

Desensibilisatie van sterk gesensibiliseerde dialysepatiënten die wachten op een niertransplantatie met Rituximab, IVIG-L en rescue-Plasmaferese

HET DRIP-ONDERZOEK

Gepubliceerd: 01-02-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

1. Het primaire eindpunt is het verkrijgen van een negatieve kruisproef met de donor nier en transplanteerbaarheid. 2. Secundaire eindpunten zijn de overleving van patiënt en van de niertransplantaat, de transplantaatfunctie op grond van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30466

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HET DRIP-ONDERZOEK

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Orgaan functie vervanging

Aandoening

niertransplantatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Roche Nederland BV voor MabThera verstrekking, Sanquin voor IVIG verstrekking, Sanquin voor IVIG verstrekking en Roche Nederland BV voor MabThera verstrekking

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-CD20 monoklonale antistoffen, desensitisatie, donor specifieke antistoffen, humorale reactie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het verkrijgen van een negatieve kruisproef met de donor nier waardoor een niertransplantatie kan plaats vinden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn de overleving van patiënt en van de niertransplantaat, de transplantaatfunctie op grond van de berekende creatinineklaring, proteïnurie, het aantal en de ernst van acute (door antilichamen gemedieerde) afstotingen, de bloeddruk (antihypertensieve behandeling), het optreden van infecties en het ontstaan van maligniteiten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een groot deel van de dialysepatiënten die op een transplantatie wachten , heeft anti-HLA-antilichamen. In Nederland is 14% van de transplantatiekandidaten gesensibiliseerd met een panelreactiviteit die varieert van 5 tot 85%. Sensibilisatie vindt plaats na een bloedtransfusie, zwangerschap of in aansluiting op een eerdere transplantatie. Deze

alloantilichamen vormen een belangrijk obstakel voor transplantatie, en dat heeft ernstige consequenties in sociaal-economisch opzicht. Bovendien hebben deze alloantilichamen een schadelijke invloed op zowel de korte- als de langetermijnoverleving van de graft.

Ontvangers met een sterke mate van sensibilisatie moeten langer wachten op een transplantatie omdat het moeilijk is een donororgaan met een negatieve kruisproef te vinden. Voor sommigen zijn de kansen om een dergelijk orgaan te vinden vrijwel nihil. Een langere wachttijd voor een niertransplantatie gaat gepaard met toegenomen morbiditeit en mortaliteit. Om een passend orgaan voor gesensibiliseerde kandidaten te vinden, worden er internationaal twee desensibilisatiebehandelingen toegepast. Dit zijn het plasmaferese (PP)/low dose IVIG-protocol (Johns Hopkins en Mayo Clinic Protocol) en het high-dose IVIG-protocol (Cedars-Sinai Protocol). Deelname aan het Acceptable Mismatch (AM) Programma en het Cross Over Exchange Programma heeft ook ertoe geleid dat voor een groot gedeelte van deze hoog gesensibiliseerde kandidaten (ongeveer 60%) een nier beschikbaar komt. Desondanks, op dit moment, staan op de Nederlandse AM-wachttijd 99 patiënten met een uitgebreide allo-immunisatie, die al meer dan 2 jaar wachten op een passend kadavernier. Van deze patiënten hebben er ongeveer 20 op dit moment een PRA-waarde van $\geq 80\%$. De kans dat deze patiënten in de komende 2 jaar een transplantatie ondergaan is miniem. Wij presenteren hier het Nederlandse desensibilisatieprotocol dat geldt voor kandidaten wachtend op een een kadavernier, die op dit moment een PRA van $\geq 80\%$ hebben en die langer dan 2 jaar op de lijst van het AM-programma van Eurotransplant staan. Er worden alleen heart-beatingdonoren geaccepteerd. Kandidaten voor een nier van een levende donor, die een sterke mate van sensibilisatie hebben, kunnen deelnemen aan het Cross Over-transplantatieprogramma. Dit programma biedt in de eerste instantie deze kandidaten een betere kans om een donororgaan met een negatieve kruisproef te vinden.

Desensibilisatiemethoden

Intraveneuze immunoglobulinen (IVIG):

In theorie kan toediening van IVIG alloantigenen opruimen en bovendien de synthese ervan remmen. IVIG bevat polyklonale antilichamen, met name IgG, die uit plasma van menselijke bloeddonoren zijn bereid. Deze preparaten bevatten antilichamen tegen een heel scala van antigenen, waaronder antilichaamidiotypen, CD-40, klasse I en II HLA-antigenen, interleukine 1 α en β en interferon- γ . De werkingsmechanismen wat betreft de immunomodulatie zijn ingewikkeld en gevarieerd en hebben betrekking op de functie van zowel de T- als de B-cellen.

Er zijn verschillende onderzoeken gepubliceerd waarin IVIG is gebruikt om sterk geïmmuniseerde ontvangers te desensibiliseren. Deze onderzoeken waren allemaal open en niet gerandomiseerd. Er waren grote verschillen wat betreft het tijdstip van IVIG-infusie, de toegediende dosis en de daarnaast toegepaste immunosuppressieve behandeling. Er worden op dit moment twee protocollen gebruikt. Dat zijn het plasmaferese/low dose IVIG-protocol (Johns Hopkins en Mayo Clinic Protocol) en het high-dose IVIG-protocol (Cedars-Sinai Protocol). Kort samengevat bestaat het Johns Hopkins en Mayo Clinic Protocol uit

dagelijkse plasmavolumewisseling met behulp van 5% albumine, gevolgd door toediening van IVIG (100 mg/kg) om een negatieve kruisproeftest (CMX) te krijgen. Het aantal plasmafereses voorafgaand aan een transplantatie kan bij toepassing van dit protocol dus sterk wisselen. Bovendien vindt op de dagen na de transplantatie enkele malen plasmaferese en IVIG-toediening plaats. Volgens het Cedars-Sinai Protocol wordt er maandelijks gedurende vier maanden een hoge dosis IVIG (2g/kg, maximale dosis 140 g per behandelingssessie) toegediend om een negatieve kruisproeftest te verkrijgen. Om te kunnen deelnemen moet er bij patiënten een zekere mate van remming tijdens de zogenaamde *in vitro IVIG inhibitie CMX-test* optreden. Jordan et al gebruikten dit protocol en onderzochten 77 sterk gesensibiliseerde patiënten die in het IVIG-PRA-teststelsel een positieve CMX-test met hun potentiële donor hadden. De desensibilisatie was bij 97% van de patiënten succesvol en 87% kon met succes worden getransplanteerd.

Behandeling die is gericht op B-cellen (Rituximab):

Om de-novosynthese van alloantilichamen te voorkomen en de productie van nieuw gevormde (lang levende) plasmacellen te vermijden kunnen (naïeve en memory-) B-cellen die CD20-positief zijn worden behandeld met rituximab (RTX), het op dit moment meest specifiek tegen B-cellen gerichte middel. Rituximab (Mabthera; Roche) is een chimerisch IgG1-kappa monoklonaal antilichaam dat zorgt voor vermindering van het aantal B-lymfocyten door middel van complementafhankelijke cytotoxiciteit, antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit en directe inductie van apoptose. RTX is op grote schaal gebruikt bij de behandeling van B-celmaligniteiten bij mensen en van auto-immuunziekten. Afname van het aantal B-cellen onder invloed van RTX wordt in de regel na 6 tot 9 maanden gevolgd door herstel van het aantal B-cellen. Uit oriënterend onderzoek is gebleken dat RTX de concentratie van pre-existerende en post-transplantatie antilichamen verlaagt.

Vieira et al beschrijven bemoedigende uitkomsten van een fase-I klinisch onderzoek naar RTX bij gepresensibiliseerde patiënten die wachten op een niertransplantatie. Uit dit onderzoek blijkt dat RTX veilig kon worden toegediend aan patiënten met eindstadium nierfalen die dialyseafhankelijk waren. Er werd enig effect waargenomen op de remming van vermoedelijk preëxistent aanwezige memory-B-cellen en langlevende plasmacellen. RTX is ook met succes gebruikt bij de preconditionering van ABO-incompatibele ontvangers van een niertransplantaat.

Doel van het onderzoek

1. Het primaire eindpunt is het verkrijgen van een negatieve kruisproef met de donor nier en transplanteerbaarheid.
2. Secundaire eindpunten zijn de overleving van patiënt en van de niertransplantaat, de transplantaatfunctie op grond van de berekende creatinineklaring, proteïnurie, het aantal en de ernst van acute (door antilichamen gemedieerde) afstotingen, de bloeddruk (antihypertensieve behandeling), het optreden van infecties en het ontstaan van maligniteiten.

Onderzoeksopzet

prospectief klinisch-observatieel onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toelichting op het behandelprotocol: -Rituximab (twee doses) De eerste dosis rituximab (MabThera, Roche) van 375 mg/m² intraveneus zal vijf maanden voor de transplantatie worden toegediend. De tweede en laatste dosis zal worden toegediend voor de transplantatie en nadat een kuur met maximaal 4 maandelijkse doses IVIG (zie onder) succesvol is voltooid en er een passend nier is beschikbaar gekomen. Wij verwachten dat de patiënt onmiddellijk of binnen maximaal 6 weken de transplantatie kan ondergaan. Initiële infusie: startsnellheid 50 mg/uur; als er geen bijwerkingen optreden kan de snelheid elke 30 minuten worden verhoogd met 50 mg/uur, tot een maximum van 400 mg/uur. Volgende infusies: begin met 100 mg/uur; verhoog de snelheid, als er geen problemen zijn, elke 30 minuten met 100 mg/uur, tot een maximum van 400 mg/uur. Alle ontvangers krijgen 30 minuten voor de start van de infusie acetaminofen (1000 mg), di-adreson F (25 mg) en Tavegil (2 mg). - IVIG-L Vier maandelijkse doses van IVIG-L van 2 g/kg met een totale dosis van 140 gram per behandelingssessie, in een verdunde oplossing met een lage osmolariteit, worden intraveneus toegediend. In het geval van een langere wachttijd op een passend niertransplantaat kunnen deze maandelijkse toedieningen van IVIG-L worden herhaald. De toediening van IVIG-L zal beginnen met een snelheid van 30 ml/u gedurende de eerste 15 minuten. IVIG-L kan worden geïnfundeerd met een snelheid van maximaal 8 ml/min (7 ml/kg/u) zonder dat ernstige bijwerkingen optreden (Sanquin Clinical Study Report KB 97003B). Als er niet ernstige (minore) bijwerkingen ontstaan, moet de infusie worden gestaakt, waarna deze op 50% van de oorspronkelijke snelheid kan worden hervat zodra alle klinische verschijnselen zijn verdwenen. Om overhydratie van hemodialysepatiënten te voorkomen moet IVIG-L tijdens de dialyse gedurende een periode van 4 uur worden toegediend. De toediening kan daarna worden voortgezet (afhankelijk van de grootte van de dosis die moet worden geïnfundeerd); de infusie van IVIG-L kan ook worden gestart op een dag dat geen dialyse plaatsvindt (afhankelijk van de cardiovasculaire toestand van de patiënt en met klinische bewaking), waarna de dialyse de volgende dag kan worden uitgevoerd. Kort samengevat zal IVIG-L (2 g/kg, maximale dosis: 140 g) maandelijks worden toegediend gedurende 4 maanden, tijdens dialyse of op de dag ervoor, met de laatste kuur een maand voor de transplantatie. Als een patiënt, die de volledige desensibilisatiekuur heeft gehad, langer dan 4 weken moet wachten voordat een orgaan met een negatieve kruisproef is gevonden, wordt een extra dosis IVIG-L worden toegediend. -Plasmaferese (PF) Als na behandeling met de eerste dosis rituximab en de volledige kuur IVIG-L van vier maandelijkse doses er geen sprake is van een acceptabel lage PRA (lager dan of gelijk aan 5%) en een negatieve CMX tegen de primair onacceptabele antigenen, kan de patiënt niet in aanmerking komen voor een transplantatie. In zo'n geval zal het >rescue-plasmaferese>-protocol worden uitgevoerd, dat bestaat uit maximaal 7 kuren van dagelijkse fereses met een groot volume (40 ml/kg lichaamsgewicht). Daarbij wordt plasma vervangen door een zout-/albumineoplossing om de antilichamen te verwijderen. Het is bekend dat een deel van deze patiënten alsnog reageert op PF. Als dit het geval is wordt volgens het protocol een tweede dosis rituximab toegediend. Na elke derde fereses zal het plasma worden vervangen door

>fresh frozen plasma> (FFP) om de kans op bloedingen zo veel mogelijk te beperken. - Transplantatie Zodra met deze behandeling een aanzienlijke afname van de hoeveelheid HLA-alloantilichamen heeft plaatsgevonden (PRA) en een negatieve kruisproef tegen een (geselecteerd) cellenpaneel is verkregen, wordt naar verwachting de transplantatie zo spoedig mogelijk worden uitgevoerd. De niertransplantaat zal worden toegewezen volgens het reeds bekende acceptabele antigeenprofiel van de patiënt, met vermindering van DR-mismatches. Wijziging van AM-status houdt in dat er alleen rekening wordt gehouden met een acceptabel HLA-antigeenprofiel dat is bereikt met rituximab/IVIG-L/PF. Transplantatie vindt alleen plaats wanneer de actuele kruisproeftest met de geselecteerde donor negatief is. Alleen heart-beatingdonoren zullen worden geaccepteerd.

Inschatting van belasting en risico

Onder risico's en belastingen van dit onderzoek vallen met name de potentiële bijwerkingen van de gebruikte medicatie namelijk: intraveneus immunoglobulins en Rituximab. Beide middelen zijn geregistreerde medicatie in Europa en zijn tevens in Verenigde Staten ook gebruikt voor dezelfde doeleinden die ook beoogd zijn tijdens deze studie, namelijk om hooggesensibiliseerde dialyse patiënten die vrijwel geen kansen hebben op transplantatie, inderdaad te kunnen transplanteren. Deze medicijnen lijken voldoende veilig en effectief tijdens deze eerder genoemde studies. Echter er kunnen zich bijwerkingen voordoen die divers van aard kunnen zijn, zoals allergische reacties en overvulling. Uitgebreide beschrijving van de mogelijke bijwerkingen vindt u ook in het protocol. De patiënten worden voor de intraveneuze toediening van medicatie opgenomen om de behandeling geheel onder gecontroleerde omstandigheden te kunnen verrichten.

Onder voordelen valt natuurlijk de mogelijkheid van niertransplantatie. De kansen op transplantatie voor deze groep van dialyse patiënten, namelijk patiënten die hooggesensibiliseerd zijn met een PRA $\geq$ 80% en langer dan twee jaar op de AM programma van Eurotransplant staan, zijn vrijwel nihil. Elke vorm van dialyse als nierfunctie vervangend behandeling gaat gepaard met toenemende morbiditeit en mortaliteit, dit uiteraard in vergelijking met de aan de transplantatie gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. Bovendien is transplantatie de meest kosten effectieve vorm van nierfunctie vervangende behandelingen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

PO Box 22700

1100 DE Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

PO Box 22700
1100 DE Amsterdam
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)

- Hoog gesensibiliseerde dialyse patienten, ouder dan 18 jaar, die ruim twee jaar op de wachtlijst van Acceptable Mismatch programma van de Eurotransplant staan en in hun huidige serum panel reactive antibody spiegel van gelijk aan of hoger dan 80% hebben.
- getekende toestemming van de patient

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

IgA deficiëntie
Overvulling
Allergische reactie op bloed/plasma producten
Ernstige cardiale of pulmonale co-morbiditeit, voorgeschiedenis van hepatitis C of HIV infectie, doorgemaakte maligniteit in het recente verleden (binnen de afgelopen vijf jaar)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2007
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MabThera
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nanogam
Generieke naam:	Humaan normaal immunoglobuline voor intraveneus gebruik
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2006-006248-72-NL
CCMO	NL15304.018.07