

Een multicenter, gerandomiseerd, open label, gecontroleerd klinisch onderzoek bij primaire levertransplantatie patiënten waarin de lange termijn nierfunctie wordt vergeleken tussen een behandelingsregime met standaard dosering tacrolimus verlengde afgifte en een behandelingsregime met lage dosering tacrolimus verlengde afgifte in combinatie met een lage dosering sirolimus.

Gepubliceerd: 08-10-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Een multicenter, gerandomiseerd, open label, gecontroleerd klinisch onderzoek bij primaire levertransplantatie patiënten waarin de lange termijn nierfunctie wordt vergeleken tussen een behandelingsregime met standaard dosering tacrolimus verlengde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44991

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LOL III

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

het vervangen van een niet goed functionerende lever door een gezonde lever van een donor, Levertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Leveronderzoek

Overige ondersteuning: Astellas Pharma, farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Advagraf, Effectiviteit en veiligheid, Levertransplantatie, Optimaliseren immunosuppressieve therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomst:

Percentage van patiënten met cGFR < 60ml/min na 36 maanden na transplantatie

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomst:

- * Incidentie van en tijd om de novo maligniteit op 36 maanden na transplantatie
- * Incidentie van en tijd tot recidief maligniteit
- * Biopsie bewezen afstoting Retransplantation
- * Percentage van patiënten met cGFR <60 ml / min op 12 en 24 maanden na de

transplantatie

- * cGFR op 12, 24 en 36 maanden na transplantatie

- * Incidentie van de novo diabetes mellitus op 12, 24 en 36 maanden na

transplantatie

- * Kwaliteit van leven met behulp van de SF-36 vragenlijsten op 12, 24 en 36

maanden na transplantatie

- * de ernst van vermoeidheid met behulp van FSS op 12, 24 en 36 maanden na de

transplantatie

- * Veiligheid (ernstige bijwerkingen)

- * Verdraagzaamheid van combinatie sirolimus en tacrolimus met verlengde afgifte

(percentage van de patiënten die de behandeling voltooien en de redenen voor

aanpassing van de dosis)

- * Percentage van de patiënten op combinatie met verlengde afgifte sirolimus en

tacrolimus geconverteerd naar monotherapie met verlengde afgifte tacrolimus als

gevolg het gebrek aan tolerantie en de werkzaamheid van de combinatie sirolimus

en tacrolimus met verlengde afgifte.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het gebruik van calcineurine remmers (CNIs, oa tacrolimus) vormt sinds hun introductie (begin jaren 80) de basis van de immunosuppressieve behandelingsregimes bij levertransplantatiepatiënten. Het gebruik heeft geleid tot een substantiele afname van het risico op acute rejecties en verbeterde korte termijn resultaten. Het gebruik kan echter onder bepaalde omstandigheden (keuze CNI, dosering en combinatie andere medicatie) leiden tot een verslechtering in nierfunctie of het ontstaan van hypertensie en/of diabetes mellitus. Tevens wordt het lange termijn gebruik van immunosuppressiva in het

algemeen geassocieerd met het ontstaan van de novo maligniteiten. Dit heeft geleid tot het bepalen van nieuwe strategieën om dergelijke nadelen aan de behandeling te kunnen voorkomen of verminderen, waaronder het minimaliseren van het gebruik van de CNIs. Het volledig vervangen van de CNIs door andere immunosuppressiva (mTor remmers) bleek in de praktijk te resulteren in een verhoogd aantal relecties, trombose in de leverader, vertraagde wondheling, trombocytopenie en proteinurie. Een andere strategie is het vervangen van de CNI door een mTOR remmer op het moment dat nierfalen optreedt. Onderzoeken met deze strategie hebben echter aangetoond dat er op de lange termijn geen verbetering van de nierfunctie is, maar wel een toename van acute relecties. Ook is het vertraagd starten met een CNI, mede mogelijk vanwege het gebruik van een antilichaam (daclizumab) onderzocht.

Doel van het onderzoek

Een multicenter, gerandomiseerd, open label, gecontroleerd klinisch onderzoek bij primaire levertransplantatie patiënten waarin de lange termijn nierfunctie wordt vergeleken tussen een behandelingsregime met standaard dosering tacrolimus verlengde afgifte en een behandelingsregime met lage dosering tacrolimus verlengde afgifte in combinatie met een lage dosering sirolimus.

Onderzoeksopzet

Een fase III multicenter, gerandomiseerd, open label studie om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren tot 3 jaar van een behandeling met een combinatie van een lage dosis tacrolimus met verlengde afgifte en sirolimus in vergelijking met een standaard dosis tacrolimus met verlengde afgifte. De patiënten worden gerandomiseerd tussen 80 en 100 dagen na de levertransplantatie in 2 armen

-Arm 1: zal eenmaal daags de combinatietherapie met de normale dosering extended-release tacrolimus en prednison krijgen. Voor 3 maanden en monotherapie eenmaal daags met verlengde afgifte tacrolimus en vervolgens tot 3 jaar na levertransplantatie.

- Arm 2: zal eenmaal daags een dosis krijgen van combinatietherapie van lage dosis sirolimus en de extended-release tacrolimus en prednison voor 3 maanden en de combinatietherapie van een lage dosis sirolimus en tacrolimus met verlengde afgifte daarna voor maximaal 3 jaar na levertransplantatie. Gedurende de studie periode zullen alle patiënten regelmatig gezien worden op de polikliniek op basis van het lokale protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

-Arm 1: zal eenmaal daags de combinatietherapie met de normale dosering extended-release tacrolimus en prednison krijgen. Voor 3 maanden en monotherapie eenmaal daags met verlengde afgifte tacrolimus en vervolgens tot 3 jaar na levertransplantatie. - Arm 2: zal

eenmaal daags een dosis krijgen van combinatietherapie van lage dosis sirolimus en de extended-release tacrolimus en prednison voor 3 maanden en de combinatietherapie van een lage dosis sirolimus en tacrolimus met verlengde afgifte daarna voor maximaal 3 jaar na levertransplantatie. Gedurende de studie periode zullen alle patiënten regelmatig gezien worden op de polikliniek op basis van het lokale protocol.

Inschatting van belasting en risico

- Er zal extra bloed worden afgenomen en de proefpersonen dienen vragenlijsten in te vullen
- Bijwerkingen Sirolimus en kans op afstoting in de experimentele arm

Contactpersonen

Publiek

Stichting Leveronderzoek

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Stichting Leveronderzoek

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

5 - Een multicenter, gerandomiseerd, open label, gecontroleerd klinisch onderzoek bi ... 24-05-2025

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Primaire levertransplantatie of retransplantatie binnen 14 dagen na de eerste transplantatie
- * Gebruik van Advagraf ten minste 2 weken voorafgaand aan randomisatie
- * Open leverslagader
- * Gesloten abdominale wond
- * Stabiele transplantaat functie
- * Positieve geïnformeerde toestemming ten tijde van de randomisatie
- * Leeftijd 18-70 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Behandeling met studie-geneesmiddelen binnen 3 maanden voor aanvang van de behandeling
- * Multi orgaantransplantatie
- * cGFR <30 ml / min
- * proteïnurie > 800 mg/24 h
- * Overgevoeligheid voor sirolimus
- * trombocyten < 50 x 10⁹ / L
- * leukocyten < 2,5 x 10⁹ / L
- * Hemoglobine < 6 mmol / L
- * Biopsie bewezen afstoting 2 weken voorafgaand aan randomisatie
- * HIV-positief
- * Teken van recidiverende of de novo kanker
- * zwangerschap of borstvoeding
- * Systemische infecties
- * Iedere andere voorwaarde die de mening van de onderzoeker zou de patiënt niet geschikt voor de inschrijving, of zou kunnen interfereren met de patiënt die deelnemen in en afronding van de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-02-2011
Aantal proefpersonen:	196
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Advagraf capsule
Generieke naam:	tacrolimus verlengde afgifte
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednison
Generieke naam:	Prednison
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sirolimus tablet
Generieke naam:	rapamune
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	14-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2017
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	EUCTR2009-017843-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01958190
CCMO	NL30908.078.10