

Kan de ontstekingsreactie, aanwezig bij matig tot ernstig longemfyseem, gestopt worden door intraveneuze behandeling met mesenchymale stromale cellen afkomstig uit het beenmerg van gezonde donoren?

Gepubliceerd: 06-02-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

het ontwikkelen van mesenchymaal stromale celtherapie voor emfyseem.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48907

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mesenchymaal stromale cellen voor behandeling van longemfyseem.

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

COPD, uitgerekte longen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Longziekten

Overige ondersteuning: TAS ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: emfyseem, long microvasculair endotheelcellen, mesenchymaal stromale cellen uit het beenmerg, subsets van immuuncellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Co-primaire onderzoeksvariabelen: (1) het meten van het verschil in expressie van PECAM-1 (CD31) op long microvasculaire endothelial cellen (pMVECs) per micrometer alveolair septum present in long weefsel verkregen van patienten die 4 en 3 weken vooraf aan de tweede longverkleinende operatie intraveneuze behandeling met allogene MSC of placebo hebben gehad en (2) het verschil in verandering van CO diffusie capaciteit tussen patienten die zijn behandeld met allogene MSC of placebo gedurende een periode van 3 jaar na de tweede longverkleinende operatie.

Secundaire uitkomstmaten

1. bestuderen van de veiligheid van intraveneuze toediening van MSC aan patienten met matig tot ernstig longemfyseem als gedefinieerd door WHO veiligheids criteria.
2. het meten van het verschil in expressie van PECAM-1 (CD31) op long microvasculaire endothelial cellen (pMVECs) per micrometer alveolair septum present in long weefsel verkregen van patienten die 12 en 11 weken vooraf aan de tweede longverkleinende operatie intraveneuze behandeling met allogene MSC of placebo hebben gehad.

3. het meten van het verschil in aantal CD3+ and CD4+ T-cellen aanwezig in longweefsel verkregen tijdens de tweede longverkleinende operatie die 4 en 3 weken of 12 en 11 weken vooraf aan de tweede longverkleinende operatie intraveneuze behandeling met allogene MSC of placebo hebben gehad.
4. Zoals in 2 en 3, maar dan het verschil in weefsel markers verkregen bij de tweede en de eerste longverkleinende operatie van iedere patient.
5. het meten van het verschil in aantal type II alveolaire cellen aanwezig in longweefsel verkregen tijdens de tweede longverkleinende operatie die 4 en 3 weken of 12 en 11 weken vooraf aan de tweede longverkleinende operatie intraveneuze behandeling met allogene MSC of placebo hebben gehad.
6. Het verschil in shear stress reactie en mate van apoptosis van geïsoleerde pMVECs operatie 1 en 2 van patienten behandeld met MSC of placebo
7. Het verschil in Cytosplore reactie van geïsoleerde immuun cellemn van operatie 1 en 2 van patienten behandeld met MSC of placebo.
8. Een correlatie berekenen tussen arterieel pO₂ of carbon monoxide gas opname capaciteit op 12, 26 en 52 weken na ontslag uit het LUMC na de tweede longverkleinende operatie en de uitkomst van de primaire onderzoeksvariabele CD31 in alveolair weefsel bij patienten die met MSC of placebo zijn behandeld.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor patiënten met longemfyseem zijn er geen effectieve medicamenten die de ziekte kunnen stopzetten, zelfs niet als ze gestopt zijn met roken. In de afgelopen jaren is wel succes bereikt met long-verkleinende behandelingen voor longemfyseem. Door plaatsing van ventieltjes in luchtwegen wordt de patiënt

minder kortadernig. Ongeveer 10% van alle patiënten met emfyseem komt maar in aanmerking voor behandeling met ventieltjes. Het alternatief bij een andere 10-20% van alle patiënten met emfyseem is een operatieve verkleining van de slechte delen van de long, meestal de toppen van de bovenkwab van beide longen. Als niet meer dan 30% van alle emfyseem patiënten behandeld kunnen worden is verbetering van emfyseem behandeling dus hoogst noodzakelijk.

Doel van het onderzoek

het ontwikkelen van mesenchymaal stromale celtherapie voor emfyseem.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde exploratieve studie met allogene mesenchymaal stromale cellen opgekweekt uit het beenmerg van gezonde donoren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ondergaan als routine behandeling twee longverkleinende operaties met een tussenpoos van ongeveer 5 maanden. Allogene mesenchymaal stromale cellen van gezonde donoren zijn opgekweekt in het LUMC en worden daar bewaard. Na de eerste longverkleinende operatie wordt de patient gerandomiseerd (verhouding 2 : 1; MSC : placebo) voor intraveneuze toediening in een dosis van 2×10^6 MSC/kg lichaamsgewicht of placebo. Deze cellen worden afhankelijk van de randomisatie 4 en 3 weken vooraf aan de tweede longverkleinende operatie toegediend of 12 en 11 weken vooraf aan de tweede operatie. Drie maanden na ontslag van opname voor de tweede longoperatie worden patiënten gecontroleerd op de polikliniek Longziekten van het LUMC. Daarna iedere 6 maanden gedurende 3 jaar. Tijdens deze controles wordt bij de patient de zuurstofopname capaciteit gemeten d.m.v. een routine CO diffusie capaciteit meting en de arteriele pO₂.

Inschatting van belasting en risico

MSC worden tegenwoordig onderzocht als celtherapie voor meerdere inflammatoire ziekten. De hypothese is dat MSC behandeling therapeutisch werkt omdat deze cellen de eigenschap hebben naar gebieden met ontstekingsreactie te trekken om daar de ontstekingsreactie te remmen. Opvallend is dat MSC veilig lijkt te zijn voor bijna alle ziekten die tot nu toe werden onderzocht. Zoals bij alle nieuwe medische behandelingen is het van belang om d.m.v. nauwkeurig ontworpen studies de juiste dosering te vinden om een effect te vinden op relevante uitkomst maten. Wij zijn van mening dat bij patiënten met longemfyseem het efficiënter is om eerst effecten van MSC op longweefsel niveau te analyseren. Dit kan in een relatief kleine groep patiënten. Alleen wanneer inzicht is verkregen in het anti-ontstekingseffect in het longweefsel van patiënten met emfyseem ontstaat de mogelijkheid om de juiste uitkomst parameters te kiezen voor een grotere klinische studie. Tot op heden is het nog niet duidelijk welke uitkomstmaten

dat zijn.

Door gebruik te maken van longverkleinende routine operaties is het mogelijk om bij de patient op weinig belastende wijze te onderzoeken of MSC inderdaad ontstekingsremmende effecten bij longemfyseem veroorzaakt.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2300 ZA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2300 ZA
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. toestemmingsverklaring ondertekenen na adequate voorlichting conform ICH-GCP

5 - Kan de ontstekingsreactie, aanwezig bij matig tot ernstig longemfyseem, gestopt ... 31-05-2025

richtlijnen.

2. mannen of vrouwen tussen 45 en 65 jaar.

3. emfyseem aanwezig in de beelden van een long CT scan met een gradient van longdensiteit van de long bases naar de longtop gemeten m.b.v.

longdensitometrie mbv Pulmo CMS software (Medis, NL) en daarbij gelijke distributie tussen linker en rechter long.

4. Pre-bronchodilator waarde van de FEV1 tussen 20% and 45% van voorspeld; TLCO waarde tussen 30% and 45% van voorspeld.; RV/TLC > 0.5

5. Patiënten in een stabiele klinische condition.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. ernstig hartfalen;

2. actieve rokers, of < 6 maanden gestopt met roken;

3. kan longrevalidatie programma niet voltooien vooraf aan loting voor de studiemedicatie;

4. vrouwen die zwanger kunnen worden;

5. iedere behandelde vorm van kanker in de voorafgaande 5 jaar;

6. vrouwen die zwanger kunnen worden en geen voorbehoudsmiddelen willen gebruiken;

7. iedere andere ziekte bij de patient die volgens de onderzoeker gevaarlijk is voor de patient om aan de studie deel te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-06-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogene

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2019
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	EUCTR2017-001853-15-NL
CCMO	NL63261.000.17