in de subnormale range in de getransplanteerde adolescent, vooral in de eerste maanden na de transplantatie. Dit leidt tot de vertraagde seksuele rijping in kinderen met CKD. De gemiddelde leeftijd waarop meisjes hun menarche doormaken is vooral afhankelijk van de leeftijd waarop transplantatie plaatsvindt tijdens de pubertaire ontwikkeling, maar is later in vergelijking met de 13,3 jaar bij gezonde meisjes. Tijdens de puberteitsgroeispuurt worden ook bij kinderen na transplantatie hoge tot zeer hoge groeihormoon (GH) spiegels gevonden, vergelijkbaar met de spiegels in gezonde kinderen tijdens de puberteit.

Relatie endocrinologie - immunologie in de adolescentie

Als de geslachtshormonale ontwikkeling de oorzaak zou zijn van het verschil in transplantaatoverleving, is te verwachten dat er een verschil zou ontstaan tussen jongens en meisjes in de puberteit dat daarna zou blijven bestaan. Wanneer de 7 jaars transplantaatoverleving gegroepeerd wordt naar leeftijd en geslacht is bij de leeftijdscategorie van 12-14 jaar de 7 jaars transplantaatoverleving al achteruit gegaan bij meisjes, die eerder in de puberteit gaan dan jongens. Bij jongens treedt deze daling pas op in de categorie 14-16 jarigen. In die categorie is er geen verschil meer tussen jongens en meisjes. Ook bij volwassenen wordt er geen verschil in transplantaatoverleving gezien tussen mannen en vrouwen, zodat aan te nemen is dat geslachtshormonen geen belangrijke rol spelen bij het puberteitseffect.

Er zijn echter duidelijke aanwijzingen dat de groeihormoonas ingrijpt op het immuunsysteem, en met name de thymus. GH werkt via de GH receptor, die behoort tot de cytokine receptor familie. Het is theoretisch mogelijk dat de hoge GH spiegels tijdens en na de maximale groeispuurt invloed hebben op andere cytokine receptoren en daardoor storend werken. Voor zover ons bekend is dit nog nooit eerder onderzocht bij zowel gezonde adolescenten als bij adolescenten met een niertransplantatie. Mogelijk beïnvloeden de tijdens de puberteit aanzienlijke spiegels van GH en groeifactoren als IGF-1 en de bindende eiwitten de acceptatie van de transplantaatnier in de puberteit.

De relatie tussen groeihormoon, IGF-1 en het immuunsysteem zijn uitgebreid beschreven in een aantal overzichtsartikelen. Groeihormoon wordt geproduceerd in de hypofyse. De belangrijkste rol van GH is natuurlijk bevordering van de groei, wat gebeurt via stimulatie van de productie van IGF-1 in de lever, dat

door de werking op de groeischijven zorgt voor de toename van de lichaamslengte. Daarnaast zijn GH en IGF-1 echter ook betrokken bij het immuunsysteem. Ook daar werkt het via GH receptoren, die op vele celtypen aanwezig zijn, onder meer op lymfocyten in de thymus en thymusepitheel. Splitsing van de receptor leidt tot signaaltransductie via JAK2 en vervolgens een aantal leden van de STAT familie, nl 1, 3, 5a en 5b. Geactiveerd STAT5 kan een groot deel van het immuunsuppressieve effect van corticosteroiden op lymfocyten wegnemen. JAK2 wordt ook gestimuleerd door cytokines zoals interleukine (IL)-3, -5, -6, -12, -13, prolactine, erythropoetine en interferon - γ . Als het extracellulaire domein van de GH receptor afgesplitst wordt, kan het in het bloed circuleren als IGF bindend eiwit (IGF-BP 1 t/m 6), dat concurreert met de receptoren. Bij mensen en proefdieren met groeihormoondeficiëntie leidt behandeling met groeihormoon tot groei van de thymus en de celpopulaties daarin. Ook na beschadiging van de thymus door bestraling of behandeling met cytostatica stimuleert GH de repopulatie van de thymus. Het totale aantal lymfocyten neemt toe, maar de verhouding van CD4+ en CD8+ cellen verandert niet. Ook het aantal circulerende T-cellen die net de thymus verlaten hebben, gemeten aan het TREC niveau, neemt toe. Deze overwegingen ondersteunen onze hypothese dat een sterke activiteit van GH zoals in de adolescentiefase de kans op acute en chronische afstoting van een transplantaat door algemene activatie van het T-celsysteem kan vergroten, hoewel een specifiek effect niet herkend is.

Daarnaast echter heeft in vitro onderzoek aangetoond dat gezuiverde T-cellen onder invloed van IGF-1 de Th2 cytokines IL10 en IL4 produceerden, niet de inflammatoire cytokines IL-2, IL-5, IL-6, interferon - γ en IL-1 β , IL-8, tumor necrosis factor alpha. Dit zou in tegenstelling tot onze hypothese juist wijzen op een anti-inflammatoire rol van IGF-1.

De subsets van T-cellen ontwikkelen zich en ondergaan nog grote veranderingen gedurende de kinderleeftijd. Referentiewaarden zijn vastgesteld voor kinderen van 0-18 jaar, maar zijn nog nooit vergeleken met de hormonale status. Sommige parameters zijn zeer variabel tijdens de adolescentie (Langerak, pers. comm.) Een studie bij gezonde jongeren kan antwoord geven op de vraag of er een relatie is tussen het immuunsysteem, mn de T-cellen, en de hormoonstatus van hormonen als GH en geslachtshormonen, onafhankelijk van factoren die samenhangen met nierziekten die van invloed kunnen zijn op deze relatie.

Ook klinisch onderzoek mbt behandeling van kinderen na niertransplantatie met groeihormoon vanwege hun kleine lichaamslengte heeft in multicenter onderzoek niet evident geleid tot verhoging van de incidentie van acute rejections. Voorwaarde daarvoor was echter dat het immuunsysteem voldoende onderdrukt was met dagelijkse giften prednisolon, en niet om de dag, en er zich geen afstotingsepisode in het jaar voor start van de behandeling had voorgedaan. Behandeling met groeihormoon wordt bovendien zelden voor een jaar na transplantatie gestart.

Van lymfocytensubsets zijn alleen B-cellen en CD25+ T-cellen lager in de periode van behandeling in vergelijking tot de periode ervoor. Een MLC van

pediatrische ontvangers en hun levende nierdonoren toonden hyporeponsiviteit na transplantatie; toevoeging van GH aan het medium liet in een MLC van gezonde volwassenen een sterke stimulatie van de proliferatieve en cytotoxische respons en de productie van interferon- γ zien, terwijl dit effect slechts bij 3 van de 20 pediatrische ontvangers gezien werd.

Samenvattend zijn er argumenten voor en tegen een immuun-activerend effect van groeihormoon, uit in vitro en in vivo onderzoek. De huidige studie gaat na of er bij kinderen en jong volwassenen een relatie is tussen hormonale ontwikkeling, met name van de groeihormoonas, op de immunologische activiteit.

Farmacokinetiek en -genetica

De concentratie-tijdcurves van de immunosuppressiva die in het Erasmus MC Sophia jaarlijks gemaakt worden bij alle getransplanteerde kinderen, tonen wat betreft cyclosporine en MMF op het eerste gezicht geen verschillen met de leeftijd. Bij tacrolimus is te zien dat de oudste kinderen (15 t/m 18 jaar) een hogere dalspiegel hebben en een hogere curve bij een zelfde relatieve startdosering, hoewel gestreefd wordt naar dezelfde dalspiegel (4-8 mcg/l).

Ondanks vergelijkbare of zelfs hogere bloedconcentraties, zou de farmacokinetiek verschillend kunnen zijn, bijv door het effect van het middel op en in de cellen.

De meeste studies naar het leeftijdseffect op farmacokinetiek en -dynamiek beschrijven een bijzondere positie van alleen de zeer jonge kinderen, terwijl de adolescenten geen bijzonderheden vertonen in metabolisme of biologische beschikbaarheid. In één studie, met kinderen behandeld met TCL en MMF, zonder steroïden, wordt beschreven dat kinderen ouder dan 12 jaar een lagere tacrolimusbehoefte dan kinderen in de leeftijdscategorieën jonger dan 5 en 5-12 jaar hebben. Dit wordt bevestigd door onze eigen resultaten. Als verklaring van dit leeftijdseffect worden verscheidene factoren aangedragen, zoals verschil in verdeelvolumen, in relatieve levergrootte en daarmee omzettingssnelheid, en in glomerulaire filtratiesnelheid.

Wat de afzonderlijke enzymen betrokken bij opname en metabolisering van de immunosuppressiva betreft: CYP 3A4 bereikt volwassen waarden rond het eind van het 1e levensjaar, de glucuroniderings enzymen UGT1A9 en UGT2B4 kort na het 2e levensjaar. Over ABCB1, negatief betrokken bij de absorptie van calcineurine remmers in de darm, zijn tegenstrijdige berichten: deze zouden laag kunnen blijven tot het 10e jaar en vervolgens toenemen tot het 55e levensjaar, maar in een andere studie juist maximaal zouden zijn bij de geboorte, en daarna afnemen tot een stabiel niveau op de leeftijd van 0,5 tot 2 jaar. Door polymorfismen van ABCB1 (ABCB1 c.2677GG genotype, c.2677GT genotype c.2677TT genotype en ABCB1 c.1236C>T genotype) is een leeftijd gerelateerd effect op de biologische beschikbaarheid van cyclosporine beschreven, met het grootste effect in de adolescentiefase. Daarnaast zijn het CYP3a4 intron 6 C>T polymorfisme en CYP 3a5*3 geassocieerd met een veranderd tacrolimus en cyclosporine A metabolisme. In de literatuur zijn er geen duidelijke effecten beschreven van

geslachtshormoon of groeihormoon op de beschikbaarheid of metabolisme van calcineurineremmers of MMF. Onze eigen gegevens tonen een gering verschil in dalspiegel ten opzichte van relatieve dosis van tacrolimus tussen pubers en jongere kinderen, en jongens en meisjes in de puberteit. De aantallen patiënten zijn echter te klein om conclusies te trekken.

Concluderend kunnen we stellen dat er in de literatuur en uit data verzameld uit onze eigen klinische ervaringen indicaties zijn dat de verandering in hormonale status in adolescenten effect hebben op de immunologische reactiviteit en farmacokinetica. Echter, de data wijzen niet eenduidig in één richting en geven geen informatie over de grootte van dit effect. Hierom is een studie gerechtvaardigd die de relatie tussen hormonale, immunologische en farmacokinetische parameters, in een groep van adolescenten of omliggende leeftijdscategorieën met een niertransplantatie, evalueert en vergelijkt met een gezonde controle groep.

Doel van het onderzoek

Het beantwoorden van de vraag of er een associatie is tussen hormonale status in de adolescentiefase enerzijds, en immunologische reactiviteit en farmacokinetiek anderzijds, en of deze associaties de snellere achteruitgang van de nierfunctie en verlies van de transplantaatnier kunnen verklaren.

Onderzoeksopzet

prospectief cross-sectioneel (single center) en longitudinaal observationeel (multicenter) onderzoek

Inschatting van belasting en risico

De belasting van dit onderzoek is zeer laag. Voor de patientenpopulatie bestaat dit uit:

1. maximaal 3 venapuncties. Deze worden gecombineerd met de reguliere controles.
2. maximaal 3 rontgenfoto's van de hand, waarvoor geldt dat er 2 doorgaans binnen de reguliere controles gemaakt worden en er dus minstens 1 foto extra gemaakt wordt.

Voor de controlegroep geldt dat zij bij deelname aan dit onderzoek een venapunctie en rontgenfoto van de hand moeten ondergaan die zij anders niet hadden ondergaan.

De tijd die patiënten kwijt zijn is gering.

De risico's van deelname aan het onderzoek zijn verwaarloosbaar klein. Risico's van een venapunctie zijn: hematoom, pijn, nabloeden, bij

immuungecompromiteerden bestaat er een zeer klein risico op infectie.
Risico van rontgenfoto hand heeft met name te maken met de stralenbelasting.
Deze is echter zeer klein.

De belasting en risico's van het onderzoek zijn daarom zeer laag.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

geplande niertransplantatie, of status na niertransplantatie
leeftijd 8 - 30 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen informed consent
behandeling met rituximab of chemotherapie
pubertas precox

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-04-2012
Aantal proefpersonen:	190
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2012

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-10-2016
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
CCMO	NL38406.078.11