

Allogene stamcel transplantatie middels navelstrengbloed na verminderd toxiciteit conditionering met mesenchymale stromale cel co-infusie voor ernstige vormen van epidermolysis bullosa

Gepubliceerd: 28-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Uitvoeren van een fase II studie (interventie onderzoek) voor patiënten met RDEB, waarbij na een minder schadelijke chemotherapie, een navelstrengbloedtransplantatie wordt uitgevoerd, terwijl gelijktijdig mesenchymale stromale cellen worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41470

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CB+MSCvoorEB

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

aangeboren blaarziekte, vlinderkind ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Zeldzame ziekten fonds, Stichting Vlinderkind

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: blaarziekte, epidermolysis bullosa, mesenchymale stromale cel, navelstrengbloed

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid: Transplantatie gerelateerde mortaliteit. (TRM).

Doeltreffendheid/Biologie: onderzoek naar EB-fenotype na transplantatie door klinische beoordeling van de genezing van chronische wonden, uitlokken van neiging tot blaarvorming, en dia-documentatie. Gebruik van diagnostische laboratoriumtechnieken om de aanwezigheid van ontbrekende eiwitten in de dermale-epidermale junction te checken.

Secundaire uitkomstmaten

- * Ziektespecifieke resultaten; Klinische beoordeling blaren dmv een zuigtest (Electronic Diversities. U.S.A) & Wrijf test (Kiritsi et al, 2013 personal communication)
- * Acute-Graft-versus-host Disease (GvHD: Grade II-IV: Gluckberg Criteria)
- * Transplantatie van neutrofielen > 500K/uL op 3 opeenvolgende dagen, en van bloedplaatjes (dag 180 > 50 K).
- * Verlies van navelstrengbloed chimerism (<25%) 6 mnd na HSCT
- * Overleving zonder bijwerkingen: (>6 mths follow up). Bijwerking gedefinieerd

als: overlijden, graft-failure (<25% totaal donor chimerisme) of terugval

* Totale overleving

* Chronische GVHD: beperkt en uitgebreid (Shulman Criteria)

* VOD (Seattle Criteria)

* Mucositis * CTC graad 3

* iSCOREB: EB onderzoek gerelateerd kwaliteit van leven vragenlijst

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Epidermolysis bullosa (EB) is een groep van zeldzame, erfelijke huidaandoeningen, die gekenmerkt wordt door de vorming van blaren en erosies op de huid en de slijmvliezen, na trauma of spontaan. Er zijn meer dan 25 verschillende subtypen, veroorzaakt door mutaties in 15 verschillende genen. De ernst kan variëren van mild tot zeer ernstig. In studie zullen we ons met name toeleggen op RDEB vorm veroorzaakt door mutatie in het gen Col7A1

Ernstige, gegeneraliseerde recessieve dystrofische EB (RDEB) wordt veroorzaakt door afwezigheid of sterk verminderde aanwezigheid van type VII collageen (Col7), de bouwsteen van de ankerfibrillen en een belangrijk eiwit betrokken bij de verankering van de basaalmembraan aan de onderliggende dermis. De totale afwezigheid van Col7 wordt veroorzaakt door nullmutaties in het COL7A1-gen, dat codeert voor het collageene polypeptide type Col7. Naast mutatieanalyse kan de diagnose ook gesteld worden door middel van elektronenmicroscopie waarbij afwezigheid of reductie van de ankerfibrillen wordt gevonden. Bij immunofluorescentie antigeen-mapping-onderzoek van de huid van de patiënt wordt (meestal) totale afwezigheid van de monoklonale antilichaam LH7:2 gericht tegen Col7 gevonden. Doorgaans kan de diagnose binnen 24 uur gesteld worden met behulp van IF-onderzoek. Patiënten met RDEB hebben gedurende het gehele leven last van zeer pijnlijke blaren, erosies en ernstige infecties. Door blaarvorming op de slijmvliezen hebben deze patiënten ook last van andere extracutane complicaties zoals vergroeiing van de handen (pseudosyndactyly), stricturen van de oesophagus, anemie, ectropion, vergroeiing van de mondholte en de tong, ernstige cariës, pijn en jeuk, en recidiverende plaveiselcelcarcinomen. Patiënten met RDEB overlijden, ondanks optimale multidisciplinaire zorg, meestal op een leeftijd tussen 30 en 40 jaar, vaak ten gevolge van uitzaaiingen van plaveiselcelcarcinoom. Ernstige RDEB is een aandoening met een zeer lage levenskwaliteit met uitzichtloos, ondraaglijk

lijden en dit maakt dat sommige ouders een verzoek doen tot euthanasie voor hun zuigeling.

De zorg voor patiënten met de ernstigste vormen van epidermolysis bullosa is gericht op comfort, palliatie en ondersteuning. Omdat dat er geen genezende behandeling beschikbaar is, zijn de interventies gericht op wondverzorging en de behandeling van complicaties.

Sinds kort is er klinisch bewijs dat allogene hematopoietische stamceltransplantatie (HCT) het natuurlijke beloop van EB significant kan veranderen, door engraftment van een substantieel percentage van donorcellen in de huid en de slijmvliezen. Het merendeel van de donorcellen (mediaan 20%) bleek afkomstig van zowel hematopoietische (CD45+) als van niet-hematopoietische/niet-endotheliale donorcellen (CD45-/CD34-) die hoogst waarschijnlijk met de HCT meer worden getransplanteerd.

In de kleine groep van getransplanteerde patiënten is een duidelijke aanwijzing dat het percentage engrafted donorcellen (allogeen stamcellen) samen met het hebben van 2 wildtype genen van de donor, in de huid correleert met de mate van verbetering in het fenotype: hoe groter het percentage donorcellen, hoe uitgebreider de verbetering van het fenotype is. Deze mijlpaal is als artikel gepubliceerd in het NEJM en beschrijft de klinische resultaten van 7 patiënten met een heterozygote donor en illustreert een verslechtering in klinisch effect in vergelijking met de niet gemuteerde donor. Recent is deze uitkomst bevestigd in een grotere serie patiënten met EB (n=18), die allemaal in hetzelfde instituut werden getransplanteerd (persoonlijke informatie van dr. Jakub Tolar, Minnesota). Deze bevindingen stroken met de lange termijn effecten of HSCT bij patiënten met lysosomale storage aandoeningen: compleet donor chimerisme met een donor met 2 wild-type genen wordt in verband gebracht met het hoogste aantal enzymhoeveelheden en dus de beste uitkomst voor de lange termijn.

Het genoemde klinische bewijs is hopelijk de eerste stap naar een meer doelgerichte celtherapie voor EB, die resulteert in een verbetering van de aandoening. Voor deze toekomstige therapieën, die gericht zijn op cellen voor huidtransplantatie en differentiatie tot type VII collageen producerende cellen, zou navelstrengbloed een interessante bron voor cellen zijn. De laatste 10 jaar is de gebruikelijke HSCT veel veiliger en effectiever geworden, mede dankzij de opkomst van navelstrengbloed (CB). CB heeft vele voordelen ten opzichte van de conventionele beenmerg transplantaties (bijvoorbeeld directe beschikbaarheid, minder strenge criteria wat betreft HLA-typering, minder graft-versus-host disease (GVHD), terwijl het graft-versus-leukemie effect gelijk blijft. Daarbij wordt aangenomen dat er meer transdifferentiatie mogelijkheden zijn omdat het jongere pluripotente stamcellen betreft. Lange termijn effecten bij patiënten die getransplanteerd zijn met niet-familiegerelateerd navelstrengbloed voor lysosomale stapelingsziekte, zijn beter dan die voor patiënten die behandeld werden met cellen uit meer conventionele bronnen, zoals beenmerg en perifeer bloed. De directe beschikbaarheid (transplantatie mogelijkheid <4 weken leeftijd), de lagere GVHD

percentages, samen met de transdifferentiatie mogelijkheden, maken navelstrengbloed een interessante bron van cellen voor transplantatie bij EB; daarnaast biedt het een basis voor toekomstige adjuvante stamceltherapieën. Mesenchymale stromacellen (MSC), ook wel mesenchymale stamcellen genoemd, zijn niet- hematopoietische cellen die zich bevinden in de stroma van het beenmerg. In vitro studies hebben aangetoond dat MSC een belangrijke interactie vertonen met hematopoietische stamcellen (HSC). MSC vormen clusters met HSC en scheiden cytokinen uit die nodig zijn voor de engraftment van de HSC, hun proliferatie en differentiatie. De verwachte rol van MSC in het beenmerg is onderzocht in vivo, en men zag dat een combinatietransplantatie van MSC met HSC de engraftment van de donorcellen bespoedigt. Naast deze ondersteunende rol van MSC in de groei en differentiatie van HSC, is er ook een belangrijk voordeel van hun immuunmodulerend effect. De resultaten suggereren dat MSC een verschuiving bewerkstelligen van een pro-inflammatoire omgeving naar een anti-inflammatoire omgeving. Kortom, het toedienen van mesenchymale stroma via een infuus, zal op twee zeer belangrijke punten van de procedure een positief effect hebben. In de eerste plaats zal het toegevoegde anti-inflammatoire effect helpen om de toxiciteit te verlagen in de voorbereidingsfase van de transplantatie. Bovendien zullen de twee MSC giften na transplantatie de kans op GVHD (voeg toxiciteit) beperken. Vervolgens zal hierdoor niet alleen de juiste engraftment van getransplanteerde navelstrengbloedcellen vergemakkelijkt worden, maar zal dit ook een betere correctie van het EB-fenotype zelf mogelijk maken door de verminderde inflammatie en een verbeterde wondgenezing.

Doel van het onderzoek

Uitvoeren van een fase II studie (interventie onderzoek) voor patiënten met RDEB, waarbij na een minder schadelijke chemotherapie, een navelstrengbloedtransplantatie wordt uitgevoerd, terwijl gelijktijdig mesenchymale stroma cellen worden toegediend. Naast het testen van veiligheid zullen de resultaten (overleving, stoppen van de progressie van de ernstige fysieke gebreken, betere wondgenezing) zullen vergeleken worden met het natuurlijke beloop van de ziekte.

Onderzoeksopzet

Fase II interventieonderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Minder schadelijke chemotherapie gevolgd door navelstrengbloed transplantatie met gelijktijdige infusie van mesenchymale stroma cellen bij patiënten met de meest ernstige subtypen van epidermolysis bullosa.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de behandeling hangt samen met de verminderd toxische chemotherapie, het gebruik van navelstrengbloed transplantatie met infusie van mesenchymale stroma cellen omvat. De donoren zijn afkomstig van niet-familiegerelateerde (navelstrengbloed) en derde partij donoren (MSCs). In de weken na HSCT, zal er, vanwege de aard van EB en de karakteristieke chronische wonden, een verhoogd risico zijn op aanvullende huidschade, doordat de myelo-abaltieve chemotherapie (verminderd toxische chemotherapie) extra schade kan geven aan de huid. De adjuvante infusie van MSCs moet acute toxiciteit (GVHD) van de HSCT doen verminderen, door zijn ontstekingsremmende potentie.

Alle andere acties, metingen, follow-ups en de mate van zorg zijn vergelijkbaar met die voor niet geïncludeerde patiënten die een allogene HSC transplantatie ondergaan.

Potentiële risico's

- * Een mogelijk risico op een acute GVHD (hangt samen met de HSCT, niet met MSCs)
- * Overlijden tgv infecties tijdens de voorbereidende procedure, of na transplantatie tgv GVHD.
- * Optreden van verergering van de huidklachten tijdens voorbereidende chemotherapie

Potentiële voordelen:

- * Verbeterd wondgenezing en minder pijn, littekenvorming nav eiwit herstel in de huid.
- * Een mogelijk verbeterd EB-fenotype : minder blaren en wonden, snellere wondgenezing, minder anemie en groeiachterstand,
- * Uitstel of voorkomen van mutilerende en invaliderende littekenvorming.
- * Verbeterd kwaliteit van leven

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- (1) Genetische & moleculair gediagnosticeerd epidermolysis bullosa type recessive dystrofische severe generalized
- (2) Passend onverwant navelstrengbloed beschikbaar: voldoende kernhoudende cellen en voldoende goed overeenkomend met patient > 3 * E7/kg voor 8-10/10 matched units en >5*10e7/kg voor de 6-7/10 matched units
- (3) Lansky/Karnofsky >40
- (4) Leeftijd <18
- (5) goedkeuring door "internationaal expert panel" & UMCU kernteam HCT
- (6) Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (1) Kreatinineklaring <40 ml/min
- (2) Cardiale disfunctie (systolische functie <30% van normale functie en ejectiefractie <45% van normale fractie), instabiele angina pectoris, instabiele aritmie
- (3) Pulmonale functie VC, FEV1 en/of DCO <50% van normale functie
- (4) Maligniteit in de voorgeschiedenis, inclusief cutaan plaveiselcelcarcinoom
- (5) Allergie tegen bekende celproducten

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-11-2013
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	busulfan
Generieke naam:	Busilvex
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fludarabine
Generieke naam:	Fludarabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mesenchymale stromale cellen (TC-MSD)
Generieke naam:	not applicable
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Thymoglobuline
Generieke naam:	ATG
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2017
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	EUCTR2012-000605-72-NL
CCMO	NL41471.000.13