

Het voorkómen van onder- en overdosering van tacrolimus na niertransplantatie met een nieuw doseer algoritme

Gepubliceerd: 09-08-2018 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van het onderzoek is om subtherapeutische en supratherapeutische dal concentraties van tacrolimus te voorkomen door de start dosering te baseren op het doseringsalgoritme.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46562

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tacrolimus startdosering volgens algoritme

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

niertransplantatie

Aandoening

voorkomen afstoting na niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Subsidie van Stichting de Merel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, nieren, tacrolimus, transplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van het onderzoek is het percentage patienten die de streef tacrolimus concentratie (7.5-12.5 ng/mL) bereiken op dag 3 na transplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

- Het percentage patienten die de streef tacrolimus concentratie (7.5-12.5 ng/mL) bereiken op dag 5, 7 en 10 na transplantatie
- Het percentage patienten met extreem supra (>20 ng/mL) of subtherapeutische (<5 ng/mL) tacrolimus concentraties op dag 3 na niertransplantatie.
- De tijd die het duurt om de streef concentratie (7.5-12.5 ng/mL) te behalen.
- Incidentie van BPAR en SAE's binnen de eerste 30 dagen na transplantatie.
- De relatie tussen de intracellulaire tacrolimus concentratie in PBMCs en de concentratie in bloed

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De tacrolimus start dosering wordt momenteel standaard alleen gebaseerd op lichaamsgewicht. Voor deze dosering gebaseerd op lichaamsgewicht is echter weinig bewijs. Andere factoren, zoals etniciteit, leeftijd, genotype (CYP3A4,

CYP3A5), co-medicatie en hematocriet beïnvloeden significant de klaring van tacrolimus. Zelfs bij toepassing van therapeutische drug monitoring (TDM) kan het 14 dagen duren om de streef concentratie te bereiken. Te lage blootstelling is geassocieerd met afstoting en te hoge blootstelling met toxiciteit. We hebben een doseringsalgoritme ontwikkeld in onze populatie waarin de tacrolimus start dosering wordt gebaseerd op CYP3A4 en CYP3A5 genotype, leeftijd en lichaamsoppervlakte. De hypothese is dat meer patiënten binnen de streef tacrolimus concentratie range zitten op dag 3 na transplantatie bij toepassing van het doseringsalgoritme.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om subtherapeutische en supratherapeutische dal concentraties van tacrolimus te voorkomen door de start dosering te baseren op het doseringsalgoritme.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, open-label, therapeutische interventie studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij alle deelnemers wordt de tacrolimus start dosering gebaseerd op het doseringsalgoritme welke rekening houdt met CYP3A4 en CYP3A5 genotype, leeftijd en lichaamsoppervlakte, in plaats van alleen het lichaamsgewicht. Het algoritme is: $\text{Dose (mg)} = 222 \text{ ng.h/mL} * 22.5 \text{ L/hr} * [(1.0, \text{if CYP3A5} * 3 / * 3) \text{ or } (1.62, \text{if CYP3A5} * 1 / * 3 \text{ or CYP3A5} * 1 / * 1)] * [(1.0, \text{if CYP3A4} * 1 \text{ or unknown}) \text{ or } (0.814, \text{if CYP3A4} * 22)] * (\text{Age} / 56)^{-0.50} * (\text{BSA} / 1.93)^{0.72} / 1000$ De standaardbehandeling is 0.2 mg/kg/dag.

Inschatting van belasting en risico

De extra belasting bestaat uit één extra buis bloed voor de CYP3A4 en CYP3A5 genotypering voor transplantatie. Daarnaast zullen voor de intracellulaire tacrolimus bepaling in PBMCs op dag 3, 10 en (indien van toepassing) de dag van biopsie één buis bloed worden afgenomen. Deze afname wordt gecombineerd met de routine tacrolimus concentratie bepaling waardoor de patient niet extra geprikt hoeft te worden.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
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)

- Leeftijd 18 jaar of ouder
 - Patienten die een nier krijgen van een levende donor
 - Patienten die een nier krijgen van een bloedgroep AB0-compatibele donor
 - Patienten die een nier krijgen van een HLA-compatibele donor
 - Patienten die tacrolimus zullen krijgen als onderdeel van de initiele immunosuppressieve therapie
- * Ondertekend toestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Ontvangers van een ander solide orgaan transplantaat op hetzelfde moment
- * Ontvangers die reeds immunosuppressieve therapie ontvangen (met uitzondering van

corticosteroiden) de afgelopen 28 dagen.

* Ontvangers die medicatie gebruiken waarvan bekend is dat er een relevante farmacokinetische interactie is met tacrolimus

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-03-2019
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prograft capsules, 0.5 mg
Generieke naam:	Tacrolimus capsules, 0.5 mg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prograft capsules, 1 mg
Generieke naam:	Tacrolimus capsules, 1 mg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prograft capsules, 5 mg
Generieke naam:	Tacrolimus capsules, 5 mg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2019

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

ID: 23288

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-000011-25-NL
CCMO	NL64596.078.18
OMON	NL-OMON23288