

Multicentrisch, gerandomiseerd onderzoek om op baseline de effectiviteit van stratificatie op immuun-risico te beoordelen, gebaseerd op selectieve biomarkers (HLA Eplet mismatch en donor-specifiek IFN- γ ; ELISPOT) om hiermee de immunosuppressieve behandeling in niertransplantatie patiënten van levende donoren te optimaliseren.

Gepubliceerd: 14-04-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het hoofddoel van deze studie is het effect bepalen van het individualiseren van immunosuppressieve therapie gebaseerd op immuun-risico stratificatie bij de baseline op basis van 2 nieuwe biomarkers (d-sp ELISPOT IFN- γ ; en donor/ontvanger...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49228

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIOIMMUN

Aandoening

- Overige aandoening
- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

immuunsuppressie na niertransplantatie, voorkomen afstoten nier na transplantatie

Aandoening

nier transplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Chiesi Farmaceutici

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker stratificatie, Individuele immuunsuppressieve therapie, Niertransplantatie van levende donor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Samengesteld eindpunt geëvalueerd na 2 jaar follow-up als een proportie van de patiënten dat aan één van de volgende criteria voldoet: verlies van nierfunctie, incidentie van acute klinische afstoting bevestigd door biopsie (BPAR) en ontwikkeling van dnDSA.

Secundaire uitkomstmaten

- Overlijden na 24 maanden
- Transplantaatverlies na 24 maanden
- Incidentie en ernst van subklinische en chronische afstoting (volgens biopsieën afgenomen volgens protocol bij 3 en 24 maanden).

- Incidentie van opportunistische infecties na 24 maanden
- Incidentie van metabole ziektes voortgekomen uit de behandeling (diabetes mellitus, dyslipidemie en hypertensie) na 24 maanden.
- Incidentie van cardiovasculaire aandoeningen na 24 maanden.
- Incidentie van maligniteiten (cutane of niet-cutane kanker) na 24 maanden.
- Proportie patiënten dat de behandeling volgens het protocol aan het einde van de follow-up voortzet.
- Verandering in de immuun respons na 24 maanden volgens de biomarkers:
 - o Allogene respons (dn-DSA, d-sp IFN- γ ELISPOT , Memory B cel Elispot, cytokines CXCL9 en CXCL10 in urine)
 - o Afstotingsrisico van bloedtranscriptieprofiel, volgens de KSORT-test
 - o Antivirale cellulaire respons tegen CMV, VEB, VBK, NKG2
- Proportie patiënten met Serious Adverse Events gerelateerd aan de studie medicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie is de beste behandel keuze voor patiënten met chronische eindstadium nierziekte. Het biedt een groter voordeel bij overleving van de patiënt, een betere kwaliteit van leven en een economische besparing in vergelijking met andere niervervangende behandelingen. Ondanks het feit dat de verbetering van de klinische zorg voor de patiënt, de chirurgische mogelijkheden, het beschikbaar komen van krachtige immunosuppressiva en betere kennis betreffende allo-immuniteit hebben gezorgd voor een verbetering van de overleving van het transplantaat gedurende het eerste jaar na transplantatie, vooral te merken aan een reductie van het percentage aan acute afstoting, blijft de lange termijn overleving na allo-transplantatie suboptimaal. Het proces van progressief verlies van het niertransplantaat is multi-causaal, maar de activatie van de donor-specifieke allo-immuun respons (d-sp), evenals de

directe renale toxiciteit van de immunosuppressiva, spelen een fundamentele rol.

Momenteel worden immunosuppressieve strategieën gebaseerd op hoge dosis met maximale effectiviteit zonder rekening te houden met de individuele vatbaarheid van iedere patiënt om het transplantaat te accepteren of af te stoten (*one size fits all*). Op dit moment vindt de stratificatie van het immuun risico van kandidaat-transplantatiepatiënten plaats via de bepaling van primaire allo-immuunactivatie. Er wordt gekeken naar de verschillen tussen donor en ontvanger in het HLA systeem en er wordt gekeken naar gevormde donor-specifieke allo-antilichamen (DSA). Het monitoren na de transplantatie van het farmacodynamische effect van immunosuppressieve behandeling wordt echter uitsluitend gedaan via indirecte gegevens, zoals de plasmaspiegels van immunosuppressiva, de aanwezigheid van lymfopenie, opportunistische infecties of door het optreden van transplantaatdysfunctie die op afstoting wijzen. Daardoor hebben een grote fractie getransplanteerde patiënten een hoge kans om teveel of te weinig immunosuppressiva te ontvangen en worden dus respectievelijk blootgesteld aan een hoog risico op infecties en medicijn toxiciteit of, omgekeerd, aan afstoting van het transplantaat. Om deze reden is er behoefte aan biomarkers die voor de transplantatie een stratificatie kunnen maken tussen patiënten met een hoog en patiënten met een laag risico op afstoting.

Op deze manier kan de immunosuppressie op maat worden gedoseerd. Dit kan van cruciaal belang zijn om de huidige resultaten van niertransplantatie te verbeteren.

Samenvattend, om immunosuppressie veilig te minimaliseren in de post-transplantatieperiode, zijn gevoelige niet-invasieve biomarkers nodig om het risico op transplantaatafstoting vooraf te stratificeren en die herhaaldelijk na transplantatie op een niet-invasieve manier kunnen worden gebruikt. De evaluatie van het gevormde immuungeheugen, zowel humoraal door pre-transplantatie DSA, als de beoordeling van het risico van primaire allo-immuunactivatie met behulp van een betere donor / ontvanger HLA-mismatching op het Eplet-niveau zou transplantatieartsen aanzienlijk kunnen helpen bij de besluitvorming over het type en de hoeveelheid immunosuppressie.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is het effect bepalen van het individualiseren van immunosuppressieve therapie gebaseerd op immuun-risico stratificatie bij de baseline op basis van 2 nieuwe biomarkers (d-sp ELISPOT IFN- γ en donor/ontvanger HLA Eplet Mismatch), met een samengesteld eindpunt van verlies van nierfunctie, incidentie van acute afstoting en de ontwikkeling van dnDSA na 2 jaar follow up van Living Donor Kidney Transplant (LDKT)-patiënten in vergelijking met patiënten die worden behandeld met de standaard immunosuppressieve therapie.

Secundaire doelen:

- Het beoordelen of de individuele stratificatie van immunologisch risico en therapeutische optimalisatie leidt tot verlaging van het volgende:
 - o Sterfte;
 - o Verlies van het niertransplantaat;
 - o Ontwikkeling van subklinische acute en chronische afstoting beoordeeld op basis van biopsieën afgenomen volgens protocol bij 3 en 24 maanden;
 - o Opportunistische infecties
 - o Metabole ziektes voortgekomen uit de behandeling (diabetes mellitus, dyslipidemie en hypertensie) en maligniteiten (cutane en niet-cutane kanker) na 2 jaar follow up.
- Economische besparingen die voortvloeien uit de besluitvorming over de behandeling volgens verfijnde immuun-risicostratificatie
- Veranderingen in de allogene d-sp allorespons gedurende de 2 jaar follow-up met behulp van aanvullende biomarkers zoals dnDSA, d-sp IFN-γ en memory B-cel ELISPOT, cytokines in urine (CXCL9/CXCL10) en het transcriptionele profielrisico van afstoting geëvalueerd met de kidney solid-organ afstotingstest (kSORT) en de evaluatie van cellulaire antivirale responsen tegen CMV-, EBV- en VBK-virussen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, open-label studie, met parallelle groepen, gestratificeerd op leeftijd van de donor.

Het is een prospectieve interventionele studie met 2 strategieën voor de bepaling van immunosuppressieve behandeling bij niertransplantatie patiënten die een nier ontvangen van een levende donor met een laag immunologisch risico (door bepaling van de cPRA (berekende Panel Reactive Antibody) welke $< 50\%$ moet zijn met afwezigheid van actuele of historische DSAs (donor specifieke antilichamen)) en een negatieve flow-cytometry crossmatch (FCXM).

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd om één van de twee immunosuppressieve behandel strategieën te ontvangen:

- a) De experimentele groep (arm A), waarbij de immunosuppressieve behandeling wordt bepaald volgens de twee immunologische risico biomarkers (d-sp IFN-* ELISPOT test en het aantal HLA Eplet mismatch van de DRB1 en DQB1 loci),
- b) De controle groep (arm B), waarbij alle patiënten de standaard immunosuppressieve behandeling ontvangen, waarbij de resultaten van de 2 biomarker testen buiten beschouwing worden gelaten.

Na het tekenen van de toestemmingsverklaring gaat de screeningsperiode in die tot 28 dagen kan duren. In deze periode zal ook de donor een toestemmingsverklaring tekenen voor afname van bloed voor de biomarker bepaling. De getransplanteerde patiënten worden na de transplantatie 24 maanden in studieverband gevolgd. Er vinden 8 studie visites plaats in deze 24 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De volgende combinatie van immunosuppressieve medicijnen wordt gegeven in studieverband: • thymoglobuline, tacrolimus, mycopenolaat mofetil en prednison (arm A1); • basixilimab, tacrolimus, mycopenolaat mofetil en prednison (arm A2); • tacrolimus, mycopenolaat mofetil en prednison, waarbij prednison na 3 maanden wordt gestopt (arm A3); • basixilimab, tacrolimus, mycopenolaat mofetil en prednison (arm B) Er zijn twee behandelarmen, arm A en arm B, waarbij arm A onderverdeeld is in drie verschillende combinaties van immunosuppressieve medicijnen. Bij randomisatie in arm A wordt gekeken naar de uitkomst van de test op biomarkers om te beoordelen welke behandeling de patiënt gaat krijgen (arm A1, A2 of A3). Bij randomisatie in arm B blijft de uitslag van de biomarkers geblindeerd. Arm B is de standaard behandeling die patiënten normaal na een niertransplantatie ook krijgen. Binnen de studie wordt op maand 3 en maand 24 een biopsie genomen van de getransplanteerde nier voor bepaling van de incidentie en ernst van subklinische en chronische afstoting.

Inschatting van belasting en risico

Niertransplantatie is de beste behandel keuze voor patiënten met chronische nierziekte in het eindstadium. Een grote fractie getransplanteerde patiënten hebben een hoge kans om teveel of te weinig immunosuppressiva te ontvangen en worden dus respectievelijk blootgesteld aan een hoog risico op infecties en medicijn toxiciteit of, omgekeerd, aan afstoting van het transplantaat. Daarom is de behoefte om het type en de hoeveelheid immunosuppressiva voor niertransplantatiepatiënten individueel aan te passen door het bepalen van biomarkers die een meer accurate immuunrisicobeoordeling mogelijk maken. Dit kan van cruciaal belang zijn om de huidige resultaten van niertransplantatie te verbeteren.

De immuun suppressieve medicatie die gebruikt wordt in deze studie is geregistreerd voor transplantaties. Op basis van 2 biomarker testen is het mogelijk om een meer individueel gericht immuun suppressief regime aan patiënten te geven. De patiënten worden tijdens de studie goed gemonitord op bijwerkingen/afstotingsreacties. Waar nodig wordt actie ondernomen ten behoeve van de patiënt.

Risico's/belasting geassocieerd met procedures:

- Bloed afnames: De risico's van bloedafname kunnen zijn: flauwvallen, pijn en / of blauwe plekken. In zeldzame gevallen kan er een infectie optreden op de prikplek.
- Nierbiopsie: Risico's van een biopsie zijn pijn, ongemak en bloeding.
- ECG: roodheid of jeuk veroorzaakt door de ECG plakkers.

De volgende procedures worden uitgevoerd:

- Lichamelijk onderzoek bij alle visites;
- Meten vitale functies bij alle visites;
- ECG bij screening en visite 1;
- Bloedafname bij alle visites (lokaal lab 9 x, biomarkers 6 x);

- Nierbiopt bij de maand 3 en maand 24 visite.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- Mannelijke of vrouwelijke patiënten ≥ 18 jaar oud.
- Ontvangers van een primaire niertransplantatie van een levende niet-HLA identieke donor (tenminste 1 HLA mismatch).
- Transplantatie met overeenstemmende ABO (bloedgroep).

- Patiënten met een berekende PRA (cPRA) $\leq 75\%$ volgens solid-phase testen en afwezigheid van donor-specifieke anti-HLA antilichamen (DSA) tegen klasse I en klasse II in vers afgenomen of eerder bepaalde serum monsters
- Een getekende toestemmingsverklaring moet verkregen worden voordat studie handelingen gedaan worden.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zeer effectieve anticonceptie methodes gebruiken (Pearl-Index <1) om zwangerschap tijdens de gehele duur van de studie te voorkomen en tot 6 weken na het einde van de Mycophenolaat Mofetil (MMF) behandeling. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn alle vrouwen die menstrueren en die niet een geslaagde chirurgische sterilisatie hebben ondergaan (hysterectomie, blokkeren van de eileiders of bilaterale verwijdering van de eierstokken) of, wie niet post-menopausaal is (gedefinieerd als minstens 12 maanden niet meer menstrueren, of vrouwen die vervangende hormoon therapie ontvangen met een gedocumenteerd follikel stimulerend hormoon (FSH) van > 35 mIU/ml). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben in de 72 uur voor de start van de studie.
- Mannen die seksueel actief zijn (ook gesteriliseerde mannen (vasectomie)) die MMF gebruiken moeten een condoom gebruiken tijdens de behandeling met MMF tot 90 dagen na het einde van deze behandeling. Vruchtbare partners moeten een effectieve anticonceptie methode gebruiken.
- Patiënten moeten toestemmen om geen bloed te doneren gedurende de behandeling met MMF tot 6 weken na het einde van deze behandeling. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling met MMF tot 90 dagen na het einde van deze behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met een berekende PRA (cPRA) $> 75\%$ volgens solid-phase testen en/of aanwezigheid van donor-specifieke anti-HLA antilichamen (DSA) tegen klasse I en klasse II in vers afgenomen of eerder bepaalde serum monsters
- Positieve pre-transplantatie Cross Match test (of CDC of FCXM).
- Ontvangers van overleden donoren.
- Deelnemers die HLA identiek zijn
- Ontvangers van meerdere transplantatie organen of een eerdere nier transplantatie.
- Patiënten met één van de volgende aandoeningen:
 - Primair focale en segmentale glomerulosclerose
 - A-typisch Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS) / Trombotische trombocytopenische purpura.
- Patiënten met een actieve infectie met het hepatitis B virus (HBV) en/of een actieve infectie met het hepatitis C virus (positieve PCR test) op het moment van de transplantatie.
- Patiënten die HIV besmet zijn.
- Patiënten met een actieve systemische infectie waarvoor voortdurende

antibiotica behandeling nodig is.

- Patiënten met een maligniteit in een orgaansysteem, met uitzondering van gelokaliseerde, maar weggesneden huidkanker.
- Patiënten met ernstige anemie (hemoglobine <6g/dl), leukopenie (WBC <2500/mm³) en/of trombocytopenie (trombocyten <80.000/mm³).
- Hemodynamisch onstabiele patiënten, ook als het hemoglobine gehalte > 6 g/dl is.
- Patiënten met een darmziekte of ernstige diarree die de absorptie volgens medische criteria kunnen verminderen.
- Patiënten bekend met overgevoeligheid voor een van de medicijnen die in deze studie worden gebruikt.
- Patiënten die een onderzoeksmiddel hebben ontvangen in de 30 dagen voor de inclusie in deze studie.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie willen gebruiken tijdens de studie, die zwanger zijn, borstvoeding geven of een positieve zwangerschapstest hebben op het moment dat ze in de studie geïnccludeerd worden.
- Patiënten die worden vastgehouden in een officiële instelling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2020
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CellCept
Generieke naam:	Mycofenolaat mofetil
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:	Prograft
Generieke naam:	Tacrolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Simulect
Generieke naam:	Basiliximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Thymoglobuline
Generieke naam:	Anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, konijn
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2020
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2017-002293-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03465397
CCMO	NL71246.018.20