

Mesenchymale stromale celtherapie voor regeneratie van het neonatale brein: de PASSIoN trial (Perinatale Arteriële Stroke behandeld met Stromale cellen IntraNasaal)

Gepubliceerd: 17-08-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Deze studie zal onderzoeken of volwassen allogene MSC uit beenmerg, toegediende via de nasale route, de formatie van neuronale weefsels kan induceren en zal zorgen voor het herstellen van hersenfunctie van neonaten die een perinataal arterieel...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaat-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42174

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Stromale celtherapie en het neonatale brein: PASSIoN

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaat-aandoeningen
- Neonatale en perinatale aandoeningen

Synoniemen aandoening

neonataal herseninfarct; neonatale stroke

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, ZonMw TAS subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: brein, Celtherapie, Neonaat, Stroke

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onze primaire uitkomstmaat is om te bepalen of MSC-therapie hersenschade reduceert, wat aan de ene kant gemeten zal worden door de verandering in infarctgrootte en hersengroei te meten tussen het moment van optreden van het infarct en de leeftijd van 3 maanden, en aan de andere kant door verandering in reorganisatie van de sensorimotore cortex na neonatale stroke.

Volumeveranderingen en hersengroei zullen worden geschat met behulp van geavanceerde volumetrische MRI technieken, welke worden uitgevoerd binnen 3 dagen na klinische presentatie en op de leeftijd van 3 maanden. Postprocessing fibre-tracking programma's op diffusion tensor imaging (DTI) zullen worden gebruikt om te zien of MSC-therapie reorganisatie van de sensorimotore cortex stimuleert. Deze MRI-technieken zijn ontwikkeld binnen het Imaging Instituut (ISI) van het UMCU.

Secundaire uitkomstmaten

Lange termijn uitkomst zal tenslotte worden vastgelegd met een gestandaardiseerd ontwikkelingsonderzoek met de BSID-III score (mentale en psychomotore ontwikkelingsindex [MDI en PDI]) uitgevoerd op de leeftijd van 2 jaar. De mate van USCP zal worden beoordeeld met de GMFCS en de MACS.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spastische parese (Cerebral Palsy) of CP is een heterogene aandoening met een prevalentie van 1.0 tot 2.4 per 1000 levend geboren pasgeborenen. Perinatale arteriele ischemische stroke (PAIS) is een van de belangrijkste oorzaken van CP, met een prevalentie van 1 per 2300 levend geboren kinderen. (late) Complicaties zijn buiten een beeld van unilaterale spastische cerebrale parese (USCP, incidentie 60%), epilepsie, cognitieve problemen, spraak en gedragsproblemen, die een grote en langdurige last zijn voor in de eerste plaats de patient en zijn directe familie zelf maar ook voor de maatschappij. Er is tot nu toe geen adequate therapie beschikbaar en een (causale) therapie is dringend gewenst om de gevolgen van deze invaliderende aandoening te verminderen.

In experimentele studies in een pasgeboren proefdier model (de muis) met een eenzijdig ischemisch infarct is aangetoond dat intracerebrale behandeling met muriene allogene volwassen mesenchymale stromale/stamcellen (MSCs) afkomstig uit het beenmerg de ontwikkeling van deze muizen met een herseninfarct substantieel verbeterd: Behandeling met MSCs reduceerde het infarctvolume tot meer dan 45% en stimuleerde de formatie van nieuwe oligodendrocyten en neuronen. Bovendien bleek dat MSCs succesvol kunnen worden toegediend via een non-invasieve weg, zijnde via de neus met een neusspray. Via deze weg gaan de MSCs regelrecht naar het infarctgebied en verminderen het infarctvolume eveneens met meer dan 45%.

Het eerste deel van deze ZonMw subsidie, waarin experimenteel onderzoek gedaan is naar de effectiviteit en vooral ook de veiligheid van deze behandelwijze met allogene MSCs, waarbij gefocussed is op inflammatoire activiteit en formatie van maligniteiten, heeft geen nadelige (lange termijn) effecten aangetoond voor de behandelde proefdieren in vergelijking met een identieke controlegroep. Voorts is aangetoond dat het mogelijk is om allogene humane MSCs, die verkregen zijn met een routine procedure in ons GMP-geaccrediteerde Cell therapy Facility van het universitair Medisch Centrum Utrecht, veilig te oogsten en te vermeerderen en klaar te maken voor nasale toediening bij op tijd geboren kinderen met PAIS.

Doel van het onderzoek

Deze studie zal onderzoeken of volwassen allogene MSC uit beenmerg, toegediende via de nasale route, de formatie van neuronale weefsel kan induceren en zal zorgen voor het herstellen van hersenfunctie van neonaten die een perinataal arterieel ischemisch herseninfarct hebben doorgemaakt, vergeleken met gematchte historische niet-MSC behandelde PAIS patienten. Het

einddoel van deze studie is dan ook om een therapie te ontwikkelen met volwassen allogene MSCs om de levenslange negatieve gevolgen van PAIS-gerelateerde hersenschade substantieel te verminderen.

Onderzoeksopzet

Single center, open-label interventie studie (alle in aanmerking komende opeenvolgende neonaten met een PAIS binnen het stroomgebied van de arteria cerebri media worden met MSCs behandeld en worden vergeleken met gematchde historische niet-MSCs behandelde PAIS patienten).

Daar de absolute aantallen patienten laag zullen zijn en de behandeling niet anders dan voorheen (buiten de MSC behandeling) en de primaire uitkomstmaat het infarctvolume en hersengroei al geruime tijd deel uitmaakt van het routine onderzoek, werd gekozen voor dit model. Deze strategie werd gevolgd om binnen een aanvaardbare inclusietijd van 2 jaar de studie te kunnen afronden. Een voorname reden van deze studie is om in een relatief stabiel model (PAIS) aan te tonen dan wel waarschijnlijk te maken dat behandeling met humane volwassen allogene MSCs substantiele reductie kan geven van de gevolgen van perinatale ischemische hersenleasies.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gebaseerd op onze preklinische data zullen de in het onderzoek geïnccludeerde kinderen worden behandeld met een eenmalig dosis humane allogene MSCs. De behandeling vindt plaats binnen een week na het ontstaan van de presenterende symptomen en bestaat uit een dosis van 50 miljoen MSCs. Meer in detail: voor toediening van de stromale cellen zal een bacteriele kweek van de neus worden genomen. Vervolgens: 30 minuten voor het toedienen van de MSCs wordt de neus van de pasgeborene schoongemaakt met fysiologisch zout waarbij de standaard procedure van de NICU wordt gevolgd. Vervolgens wordt een plastic (bijvoorbeeld 10cc) spuitje waarin de MSCs afwisselend in beide neusgaten gebracht en worden de MSCs langzaam in de neus gedruppeld. Het spuitje met MSCs wordt klaar gemaakt in de CTF van het UMC Utrecht en naar de NICU vervoerd. De kinderen van de andere centra , die deelnemen aan de studie worden na de diagnose PAIS overgeplaatst naar de NICU van het UMCU om na een bevestigende hersen-MRI bovengenoemde procedure te ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

-Ten aanzien van de belasting kan worden gezegd dat deze erg klein tot niet aanwezig is gezien het feit dat buiten de nasale behandeling met MSCs deze niet anders is in vergelijking met het klinisch behandelprotocol. Behandeling met MSCs via de neus wordt niet belastend geacht.

-Ten aanzien van een eventueel risico kan worden gezegd dat in het preklinische traject de belangrijkste risico's intensief zijn onderzocht, teweten de inflammatoire actie van MSCs en de potentiële mogelijkheid tot een verhoogde

tumorgroei. Beiden zijn niet aangetoond in proefdier onderzoek en ook klinisch onderzoek heeft dit tot nu toe niet laten zien, ondanks intensief onderzoek hiernaar. anderzijds lijkt de mogelijkheid dat een substantiele verbetering van lange termijn uitkomst na PAIS kan worden bereikt met MSC behandeling alleszins aanwezig op basis van totnutoe uitgevoerd experimenteel onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- A terme pasgeborenen, geboren na een zwangerschapsduur van *36+0

weken, opgenomen in een van de Nederlandse NICUs, gediagnosticeerd met PAIS binnen 3 dagen na klinische presentatie

- PAIS is gekarakteriseerd als een voornamelijk unilaterale lesie in het stroomgebied van de arteria cerebri media
- Ouders hebben schriftelijk informed consent gegeven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bewezen of verdenken op congenitale afwijking, chromosomale afwijking of metabole stoornis.
- Aanwezigheid van een infectie aan het centrale zenuwstelsel.
- Geen realistische levensverwachten (bijvoorbeeld door ernstige hersenschade), zoals beoordeeld door behandelend arts

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2015

Soort: Eerste indiening

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

Afgewezen

Datum: 28-01-2016

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	EUCTR2014-001912-20-NL
CCMO	NL48431.000.14