

Teilnehmerinnen- / Teilnehmerinformation für die Spenderin/ den Spender

swisstolerance.CH

Kombinierte Nieren- und hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Heilung des Endstadium-Nierenversagens

Sponsor: UniversitätsSpital Zürich

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer

1 Auswahl der StudienteilnehmerInnen

Wir fragen Sie an, ob Sie an einer Studie teilnehmen möchten, weil ein Angehöriger von Ihnen an einem Endstadiumnierenversagen leidet und Sie sich als Spenderin/ Spender einer Niere zur Verfügung gestellt haben.

2 Ziel der Studie

Die Nierentransplantation ist heute die bestmögliche Therapie des Endstadium-Nierenversagens, und mit der Durchführung einer Nierenlebensspende ist es möglich, diese kurz vor oder nach Eintritt der Dialysepflichtigkeit durchzuführen. Die Transplantation macht jedoch eine lebenslange, das Immunsystem unterdrückende („immunsuppressive“) Therapie notwendig, welche das Überleben des transplantierten Organs wie auch des Patienten gefährdet.

Diese Studie untersucht nun, ob durch die kombinierte Transplantation von Blutstammzellen und Niere vom gleichen Spender ein Zustand von „immunologischer Toleranz“ herbeigeführt werden kann, der es erlaubt, gänzlich auf eine Langzeitimmunsuppression zu verzichten.

3 Allgemeine Informationen zur klinischen Studie

- Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl für Patienten mit Endstadium-Nierenversagen. Da jedoch ein transplantiertes Organ vom Immunsystem als fremd erkannt wird, stösst es der Körper ab, wenn nicht gleichzeitig eine medikamentöse immunsuppressive Therapie durchgeführt wird. Mit der Entwicklung von wirksamen Immunsuppressiva konnten in den letzten Jahren erfolgreiche Therapien gegen die akute Abstossungsreaktion gefunden.
- Diese immunsuppressiven Medikamente sind aber wenig wirksam gegen die chronische Abstossung und verursachen gleichzeitig schwerwiegende Nebenwirkungen (Infektionen, Tumore und Herz-Kreislaufkrankheiten), welche das Überleben von Transplantat und Patient gefährden und zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen.
- Die Möglichkeit, einen Zustand von „immunologischer Toleranz“ herbeizuführen, in welchem das Immunsystem des Empfängers das Transplantat ohne Immunsuppression akzeptiert, würde alle diese Probleme lösen. Der beste Weg, um dieses Ziel zu erreichen, sieht eine kombinierte Nieren- und Blutstammzelltransplantation vom gleichen Spender vor. In den letzten Jah-

ren wurden an drei Zentren in den USA solche Studien durchgeführt. Die besten Resultate wurden an der Universität Stanford, USA, erreicht. Keiner der 16 behandelten Patienten und Spender hatte gravierende Nebenwirkungen, und immunologische Toleranz wurde in 12 Fällen (oder dreiviertel der Patienten) erreicht. Kein Patient hat seine Niere aufgrund der Studie verloren.

- Diese vorliegende Studie ist nun die erste klinische Studie in Europa, welche eine solche Therapie prüft.
- Diese Studie wird in Übereinstimmung mit der schweizerischen Gesetzgebung und nach international anerkannten Richtlinien durchgeführt. Sie wurde von der zuständigen, unabhängigen Ethikkommission des Kantons geprüft und genehmigt.

4 Freiwilligkeit der Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Wenn Sie nicht an dieser Studie teilnehmen wollen, haben Sie keine Nachteile für Ihre medizinische Betreuung zu erwarten. Das gleiche gilt, wenn Sie Ihre einmal gegebene Einwilligung zu einem späteren Zeitpunkt widerrufen. Diese Möglichkeit haben Sie jederzeit bis zum Tag der Entnahme von Blutstammzellen und Niere. Eine einmal durchgeführte Entnahme von Niere und Blutstammzellen kann jedoch nicht mehr rückgängig gemacht werden.

Einen allfälligen Widerruf Ihrer Einwilligung bzw. den Rücktritt von der Studie müssen Sie nicht begründen. Im Fall eines Widerrufs werden die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten weiter verwendet, aber die gelagerten Blutproben werden für Forschungszwecke nicht mehr weiter verwendet. Falls Sie Ihre Einwilligung widerrufen, werden Sie zu Ihrer Sicherheit zum Abschluss Ihrer Teilnahme nochmals untersucht.

5 Studienablauf

- Alle Abklärungen und Therapien finden am UniversitätsSpital Zürich statt.
- Etwa 2-3 Monate vor der geplanten Nierenspende und maximal 1 Monat vor geplanter Stammzellentnahme werden die *medizinischen Vorabklärungen für die Nieren- und die Stammzellspende* durchgeführt. Sie entsprechen den Vorabklärungen, welche auch für eine normale Nierenlebenspende oder Blutstammzellspende ausserhalb der Studie durchgeführt würden und umfassen Untersuchungen von Blut und Urin, bildgebende Untersuchungen von Herz und Lunge (Röntgenbild, Echokardiographie) sowie Bauch (Ultraschall, Magnetresonanztomographie) sowie eine klinische Untersuchung der Haut. Bei Spendern über 50 Jahren wird zusätzlich eine Dickdarmspiegelung durchgeführt. Zusätzliche Untersuchungen sind nötig, falls unerwartete Befunde, welche eine Spende in Frage stellen könnten, gefunden würden. Diese würden individuell mit Ihnen besprochen. Die meisten dieser Abklärungen werden während eines zweitägigen Aufenthalts am Universitätsspital Zürich durchgeführt.
 - Vor Beginn der Studie wird bei Frauen, die schwanger werden können (s. Fussnote¹) ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Dieser muss unmittelbar vor Beginn der Filgrastim Verabreichung (siehe unten) zur Gewinnung von Stammzellen nochmals wiederholt werden.
 - Zu Studienzwecken werden an zwei verschiedenen Tagen vor der Stammzellentnahme je 50ml Blut entnommen und gefroren. Dieses Blut wird gebraucht, um nach der Transplantation die angestrebte immunologische Toleranz beim Nierenempfänger wissenschaftlich zu überprüfen.
- Etwa 1 Monat vor der geplanten Nierenspende erfolgt die *Entnahme der Blutstammzellen*. Dafür ist eine medikamentöse Vorbehandlung mit einem Medikament namens Filgrastim (Neu-

¹ d.h. noch nicht in der Menopause und letzte Monatsblutung vor weniger als 12 Monaten, nicht chirurgisch unterbunden, Eierstöcke und/oder Gebärmutter nicht chirurgisch entfernt

pogen®) notwendig, welches an 5 Tagen vor der Entnahme zweimal täglich subkutan gespritzt wird. Nach dieser Vorbereitung erfolgt an zwei (selten drei) aufeinander folgenden Tagen die Entnahme der Stammzellen mittels einer sogenannten Apherese. Dabei werden Ihnen 2 Venenkanülen gelegt, über welche das Blut in eine Maschine geleitet wird, wo die Stammzellen gewonnen werden, und dann das Blut wieder zurückgegeben wird. Eine solche Sammlung dauert 4-5 Stunden. Wenn Ihre Venen für eine Blutstammzellsammlung nicht geeignet sind, muss am Tag vor der ersten Sammlung ein Venenkatheter in eine Halsvene eingelegt werden.

- *Entnahme der Niere.* Einen Tag vor der Operation werden Sie in der chirurgischen Klinik stationär aufgenommen. Zum Aufnahmezeitpunkt werden Sie erneut vom Stationsarzt über bisherige Erkrankungen befragt und körperlich untersucht. Zusätzlich wird Sie ein Anästhesist untersuchen und über mögliche Risikofaktoren befragen. Sie werden zu diesem Zeitpunkt erneut gebeten, schriftlich Ihr Einverständnis für die Operation zu geben. Am Operationstag werden Sie in den Operationstrakt gebracht. Dort wird eine Vollnarkose durchgeführt. Nach Beginn des Narkoseschlafes werden Sie, wie bei jeder Operation, von einem Narkosegerät über einen Beatmungsschlauch künstlich beatmet. Zur Kontrolle Ihres Blutdruckes wird für die Narkosedauer ein kleiner Plastikschauch in eine Handgelenksarterien eingeführt. Zusätzlich wird ein weiterer Plastikschauch in eine Ihrer Halsvenen eingeführt, um Ihren Flüssigkeitsbedarf zu messen und Ihnen Infusionen zu geben. In einer ca. 2-3-stündigen Operation wird dann auf laparoskopischem Wege entweder die linke oder rechte Niere einschliesslich der zugehörigen Blutgefässe und des Harnleiters entnommen. Die verbleibende Niere wird dabei nicht beeinträchtigt. Ihre Bauchhöhle wird nach Entnahme der gespendeten Niere wieder verschlossen. Nach dem Eingriff werden Sie auf die Überwachungsstation gebracht. Entsprechend Ihres Erholungsgrades werden Sie baldmöglichst wieder auf eine Abteilung verlegt. Nach vollständiger Erholung von der Operation werden Sie aus dem Krankenhaus entlassen, üblicherweise nach etwa 5 Tagen.
- *Nachkontrollen:* 4-6 Wochen nach der Nierenentnahme werden Sie noch einmal am Universitätsspital untersucht, und die Funktion der verbleibenden Niere wird überprüft. Wenn alles in der Ordnung ist, erfolgen die weiteren Nachkontrollen ausserhalb der Studie im Rahmen des Schweizerischen Lebendspenderegisters.

6 Pflichten des Studienteilnehmers/Studienteilnehmerin

Als StudienteilnehmerIn sind Sie verpflichtet,

- den medizinischen Anweisungen Ihres Studienarztes zu folgen und sich an den Studienplan zu halten,
- Ihren Studienarzt über neue Symptome, neue Beschwerden und Änderungen im Befinden zu informieren,
- Ihren Studienarzt über die gleichzeitige Behandlung bei einem anderen Arzt und über die Einnahme von Medikamenten zu informieren. Zu den Medikamenten gehören auch alle selbstgekauften, ohne ärztliches Rezept erhältlichen und/oder alternativmedizinischen Präparate.

7 Andere Behandlungsmethoden

Ausserhalb der Studie gibt es die folgenden anderen Behandlungsmöglichkeiten:

Es kann für Ihren Angehörigen mit Endstadiumnierenversagen eine normale Lebendspende durchgeführt werden nach den üblichen Vorschriften, und Sie können sich als Spender dieser Niere zur Verfügung, ohne dass gleichzeitig eine Stammzellentnahme erforderlich ist.

8 Nutzen für die Teilnehmer

- Die Teilnahme an dieser klinischen Studie bringt Ihnen keinen direkten Nutzen. Es kann jedoch vorkommen, dass durch die sehr gründliche Vorabklärung von Lebendspenderinnen/ Lebendspendern ein medizinisches Problem frühzeitig erkannt und behandelt werden kann, von dem Sie bisher nichts gespürt haben.

- Ihre Teilnahme kann zur Verbesserung der Behandlung des Endstadium-Nierenversagens beitragen einerseits direkt für Ihre Angehörige/ Ihren Angehörigen, aber auch für nachfolgende Patienten, welche an chronischen Nierenleiden erkranken.

9 Risiken und Unannehmlichkeiten

Risiken der Nierenspende

- Die Lebend-Nierenspende ist mit einer sehr geringen Sterblichkeit (Mortalitätsrisiko von <0.2%) verbunden. Durch ausführliche präoperative Abklärungen wird dieses Risiko so gering wie möglich gehalten.
- Mögliche Komplikationen sind die folgenden: Blutungen, Infektionen und Wundheilungsstörungen. In der Regel werden diese Komplikationen durch eine unter örtlicher Betäubung eingebrachten Ableitung (Drainage) behandelt. In seltenen Fällen kann jedoch eine Reoperation notwendig werden.
- *Langzeitriskien:* Eine Nierenlebenspende wird nur durchgeführt, wenn die Funktion der anderen Niere beim Spender normal ist. Aufgrund von langjährigen (>20 Jahre) Untersuchungen von Patienten mit nur einer verbleibenden Niere ist die Prognose derselben hervorragend. Selten kann es im Verlauf der Jahre zu einer Erhöhung des Blutdrucks oder zu einem Eiweißverlustes in der Niere kommen. Sie werden dahingehend jährlich untersucht und wenn nötig würde eine Therapie eingeleitet.
- Diese Risiken sind gleich wie bei einer normalen Nierenlebenspende und werden durch die gleichzeitige Stammzellentnahme nicht beeinflusst.

Risiken der Stammzellspende

- Für die Entnahme der Stammzellen aus dem Blut ist eine medikamentöse Vorbehandlung mit einem Medikament namens Filgrastim (Neupogen®) notwendig. Dieses Medikament kann Kopfschmerzen, ein grippeähnliches Gefühl und Knochenschmerzen (Grippe ähnliche Symptome) verursachen. Alle diese Beschwerden sind vorübergehend und verschwinden nach Stop der Therapie wieder. Ganz selten sind Milzrisse beobachtet worden.
- Für die Stammzellentnahme („Apherese“) werden Ihnen Kanülen in die Venen gelegt. Die Punktion kann lokal zu Schmerzen und allenfalls zu einem Bluterguss führen. Muss ein Katheter in eine Halsvenen eingelegt werden, kann es selten zu Blutungskomplikationen kommen. Während der Entnahme, welche an zwei (selten drei) aufeinanderfolgenden Tagen während ca. 4-5 Stunden durchgeführt wird, kann es zu Blutdruckschwankungen sowie zu Kribbeln in den Lippen und Händen kommen. Letztere können durch Calciumgabe zum Verschwinden gebracht werden.
- Langzeitprobleme sind als Folge der Stammzellentnahme nach heutigem Wissen nicht zu erwarten. Insbesondere wird die Blutbildung durch die Entnahme nicht geschwächt.

Risiken für Frauen, die schwanger werden können

- Aufgrund von Tierversuchen wissen wir, dass das Medikamentes Neupogen® beim ungeborenen Tier keine Schädigungen hervorruft. Die Auswirkungen dieses Medikamentes auf das ungeborene Kind beim Menschen sind aber noch nicht bekannt. Deshalb wird kurz vor der Beginn der Neupogen® Verabreichung nochmals ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Falls zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaftstest positiv ausfallen sollte, können keine Stammzellen gesammelt werden.
- Teilnehmerinnen, die während der Studie schwanger werden, müssen ihren Studienarzt umgehend informieren und dürfen nicht weiter an der Studie teilnehmen. Der Studienarzt wird mit Ihnen das weitere Vorgehen besprechen. In diesem Fall werden Sie gebeten, Angaben über den Verlauf und den Ausgang der Schwangerschaft zu machen. Frauen, die stillen, sind von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

10 Neue Erkenntnisse

Der Studienarzt wird Sie während der Studie über alle neuen Erkenntnisse informieren, die den Nutzen der Studie oder ihre Sicherheit und somit Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie beeinflussen können. Sie werden die Information mündlich und schriftlich erhalten.

Sollten während der Vorabklärungen für die Spende bei Ihnen Zufallsbefunde entdeckt werden, die bei Ihnen zur Verhinderung, Feststellung und Behandlung bestehender oder künftig zu erwartender Krankheiten beitragen können, haben Sie die Wahl: a) Sie möchten über diese Befunde direkt informiert werden, b) Sie möchten nicht informiert werden, oder c) Sie überlassen die Entscheidung Ihrem behandelnden Arzt (s. Einverständniserklärung).

11 Vertraulichkeit der Daten

In dieser Studie werden persönliche und medizinische Daten von Ihnen erfasst. Diese Daten werden verschlüsselt, d.h. mit einem Code und Ihrem Geburtsdatum versehen. Diese Codeliste wird beim Prüfarzt aufbewahrt. Nur verschlüsselte Daten sind den Fachleuten zur wissenschaftlichen Auswertung zugänglich.

Spezielle Fachleute des Sponsors können im Rahmen von Qualitätskontrollen die Durchführung der Studie überprüfen. Diese, sowie im Rahmen von Inspektionen auch die Mitglieder der zuständigen Behörden und Ethikkommissionen, können über Ihren Studienarzt Einsicht in Ihre nicht codierte Krankengeschichten nehmen. Im Schadenfall erhalten Vertreter der Versicherung ebenfalls über Ihren Studienarzt Einsicht in Ihre medizinischen Daten, jedoch nur soweit dies zur Erledigung des Schadenfalles notwendig ist.

Während der ganzen Studie und bei den erwähnten Kontrollen wird die Vertraulichkeit strikt gewahrt. Ihr Name wird in keiner Weise in Rapporten oder Publikationen, die aus der Studie hervorgehen, veröffentlicht.

Im Rahmen dieser Studie werden auch Blutproben im UniversitätsSpital Zürich für unbestimmte Zeit aufbewahrt. Die Proben werden mit einem Code, und Ihrem Geburtsdatum versehen und aufbewahrt. Zugriffsrecht zu diesem Code hat Prof. Thomas Fehr. Die Proben werden künftig für die Weiterentwicklung dieser Therapie verwendet. Sie haben das Recht auf Einsicht in die Daten wie auch auf die Vernichtung der Proben.

12 Kosten

- Die Kosten, die in Zusammenhang mit der *Nierenentnahme* entstehen, werden der Krankenkasse des Empfängers belastet, und zwar genau gleich, wie dies auch bei einer normalen Lebendspende der Fall wäre (Pauschalbetrag).
- Die in dieser Teilnehmerinformation erwähnten zusätzlichen studienspezifischen Untersuchungen bzw. Studienmedikamente und Apherese im Zusammenhang mit der *Blutstammzellentnahme* sind kostenlos. Weder Ihnen noch Ihrer Krankenkasse entstehen im Zusammenhang mit Ihrer Teilnahme zusätzliche Kosten.
- Reisespesen werden Ihnen gegen Vorlage der Belege und in Absprache mit dem Studienarzt vergütet, ebenso Entschädigungen für den Arbeitsausfall, wenn nicht anderweitig gedeckt.
- Medikamente und Therapien, die Sie unabhängig von der Studie einnehmen oder verwenden, werden nicht vom Sponsor dieser Studie übernommen.

13 Entschädigung für die Studienteilnehmenden

Für die Teilnahme an dieser klinischen Studie erhalten Sie keine Entschädigung.

14 Unfreiwilliger Studienabbruch

Ihre Teilnahme kann durch den Studienarzt oder den Studiensponsor abgebrochen werden. Folgende Gründe können dazu führen:

- Ein unerwarteter Befund bei den medizinischen Vorabklärungen, welche eine Blutstammzell- und/oder Nierenentnahme verunmöglichen.
- Eine schwere Nebenwirkung der oben genannten Therapie.
- Ein Verzicht auf die Transplantation beim Empfänger aus medizinischen Gründen.

In diesem Fall ist zu ihrer Sicherheit eine medizinische Abschlussuntersuchung notwendig.

15 Deckung von Schäden

Treten während oder nach dem klinischen Versuch gesundheitliche Störungen oder irgendwelche Schäden auf, so wenden Sie sich bitte an den verantwortlichen Studienarzt (Prof. Thomas Fehr; Vertreter: Dr. Pietro Cippà). Er wird für Sie die notwendigen Schritte einleiten.

Das UniversitätsSpital Zürich ersetzt Ihnen Schäden, die Sie gegebenenfalls im Rahmen der Studie erleiden. Zu diesem Zweck hat das UniversitätsSpital Zürich zu Ihren Gunsten eine Versicherung bei der „Zürich-Versicherungsgesellschaft AG, Postfach, 8085 Zürich“, abgeschlossen. Stellen Sie während oder nach der Studie gesundheitliche Probleme oder andere Schäden fest, so wenden Sie sich bitte an den zuständigen Prüfarzt. Er wird für Sie die notwendigen Schritte einleiten.

16 Kontaktperson(en)

Bei Unklarheiten, Notfällen, unerwarteten oder unerwünschten Ereignissen, die während der Studie oder nach deren Abschluss auftreten, können Sie sich jederzeit an die untenstehende Kontaktperson wenden:

Verantwortlicher Studienarzt: Prof. Thomas Fehr
Vollständige Adresse: Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Telefonnummer mit 24h Erreichbarkeit: 079 485 6657

Mitarbeiter: Dr. Pietro Cippà
Telefonnummer mit 24h Erreichbarkeit: 079 434 6723

Bei Fragen und Problemen im Zusammenhang mit der Stammzellspende:
PD Dr. Urs Schanz
079 602 88 83

30.11.2013