

Immunomonitoring van stabiele niertransplantatiepatiënten die behandeld worden met 3 immunosuppressieve middelen

Gepubliceerd: 09-04-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

1. Om het niveau van immunosuppressie bij individuele niertransplantatiepatiënten te bepalen, op basis van celgebaseerde ex vivo PD-uitleesmaten, gedurende een kort tijdvenster (één dag); 2. Om het verband tussen het in vitro PD-effect en het ex vivo...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55264

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunomonitoring van stabiele niertransplantatiepatiënten

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 funded study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunosuppressieve therapie, Niertransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetische eindpunten

- Tacrolimus-concentraties in volbloed
- MPA-plasmaconcentraties
- Prednisolon-plasmaconcentratie

Farmacodynamische eindpunten

- Proliferatie van T-cellen in door PHA gestimuleerd volbloed
- Cytokineproductie in door PHA gestimuleerd volbloed
- T-cel activatie marker expressie in PHA gestimuleerd volbloed
- Circulerende regulerende T- en B-cellen

Eindpunten voor veiligheid

- Tijdens de behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S) AE's).
- Co-medicatie
- Klinische laboratoriumtests (Hematologie en Chemie)

Secundaire uitkomstmaten

N.A.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie is een succesvolle behandelingsoptie voor patiënten met eindstadium nierfalen. Om afstoting van de donor nier te voorkomen, hebben niertransplantatiepatiënten langdurige immunosuppressieve therapie met tacrolimus, mycofenolaatmofetil (MMF) en prednisolon nodig. Het nadeel van deze behandeling is echter de grote intra- en interpatiënt variabiliteit in klinische resultaten, vooral voor tacrolimus. Te weinig blootstelling leidt tot een risico van acute afstoting en vorming van donorspecifieke antilichamen, terwijl te veel blootstelling leidt tot een verhoogd risico op infectie en nefrotoxiciteit.

Om nadelige effecten te minimaliseren en de effectiviteit van het huidige behandelingsregime te verbeteren, wordt therapeutisch drug monitoring (TDM) routinematig uitgevoerd. Voor tacrolimus is de meest voorkomende methode van TDM het meten van de pre-dosis dalconcentraties (C₀) in volbloed. Deze dalconcentraties zijn echter zeer variabel en de correlatie met klinische eindpunten discutabel. TDM wordt niet standaard uitgevoerd voor MMF- en prednisolonbehandeling en deze therapie is meestal niet geïndividualiseerd. Om de doseringsstrategieën te verbeteren en bijwerkingen te minimaliseren, moet de huidige TDM worden geoptimaliseerd. Wij bepleiten dat PD-gebaseerde in plaats van PK-gebaseerde TDM, door het gebruik van klinisch relevante immuuntests om de immunosuppressieve toestand van de individuele patiënt te kwantificeren, de klinische uitkomst kan verbeteren.

Om die reden hebben we verschillende op bloed gebaseerde PD-uitleesmaten ontwikkeld voor de kwantificering van immunosuppressie. Deze meetwaarden (PHA-geïnduceerde cytokineproductie, T-cel proliferatie en T-cel activatie marker-expressie) werden eerder getest bij gezonde vrijwilligers en bleken geschikt te zijn voor het kwantificeren van het immunosuppressieve effect van een enkele dosis tacrolimus, cyclosporine A en mycofenolzuur. In de huidige klinische studie willen we onderzoeken of de geselecteerde PD-uitleesmaatregelen ook geschikt zijn voor het immunomonitoreren van niertransplantatiepatiënten die langdurige drievoudige immunosuppressieve therapie krijgen. We zullen de relatie tussen geneesmiddelconcentraties en cellulaire PD-metingen onderzoeken, en tussen de PD-metingen in vitro en ex vivo.

Naast de grote variabiliteit en het kleine therapeutische venster van tacrolimus, beïnvloedt de leeftijd van de patiënt ook de klinische uitkomst. Oudere transplantatiepatiënten krijgen doorgaans lagere doses tacrolimus voorgeschreven, terwijl de dosis-genormaliseerde C₀-concentraties hoger zijn dan bij de jongere patiënten. Bovendien vermindert veroudering het aantal

effectorclymfocyten, wat resulteert in een verminderde immuunrespons op het getransplanteerde orgaan . Deze leeftijdgerelateerde veranderingen zijn een van de redenen dat oudere ontvangers van transplantaties vaker last hebben van bijwerkingen veroorzaakt door over-immunosuppressie, zoals diabetes en de novo maligniteiten. Om te onderzoeken of de relatie tussen geneesmiddelconcentratie en cellulaire PD-maten verandert met de leeftijd, willen we niertransplantatiepatiënten includeren met een brede range aan leeftijden (>18 jaar)

Doel van het onderzoek

1. Om het niveau van immunosuppressie bij individuele niertransplantatiepatiënten te bepalen, op basis van celgebaseerde ex vivo PD-uitleesmaten, gedurende een kort tijdvenster (één dag);
2. Om het verband tussen het in vitro PD-effect en het ex vivo PD-effect bij niertransplantatiepatiënten evalueren;
3. Om het verband tussen de verschillende PD-uitleesmaten (T-cel activatie, proliferatie, cytokine productie) bij niertransplantatiepatiënten te evalueren;
4. Het evalueren van de variabiliteit in PD-uitleesmaten tussen stabiele niertransplantatiepatiënten;
5. Om het effect van leeftijd op de PK- en PD-profielen van niertransplantatiepatiënten te onderzoeken
6. Het evalueren van circulerende subsets van regulatoire T- en B-cellen bij niertransplantatiepatiënten;
7. Evalueren van de relatie tussen geneesmiddelconcentraties (tacrolimus, MPA en prednisolon) en PD-uitleesmaten bij niertransplantatiepatiënten, gebaseerd op een semi-mechanistische modelbenadering.

Onderzoeksopzet

Observationele studie bij niertransplantatiepatiënten die een combinatie van tacrolimus, MMF en corticosteroïdenbehandeling krijgen. Patiënten zullen voor een enkel bezoek in huis zijn om PK- en PD-bloedmonsters te nemen vóór en na hun medicatie-inname.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie maakt geen gebruik van onderzoeksmedicatie. Niertransplantatiepatiënten die deelnemen aan dit onderzoek zullen drievoudige immunosuppressieve therapie (tacrolimus, MMF en prednisolon) krijgen, de standaardbehandeling voor deze patiënten die wordt voorgeschreven door hun behandelend nefroloog. De dosis en het regime van deze geneesmiddelen worden niet aangepast voor deelname aan dit onderzoek. De belangrijkste interventie die de studiedeelnemers zullen ondergaan, is bloedafname voor PD-maatregelen. Er zijn geen voordelen voor de patiënten die aan dit onderzoek deelnemen. Het enige risico dat aan deelname is verbonden, is blauwe plekken door de

bloedafname.

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)

- Getekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan studie procedures .
- Mannelijke of vrouwelijke niertransplantatiepatiënten >18 jaar oud (inclusief)
- Patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan > 2 jaar vóór het begin van de studie

- Patiënten die behandeld worden met 3 immunosuppressiva; lage dosis prednisolon, MMF en tacrolimus aangepast aan de hand van concentratie in het bloed.
- Patiënten die in staat zijn in het Nederlands te communiceren met de onderzoekers en die bereid zijn om zich aan de studie eisen/restricties te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Het gebruik van andere medicatie dan de standaardbehandeling binnen minder dan 5 halfwaardetijden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, als de onderzoeker van mening is dat dit de onderzoeksdoelstellingen kan beïnvloeden;
- Het gebruik van immunosuppressieve of immunomodulerende medicatie, anders dan de standaardbehandeling van de patiënt, binnen 3 maanden vóór deelname aan het onderzoek, als de onderzoeker van mening is dat dit de onderzoeksdoelstellingen kan beïnvloeden;
- Elke bekende factor, aandoening of ziekte die het onderzoek of de interpretatie van de resultaten zou kunnen beïnvloeden, naar mening van de onderzoeker.
- Niet bereid of in staat zijn om zich aan de eisen van het studie protocol te houden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-11-2021

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2021

Soort: Amendement

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

ID: 29204

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL73304.056.20
OMON	NL-OMON29204