

Dit is een open label, multicenter gerandomiseerd onderzoek die standaard immuunsuppressie met tacrolimus en mycofenolaat mofetil vergelijkt met laag gedoseerde tacrolimus in combinatie met everolimus in de novo oudere niertransplantatie patiënten.

Gepubliceerd: 13-09-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516509-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. 1.De hypothese testen dat een aan de leeftijd aangepast immuunsuppressief regime, gebaseerd op gereduceerde CNI-blootstelling...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48113

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Optimize

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

middelen tegen afstoting, Niertransplantatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen
Overige ondersteuning: ZonMW ,Chiesi Farmaceutici,Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immuunsuppressie, kwaliteitsverbetering, Niertransplantatie, ouderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is succesvolle transplantatie. Dit wordt gedefinieerd
gedefinieerd als: Voor stratum A: Succesvolle transplantatie, op 1 jaar posttx
gedefinieerd als: geen graft- of patiënt- verlies , met een eGFR van > 30
ml/min/1.73m² Voor stratum B: Succesvolle transplantatie, op 1 jaar posttx
gedefinieerd als: geen graft- of patiënt- verlies , met een eGFR van > 45
ml/min/1.73m² Beide strata worden gepoold geanalyseerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten: De incidentie van individuele eindpunten : dood,
graft verlies, rejectie bij eGFR < 30 of 45 ml/min/1.73m², rejectie op M 12 of
24 Secondary outcomes both Parts: • Incidence of individual endpoints of death,
graft loss, rejection eGFR below 30 or 45 ml/min/ 1.73m² rejection at Months 12
and 24. • Rejection treatment and type of rejection treatment • The evolution
of renal function (eGFR) over time by slope analysis. • The incidence of
adverse events, serious adverse events and adverse reactions • The incidence of
clinically relevant infections, new onset diabetes mellitus and malignancies •

Presence of frailty at 3, 12 and 24 months after transplantation and change in frailty from baseline • Presence of markers for immunosenescence at 12 and 24 months and changes from baseline • hrQOL at 3, 12 and 24 months and changes from baseline. • Development of donor specific antibodies

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het aandeel ouderen die nierfunctie vervangende behandeling ondergaan neemt de laatste jaren sterk toe. Meer dan 50 % van de dialysepatiënten is ouder dan 65 jaar en in 2015 werden ruim 30% van de niertransplantaties bij patiënten verricht die ouder dan 65 waren. De uitkomst van niertransplantatie is bij oudere patiënten anders dan bij jongere patiënten. Terwijl bij jongere transplantatiepatiënten falen van het orgaan zelf de belangrijkste reden voor orgaanverlies is, wordt bij oudere patiënten de orgaanoverleving door sterfte van de patiënt bepaald. De sterfte door infecties en kanker is bij oudere patiënten veel hoger dan bij jonge patiënten met een niertransplantatie. Een andere bijzonderheid bij oudere ontvangers van een niertransplantatie is dat zij veel vaker een orgaan van een oudere donor ontvangen. Een recente analyse van het Eurotransplant Senior Program heeft laten zien dat transplantatie van een oudere ontvanger met een nier van een overleden donor die 64 jaar of ouder is met een slechtere nierfunctie en slechtere patiëntoverleving gepaard gaat. Een belangrijke reden voor de slechtere nierfunctie is dat nieren van oudere donoren gevoeliger zijn voor schadelijke bijwerkingen van het afstoting remmende medicijn tacrolimus. Onze hypothese is dat oudere niertransplantatiepatiënten gebaat zijn bij een behandeling die meer gericht is op het voorkomen van schadelijke bijwerkingen en sterfte dan op het voorkomen van afstoting. Om deze hypothese te onderzoeken willen wij in deze studie de gebruikelijke immunosuppressieve behandeling met prednisolon, mycofenolzuur en tacrolimus vergelijken met een behandeling waarin de mycofenolzuur door everolimus wordt vervangen in combinatie met veel lagere tacrolimusspiegels. Wij verwachten bij de patiënten die de nieuwe combinatiebehandeling krijgen een betere nierfunctie en minder sterfte. Wij willen deze hypothese onderzoeken in: Stratum A: Patiënten ouder dan 65 jaar en ouder die een nier van een overleden donor van 65 of ouder jaar ontvangen. Stratum B: Patiënten van 65 jaar of ouder die een nier van een overleden donor van 64 jaar of jonger of van een levende donor ongeacht de leeftijd ontvangen. Na een jaar zullen wij nagaan of de groep met de nieuwe geneesmiddel combinatie meer patiënten in leven zijn met een goede nierfunctie. Deze studie zal met bijna alle transplantatiecentra in Nederland, alsmede een centrum in België uitgevoerd worden met een

belangrijke bijdrage van de patiëntenvereniging. Wij verwachten dat niet alleen de studie zelf, maar ook deze nieuwe intensieve samenwerking van de transplantatiecentra, zal bijdragen tot een belangrijke kwaliteitsverbetering in de zorg voor patiënten met een niertransplantatie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516509-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

1. De hypothese testen dat een aan de leeftijd aangepast immuunsuppressief regime, gebaseerd op gereduceerde CNI-blootstelling zal resulteren in een verbeterde uitkomst in oudere ontvangers van A: nieren van oudere overleden donoren en B: nieren van levende donoren en jongere overleden donoren 2. De impact evalueren van transplantatie en aangepaste immunosuppressie op frailty (kwetsbaarheid) en kwaliteit van leven in oudere Nederlandse niertransplantaat-ontvangers. 3. De functie monitoren van het verouderende immuunsysteem na transplantatie en het effect van een op everolimus versus tacrolimus gebaseerd immuunsuppressief regime op parameters van het verouderende immuunsysteem. 4. Een nationaal platform voor niertransplantatie creëren als basis voor toekomstige hoog-impact studies. 5. Immunologische parameters identificeren die als biomarkers kunnen dienen in toekomstige klinische toepassingen

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, multicenter gerandomiseerd onderzoek die standaard immuunsuppressie met tacrolimus en mycofenolaat mofetil vergelijkt met laag gedoseerde tacrolimus in combinatie met everolimus in de novo oudere niertransplantatie patiënten. De studie bestaat uit twee strata: Stratum A: Oudere ontvangers (>65 jaar) van nieren van oudere donoren (>65 jaar) binnen het Eurotransplant Senior Program (DCD en DBD donoren) Stratum B: Oudere ontvangers (>65 jaar) van nieren van levende donoren (alle leeftijden) of postmortale donoren (<65 jaar) binnen reguliere Eurotransplant allocatie (EKTAS). Patiënten worden gerandomiseerd naar 1 van de 2 armen: Arm 1 : Basiliximab, 20 mg IV op dag 1 en dag 4 Prednisolon 20 mg vanaf dag 1, verminderen naar 5 mg op 3 maanden posttransplantatie Tacrolimus met een initiële dal spiegel van 8-12, verminderen naar 5-8 µg/l op 6 maanden posttransplantatie MMF 2 dd. 500 tot M 24. Arm 2: Basiliximab, 20 mg IV op dag 1 en dag 4 Prednisolon 20 mg vanaf dag 1, verminderen naar 5 mg op 3 maanden posttransplantatie Tacrolimus met een initiële dal spiegel van 5-7, verminderen naar 2-4 µg/l vanaf 3 mnd. posttx en 1.5-4 µg/l vanaf 6 m posttx Everolimus startdosis 2 dd. 1.5 mg met een dal spiegel tussen 3-6 µg/l tot M 24.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd naar 1 van de 2 armen: Arm 1 : Basiliximab, 20 mg IV op dag 1 en dag 4 Prednisolon 20 mg vanaf dag 1, verminderen naar 5 mg op 3 maanden posttransplantatie Tacrolimus met een initiële dal spiegel van 8-12, verminderen naar 5-8 µg/l op 6 maanden posttransplantatie MMF 2 dd. 500 tot M 24. Arm 2: Basiliximab, 20 mg IV op dag 1 en dag 4 Prednisolon 20 mg vanaf dag 1, verminderen naar 5 mg op 3 maanden posttransplantatie Tacrolimus met een initiële dal spiegel van 5-7, verminderen naar 2-4 µg/l vanaf 3 mnd. posttx en 1.5-4 µg/l vanaf 6 m posttx Everolimus startdosis 2 dd. 1.5 mg met een dal spiegel tussen 3-6 µg/l tot M 24.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke voordelen: De nieuwe combinatie van geneesmiddelen kan zorgen voor een betere nierfunctie en minder sterfte. Mogelijke nadelen: Het invullen van de formulieren kan wat extra tijd kosten. Eventuele bijwerkingen van de afweer onderdrukkende medicijnen (zie bijlage C). Bij de helft van de patiënten zal zoals gebruikelijk mycofenolzuur en een normale dosis tacrolimus worden gebruikt, die bijwerkingen kunnen geven, terwijl bij in de andere helft van de patiënten in dit onderzoek everolimus zal worden gegeven met een lage dosis tacrolimus. Everolimus heeft zijn eigen specifieke bijwerkingen, maar het is te verwachten dat een lage dosis tacrolimus minder bijwerkingen geeft dan een normale dosis. Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven . Alles bij elkaar nemen we voor de studie 162,5 ml extra bloed af.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 Hanzeplein 1
9700 RB Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 Hanzeplein 1
9700 RB Groningen 9700 RB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Informed consent moet zijn gegeven voordat er een studiehandeling wordt uitgevoerd, man of vrouw van > 65 jaar, moet binnen 24 u na transplantatie worden geïncludeerd, voor Stratum A: ontvanger van een 1e of 2e (2e indien niet verloren gegaan door immunologische redenen) van een transplantatienier van een postmortale donor > 65 jaar, en voor Stratum B: Ontvanger van een 1e of 2e (2e indien niet verloren gegaan door immunologische redenen) van een transplantatienier van een postmortale donor < 65 jaar, of van een levende donor ongeacht de leeftijd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor zowel Stratum A als Part B: 1. Patiënt is een multi-orgaan ontvanger, of 2. ontvanger van een ABO-i of een CDC kruisproef positieve nier, of is 3. een patiënt met een hoog immunologisch risico, of 4. ontvanger van een nier met een CIT > 24 uur, 5. ontvanger van een HLA identieke donor, of met 6. een bekende intolerantie voor een of meer onderdelen van de studiemedicatie, patiënt is 7. HIV-positief, 8. HBsAg of HCV positief met verhoogde LFTs (ALT/AST waarden $\geq 2.5 \times \text{ULN}$). Virale serologie testen verkregen binnen 6 maanden voor randomisatie zijn acceptabel. * 9. Ontvanger van een nier van een donor met HIV, HBsAg of HCV. 10. Patiënt met een BMI groter dan 35. 11. Patiënt met ernstige systemische infecties, actueel of vanaf 2 weken voor randomisatie. 12. Patiënt die anticoagulantia nodig heeft die niet tijdelijk gestaakt kunnen worden en zodoende het nemen van een nierbiopsie in de weg kunnen staan. 13. Geschiedenis van maligniteit, andere dan BCC, al dan niet behandeld, binnen de afgelopen 5 jaren, ongeacht lokale terugkeer of metastasen. 14. Patiënt met ernstige beperkende of obstructieve pulmonaire aandoeningen. 15. Patiënt met

ernstige onbehandelbare hypercholesterolemie of hypertriglyceridemie. 16.
Patiënt met WBC telling $\leq 2,000 /\text{mm}^3$ of met bloedplaatjes telling $\leq 50,000 /\text{mm}^3$

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	22-07-2019
Aantal proefpersonen:	351
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cellcept
Generieke naam:	Mycophenolate mofetil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Certican
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ciclosporine

Generieke naam:	Neoral
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Envarsus
Generieke naam:	tacrolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednisolon
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
CTIS	CTIS2024-516509-22-00
EudraCT	EUCTR2018-003194-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03797196
CCMO	NL68661.042.18