

Autologe therapie met mesenchymale stromale cellen verkregen uit het beenmerg in combinatie met everolimus om nierstructuur en functie te behouden in niertransplantaat ontvangers

Gepubliceerd: 14-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de effectiviteit en veiligheid te testen van MSCs in combinatie met concentratie gecontroleerd Certican® in vergelijking tot Certican® met standaard dosis tacrolimus in niertransplantatie ontvangers.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38620

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MSC therapie in niertransplantaat ontvangers

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

allograft fibrose; littekenvorming in getransplanteerde nier

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fibrose, immuunmodulatie, mesenchymale stromale cellen, niertransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijking van fibrose door kwantitatieve Sirius Red scores in MSC behandelde en onbehandelde groep op 6 maanden vergeleken met 4 weken na transplantatie

Secundaire uitkomstmaten

Eind punt effectiviteit falen (acute afstoting bewezen in het biopt, verlies van de nier, of sterfte op 6 maanden; nierfunctie gemeten met cGFR (MDRD formule en iohexol) en proteinuria op 6 maanden; CMV and BK infectie (viremie, ziekte en syndroom); bijwerkingen; de aanwezigheid van donor specifieke antilichamen (DSA) en immune monitoring in de verschillende behandelgroepen; progressie van "subklinische" cardiovasculaire ziekte in de verschillende groepen dmv echocardiografie and pulse wave velocity.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie heeft het overleven en de kwaliteit van leven van patiënten met eindstadium nierfalen aanzienlijk verbeterd. Ondanks dramatische verbeteringen op de korte termijn overleving, is het lange termijn overleven van niertransplantaten weinig verbeterd in de laatste decennia. Chronische allograft nefropathie is de belangrijkste beperking voor het lange termijn overleven en wordt gekenmerkt door interstitiele fibrose, tubulaire atrofie, vaatveranderingen en glomerulosclerose in het nierbiopt.

Immuunsuppressiva, met name de calcineurine remmers, hebben een hoog bijwerkingsprofiel waaronder deze fibrose. Er is dus sterke behoefte aan nieuwe therapeutische opties met minimale bijwerkingen. In dit perspectief zou de combinatie van mesenchymale stromale cellen (MSCs) met een mTor remmer (Everolimus (Certican®)) een optimale strategie zijn om de calcineurine remmer (tacrolimus) af te bouwen. In de afgelopen jaren is het duidelijk geworden MSC een krachtig immunomodulator effect hebben en ook de fibrose remmen. Het is relatief gemakkelijk MSC te verkrijgen uit het beenmerg en op te kweken voor gebruik. Dierstudies hebben laten zien dat de combinatie van mTor remmer en MSCs na transplantatie de immuun reactie remmen. Onze hypothese is dat MSCs in combinatie met Certican, een mTOR remmer, bij niertransplantatie patiënten een nieuwe behandeloptie zou kunnen zijn om de fibrosevorming te remmen en de incidentie van opportunistische infecties te verlagen vergeleken met standaard dosis tacrolimus.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de effectiviteit en veiligheid te testen van MSCs in combinatie met concentratie gecontroleerd Certican® in vergelijking tot Certican® met standaard dosis tacrolimus in niertransplantatie ontvangers.

Onderzoekopzet

Open label, gerandomiseerde, niet geblindeerde, prospectieve, single center klinische fase II studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten van de MSC behandelde groep ontvangen twee doses autologe beenmerg verkregen MSCs IV, 7 dagen ertussen, 6 and 7 weken na transplantatie in combinatie met Certican® (1.5 mg/2 x per dag). Bij de tweede MSC infusie zal tacrolimus in 2 weken worden afgebouwd (na 1 week wordt de dosis van tacrolimus gehalveerd en na 2 weken gestopt). Doses van MSCs zijn 1-2 million MSCs per/kg body weight. Patienten in de controle groep ontvangen Certican® (1.5 mg/2 x per dag) en standaard dosis tacrolimus (dalspiegels 6-8 ng/ml na 6 weken).

Inschatting van belasting en risico

Beenmerg aspiratie in 35 patienten (100-120 ml) (tijdens de nier transplantatie, dus onder algehele anesthesie), nierbipt (1 extra bipt tijdens de studie); ziekenhuisbezoek (1 extra voor het nierbipt), 13 bezoeken poliklinisch, (zoals in alle transplantatieontvangers, niet extra) extra bloed samples: iohexol 2 x 5 time points, 6ml blood per x= 60 ml bloed; Bloed voor immune monitoring: 6 x 50 ml blood =300 ml bloed; risico's MSC infusie en risico's betreffende het afbouwen van de tacrolimus (mogelijk verhoogde incidentie van afstoting).

Verwachte positieve resultaten: MSCs met Certican® vergemakkelijken tacrolimus afbouwen, reduceren fibrose and verlagen de incidentie van opportunistische infecties vergeleken met standaard tacrolimus dose.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 RC
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)

1. Man/vrouw, leeftijd tussen de 18 en 75 jaar.
2. Patient is bereid mee te doen aan de studie, heeft de mogelijkheid informed consent te

geven en de informed consent is verkregen voor de eerste studie procedure.

3. Ontvangers van een eerste niertransplantaat, van een overleden, of levende niet gerelateerde of niet HLA identieke levende gerelateerde donor > 50 jaar.

4. Panel Reactive Antibodies (PRA) $\leq 10\%$.

5. Patiënten moeten het studieschema kunnen volgen en kunnen voldoen aan de protocol eisen.

6. Indien het gaat om vrouwelijke patiënten, moeten de patiënten niet zwanger zijn, geen borstvoeding geven en adequate contraceptie gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ontvanger van een dubbele orgaan transplantatie.

2. Biopsie bewezen acute afstoting in de eerste 6 weken na transplantatie (volgens de Banff criteria)(dus voor MSC toediening).

3. Patienten met een actieve infectie of abscessen (met de uitzondering van een ongecompliceerde urineweginfectie) voor MSC infusie.

4. Patienten met leverfalen.

5. Patienten met een actieve autoimmuunziekte.

6. Patienten met een beenmergtransplantatie in de voorgeschiedenis..

7. Een psychiatrische, verslavings- of andere stoornis die het geven van informed consent voor deelname aan deze studie vermoeilijkt/ onmogelijk maakt.

8. Gebruik van medicatie in studieverband na transplantatie.

9. Gedocumenteerde HIV infectie, actieve hepatitis B, hepatitis C of TB volgens de criteria voor transplantatie.

10. Actieve opportunistische infectie op het moment van MSC infusie (herpes zoster, gordelroos, cytomegalovirus (CMV), Pneumocystis carinii (PCP), aspergillose, histoplasmose, of mycobacteria anders dan TB, BK virus).

11. Maligniteit (waaronder lymfoproliferatieve ziekte) binnen de laatste 2-5 jaar (met uitzondering van plaveisel of basaal cel carcinoom van de huid, hetgeen behandeld is zonder bewijs van terugkeer van het carcinoom) volgens de inclusie criteria voor transplantatie.

12. Bekend recent misbruik van drugs of alcohol.

13. Contraindicaties om een beenmergbiopsie te ondergaan.

14. Ontvangers van een ABO incompatibele nier.

15. Koude ischémietijd >30 uur.

16. Patienten met een ernstige totale hypercholesterolemie (>7.5 mmol/L) of totale hypertriglyceridemie (>5.6 mmol/L) (patienten met lipide verlagende middelen met gecontroleerde hyperlipidemie zijn acceptabel).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-04-2014
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2016
Soort:	Amendement
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	EUCTR2013-000819-25-NL
CCMO	NL43712.000.13