

Sequentiële Therapie met Tacrolimus en Rituximab in Primaire Membraneuze Nefropathie

Gepubliceerd: 24-06-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Te evalueren of sequentiële therapie met tacrolimus gedurende 9 maanden ((6 maanden volledige dosis, gevolgd door afbouwschema gedurende 3 maanden) gevolgd door een dosis rituximab, leidt tot een toename van het percentage patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44594

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STARMEN

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

membraneuze glomerulonefritis, nefrotisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sociedad Española de Nefrologia (senefro), prof. Manuel Praga

Overige ondersteuning: Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo (FRIAT);Madrid;Spanje

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunosuppressieve behandeling, membraneuze nefropathie, randomized clinical trial, rituximab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: het percentage patiënten dat een complete en/of partiële remissie bereikt heeft na 24 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- a) Het aantal patiënten met een toename van het serum kreatinine van $> 50\%$ aan het einde van de follow-up (renale overleving).
- b) Het aantal patiënten met een recidief nefrotisch syndroom na eerder bereikte PR of CR.
- c) De tijd tot een recidief NS na einde van de behandeling in beide groepen.
- d) Het aantal patiënten met een beperkte respons (gedefinieerde "limited respons") op 12, 18 en 24 maanden na start behandeling.
- e) Het percentage patiënten met behouden nierfunctie ($\text{eGFR} \geq 45 \text{ ml/min}$) na de behandelperiode
- f) De titer van serum anti-PLA2R antistoffen voor en na behandeling in beide armen (0, 12 en 24 maanden).
- g) Status van immuuncellen (CD4^+ en CD8^+ T cellen en CD19^+ B cellen) voor en na behandeling in beide armen (0, 12 en 24 maanden).
- h) Het percentage patiënten met medicatie-gerelateerde bijwerkingen in de studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandeling met corticosteroïden en alkylerende middelen is de huidige eerstelijns therapie bij idiopathische (primaire) membraneuze nefropathie (MN), nadat in verschillende randomized controlled trials (RCT) is getoond dat deze therapie leidt tot een hoger aantal remissies en een betere lange termijn renale overleving dan supportieve therapie. Er bestaan echter serieuze zorgen over bijwerkingen van deze therapie op zowel de korte als lange termijn. Calcineurine remmers (CNI) zijn eerder aanbevolen als alternatieve behandeling van idiopathische MN. CNI induceren ook een hoog percentage remissies, maar recidieven van het nefrotisch syndroom (NS) treden frequent op na het staken van deze middelen. Ook behandeling met rituximab (RTX) leidt bij patiënten met idiopathische MN tot remissies, al zijn hiermee geen prospectieve RCTs verricht. Recente observationele studies hebben laten zien dat toediening van RTX na afbouwen van tacrolimus (een CNI) het aantal recidieven van het NS na het uiteindelijke stoppen van de tacrolimus vermindert. Deze sequentiële tacrolimus-RTX therapie bleek in deze studies veilig, met slechts milde bijwerkingen.

Aangezien veel nefrologen vanwege de ernstige bijwerkingen nog altijd terughoudend zijn om patiënten met idiopathische MN te behandelen met corticosteroïden en cyclofosfamide, neemt het gebruik van CNI (met name tacrolimus), RTX en de combinatie van deze beide toe. Er zijn echter nooit vergelijkende RCTs tussen deze verschillende therapieën gedaan.

Een formele, prospectieve en gerandomiseerde studie in geselecteerde patiënten met idiopathische MN is nodig om de effectiviteit van de verschillende therapieën te vergelijken, zowel op het gebied van remissie van het NS, lange termijn renale overleving en bijwerkingen. Deze studie zal daarnaast belangrijke informatie opleveren en klinische evidence voor het gebruik van tacrolimus gevolgd door rituximab in de behandeling van patiënten met idiopathische membraneuze nefropathie.

Doel van het onderzoek

Te evalueren of sequentiële therapie met tacrolimus gedurende 9 maanden ((6 maanden volledige dosis, gevolgd door afbouwschema gedurende 3 maanden) gevolgd door een dosis rituximab, leidt tot een toename van het percentage patiënten met idiopathische MN met een complete remissie (CR), gedefinieerd als een afname van proteïnurie vanaf baseline tot een waarde gelijk aan of lager dan 0,3 gram/24hr met stabiele nierfunctie ($\text{eGFR} \geq 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$) en het percentage patiënten met een partiële remissie (PR) gedefinieerd als een afname van proteïnurie vanaf baseline tot een waarde kleiner dan 3,5 gram/24hr en 50% lager dan baseline proteïnurie plus stabiele nierfunctie ($\text{eGFR} \geq 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$), wanneer wordt

vergeleken met patiënten die gedurende 6 maanden worden behandeld met corticosteroïden en cyclofosfamide. Deze uitkomsten worden op 24 maanden vergeleken.

Onderzoeksopzet

Samenvatting van studie opzet

1. Fase III studie, open label, gerandomiseerd, met actieve controle groep. De studie heeft 3 stadia: screening en werving van patiënten gedurende 12 maanden, behandelperiode van 6 maanden in de corticosteroïden en cyclofosfamide arm en behandelperiode van 9 maanden in de tacrolimus-RTX groep, en uiteindelijk een post-treatment follow-up periode tot uiteindelijk 24 maanden na de initiële behandeling
2. Dit is een open-label, gerandomiseerde en actief gecontroleerde trial, met parallel behandelings design (twee behandelarmen).
3. Verwachte duur van deelname van een patiënt aan het onderzoek: 24 maanden .
4. Aantal bezoeken: 13 gedurende 24 maanden (inclusief screening).

Deze studie vergelijkt de standaard therapie voor patiënten met idiopathische MN en nefrotische range proteïnurie (actieve controle arm met corticosteroïden en cyclofosfamide) met een nieuwe sequentiële therapie van tacrolimus en RTX, een combinatie die potentieel zeer effectief is en minder toxisch is dan de standaard therapie met een acceptabeler veiligheidsprofiel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studie interventie (behandelarmen in geneesmiddelenonderzoek): De 2 behandelarmen in deze studie zijn de volgende: 1e arm: Cyclisch corticosteroïden plus cyclofosfamide (6 maanden) Maand 1: Per dag 1g IV methylprednisolon gedurende 3 dagen (dag 1, 2 en 3), Orale prednisolon (0,5 mg/kg/dag) gedurende 27 dagen (dag 4 tot 30). Maand 2: Orale cyclofosfamide (2,0 mg/kg/dag) gedurende 30 dagen Maanden 3 en 5: Herhaal maand 1 Maanden 4 en 6: Herhaal maand 2 2e arm: Sequentieel tacrolimus-rituximab A) Orale tacrolimus: Initiële dosis 0,05 mg/kg/dag (aanpassen op geleide van spiegels, streven naar dalspiegel van 5-7 ng/ml) gedurende 6 maanden. Aan het eind van maand 6, afbouwen van tacrolimus met 25% per maand, resulterend in stoppen van de tacrolimus aan het eind van maand 9. B) Rituximab: Een dosis van 1 gram IV wordt gegeven aan het eind van maand 6 (dag 180), voor de start van het afbouwen van tacrolimus.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van deelname aan deze studie is grotendeels gelijk aan de belasting van de standaard behandeling van deze ziekte, behoudens een zestal extra bezoeken aan het ziekenhuis (in een periode van 24 maanden) in vergelijking met een behandeling buiten studieverband.

Voor patiënten in de actieve controle arm (behandeling met corticosteroïden en

cyclofosfamide) zijn de risico's geassocieerd met deelname gelijk aan de risico's van standaard zorg buiten studieverband, en bestaan met name uit het risico op bijwerkingen van de therapie. Voor deze patiënten zijn er geen directe voordelen van deelname aan de studie, aangezien zij in feite de "normale" standaard therapie ontvangen.

Voor patiënten in de studiearm met behandeling met sequentiële tacrolimus-rituximab, zijn de risico's geassocieerd met deelname ook grotendeels bepaald door het risico op bijwerkingen van deze specifieke medicatie. In het algemeen worden bijwerkingen van cyclofosfamide en corticosteroïden als ernstiger beschouwd dan bijwerkingen van tacrolimus of rituximab. In theorie hebben patiënten in de 2e behandelarm een risico op progressie van hun nierziekte, indien de studiemedicatie minder effectief blijkt te zijn dan de standaardbehandeling. Om het risico hierop te verkleinen, is ziekteprogressie één van de criteria voor terugtrekking uit de studie. Een extra belasting voor patiënten in de tweede behandelarm is een behandelduur van 9 in plaats van 6 maanden. Voordeel is een minder frequente toediening van IV medicatie (1 keer versus 9 keer in de actieve controle arm). Een tweede voordeel van deelname aan de studie voor patiënten in de tweede groep zou kunnen zijn, dat zij theoretisch gezien minder en minder ernstige bijwerkingen ervaren dan de patiënten die de standaard behandeling krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Sociedad Española de Nefrologia (senefro), prof. Manuel Praga

Calvo Sotelo 19,3,3
Santander 39002
ES

Wetenschappelijk

Sociedad Española de Nefrologia (senefro), prof. Manuel Praga

Calvo Sotelo 19,3,3
Santander 39002
ES

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)

1. Biopsie bewezen idiopatische MN. Patienten met een recidief nefrotisch syndroom na eerdere remissie (zowel spontaan of geïnduceerd door immuunsuppressieve therapie) kunnen geïnccludeerd worden zonder nieuwe nierbiopsie, mits zij aan alle andere in-en exclusiecriteria voldoen.
2. Leeftijd ouder dan 18 jaar.
3. Geschatte GFR > 45 ml/min/1.73m² bij tenminste 2 metingen binnen 2 weken voor randomisatie.
4. Nephrotic-range proteinurie (>4 g/dag en persisterend $>50\%$ van de baseline waarde) met daarbij een hypoalbuminemia (<30 g/L) gedurende minimaal 6 maanden voor screening. Proteinurie moet >4 g/dag zijn en serum albumine <30 g/l bij tenminste 2 metingen binnen 2 weken voor randomisatie. Patienten met ernstige of invaliderende symptomen van het nefrotisch syndroom of met ernstige hypoalbuminemia (<20 g/L) kunnen worden geïnccludeerd binnen de 6 maanden observatie-periode, na afweging door de onderzoeker.
5. Behandeling met een ACE-remmer of ARB gedurende minstens 2 maanden voor screening (tenzij intolerantie voor ACE-remmer/ARB, contraindicaties voor het gebruik daarvan of een lage bloeddruk die bijwerkingen zou kunnen induceren, na afweging door de onderzoeker) met een gereguleerde bloeddruk gedurende minstens 3 maanden (target $< 140/90$ mmHg).
6. Negatieve urine zwangerschapstest test voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van een secundaire oorzaak voor membraaneuze nefropathie: maligniteit, systemische infecties (inclusief virale infecties, malaria, hepatitis B en C, lepra en syfilis), systemische autoimmuun ziekten (bijv Systemische Lupus Erythematosus; SLE), of elke andere acute of chronische inflammatoire ziekte.
2. HIV infectie.
3. Matige of ernstige leverziekte (ASAT en ALAT $> 2.5x$ bovengrens van normaal en totaal bilirubine $> 1.5 x$ bovengrens van normaal).

4. Patienten die deelnemen in welke andere onderzoekstudie dan ook, of die behandeling krijgen met een andere studiemedicatie of interventie, of hebben gekregen minder dan een maand voor de huidige studie.
5. Vermoede of bekende overgevoeligheid, allergie en/of immunogene reactie in de voorgeschiedenis voor ofwel rituximab, ciclosporine, tacrolimus, corticosteroiden, cyclofosfamide of één van hun ingredienten (inclusief vulstoffen) en voor enige ander medicament uit dezelfde farmacotherapeutische groep (bijv. calcineurine remmers, specifieke monoclonale antistoffen of alkylerende middelen).
6. Eerdere behandeling met corticosteroiden of enige ander immunosuppressief medicament in de 2 jaar voor screenig.
7. Patienten die gefaald hebben op eerdere immuunsuppressieve therapie (non-responders).
8. Vrouwen met een ppositieve zwangerschapstest, gedurende een borstvoedingsperiode, of met plannen om zwanger te worden. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen contraceptiva gebruiken gedurende de volledige studie
9. Onvermogen of onbereidheid om geschreven informed consent te geven.
10. Elke andere medische, instabiele, ongecontroleerde of ernstige conditie of elke andere relevante bevinding bij laboratorium onderzoek, die, na afweging door de onderzoeker, mogelijk het risico voor de patient bij deelname aan de studie verhoogd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-04-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Endoxan
Generieke naam:	cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mabthera
Generieke naam:	rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	prednison
Generieke naam:	prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prograft
Generieke naam:	tacrolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Solu-Medrol
Generieke naam:	methylprednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2013-000226-55-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01955187
CCMO	NL48106.091.14

Resultaten

Einddatum onderzoek:	20-06-2019
Totaal aantal deelnemers:	7