

Uit het beenmerg afkomstige mesenchymale stamcellen voor de behandeling van afstoting na niertransplantatie

Gepubliceerd: 17-03-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Primair: De veiligheid en haalbaarheid van autologe mesenchymale stamceltherapie in HLA-DR gemismatchte patiënten met SCR in het nierbiopt 4 weken na niertransplantatie onderzoeken. Secundair: 1. De histologische veranderingen voor en na MSC...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31649

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MSC en afstoting na niertransplantatie

Aandoening

- Overige aandoening
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

afstoting na (nier) transplantatie, allograft rejectie

Aandoening

aandoeningen na niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: afstoting, beenmerg, mesenchymale stamcellen, niertransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1 Veiligheid: aantal (serious) adverse events in studie populatie
- 2 Haalbaarheid: vaststellen van het aantal opgekweekte MSCs in relatie tot de hoeveelheid afgenomen beenmerg, aantal passages en hoeveelheid tijd die nodig zijn geweest om de gewenste (doel) dosering te bereiken.

Secundaire uitkomstmaten

- 1 aanwezigheid van late acute resectie in het protocol nierbiopsie (6 maanden na transplantatie)
- 2 delta Sirius red kleuring (marker voor nierschors matrix accumulatie/marker voor chronisch transplantaatfalen) in het protocol nierbiopsie vergeleken met het nierbiopsie 4 weken na niertransplantatie
- 3 Immunologische functies van T cellen (verkregen van perifere bloed) bestuderen na 6 maanden vergeleken met 4 weken na niertransplantatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie heeft het overleven en de kwaliteit van leven van patiënten

met eind-stadium nierfalen aanzienlijk verbeterd. Ondanks dramatische verbeteringen op de korte termijn overleving, is het lange termijn overleven van nier transplantaten weinig verbeterd in de laatste decennia. Het is duidelijk geworden dat subklinische rejectie (SCR) (tubulitis in het biopt zonder stijging van het kreatinine) in het nierbiopt al vroeg na niertransplantatie een belangrijk risikofactor is voor verlies van het orgaan op lange termijn. Immuunsuppressiva zijn inadequaet gebleken voor de behandeling van SCR en hebben een hoog bijwerkingsprofiel. Er is dus sterke behoefte aan nieuwe therapeutische opties met minimale bijwerkingen.

In de afgelopen jaren is het duidelijk geworden dat uit het beenmerg afkomstige mesenchymale stamcellen (MSC) een krachtig immuunmodulatorisch effect hebben. MSCs zijn pluripotente cellen die kunnen differentiëren in verschillende mesenchymale weefsels, waaronder voorlopers van fibroblasten, osteoblasten, adipocyten en chondrocyten. MSCs hebben een krachtig immuunsuppressief effect op T en B cellen in vitro en in diermodellen van chronische ontsteking. Van belang is dat er gunstige resultaten gevonden zijn in patiënten met steroid resistente acute en chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Onze hypothese is dat transfusie met MSCs eveneens in niertransplantatie patiënten met een hoog risico op chronisch transplantaat falen, namelijk patiënten met SCR in het biopt, een nieuw behandeloptie zou kunnen zijn, met minder bijwerkingen dan de huidige immuunsuppressiva.

Doel van het onderzoek

Primair:

De veiligheid en haalbaarheid van autologe mesenchymale stamceltherapie in HLA-DR gemismatchte patiënten met SCR in het nierbiopt 4 weken na niertransplantatie onderzoeken.

Secundair:

1. De histologische veranderingen voor en na MSC behandeling bepalen.
2. De incidentie van late acute rejectie in het biopt na de behandeling bepalen.
3. De nierfunctie voor en na behandeling bepalen.
4. De immunologische functies van T cellen (verkregen van perifere bloed) bestuderen voor en na behandeling.

Onderzoeksopzet

Open label, niet gerandomiseerde, niet geblindeerde, prospectieve, klinische fase Ib studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MSC infusie: tweemaal een dosering van 1-2 miljoen MSCs per kilogram lichaamsgewicht, intraveneus, 7 dagen apart.

Inschatting van belasting en risico

Patienten met SCR in het nierbiopt na niertransplantatie hebben een verhoogde kans op transplantaatfalen. SCR komt voor bij $\pm 70\%$ van de ontvangers van een levende volledig HLA-DR gemismatchte (+2HLA-DR mismatches) nier. Huidige behandelopties hebben een hoog bijwerkingsprofiel en is er behoefte aan nieuwe behandelstrategieën om het orgaan zo lang mogelijk te behouden. De uitkomsten van onderzoek naar MSCs als behandeling van GvHD in het LUMC zijn veelbelovend. Voorsnog zijn geen bijwerkingen opgetreden als gevolg van MSC toediening. Gezien deze goede resultaten, de goede resultaten bij diermodellen met afstoting na transplantatie en de beperkte kans op bijwerkingen denken wij dat deelname aan dit onderzoek voor de proefpersonen gerechtvaardigd is. Bovendien dragen huidige immuunsuppressiva aanzienlijk toe aan de posttransplantatie morbiditeit en mortaliteit op korte en lange termijn en is er behoefte aan een nieuw therapeutisch regime met minder bijwerkingen om het transplantaatoverleven te verlengen.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
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. Mannen en vrouwen, 18-65 jaar oud.
2. Patient is bereid deel te nemen aan het onderzoek en heeft het informed consent formulier ondertekend.
3. ontvanger van een eerste niertransplantaat van een levende HLA-DR gemismatchte donor (2 HLA-DR mismatches).
4. Patiënt vertoont SCR in het nierbiopt 4 weken na niertransplantatie
5. Patiënt wordt behandeld met triple immuunsuppressiva: prednison, ciclosporine of tacrolimus en mycofenolaat mofetilzuur volgens het huidige protocol.
6. Panel Reactive Antibodies (PRA<5%)
7. Patiënt moeten in staat zijn zich aan het studie onderzoek schema te houden en te voldoen aan de eisen van het protocol.
8. Indien er sprake is van een vrouw op vruchtbare leeftijd mag zij niet zwanger zijn of borstvoeding geven en dient zij adequate anticonceptiva te gebruiken.
9. Patient dient in staat te zijn een informed consent te geven en dit consent dient voor aanvang van de studie verkregen te zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patient die 2 organen ontvangen heeft
2. Patiënt mag na niertransplantatie geen acute klinische afstoting vertonen.
3. Patiënt met aanwijzingen voor een actieve infectie of abcessen voor MSC infusie.
4. Patiënt met leverfalen
5. Patiënt met een actieve autoimmuun ziekte
6. Een beenmergtransplantatie in de voorgeschiedenis
7. Een psychiatrische afwijking, verslaving of andere stoornis die het onmogelijk maakt om een weloverwogen informed consent af te geven.
8. Het gebruik van een willekeurig experimenteel medicijn na transplantatie.
9. Gedocumenteerde HIV infectie, actieve hepatitis B, -C infectie of tuberculose volgens de huidige transplantatie criteria.
10. Patienten met een actieve opportunistische infectie (bijvoorbeeld, herpes zoster, cytomegalovirus, pneumocystis carinii, aspergillose, histoplasmosis, of mycobacterieën anders dan tuberculose) na niertransplantatie.
11. Maligniteit (waaronder lymfoproliferatieve aandoening) in de afgelopen 2-5 jaar (behalve

basaalcel carcinoom van de huid, hetgeen behandeld is en niet teruggekeerd is) volgens de huidige transplantatiecriteria.

12. Bekende recente middelen misbruik (drugs of alcohol)

13. Contraindicaties om een beenmergbipt te ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-01-2009
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-06-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	24-08-2010
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	EUCTR2008-001300-23-NL
CCMO	NL21298.000.08