

Gepersonaliseerde tacrolimus dosering door gebruik te maken van een doseer algoritme en eenmaal daags tacrolimus formulering voor kinderen die een niertransplantatie ondergaan.

Gepubliceerd: 04-08-2022 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511585-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het hoofddoel van het onderzoek is het personaliseren van behandeling met tacrolimus voor kinderen die een niertransplantatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51392

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TACKI

Aandoening

- Overige aandoening
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

afweerremmende medicatie, niertransplantatie

Aandoening

niertransplantatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, kinder niertransplantatie, populatie gebaseerd modeleren, tacrolimus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het percentage kinderen met een dalspiegel die binnen de streefwaarden van tacrolimus (10-15 ng/mL) valt op dag 3 na niertransplantatie, door middel van het doseringsalgoritme.

Secundaire uitkomstmaten

- Het percentage proefpersonen met een supra- (>20 ng/mL) of sub- (<5.0 ng/mL) therapeutische tacrolimus dalspiegel op dag 3 na niertransplantatie;
- Het percentage proefpersonen met een tacrolimus AUC binnen de streefwaarden (140-180 ng h/mL) op dag 9-14 na niertransplantatie;
- Het percentage proefpersonen met een sub- en supra-therapeutische tacrolimus AUC op dag 9-14 na niertransplantatie;
- De incidentie van biopsie bewezen acute afstoting (BPAR) en serious adverse events (SAEs);
- De incidentie van virale infecties (Epstein-Barr virus en Cytomegalovirus) en diabetes mellitus;
- De invloed van het humane darmmicrobioom op de intra- en inter-patiënt

variabiliteit in de farmacokinetiek van tacrolimus;

- De beschrijving van de farmacokinetiek van een éénmaal daags formulering van tacrolimus.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In kinderen die een niertransplantatie hebben ontvangen, wordt het doseren van het immunosuppressivum tacrolimus op basis van het lichaamsgewicht beschouwd als standaardzorg. Ondanks het feit dat het bewijs voor doseren op basis van het lichaamsgewicht mager is. Andere factoren, zoals leeftijd, etniciteit, gebruik van comedicaatie, genotypering en hematocriet, hebben allen een significante invloed op de klaring van tacrolimus. Daarnaast kan het humane darmmicrobioom de farmacokinetiek van tacrolimus beïnvloeden en dientengevolge de individuele doseringsbehoefte van tacrolimus. De mediane tijd tot het bereiken van de therapeutische dalspiegel ligt rond de 7 dagen, in sommige individuen kan dit echter oplopen tot 3 weken, ondanks het gebruik van therapeutische drug monitoring. Subtherapeutische spiegels zijn geassocieerd met transplantaatrejectie en supratherapeutische spiegels met nefrotoxiciteit. Wij hebben een doseringsalgoritme ontwikkeld en hierna verbeterd voor tacrolimus in kinderen die een niertransplantatie hebben ontvangen. Dit algoritme baseert de startdosering op het lichaamsgewicht en genotypering, in plaats van alleen het lichaamsgewicht. In deel A van deze studie wordt dit doseringsalgoritme prospectief getest voor het bepalen van de startdosering van tacrolimus. Hierna zal gecomputeriseerde doseringen worden gebruikt om de vervolgdoseringen te berekenen, zodat de patiënt binnen de therapeutische dalspiegels valt. Er wordt gestreefd naar een area under the concentration versus time curve (AUC) van 140-180 ng h/mL op dag 9-14 na transplantatie. Deze doseringen worden naast eerdere tacrolimus spiegels en doseringen, ook gebaseerd op lichaamsgewicht, serum kreatinine, genotypering en hematocriet. In deel B van deze studie, 4 weken na transplantatie, stappen de patiënten over van een tweemaal daags formulering van tacrolimus naar een éénmaal daags formulering. Er wordt een tweede AUC gemeten om de farmacokinetiek van de éénmaal daags formulering van tacrolimus in kinderen te beschrijven. De hypothesen zijn: 1) meer patiënten hebben de therapeutische dalspiegel (10-15 ng/mL) bereikt op dag 3 na transplantatie door gebruik van het doseringsalgoritme (primair eindpunt; eerste steady-state); 2) meer patiënten bereiken de streefwaarden van de AUC op dag 9-14 na transplantatie door het gebruik van gecomputeriseerde doseringen (tweede eindpunt).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511585-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het hoofddoel van het onderzoek is het personaliseren van behandeling met tacrolimus voor kinderen die een niertransplantatie hebben ondergaan, door gebruik te maken van een doseringsalgoritme om zowel de individuele startdosering als vervolgdoseringen te berekenen.

Secundaire doelen zijn het evalueren van het humane darmmicrobioom in relatie tot de farmacokinetiek van tacrolimus, en het beschrijven van de farmacokinetiek van de éénmaal daags formulering van tacrolimus.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, multicenter, eenarmige therapeutische interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor alle proefpersonen wordt een startdosering berekend door een doseringsalgoritme, waarbij het algoritme het lichaamsgewicht en genotypering bevat, in plaats van doseren op basis van het lichaamsgewicht zoals dat nu standaardzorg is. Na de eerste dalspiegel (gemeten op dag 3), wordt door middel van computergestuurde berekeningen de opvolgende doseringen berekend, in plaats van de standaard therapeutische drug monitoring door een arts. Op dag 9-14 wordt een area under the concentration versus time curve (AUC) berekend, dit is standaardzorg. Er wordt ontlasting verzameld, eenmaal voor de transplantatie en eenmaal op dag 9-14 na de transplantatie, om het effect van het humane darmmicrobioom op de farmacokinetiek van tacrolimus te evalueren. Vier weken na de transplantatie worden de proefpersonen omgezet van de tweemaal daags formulering van tacrolimus naar een éénmaal daags formulering. Op de dag van de switch wordt een dalspiegel en topspiegel bepaald. Twee weken na de switch (na week 6), wordt een AUC berekend om de farmacokinetiek van de éénmaal daags formulering van tacrolimus te beschrijven en te vergelijken met de tweemaal daags formulering.

Inschatting van belasting en risico

De extra belasting voor deelname aan het eerste deel van deze studie (deel A), bevat één extra bloedafname op dag 3 na niertransplantatie (voor het bepalen van de tacrolimus topspiegel) en het tweemaal inleveren van ontlasting (voor het bepalen van het darmmicrobioom) gedurende de ziekenhuisopname na de niertransplantatie. Aangezien alle kinderen een centrale veneuze lijn of een arteriële lijn zullen hebben gedurende de ziekenhuisopname, hoeft de extra bloedafname op dag 3 géén extra venapunctie.

Vier weken na de niertransplantatie (deel B), switchen de kinderen van een tweemaal daags tacrolimus formulering naar een éénmaal daags formulering. Voor deze switch wordt een extra topspiegel van tacrolimus bepaald, door middel van een bloedafname naar keuze (vingerprik of venapunctie). Na deze switch wordt een area under the concentration versus time curve berekend, hiervoor krijgen

de kinderen een infuus geplaatst waarbij de laatste bloedafname thuis plaats kan vinden via een vingerprik.

Naast het bepalen van de tacrolimus doseringen op basis van het doseringsalgoritme en het omzetten naar een éénmaal daags tacrolimus formulering, ontvangen alle proefpersonen dezelfde zorg na de niertransplantatie als de kinderen die niet meedoen aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd 2-18 jaar oud;
- Ontvanger van een niertransplantatie;
- Nier ontvangen van een AB0-bloedgroep compatibele donor;
- Tacrolimus als onderdeel van initiële immunosuppressiva na niertransplantatie;
- Ondertekend toestemming (informed consent)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Multi-orgaan transplantatie ontvanger;
- Bloedgroep AB0-incompatibel nierdonor;
- HLA-incompatibele nierdonor (positieve kruisproef);
- Tacrolimus gebruikt in de 28 dagen voor niertransplantatie.
- Gebruik van medicatie met bekende interactie met tacrolimus (tabel 1)

Exclusie voor deel B:

- Niet mogelijk tot doorslikken van orale medicatie;
- Veranderingen in medicatie gebruik (met bekende interactie met tacrolimus) rond de overgang naar de eenmaal daags tacrolimus formulering.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-05-2024

Aantal proefpersonen: 28
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tacrolimus capsule met gereguleerde afgifte (MGA)
Generieke naam: Envarsus capsule met verlengde afgifte (MVA)
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-08-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2022
Soort: Eerste indiening
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CTIS

EudraCT

CCMO

ID

CTIS2024-511585-36-00

EUCTR2021-006481-21-NL

NL79916.078.22