

Het bepalen van de cellulaire allorespons voor de transplantatie met als doel na de transplantatie de immunosuppressie te personaliseren en te minimaliseren.

Gepubliceerd: 17-09-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

In dit onderzoek worden de patiënten voorafgaande aan de transplantatie gecategoriseerd in een hoog en laag immunologisch risico. De laag immunologisch risico patiënten worden vervolgens gerandomiseerd in een standaardtherapie arm en een lage...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45147

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CELLIMIN

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

afweer, niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Charite Universiteitskliniek Berlijn

Overige ondersteuning: EuFP7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: allorespons, minimalisatie van de medicatie, nier, transplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderzoek test niet-inferioriteit van een lage IS-kuur in vergelijking met een hoge IS-kuur, uitgaande van een incidentie van 10% Biopsy Proven Acute Rejection op 6 maanden in de controlegroep, en waarbij een niet-inferioriteitsgrens van maximaal 10% is toegestaan.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn de verschillen tussen de onderzoeksgroepen in de volgende uitkomstmaten

- eGFR (ml/min) na 6 en 12 maanden
- Prevalentie van biomerkers* van tolerantie/hyporesponsiviteit na 6 en 12 maanden.
- Prevalentie, type, ernst, behandeling en resultaat van BPAR 6 en 12 maanden na transplantatie.
- Prevalentie, type, ernst, behandeling en resultaat van subklinische afstoting 3 en 12 maanden na transplantatie.
- Prevalentie van overlijden en verlies van transplantaat 6 en 12 maanden na transplantatie.
- Prevalentie van metabolische en cardiovasculaire comorbiditeit (nieuwe aanvang van diabetes mellitus (NODAT, dyslipidemieën, hypertensie) 12 maanden na transplantatie.
- Prevalentie van patiënten die MMF- en steroïde-vrij blijven 6 en 12 maanden

na transplantatie.

- Prevalentie van acute en chronische histologische laesies volgens de Banff*11-score in protocolbiopsieën 3 en 12 maanden na transplantatie.

- Prevalentie van patiënten die de therapie nog steeds volgen 12 maanden na transplantatie.

- Onderverdeling van patiënten in fasen van afzonderlijke chronische nierziekten (CKD) na 12 maanden.

- Gezondheidseconomie, H-R kwaliteit van leven en behandelingskosten (kosten/baten) na 1, 3, 6, 12 en 24 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige immunosuppressieve therapie bestaat voornamelijk uit de combinatie van drie tot vier immunosuppressieve middelen. Deze therapie is niet alleen duur, maar leidt ook tot vele ongewenste bijwerkingen die niet alleen de werkzaamheid ervan beperken (onmogelijkheid om de vereiste dosis te titreren), maar ook de therapietrouw door de patiënt verminderen. Er wordt momenteel intensief onderzoek uitgevoerd naar het verbeteren van de behandeling en dientengevolge het verbeteren van de therapietrouw door de patiënten, het verminderen van de last van bijwerkingen en het verlagen van de behandelingskosten. Het zo snel mogelijk minimaliseren van immunosuppressie (IS), bv. monotherapie, zonder verlies van controle van acute/chronische afstotingen zou een groot voordeel bieden en de bijwerkingen en kostprijs mogelijk verminderen. Dit is momenteel echter alleen mogelijk bij een minderheid van de patiënten. Daarom is een exacte evaluatie van de anti-donor allo-immuunrespons voor het identificeren van patiënten die het transplantaat waarschijnlijk zonder of met zeer lage IS zouden accepteren, van groot belang. Bij mensen is de bepaling van het immunologische risico uitsluitend gebaseerd op de detectie van vooraf gevormde circulerende allo-antilichamen, uitgaande van het feit dat humorale allosensitisatie ook de allospecifieke T-cel effector/geheugen immuunrespons illustreert. Dit is van zeer groot belang doordat bekend is dat celgeheugen kan optreden zonder humorale activatie en dat alloreactieve cellulaire responsen een belangrijke rol spelen bij het initiëren en mede tot stand brengen van allograft-afstoting. De meest belovende test

waarbij T-cel alloreactiviteit wordt gemeten, is de IFN- γ enzyme-linked immunosorbent spot (ELISPOT) test. Daarmee kan pre-transplantatie een evaluatie van anti-donor T-cel alloresponsen plaatsvinden. Door middel van de IFN- γ ELISPOT kunnen patiënten die op een veilige manier gebaat zouden zijn bij IS op basis van inductietherapie met basiliximab en lage doses TAC-monotherapie worden geïdentificeerd. Deze patiënten zijn dan te onderscheiden van de patiënten met een hoog immunologisch risico die de huidige drievoudige standaardtherapie-schema op basis van basiliximab/TAC/MMF/steroiden krijgen.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek worden de patiënten voorafgaande aan de transplantatie gecategoriseerd in een hoog en laagimmunologisch risico. De laag immunologisch risico patiënten worden vervolgens gerandomiseerd in een standaardtherapie arm en een lage immunosuppressieve therapie arm. Dit onderzoek zal laten zien of de test waarmee gestratificeerd wordt, valide is en of de patiënten inderdaad van de lage doseringen immunosuppressiva minder bijwerkingen zullen ondervinden

Onderzoeksopzet

Dit is een op de biomerker-strategie gebaseerd gerandomiseerd onderzoek waarin alleen pre-TX ELISPOT-negatieve patiënten zijn opgenomen die 1:1 zijn gerandomiseerd tot een lage of hoge IS-kuur. Het onderzoek test niet-inferioriteit van een lage IS-kuur in vergelijking met een hoge IS-kuur, uitgaande van 10% BPAR na 6 maanden in de controlegroep en waarbij een niet-inferioriteitgrens van maximaal 10% is toegestaan.

Inschatting van belasting en risico

Bijna alle metingen vinden plaats tijdens de routine controles van de patiënten na transplantatie. Alleen op drie maanden is er een extra nierbiopsie van de transplantaat nier. Dit onderzoek vergt een dagopname van 3 uur. Risicos zijn een bloedingstoring bij of in de transplantaatnier.

Verder moeten de patiënten 6 x een vragenlijst invullen in de loop van twee jaar

Contactpersonen

Publiek

Charite Universiteitskliniek Berlijn

Augustenburger Platz 1

Berlijn 13353

DE

Wetenschappelijk

Charite Universiteitskliniek Berlijn

Augustenburger Platz 1

Berlijn 13353

DE

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) Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar.
- 2) De proefpersoon moet een ontvanger zijn van een eerste niertransplantaat van een overleden of levende donor.
- 3) De proefpersoon moet een huidige gedocumenteerde PRA hebben $< 20\%$ en geen detecteerbare anti-klasse I en II HLA-antilichamen door vaste-fase assay (Luminex®).
- 4) De proefpersoon is bereid een schriftelijke geïnformeerde toestemming te ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Proefpersonen die een niertransplantatie hebben ondergaan met een huidige gedocumenteerde PRA $> 20\%$ en/of detecteerbare anti-klasse I en II HLA-antilichamen door vaste-fase assay (Luminex®).
- 2) CDC-positieve cross-match.

- 3) Patiënten die een isotransplantaat hebben gekregen van een donor ouder dan 65 jaar met verhoogde serum-creatininegehalten en/of behandelde diabetes.
- 4) Koude ischmietijd (CIT) hoger dan 24 u.
- 5) Patiënten met een eerdere vaste-orgaan transplantatie (SOT), inclusief hertransplantatie van de nier, of die gelijktijdig een SOT ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-01-2016
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cellcept
Generieke naam:	Mycophenolaatmofetil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednisolon
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prograft

Generieke naam: Tacrolimus
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-001325-33-NL
CCMO	NL49056.018.15