

Uit het beenmerg afkomstige mesenchymale stamcellen voor de behandeling van refractaire ziekte van Crohn.

Gepubliceerd: 02-08-2007 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

Primair: De veiligheid en haalbaarheid van autologe mesenchymale stamceltherapie voor de behandeling van refractaire ziekte van Crohn onderzoeken. Secundair: 1 De klinische respons meten in patiënten met refractaire CD na MSC toediening. 2 De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31150

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MSC en Crohn

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

morbus Crohn, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beenmerg, Mesenchymale stamcellen, MSC, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1 Veiligheid: aantal (serious) adverse events in studie populatie
- 2 Haalbaarheid: vaststellen van het aantal opgekweekte MSCs in relatie tot de hoeveelheid afgenomen beenmerg, aantal passages en hoeveelheid tijd die nodig zijn geweest om tot de doel dosering te komen.

Secundaire uitkomstmaten

- 1 Inductie van klinische respons (reductie van CDAI > 70) of klinische remissie (CDAI onder 150) op 6 weken.
- 2 Heling van mucosa op 6 weken
- 3 Biologische veranderingen (CRP reductie) op 6 weken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn is een ernstige aandoening met zowel een significante morbiditeit als een grote invloed op de kwaliteit van leven. Ondanks de beschikbaarheid van een groot aantal medicijnen blijft de behoefte voor therapeutische alternatieven bestaan bij patiënten die niet op bestaande therapeutische mogelijkheden reageren, waarbij een respons niet aanhoudt of die behandelingen beperkende bijwerkingen ontwikkelen.

In de afgelopen jaren is het duidelijk geworden dat uit beenmerg afkomstige mesenchymale stamcellen (MSC) een krachtig immunomodulatorisch effect hebben. MSCs zijn pluripotente cellen die kunnen differentieren in verschillende mesenchymale weefsels, waaronder voorlopers van fibroblasten, osteoblasten, adipocyten en chondrocyten. MSCs hebben een krachtig immuunsuppressief effect op T en B cellen in vitro en in diermodellen van chronische ontsteking. Van belang is dat er gunstige resultaten behaald zijn in patiënten met steroid

resistente acute en chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD), waaronder GvHD van de darmen. Onze hypothese is dat transfusie met MSCs eveneens in patienten met matig tot ernstige ziekte van Crohn een nieuwe behandel optie zou kunnen zijn, met minder bijwerkingen dan die de bestaande immuunsuppressiva kennen.

Doel van het onderzoek

Primair:

De veiligheid en haalbaarheid van autologe mesenchymale stamceltherapie voor de behandeling van refractaire ziekte van Crohn onderzoeken.

Secundair:

- 1 De klinische respons meten in patienten met refractaire CD na MSC toediening.
- 2 De endoscopische en histologische veranderingen voor en na behandeling bepalen.
- 3 De immunologische veranderingen van T cellen van het lamina propria voor en na MSC toediening bestuderen
- 4 Het effect van MSCs op systemische markers (CRP) van inflammatie bepalen.

Onderzoeksopzet

Open label, niet gerandomiseerde, niet geblindeerde, prospectieve, klinische fase Ib studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MSC infusie: tweemaal een dosering van 2.0×10^6 MSCs per kilogram lichaamsgewicht, intraveneus, 7 dagen apart.

Inschatting van belasting en risico

De ziekte van Crohn is een ernstige aandoening met significante morbiditeit en met grote invloed op het kwaliteit van leven. Patienten die deel kunnen nemen aan deze studie zijn patienten refractair voor huidige behandelingsmogelijkheden. De uitkomsten van onderzoek naar MSCs als behandeling van GvHD in het LUMC zijn veelbelovend. Er vooralsnog geen bijwerkingen opgetreden als gevolg van MSC toediening. Gezien deze goede resultaten en de beperkte kans op bijwerkingen denken wij dat deelname aan dit onderzoek voor de proefpersonen gerechtvaardigd is.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland

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)

- a) Mannen en vrouwen van tenminste 18 jaar.
- c) Patiënt is bereid deel te nemen aan het onderzoek en heeft het informed consent formulier ondertekend
- c) Patiënt moet gedurende tenminste 3 maanden bekend zijn met CD. De diagnose van CD moet met behulp van endoscopische en histologische resultaten worden bevestigd. Indien de eerdere bevestiging van de diagnose niet voorhanden is, of de eerdere diagnose ten tijde van de screening niet overtuigend geacht wordt, dient de diagnose CD te worden bevestigd door middel van histologie.
- d) Patienten met matig tot ernstige ziekte van Crohn zoals deze door de CDAI gedefinieerd wordt (CDAI > 220), refractair voor conventionele therapieën en bij wie het aangedane ileum tijdens coloscopie bereikbaar is.

- e) Op een bepaald moment tijdens het beloop van de ziekte dient patient behandeld te zijn geweest met zowel steroiden als immunosuppressiva (bijvoorbeeld azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat of infliximab) welke niet tot een adequate respons geleid hebben.
- f) Deelnemers mogen gebruikmaken van 5-aminosalicylic acid, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat, prednison, of een vergelijkbaar medicijn op het moment van aanvang van de studie, indien voldaan wordt aan de volgende voorwaarden:
 - De dosering van 5-ASA moet stabiel zijn geweest gedurende 4 weken voor aanvang van de studie.
 - De dosering van de steroiden moet stabiel zijn geweest gedurende 4 weken voor aanvang van de studie.
 - De dosering van immuunsuppressiva (bijvoorbeeld azathioprine, 6MP of Methotrexaat) moeten stabiel zijn voor tenminste 8 weken voor aanvang van de studie en de deelnemer moet tenminste 3 maanden voor aanvang van de studie gebruikmaken van de behandeling.
- g) Geen directe noodzaak voor operatieve behandeling (bv. wegens obstructie, abces).
- h) Patienten moeten in staat zijn zich aan het studie onderzoek schema te houden en te voldoen aan de eisen van het protocol.
- i) Indien er sprake is van een vrouw op vruchtbare leeftijd mag zij niet zwanger zijn of borstvoeding te geven en dient zij adequate anticonceptiva te gebruiken.
- j) Patienten dienen in staat te zijn een informed consent te geven en dit consent dient voor aanvang van de studie verkregen te zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a) Patienten met aanwijzingen voor infectie of abcessen.
- b) Patienten met nier- of leverfalen.
- c) Een psychiatrische afwijking, verslaving of andere stoornis die het onmogelijk maakt om een weloverwogen informed consent af te geven.
- d) Het gebruik van een willekeurig experimenteel medicijn tot één maand voor screenen of binnen 5 halfwaarde tijden van het onderzochte produkt, welke van de twee langer duurt.
- e) Wijziging in concomiterende medicatie:
 - 5-ASA en steroiden moeten tenminste 4 weken in een stabiele dosering gegeven zijn;
 - Immunosuppressiva (bijvoorbeeld azathioprine, 6-mercaptopurine of methotrexaat) dienen tenminste 8 weken in een stabiele dosering gegeven te worden.
 - Infliximab en andere anti-TNF antilichamen therapieën mogen de afgelopen 8 weken niet zijn gegeven.
- f) Ernstige infecties (zoals pneumonie of pyelonefritis) in de afgelopen 3 maanden. Minder ernstige infectie (bijvoorbeeld een acute bovenste luchtweginfectie [verkoudheid] of een eenvoudige urineweginfectie) kunnen naar inzicht van de onderzoeker beoordeeld worden.
- g) Gedocumenteerde HIV infectie.
- h) Actieve hepatitis-B, hepatitis- C infectie of TB.
- i) Patienten die bekend zijn met een opportunistische infectie (bijvoorbeeld, herpes zoster [gordelroos], cytomegalovirus, Pneumocystis carinii, aspergillosis, histoplasmosis, of mycobacteria anders dan TB) of die dergelijk infectie gehad hebben in de afgelopen 6

maanden voor het screenen.

j) Momenteel bestaande symptomen van een renale, hepatologische, hematologische, pulmonale, cardiale, neurologische, oftalmologische of cerebrale aandoening, die ernstig, progressief of niet goed beheersbaar is. Gelijktijdig voorkomende medische condities die, naar het oordeel van de onderzoeker, bij

deelname aan dit onderzoek een onaanvaardbaar risico voor de patiënt inhouden

k) Patiënten met een voorgeschiedenis van kanker in de afgelopen 5 jaar (behalve niet-melanoom huidkanker dat door middel van lokale resectie behandeld is).

l) Patienten met in de voorgeschiedenis een lymfoproliferatieve ziekte waaronder lymfoma, of tekenen and symptomen suggestief voor een mogelijke lymfoproliferatieve ziekte, zoals lymfadenopathie van een ongebruikelijke maat of op een ongebruikelijke lokatie (zoals klieren in de posterior zijde van de driehoek in de hals, infra-claviculair, epitrochlear of peri-aortaal) of splenomegalie.

m) Bekende recente middelen misbruik (drugs of alcohol).

n) Slechte verdraging van venapunctie of het ontbreken van een adequate veneuze toegang voor de benodigde bloedafname gedurende de studieperiode.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-01-2008

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-08-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2007-001655-18-NL
CCMO	NL18873.000.07