

Immunomonitoren van tacrolimus in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 04-06-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

* Om het farmacokinetische profiel van een enkele dosis tacrolimus te onderzoeken;
o Volbloedconcentraties
o Cellulaire concentraties (T-cellen en/of PBMC's)
o Relatie tussen volbloed- en cellulaire concentraties* Om de farmacodynamische effecten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45922

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunomonitoren van tacrolimus

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Immunosuppressie

Aandoening

Prophylaxis of the rejection of an allogeneic organ

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunomonitoren, Tacrolimus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten van tolerantie / veiligheid

(Ernstige) bijwerkingen ((S) AE's) zullen gedurende het hele onderzoek bij elk studiebezoek worden verzameld. Labwaarden en vitale functies zullen in de loop van de studie meerdere keren worden verkregen volgens het Visitatie- en Beoordelingsschema

Farmacokinetische eindpunten

- * Volbloed tacrolimus spiegels
- * Cellulaire tacrolimus-spiegels in T-cellen en / of PBMC's

Farmacodynamische eindpunten

Geneesmiddeleffecten worden in vitro en ex vivo gemonitord door:

- * Calcineurine activiteit
- * T-celproliferatie
- * T-celactivatie (celoppervlaktemarkers)
- * T-celactivering (cytokine-afgifte)

Secundaire uitkomstmaten

N.A.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie is een succesvolle behandelingsoptie voor patiënten met terminale nierziekte. Om afstoting van het getransplanteerde orgaan te voorkomen, hebben niertransplantatiepatiënten langdurige immunosuppressie nodig die voornamelijk op calcineurineremming gebaseerd is. De belangrijkste calcineurine-remmer die na transplantatie wordt gebruikt, is Tacrolimus. Tacrolimus oefent zijn functie uit door een complex te vormen met het cytoplasmatische eiwit FKBP12. Het complex bindt en remt calcineurinefosfatase-activiteit, wat een vermindering van pro-inflammatoire genexpressie veroorzaakt.

Een van de nadelen van behandeling met calcineurine remmers is het kleine therapeutische venster. Te weinig blootstelling leidt tot een risico op acute afstoting en vorming van donor-specifieke antilichamen, terwijl te veel blootstelling leidt tot een verhoogd risico op infectie en nefrotoxiciteit. Vanwege de grote farmacodynamische variabiliteit tussen en binnen de patiënt, moet routinematige therapeutische geneesmiddelenmonitoring worden uitgevoerd, om zo de optimale geneesmiddelconcentratie te behouden en het risico op overmatige blootstelling te minimaliseren. De meest gebruikte methode is het meten van de pre-dose concentratie van calcineurine remmers (C₀) in volbloed. Omdat toxiciteit en afstoting echter ook voorkomen bij patiënten binnen een acceptabele C₀-waarde, is de relatie tussen C₀-metingen en het optreden van afstoting of toxiciteit discutabel.

Om deze reden zijn kwantitatieve metingen voor het optimaliseren van de behandeling met calcineurine remmers vereist om het risico op toxiciteit te minimaliseren en de overleving van getransplanteerde organen op lange termijn te verbeteren. Door het immunomonitoren van transplantatiepatiënten met functionele immuuntesten, kan de immunosuppressieve status bepaald worden en helpen bij het optimaliseren van de doseringsstrategieën. In deze studie willen we daarom klinisch relevante immuuntesten identificeren voor het kwantificeren van immunosuppressie, die zo kunnen bijdragen aan het voorspellen van de juiste dosering van tacrolimus. De correlatie tussen intracellulaire geneesmiddelconcentraties en volbloedconcentraties en hun relatie tot deze functionele uitleesmaten zullen worden bestudeerd. Daarnaast zal worden onderzocht of ex vivo experimenten kunnen worden gebruikt om de individuele PK/PD-relatie te voorspellen, en zal de correlatie tussen het geneesmiddeleffect ex vivo en in vivo worden onderzocht. Ten slotte zullen de FKBP12-expressieniveaus en polymorfismen in ABCB1 en CYP3A worden bestudeerd om de interpatiëntvariabiliteit in de farmacodynamiek van tacrolimus te bepalen.

Doel van het onderzoek

- * Om het farmacokinetische profiel van een enkele dosis tacrolimus te onderzoeken;
 - o Volbloedconcentraties
 - o Cellulaire concentraties (T-cellen en/of PBMC's)
 - o Relatie tussen volbloed- en cellulaire concentraties
- * Om de farmacodynamische effecten van een enkele dosis tacrolimus te onderzoeken;
 - o Calcineurine-activiteit
 - o T-celfunctie (activatie en proliferatie)
- * Om de relatie te onderzoeken tussen het farmacokinetische profiel van tacrolimus (in volbloed en intracellulair) en de farmacodynamische effecten ex vivo;
- * Om de correlatie tussen farmacodynamische effecten (calcineurine-activiteit en T-celfunctie) in vitro en ex vivo te onderzoeken;

Onderzoeksopzet

Dit is een exploratief open-labelonderzoek bij 12 gezonde vrijwilligers die een enkele dosis van 0,05 mg/kg tacrolimus krijgen. De studie bestaat uit een keuring, een opname van 1 nacht en 1 dag waarin de vrijwilliger wordt gedoseerd, 2 terugkommomenten en een nakeuring.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een enkele orale dosis van 0,05 mg/kg Prograf® (tacrolimus) capsules, afgerond naar beschikbare doseringsvormen (0,5 mg, 1 mg en 5 mg).

Inschatting van belasting en risico

Van deze studie kan geen medisch voordeel worden verwacht voor de deelnemende personen.

Het studiemedicijn is een geregistreerd geneesmiddel voor de preventie van profylaxe van het getransplanteerde orgaan bij transplantatiepatiënten en is eerder in veel gezonde vrijwilligersonderzoeken gebruikt (4-6, 13). Alle geneesmiddelenadministraties zullen in de kliniek onder medisch toezicht worden uitgevoerd. De proefpersonen die het studiegeneesmiddel krijgen, blijven ten minste 7 uur na de toediening van het studiegeneesmiddel in de kliniek om de proefpersonen tijdens de behandeling nauwlettend te controleren op eventuele ongewenste bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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)

1. Bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid en in staat om te voldoen aan het onderzoeksprotocol;
2. Gezonde mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, 18 tot 55 jaar (inclusief) bij screening. De gezondheidsstatus wordt geverifieerd door het ontbreken van bewijs van enige klinisch significante actieve of ongecontroleerde chronische ziekte na een gedetailleerde medische geschiedenis en een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, laboratoriummetingen en 12-afleidingen ECG;
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief, en met een minimaal

lichaamsgewicht van 50 kg bij screening;

4. Alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de studie effectieve anticonceptie toepassen en bereid en in staat zijn om de anticonceptie voort te zetten gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.

5. Heeft het vermogen om goed met de onderzoeker te communiceren in de Nederlandse taal en is bereid om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke ziekte die geassocieerd is met stoornissen van het immuunsysteem, waaronder auto-immuunziekten, HIV, een bevestigde geschiedenis van een ernstige allergische reactie en transplantatiepatiënten;

2. Bewijs van een andere actieve of chronische ziekte of aandoening die de werking van het onderzoek zou kunnen verstoren of de behandeling ervan zou kunnen verstoren, of die volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor het subject zou vormen. Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd als de onderzoeker van oordeel is dat deze niet klinisch relevant is;

3. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten

4. Positief hepatitis B-antigeen (HBsAg), hepatitis-C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij screening, of een andere bekende infectie die antibioticatherapie vereist in de laatste drie maanden voorafgaand aan het onderzoek;

5. Gebruik van medicijnen (op recept of zonder recept verkrijgbaar), binnen 21 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke het langste is).

6. Het ontvangen immunosuppressieve of immuunmodulerende medicatie in de 30 dagen voorafgaand aan studiedeelname of gepland om deze medicatie te gebruiken tijdens het onderzoek;

7. Gebruik van vitaminen, mineralen, kruiden en voedingssupplementen in de 7 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke langer is).

8. Gebruik van grapefruit (sap), bitter lemon of tonic binnen 3 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel;

9. Deelname aan een onderzoek naar onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering;

10. Geschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale substanties) of huidig **gebruik van meer dan 14 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of een regelmatige gebruiker van sedativa, hypnotica, tranquillizers of andere verslavende middelen;

11. Positieve test voor drugs van misbruik bij screening of pre-dosis;

12. Alcohol wordt niet toegestaan **vanaf 24 uur vóór de screening en bij elk volgend bezoek;

13. Roken van sigaretten (of equivalent) en/of gebruik van producten op basis van nicotine binnen 3 maanden voorafgaand aan de toediening van het studiegeneesmiddel;

14. Vertoont een overmatige xanthine-consumptie (meer dan acht koppen koffie of

equivalent per dag);

15. Heeft een bevestigde significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) tegen een geneesmiddel of meerdere medicijnallergieën (niet-actieve hooikoorts is aanvaardbaar);

16. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden voorafgaand aan de screening of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek;

17. Als een vrouw zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek;

18. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het studiegedrag of de interpretatie van de resultaten, zoals drugs- of alcoholafhankelijkheid of psychiatrische aandoeningen, kan verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 29-06-2018

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Prograf®

Generieke naam: Tacrolimus

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	04-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2018-001775-20-NL
CCMO	NL66010.056.18