

Autologe stamceltransplantatie voor de behandeling van refractaire ziekte van Crohn: mechanismes van het succes

Gepubliceerd: 25-11-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van deze studie is om inzicht te verkrijgen in de kosteneffectiviteit en de pathofysiologie die ten grondslag ligt aan het gunstige effect van autologe SCT . We zullen de immunologische mechanismen betrokken bij de (her)inductie van immuun...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39547

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mechanismes van het succes van ASCT in ziekte van Crohn

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Chronische darmontsteking, granulomateuze enteritis regionalis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Veni (ZonMw;NWO) Femke van Wijk;assistant professor/begeleider en AGIKO (ZonMW;NWO) Eveline Delemarre;uitvoerend onderzoeker

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Stamceltransplantatie, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Inzicht verkrijgen in de kosteneffectiviteit en de immunologische mechanismes die ten grondslag liggen aan de reconstitutie van het immuunsysteem en de 'engraftment' bij ASCT in patienten met de ziekte van Crohn

Inzicht verkrijgen in het effect van ASCT op het microbiom

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn is een complexe aandoening van het maag-darmkanaal waar meer dan 35.000 patiënten in Nederland aan lijden. De behandeling is in de meeste gevallen effectief, maar er bestaat er een kleine subgroep van patiënten met ernstige therapie-refractaire ziekte bij wie met conventionele therapie geen remissie inductie of aanvaardbare therapeutische respons bereikt kan worden en chirurgie niet (meer) mogelijk is vanwege het risico op *short-bowel* syndroom.

Er bestaan diverse aanwijzingen dat in deze groep van therapie-refractaire patiënten hematopoïetische autologe stamcel transplantatie (ASCT) een valide alternatief kan zijn. Bewijs dat ASCT effectief is in de behandeling van autoimmuunziektes is gestoeld op diverse diermodellen en case reports van patiënten met auto-immuunziekten die ASCT ondergingen voor hematologische aandoeningen. Ook in patiënten met de ziekte van Crohn zijn diverse series gerapporteerd van succesvolle remissie inductie met ASCT . De grootste serie werd gerapporteerd door Oyama en collega's die met succes twaalf patiënten met actieve ziekte van Crohn behandelde met HSCT. Na een follow up van anderhalf jaar had maar één patiënt een klinisch recidief.

ASCT is bekend dat het langdurige remissie kan induceren in diverse

autoimmuunziekten. Hoewel de onderliggende mechanismes nog niet opgehelderd zijn, lijkt immuunrestitutie na grondige depletie de ontwikkeling van immuuntolerantie ten faveure van pathogene immuniteit te bewerkstelligen. Het doel van het onderzoek is inzicht te verkrijgen in pathofysiologie van het kennelijke succes van beenmergtransplantaties bij patiënten met de ziekte van Crohn. Wij focussen voornamelijk op het microbiom en de T-cel regulatie.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om inzicht te verkrijgen in de kosteneffectiviteit en de pathofysiologie die ten grondslag ligt aan het gunstige effect van autologe SCT. We zullen de immunologische mechanismen betrokken bij de (her)inductie van immuun tolerantie in de setting van autologe SCT te onderzoeken. Door het microbiom pre-en post transplantatie te vergelijken, willen wij het begrip vergroten van de rol van de microbiota in de pathogenese bij patiënten met (refractaire) ziekte van Crohn.

Onderzoeksopzet

Er zal biomateriaal (serum, DNA, feces, weefsel) afgenomen worden van patiënten die een autologe stamcel transplantatie zullen ondergaan voor de behandeling van de ziekte van Crohn. Dit is een open label, niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde, prospectieve studie. Patiënten zullen worden gerekruteerd uit de polikliniek IBD van het UMCU. De ASCT vindt plaats in het St. Antonius Ziekenhuis. Veel patiënten zullen tertiäre verwijzingen zijn vanuit andere centra. Wij verwachten vijf patiënten per jaar te includeren.

Inschatting van belasting en risico

De studie gerelateerde procedures voor het verkrijgen van biomaterialen (bloed, fecale monsters, weefselmonsters tijdens colonoscopie) hebben geen risico's en lasten, behalve de coloscopie met biopsie (risico op complicaties is 0,3-1 per 1000)

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
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) Leeftijd tussen 18 en 65 jaar
- 2) Bevestigde diagnose actieve ziekte van Crohn*
- 3) Actieve ziekte ten tijde van inclusie in het protocol
- 4) Onbevredigend beloop van de ziekte ondanks 3 immunosuppressieve medicamenten (doorgaans azathioprine, methotrexate en infliximab en/of adalimumab) in combinatie met steroiden. Patienten moeten recidiverende opvlammingen hebben (i.e. >1 exacerbatie/jaar) ondanks thiopurines, methotrexate en/of infliximab/adalimumab onderhoudstherapie of duidelijke intolerantie voor deze middelen
- 4) Patient is geen kandidaat voor chirurgie og heeft risico op het ontwikkelen van 'short bowel syndroom'

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangerschap of het niet nemen van adequate maatregelen om zwangerschap te voorkomen tijdens de behandelingin vrouwen van vruchtbare leeftijd
2. Bijkomende ernstige chronische ziekte:

- a) Renaal: creatinineklaring < 40 ml/min (gemeten of geschat)
 - b) Cardiaal: klinisch relevante refractair hartfalen
 - c) Psychiatrische stoornissen inclusief actief drugs of alcoholmisbruik
 - d) Bestaande of recente maligne ziekte (exc. non-melanoma huidkanker)
 - e) Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als een systolische bloeddruk > 140 en/of een diastolische rustdruk van >90 ondanks twee soorten antihypertensieve medicamenten
 - f) Ongecontroleerde chronische infectie met HIV, HTLV-1 of -2, hepatitis virussen of elke andere infectie die de onderzoekers als een contraindicatie voor transplantatie beschouwen
 - g) Andere chronische ziekte die significante orgaanschade veroorzaken, zoals cirrhose met verminderde synthetische functie (blijken uit biochemische labtesten) en ernstige longziekten
 - h) Symptomen van de ziekte van Crohn die veroorzaakt worden door fibrostenotische stricturen en waarschijnlijk niet op immuunmodulatie zullen responderen
- 3) Infectie of het risico daarop
- a) Tuberculose in de voorgeschiedenis of een huidig verhoogd risico op tuberculose
 - b) Mantoux test of andere testen die wijzen op de aanwezigheid van tuberculose
 - c) Afwijkende X-thorax suggestief voor infectie of maligniteit
- 4) Bekend met slechte therapietrouw
- 5) Deelname aan gelijktijdig studieprotocol waarin een experimenteel geneesmiddel of hematopoetische groeifactor toegediend wordt binnen 4 weken van de studieinclusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 24-06-2014

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
CCMO	NL42003.100.13