

Modificatie van Tacrolimus gerelateerde toxiciteit na levertransplantatie. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin het bijwerkingsprofiel van Envarsus® versus Advagraf® wordt vergeleken bij nieuwe levertransplantatiepatiënten.

Gepubliceerd: 30-10-2018 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Onderzoeken of Envarsus® leidt tot een significante afname van het ontstaan van diabetes, chronische nierziekte en ontstaan van hypertensie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55491

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MOTTO

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

lever transplantatie

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Leveronderzoek

Overige ondersteuning: Chiesi Farmaceutici, Stichting Lever en Maag Darm onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - lever transplantatie, - tacrolimus, - toxiciteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is een samengesteld eindpunt van een van de drie gebeurtenissen: aanhoudende nieuw ontstane diabetes mellitus, chronische nierziekte of een nieuw ontstane hypertensie.

Secundaire uitkomstmaten

- De individuele componenten van het samengestelde eindpunt zullen ook worden geanalyseerd als afzonderlijke secundaire studieresultaten.
- Overleving van het transplantaat
- Overleving van de transplantaatontvanger
- Aantal episoden en ernst van acute cellulaire afstoting
- Verschillen in prevalentie en ernst van tremor
- Intra-patient variatie
- Metabolisme van tacrolimus
- Leversteatose en fibrose
- Kwaliteit van het leven
- bij alle patiënten zullen AUC (farmacokinetiek) metingen van tacrolimus-concentraties plaatsvinden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronisch gebruik van tacrolimus gaat gepaard met significante bijwerkingen, waaronder ontstaan van diabetes na transplantatie (NODAT), nierinsufficiëntie, hypertensie, hyperlipidemie en tremor en andere neurotoxische kenmerken. Het is bekend dat de toxiciteit van tacrolimus (gedeeltelijk) gerelateerd is aan hogere piekserumconcentraties in het bloed in het eerste jaar na de transplantatie.

Het verlagen van piekwaarden zonder de effectieve remming van de immuunrespons te verminderen, zou daarom de toxische effecten van tacrolimus theoretisch kunnen verzwakken.

Envarsus®, een formuleringsformule met verlengde afgifte van tacrolimus die minder fluctuatie van de bloed tacrolimusconcentraties geeft en een lagere dosering vereist voor vergelijkbare systemische tacrolimusblootstelling heeft het potentieel om de toxische effecten van tacrolimus te verlagen en de hoeveelheid metabole bijwerkingen te verminderen, in vergelijking met de huidige standaard, Advagraf®.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of Envarsus® leidt tot een significante afname van het ontstaan van diabetes, chronische nierziekte en ontstaan van hypertensie.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, gecontroleerde twee-arm fase 4-interventie studie waarin Envarsus® wordt vergeleken met de huidige standaardbehandeling Advagraf® na levertransplantatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij ontslag na transplantatie zullen patiënten worden geïnitieerd met tacrolimus met verlengde afgifte, welke volgens randomisatie standaard Advagraf® of Envarsus® zal zijn.

Inschatting van belasting en risico

De studie lijkt op onze standaard klinische praktijk omdat ontvangers altijd worden omgezet van een onmiddellijke afgifte tacrolimus (d.w.z. Prograft®) naar een formulering met verlengde afgifte (voorheen exclusief Advagraf®) bij ontslag uit het ziekenhuis.

Bovendien is het schema voor de studiebezoeken een exacte kopie van het reguliere poliklinische bezoekschema na de transplantatie. Alle bloedafnames die in dit onderzoek zijn gepland, maken deel uit van routinematige zorg.

Bij patiënten zullen farmakokinetische (AUC) metingen van tacrolimus concentraties plaatsvinden.

Gedurende de studie zullen de deelnemers nauwlettend (maandelijks) worden gecontroleerd op adequate blootstelling aan tacrolimus.

Aangezien beide tacrolimusformuleringen voor deze indicatie zijn goedgekeurd en het actieve geneesmiddel in beide formuleringen hetzelfde is, wordt deze studie als een onderzoek met een laag risico beschouwd.

Het verwachte voordeel van deze studie is dat dit kan leiden tot verlaging van de metabole bijwerkingen, nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit van langdurige behandeling met tacrolimus. Daarom zijn wij van mening dat de baten-risicobeoordeling voor deze studie gunstig is.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Leveronderzoek

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Stichting Leveronderzoek

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- eerste lever transplantatie
- leeftijd tussen 18 en 75
- Gebruik van onmiddellijke afgifte tacrolimus
- Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten ermee instemmen om tijdens de studie effectieve anticonceptie toe te passen
- Geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap
- eGFR < 30 mL/min/1.73m²
- Systemische infectie
- Gecombineerde orgaantransplantatie
- Gebruik van een mTOR-remmer
- Gebruik van andere tacrolimus-preparaten
- Lever slagader trombose
- Bekende allergie voor de onderzoeksgeneesmiddelen of van de componenten ervan

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:	11-04-2019

Aantal proefpersonen: 106
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Advagraf
Generieke naam: Tacrolimus
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Envarsus
Generieke naam: Tacrolimus
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-10-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	20-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
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: 24720

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-002856-34-NL
CCMO	NL67040.078.18
OMON	NL-OMON24720