

Teilnehmerinnen- / Teilnehmerinformation für die Empfängerin/ den Empfänger

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 Sie an einem Endstadium-Nierenversagen leiden und sich eine Angehörige/ ein Angehöriger von Ihnen als Spenderin/ Spender einer Niere zur Verfügung gestellt hat.

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 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 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 Transplantation von Blutstammzellen und Niere. Eine einmal durchgeführte Transplantation 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. Eine Übersichtstabelle findet sich im Anhang zu dieser Patienteninformation.
- Die Vorabklärungen für die Nierentransplantation werden durch Ihren behandelnden Nephrologen durchgeführt (falls nicht schon geschehen), von uns überprüft und allenfalls ergänzt - genau wie für eine normale Nierentransplantation. Der zuweisende Nephrologe wird über die Studie ebenfalls informiert.
- Eine Leukozytengewinnung wird etwa 1 Monat vor Beginn der Transplantation durchgeführt, um Blutzellen einzufrieren für spätere wissenschaftliche Untersuchungen der Toleranz nach der Transplantation.
- Vor Beginn der Studie wird bei Frauen, die schwanger werden können (s. Fussnote¹) ein Schwangerschaftstest durchgeführt.
- Vor Beginn der Studie wird Männern aufgrund einer möglichen Einschränkung der Fertilität durch die Bestrahlung eine Spermienasservation angeboten.
- Die *kombinierte Blutstammzell- und Nierentransplantation* läuft wie folgt ab:
 - Eintritt ins Spital am Vortag der Transplantation.
 - Einlage eines zentralen Venenkatheters.
 - Nierentransplantation am Tag 0.
 - *Immunsuppressive Therapie:*
 - Intravenöse Infusion mit dem T-Zellantikörper Thymoglobuline® an den Tagen 1 bis 5.
 - Therapie mit Kortikosteroiden (Prednison®) von Tag 0 bis Tag 10, dann Stop.
 - Therapie mit Mykophenolat Mofetil (CellCept®) von Tag 11 bis Tag 31, dann Stop.
 - Therapie mit Cyclosporin A (Sandimmun®) ab Tag 0, Stop nach 6-12 Monaten.
 - *Strahlentherapie:*
 - Insgesamt 10 Bestrahlungen der Lymphknoten und der Milz von Tag 1 bis Tag 11.

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

- Infusion von Blutstammzellen des Spenders am Tag 11.
 - Die Spitalentlassung erfolgt nach 5-7 Tagen, die anschliessenden Behandlungen werden ambulant durchgeführt.
- Im Anschluss an diese kombinierte Transplantation werden engmaschige klinische und laborchemische Kontrollen durchgeführt, um die Funktion beider Organe (Knochenmark und Niere) zu überprüfen und im Falle von Komplikationen (wie z.B. einer Abstoßungsreaktion oder Infektion) rechtzeitig reagieren zu können. Diese Kontrollen finden in den ersten 3 Monaten alle 1-2 Wochen, ab dem 4. Monat monatlich (oder je nach klinischem Bedarf) statt.

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 den Verlauf der Erkrankung zu informieren und neue Symptome, neue Beschwerden und Änderungen im Befinden zu melden, dies auch nach einem allfälligen Studienende/-abbruch, bis die unerwünschte Wirkung abklingt;
- 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 eine normale Nierenlebenspende ohne Blutstammzellspende und anschliessend normaler Immunsuppression durchgeführt werden nach den üblichen Vorschriften, und Ihre Angehörige/ Ihr Angehöriger kann dafür seine Niere spenden.
- Alternativ können Sie sich auch entscheiden, auf eine Nierenlebenspende ganz zu verzichten und auf eine Niere eines verstorbenen Spenders zu warten.
- Zusätzlich besteht die Möglichkeit eines Nierenersatzverfahrens mit Dialyse.

8 Nutzen für die Teilnehmer

- Die Teilnahme an dieser klinischen Studie könnte Ihnen folgenden Nutzen bringen:
 - a) Wenn es gelingt, die oben erwähnte immunologische Toleranz zu erreichen, können innerhalb von 6-12 Monaten sämtliche immunsuppressiven Medikamente gestoppt werden. Dadurch ist zu erwarten, dass Sie in den kommenden Jahren ein kleineres Risiko für Infektions- und Krebserkrankungen haben werden und dass die transplantierte Niere länger funktionieren sollte.
 - b) Falls es nicht gelingt, diese immunologische Toleranz zu erreichen, dann müsste auf eine normale Immunsuppression zurückgegriffen werden. Ob dann die durchgeführte Vorbereitungstherapie noch Vorteile bringen würde, ist nicht bekannt.
- Ihre Teilnahme kann zur Verbesserung der Behandlung des Endstadium-Nierenversagens beitragen auch für PatientInnen/ Patienten, die nach Ihnen am selben Leiden erkranken.

9 Risiken und Unannehmlichkeiten

Risiken und Nebenwirkungen der Nierentransplantation

- *Ablauf des Eingriffs:* Zum Aufnahmezeitpunkt werden Sie von einem 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 eine Niere der Spenders in die Region des kleinen Beckens implantiert und an die Beckengefäße und an die Harnblase angeschlossen. Die eigenen Nieren bleiben unberührt. Nach dem Eingriff werden Sie auf die Intensivstation gebracht. Entsprechend Ihres Erholungsgrades werden Sie baldmöglichst wieder auf eine Abteilung verlegt.

- Die häufigsten Probleme sind wie bei jedem chirurgischen Eingriff lokale Komplikationen im Operationsgebiet. Dabei handelt es sich vor allem um Blutungen, Infektionen und Wundheilungsstörungen. Die Mehrzahl dieser Komplikationen kann durch konservative Therapie (Antibiotika gegen Infektionen, Flüssigkeitsdrainage, lokale Wundbehandlung) beherrscht werden. In selteneren Fällen kann jedoch eine Re-Operation notwendig werden.
- Zu jeder Zeit, aber speziell in der Frühphase nach Transplantation kann es theroretisch zu einer Abstossungsreaktion in der Niere kommen. Da in diesem besonderen Fall jedoch auch Stammzellen mittransplantiert werden, erwarten wir, dass sich ein Zustand der immunologischen Toleranz einstellt, wo das Spenderorgan ohne immunsuppressive Therapie akzeptiert wird. Um eine allfällige Abstossung zu erfassen, werden wir Nierenbiopsien (Punktion der transplantierten Niere mit einer dünnen Nadel zur Gewebsgewinnung) durchführen 6 und 12 Monate nach Transplantation.
- Im späteren Verlauf kann es zu Komplikationen im Bereich der Nierenarterie (Nierenarterienverengung) und des Harnleiters (Harnabflussstörung) kommen, welche auch zu einer Beeinträchtigung der Funktion der transplantierten Niere führen kann. In diesen Fällen ist oft eine invasive Massnahme oder eine Reoperation notwendig. Dieses Risiko ist unabhängig vom Studienprotokoll.

Ablauf, Risiken und Nebenwirkungen der Stammzelltransplantation

• Kurzfristige Nebenwirkungen der Vorbehandlung

Die Vorbehandlung vor der eigentlichen Transplantation hat zum Ziel, die eigene Immunabwehr so zu unterdrücken, dass das Transplantat von Ihrem Körper angenommen werden kann. Um dieses Ziel zu erreichen, ist eine Vorbehandlung (Konditionierung) notwendig. Diese Vorbehandlung besteht in Ihrem Fall aus

- einem immunsuppressiven Medikament, das in den ersten 5 Tagen intravenös gegeben wird (Thymoglobuline®). Thymoglobuline® kann eine Art allergische Reaktion auslösen, welche aber durch die begleitende Kortisontherapie selten und dann meist milde auftritt.
- einer lokalen Bestrahlung der Milz sowie der Lymphknoten im Hals-, Achsel-, Bauch- und Leistenbereich. Diese Bestrahlung wird in 10 Sitzungen aufgeteilt von Tag 1-11. Die Bestrahlungstherapie kann kurzfristig lokal ein Wärmegefühl sowie Übelkeit auslösen.

• Langzeitfolgen der Konditionierung

Theoretisches Hauptrisiko der Konditionierungstherapie ist eine erhöhte Rate von bösartigen Erkrankungen, speziell des Blutsystems. In Stanford sind jedoch über 200 Patienten mit einem vergleichbaren Protokoll behandelt worden, ohne dass dies festgestellt wurde. Andere gefährdete Organe neben dem Blutsystem (z.B. die Schilddrüse, die Lunge, das Herz und der Darm) werden bei der Bestrahlung weitestgehend ausgespart.

Ein zweites Risiko ist die Unfruchtbarkeit. Zwar werden bei der Bestrahlung die Geschlechtsorgane beim Mann und soweit als möglich auch bei der Frau vor Strahlung geschützt, was jedoch aufgrund von Streustrahlung nicht zu 100% gelingt. Männer können vor der Transplantation Spermien einfrieren lassen, diese Kosten werden aber vom Krankenversicherer nicht übernommen. Bei Frauen gibt es zur Zeit leider kein etabliertes vergleichbares Verfahren.

• Nebenwirkungen der Stammzelltransplantation

Wie bei einer Bluttransfusion werden die Stammzellen über einen Venenkatheter in die Blutbahn

verabreicht, von wo sie selbst den Weg in den Knochenmarkraum finden. Selten treten Nebenwirkungen wie Fieber, Frösteln und Unwohlsein auf, die mit Medikamenten aber gut beherrscht werden können.

- **Umgekehrte Abstossungsreaktion**

Wird ein fremdes Organ (z.B. Niere, Herz, Lungen etc.) durch Transplantation in einen Patienten eingepflanzt, so wird ein solches Organ durch das Immunsystem des Empfängers als fremd erkannt, angegriffen und eventuell abgestossen. Bei der Stammzell-Transplantation verhält sich das etwas anders. Nach der Transplantation besteht bei der Immunabwehr ein Gleichgewicht zwischen Spender- und Empfängerzellen, welches im Verlauf zugunsten der Empfängers (häufiger) oder des Spenders (seltener) „kippen“ kann. Im zweiten Fall kann es zur sogenannten umgekehrten Abstossung (Graft-versus-host disease) kommen, welche ein bedrohliches oder die Lebensqualität doch stark beeinträchtigendes Ausmass erreichen kann. In einem solchen Fall wäre wiederum eine langfristige immunsuppressive Therapie notwendig. Im Zentrum in Stanford ist jedoch bei keinem der 16 Patienten in der Toleranzstudie und nur bei einem von 60 Lymphom- und Leukämiepatienten, welche mit dem gleichen Protokoll behandelt wurden, eine Graft-versus-host Reaktion aufgetreten.

- **Die Zeit der verminderten Immunabwehr**

Als Folge der Vorbehandlung zur Stammzelltransplantation kann es in einer frühen Phase zu erhöhter Anfälligkeit für Infektionen kommen. Am häufigsten sind Virusinfektionen (Lungenentzündung, Fieberblasen, Gürtelrose), wie sie in einzelnen Fällen innerhalb der ersten 2-6 Monate nach Transplantation beobachtet wurden. Heute stehen uns allerdings Methoden zur Früherkennung und gute antivirale Medikamente zur Verfügung, mit denen es meistens gelingt, die Virusinfektion zu beherrschen.

Diese Immunabwehrschwäche bessert sich in den ersten Wochen bis Monaten nach Transplantation soweit, dass die Risiken für schwere Virusinfektionen meistens behoben sind. Dies wird dadurch unterstützt, dass wir die zusätzliche immunsuppressive Therapie reduzieren und schliesslich ganz stoppen können, wenn ein Toleranzzustand erreicht wird.

Schwangerschaft/ Stillzeit

Da die angewendeten Medikamente potentiell schädigend für Eizellen und Samenzellen sind, müssen Frauen im gebärfähigen Alter zu Beginn der Studie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Frauen müssen während der Studie eine zuverlässige Methode der Verhütung anwenden (Pille, mechanische Verhütungsmethode, wie z.B. Diaphragma, Spirale etc., Kondom). Männer müssen ihre Partnerinnen über die Studienteilnahme informieren und Geschlechtsverkehr nur mit Kondom praktizieren. Patientinnen, die während der Studie schwanger werden, müssen Ihren Arzt umgehend informieren (und dürfen nicht weiter an der Studie teilnehmen). Frauen in der Stillzeit sind von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

Für Frauen, die schwanger werden können

Die Einnahme des Medikamentes CellCept® kann Schädigungen beim ungeborenen Kind zur Folge haben. Deshalb müssen Studienteilnehmerinnen während der Studie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (hormonale Methode, Pille, Spirale).

Teilnehmerinnen, die während der Studie schwanger werden, müssen ihren Studienarzt umgehend informieren. 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 oder 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 gefroren 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 *Nieren*transplantation auf Seiten von Empfänger und Spender entstehen, werden Ihrer Krankenkasse 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 Bestrahlung im Zusammenhang mit der *Blutstammzell*-transplantation sind ebenso wie die prätransplantäre Gewinnung von Leukozyten für spätere immunologische Untersuchungen kostenlos. Weder Ihnen noch Ihrer Krankenkasse entstehen im Zusammenhang mit Ihrer Teilnahme dadurch zusätzliche Kosten.
- 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 Nierentransplantation verunmöglichen.
- Ein Verzicht auf die Nieren- oder Blutstammzellspende aus medizinischen Gründen beim Spender.

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

30.11.2013