

## Zusammenfassung des Studienprotokolls

<b>Titel des Gesuchs:</b>	Combined kidney and hematopoietic cell transplantation to cure end-stage renal disease (swisstolerance.CH) (Kombinierte Nieren- und hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Heilung des Endstadiumnierenversagens).
<b>GesuchstellerIn:</b>	Prof. Dr. med. Thomas Fehr
<b>Weitere Mitarbeiter/Innen:</b>	PD Dr. med. Urs Schanz Dr. med. Dr. sc. nat. Pietro Cippà PD Dr. med. Jens Brockmann Prof. Dr. med. Thomas Müller PD Dr. med. Oliver Riesterer Dr. Tino Streller PD Dr. med. Tayfun Güngör
<b>Gesuchsversion/Datum:</b>	Version 1.00

### Hintergrund der Studie:

Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Durch die Entwicklung von effizienten Immunsuppressiva wurden in den letzten Jahren erfolgreiche Protokolle für die Prävention und Behandlung der akuten Abstoßung etabliert. Die Immunsuppression ist aber weniger effizient für die Prävention der chronischen Abstoßung, und verursacht schwerwiegende Nebenwirkungen (erhöhtes Risiko für Infektionen, Tumore und kardiovaskuläre Krankheiten). Die mittlere Überlebensrate einer transplantierten Niere konnte in den letzten Jahren aus diesen Gründen nicht wesentlich verlängert werden (etwa 12-15 Jahre), und die Lebensqualität nach Nierentransplantation ist aufgrund der Nebenwirkungen der Immunsuppression eingeschränkt.

Die Induktion von immunologischer Toleranz, ein Zustand, in welchem das Immunsystem des Empfängers das Transplantat ohne Immunsuppression akzeptiert, würde alle diese Probleme lösen. Die beste Strategie, um dieses Ziel zu erreichen, sieht eine kombinierte Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen und Niere vom gleichen Spender vor. Kritisch in diesem Zusammenhang ist die Etablierung einer effizienten, aber nicht zu toxischen Induktionstherapie (sog. Konditionierung). In den letzten Jahren wurden drei erfolgreiche Toleranz-Pilotstudien in den USA durchgeführt (alle noch mit < 20 Patienten). Die besten Resultate wurden an der Universität Stanford mit einem Induktionsprotokoll mit selektiver, niedrig dosierter Bestrahlung der lymphatischen Organe und in vivo T Zell-depletierenden Antikörpern und anschliessender Transplantation mit CD34+ selektionierten hämatopoetischen Stammzellen mit einem T-Zell add-back erreicht. Das Protokoll war besonders erfolgreich in Patienten mit einem HLA-identischen Geschwister als Spender. Keine der 16 behandelten Patienten hatte gravierende Nebenwirkungen durch die Konditionierung und Stammzelltransplantation, und Toleranz wurde in 12 Fällen erreicht. Diese nierentransplantierten Patienten benötigen z.T. seit Jahren keine Immunsuppression mehr und haben eine normale Nierenfunktion. Wenn das Protokoll erfolgreich ist, kann man somit von einer definitiven Heilung der chronischen Niereninsuffizienz reden. Die 4 Patienten, bei welchen die Toleranzinduktion nicht erfolgreich war, wurden wieder mit konventioneller Immunsuppression problemlos behandelt; insgesamt wurden so keine Transplantate verloren.

Nach vielen Jahren experimenteller Forschung sind die aktuellen Induktionsprotokolle reif für eine klinische Anwendung. Es handelt sich zwar noch um eine experimentelle Therapie, die weiterentwickelt werden muss, die aber bereits jetzt erhebliche Vorteile für den Patienten bringen kann.

### Hypothese:

Durch eine kombinierte Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen und Niere vom gleichen Spender ist es möglich, immunologische Toleranz zu induzieren.

---

**Ziel dieser Studie:**

Mit dieser Pilot-Studie möchten wir ein Protokoll zur kombinierten Nieren- und Stammzell-Transplantation in Patienten mit einem HLA-identischen Geschwister Spender in unserem Transplantationszentrum etablieren.

---

**Primärer Endpunkt:**

Akzeptanz des Nierenallotransplantates und Möglichkeit zum Stop der Immunsuppression nach 1 Jahr

---

**Sekundäre Endpunkte:**

- Engraftment des allogenen Knochenmarks nach 6 Monaten (Chimärismus)
- Fehlen einer Graft-versus-host Erkrankung nach 6 und 12 Monaten
- Fehlen einer Abstoßungsreaktion in der Niere nach 6 und 12 Monaten
- T-Zellrekonstitution und Immunrekonstitution
- Fehlen von opportunistischen Infekten (Immunkompetenz)
- Lebensqualität

---

**Studiendesign:**

Einarmige Pilotstudie am Universitätsspital Zürich

Ziel: Einschluss von 5 Patienten in den nächsten 2 Jahren

Dauer: Mindestens 2 Jahre Follow-up, d.h. maximale Studiendauer ist 4 Jahre

---

**Ein- und Ausschlusskriterien Versuchspersonen:***Einschlusskriterien*

- Indikation für Nierentransplantation
- Frauen oder Männer im Alter von 18 – 70 Jahren
- Verfügbarkeit eines HLA-identischen Geschwister Spenders im Alter von 25 – 70 Jahren
- Männer und Frauen im Reproduktionsalter müssen mit einer zuverlässigen Antikonzepktion einverstanden sein
- Einverständniserklärung verstanden und unterschrieben

*Ausschlusskriterien*

- Vorhandensein einer unkontrollierten Infektion (einschliesslich HIV, HCV und HBV).
- Kontraindikation zur Applikation eines der Studienmedikamente (Allergie etc.)
- Seropositivität für HIV.
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Antikonzepktion durchführen können, oder nachgewiesene Schwangerschaft.
- Tumorleiden in den letzten 2 Jahren, *mit Ausnahme von* nicht-melanotischen Hauttumoren oder Zervixkarzinom in situ.
- Unklare Leberwerterhöhung >3x oberer Normwert.
- Herzinsuffizienz mit Auswurfraction von <50%.
- Lungenerkrankungen mit FEV1 < 50% oder Diffusionskapazität <50% der Altersnorm.
- ABO Blutgruppenunverträglichkeit.
- PRA (panel reactive antibody) >20%
- Hohes Risiko für eine Rezidiv der primären Nierenerkrankung (z.B. FSGS, HUS)

---

**Studienablauf (Untersuchungen studienspezifisch/-unspezifisch)***Prä-operative Phase*

- Übliche Abklärungen vor Nierentransplantation (Lebendspende) und Stammzelltransplantation (s. Richtlinien Transplantationszentrum, siehe Appendices)
- Schwangerschaftstest

- Mapping CT zur Planung der Radiotherapie etwa 2-4 Wochen vor Transplantation
- Sammlung und Bearbeitung von hämatopoetischen Zellen des Spenders: Der Spender wird für 5 Tage mit G-CSF behandelt. Die Zellen werden durch Apherese gesammelt (nach Richtlinien der Klinik für Hämatologie, USZ, siehe Appendices)
- Isolation von CD34+ Zellen: aus dem Leukapherese-Präparat werden CD34+ Stammzellen mittels MACS-Technologie isoliert. Gleichzeitig werden die übrigen Blutzellen (Flow through) asserviert und die T-Zellen darin mittels FACS-Analyse gezählt.

#### *Peri-operative Phase*

- Nieren-Transplantation mittels Lebendspende (Standardverfahren) (Tag 0).
- Während den ersten 5 Tagen (Tag 1-5) nach Nieren-Transplantation wird der Patient mit 5 Dosen depletierenden Antikörpern (Thymoglobuline®, Tag 1-5) und während 11 Tagen mit 10 Dosen Radiotherapie (selektiv auf das lymphoide System, Tag 1-11) behandelt.
- Am Tag 11 nach Nieren-Transplantation erfolgt die Stammzelltransplantation (definierte Mengen von CD34+ und CD3+ Zellen)

#### *Post-operatives Monitoring*

- Der Patient wird gemäss eines intensivierten Schemas post-operativ betreut
- Der hämatopoetische Chimärismus (% Spender-Zellen im peripheren Blut des Empfängers) wird regelmässig kontrolliert
- Eine Nieren-Biopsie wird 6 Monate nach Transplantation (vor Absetzen des Cyclosporins) und 6 Monaten später (1 Jahr nach Transplantation) durchgeführt
- Die immunologische Toleranz wird alle 6 Monate funktionell mit *in vitro* Experimenten (mixed lymphocyte reaction) monitorisiert
- Die Immunrekonstitution wird mit einer regelmäßigen Analyse der Immunzellen im peripheren Blut untersucht
- Die Lebensqualität wird mit etablierten standardisierten Fragebogen erfasst

#### *Immunsuppression*

- In der ersten Phase nach Transplantation wird der Patient mit der üblichen Immunsuppression behandelt (Prednison, MMF, Cyclosporin). Die Immunsuppression wird rasch reduziert.
- Prednison wird am Tag 10 abgesetzt.
- MMF wird nach einem Monat abgesetzt.
- Cyclosporin wird von Monat 3 bis Monat 6 reduziert und bei fehlendem Hinweis auf Abstossung in der Biopsie und stabilem Chimärismus nach 6 Monaten gestoppt.

---

#### **Studienmedikamente/Medical Device:**

Es werden keine neuen Medikamente untersucht.

---

#### **Statistisches Auswertungskonzept:**

Deskriptive Statistik; Vergleich derselben mit den publizierten Daten.

---

#### **Begründung der Patientenzahl:**

Es handelt sich um eine „feasibility“ Pilotstudie zur Etablierung der Methode.

---

#### **Risiken/ Belastungen/Unannehmlichkeiten:**

Die Induktionstherapie bewirkt eine vorübergehende, kurzdauernde Leukopenie und Immunsuppression, die zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen kann. Eine Graft-versus-Host Reaktion ist möglich, wurde aber von den Kollegen in Stanford nie beobachtet. Langzeit-Nebenwirkungen der selektiven und niedrig dosierten Bestrahlung der lymphatischen Organe sind selten, können aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden (Infertilität, sekundäre Tumorerkrankungen, Hypothyreose u.a.).

Die Induktionstherapie und die Stammzelltransplantation stellen eine zusätzliche Belastung in der perioperativen Phase nach Nieren-Transplantation dar. Die initiale Zusatzbelastung wird aber durch die verminderte Belastung durch die rasche Reduktion und schliesslich Absetzen der medikamentösen Immunsuppression in den ersten 6 Monaten kompensiert.

Für den Spender besteht das Risiko von Komplikationen i.R. der Nierentransplantation. Zusätzlich führt die Therapie mit G-CSF zur Mobilisierung von hämatopoietischen Stammzellen zu vorübergehenden Nebenwirkungen (Fieber, Muskelschmerzen, Müdigkeit).

---

**Referenzen:**

Fehr T, Sykes M. Tolerance induction in clinical transplantation. *Transplant immunology* 2004;13:117-30.

Fudaba Y, Spitzer TR, Shaffer J, et al. Myeloma responses and tolerance following combined kidney and nonmyeloablative marrow transplantation: in vivo and in vitro analyses. *American journal of transplantation* 2006;6:2121-33.

Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 2008;358:353-61.

Scandling JD, Busque S, Shizuru JA, Engleman EG, Strober S. Induced immune tolerance for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2011;365:1359-60.

Scandling JD, Busque S, Dejbakhsh-Jones S, et al. Tolerance and withdrawal of immunosuppressive drugs in patients given kidney and hematopoietic cell transplants. *American journal of transplantation* 2012; 12:1133-45.