

Effect van mesenchymale stamcellen geïsoleerd uit autoloog beenmerg op ernstig longemfyseem bij patiënten die longvolumereductiechirurgie ondergaan. Een fase I veiligheid en haalbaarheids studie.

Gepubliceerd: 27-10-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Vraagstellingen van het project: 1. Is het veilig om mesenchymale stamcellen geïsoleerd uit autoloog beenmerg intraveneus toe te dienen aan patiënten met ernstig longemfyseem? 2. Bevordert pre-operatieve infusie van mesenchymale stamcellen de post-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33080

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid van autologe mesenchymale stamcellen voor ernstig emfyseem

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

slappe longen, uitgerekte longen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-inflammatoir, emfyseem, stamcellen, weefselregeneratie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veriligheidsparameters gemeten conform WHO criteria die voor dit onderzoek gelden.

Secundaire uitkomstmaten

1. aantal dagen luchtlekkage na de eerste en na de tweede operatie wordt met elkaar vergeleken.
2. immunohistochemisch onderzoek van longweefsel wordt onderzocht op parameters die gerelateerd zijn aan inflammatie, reparatie van alveolair longweefsel en aan fibrose. Gemeten wordt of deze parameters verschillen tussen de eerste en tweede operatie binnen de patient.
3. longdensitometrie m.b.v. thorax CT scan om te meten of er toename is van longdensiteit als uiting van een fibrotische reactie in de longen en om te beoordelen of er in het longparenchym aanwijzingen zijn voor nieuwvormingen.
4. verschil in verbetering van longfunctie (voor/na LVRS volgens huidige protocol) t.o.v. historische controle groep uit het LUMC.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longemfyseem is een veel voorkomende ziekte waarbij zuurstoftransport naar de bloedbaan afneemt door progressieve destructie van alveoli t.g.v. ontsteking die wordt gemedieerd door diverse typen leukocyten. Voor dit ziektebeeld bestaat geen medicamenteuze behandeling. Pas wanneer veel longdestructie heeft plaatsgevonden kunnen patiënten chirurgisch worden behandeld door resectie van ernstig emfysemateus longweefsel. Hierdoor ontstaat decompressie van relatief gezond longweefsel, waardoor de longfunctie met gemiddeld 50% kan toenemen en de kwaliteit van leven aanzienlijk kan verbeteren t.o.v. onbehandelde patiënten. Post-operatief is de wondgenezing van het emfysemateuze longweefsel vertraagd (gemiddeld in het LUMC 12 dagen). Post-operatief is onvoldoende wondgenezing van het emfysemateuze wondoppervlak eenvoudig te kwantificeren door de hoeveelheid lucht te meten die door de wond in de pleuraholte lekt en wordt afgevoerd door een drain langs een gasmeter. Een reductie van 4 dagen postoperatieve luchtlekkage zou een belangrijke kostenreductie voor de gezondheidszorg zijn.

Mesenchymale stamcellen (MSC*s) zijn pluripotente cellen die kunnen differentiëren tot verschillende typen mesenchymale en andere cellen. Recent is bekend geworden dat MSC*s in vivo een immunosuppressief effect kunnen uitoefenen op T en B cellen, naast hun vermogen om longweefsel herstel te bevorderen via secretie van diverse groeifactoren. Om deze reden is onze hypothese dat lokale infusie van MSC*s in de long niet alleen de wondgenezing na bovengenoemde chirurgische behandeling kan versnellen, maar ook reparatie van emfyseem kan induceren.

Doel van het onderzoek

Vraagstellingen van het project:

1. Is het veilig om mesenchymale stamcellen geïsoleerd uit autoloog beenmerg intraveneus toe te dienen aan patiënten met ernstig longemfyseem?
2. Bevordert pre-operatieve infusie van mesenchymale stamcellen de post-operatieve wondgenezing bij patiënten die een longvolume-reductie operatie hebben ondergaan wegens ernstig longemfyseem?
3. Zijn er in het resectiepreparaat (verkregen bij vraag 2) veranderingen in het weefsel waar te nemen die wijzen op een anti-inflammatoir of wondherstel-bevorderend effect van mesenchymale stamcellen bij longemfyseem?

Onderzoeksopzet

Het betreft een niet-gerandomiseerde, open, prospectief, therapeutische, fase I studie bij patiënten die geselecteerd zijn voor longvolume-reductiechirurgie (LVRC) wegens ernstig emfyseem. Om te beoordelen of er na infusie van MSC fibrotische reacties ontstaan wordt longresectiemateriaal onderzocht met een collageen kleuring en immunohistochemisch onderzoek op o.a. TGF- α mRNA expressie en wordt 1 jaar na infusie m.b.v. een long CT scan de longdensiteit gemeten van de met MSC behandelde en de onbehandelde long om kwantitatief (maar ook kwalitatief) te meten of er aanwijzingen zijn voor fibrotische reacties in

het longparenchym (vraagstelling 1).

LVRC wordt altijd aan 2 longen uitgevoerd. De 1e operatie fungeert als controle behandeling (duur luchtlekkage, vraagstelling 2). Ook het verkregen longweefsel fungeert als controle materiaal (vraagstelling 3). Om vraagstelling 2 te kunnen beantwoorden wordt het aantal postoperatieve dagen met luchtlekkage uit het wondoppervlak gemeten. Tijdens de eerste operatie wordt als enige afwijking van het routine klinische protocol beenmerg afgenomen voor isolatie en opkweken van mesenchymale stamcellen (MSC*s). In totaal worden 10 patiënten behandeld met 2 infusen, met 1 week tussenpoze in een dosis van $1-2 \times 10^6$ MSC*s/kg als een dagbehandeling. Het verkregen longweefsel van de 2de operatie wordt voor onderzoek van vraagstelling 1 en 3 gebruikt en het aantal postoperatieve dagen met luchtlekkage wordt gemeten om vraagstelling 2 te beantwoorden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

2 maal intraveneuze toediening van autologe uit beenmerg geïsoleerde mesenchymale stamcellen

Inschatting van belasting en risico

Zoals bij iedere klinische studie kan de rekrutering van deelnemers tegenvallen. In dat geval kan een ander UMC gevraagd worden deel te nemen. De tijdspanne tussen infusie van MSC*s en de longoperatie is gekozen op grond van ervaringen die in het LUMC zijn opgedaan in GvH huidziekte na BMT. Hier werd gezien dat infusie van MSC*s een mediane response tijd had van 18 dagen. De aanvragers verwachten een soortgelijke respons tijd. De immunohistochemische markers waarvan bekend is dat ze een verschil aantonen tussen emfyseemlongen en gezonde longen (inflammatoire celmarkers en tekenen van alveolaire destructie gemeten met morfometrie) kunnen geen effect van de MSC behandeling laten zien. In dat geval zal het accent verschuiven naar onderzoek naar de lokale productie van groeifactoren door MSC*s, zoals TGF-*, IGF, VEGF, HGF, KGF en adrenomedullin.

In het LUMC is expertise beschikbaar voor MSC isolatie, opkweken en toedienen voor een drietal projecten (Graft versus Host van de huid; myocard infarct en colitis ulcerosa). Klinici en onderzoekers (1ste geldstroom LUMC) met ervaring in immunohistochemie van longweefsel, celkweken en CT scanning zijn voor de uitvoer van dit project beschikbaar.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 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)

Mannen en vrouwen ouder dan 50 jaar die in beide longen dezelfde mate van longemfyseem in de bovenvelden hebben en die een FEV1 hebben van kleiner dan 40% van voorspeld en een CO diffusiecapaciteit hebben kleiner dan 40% van voorspeld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten met de diagnose bronchiectasien of chronische bronchitis, nier en leverfalen, patienten die roken, een onderliggende chronische infectie of maligniteit hebben.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-09-2010

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2009

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	EUCTR2009-013551-29-NL
CCMO	NL28562.000.09