

De klinische relevantie van HLA-specifieke geheugen B-cellen in niertransplantatie patiënten die een desensibilisatie behandeling ondergaan.

Gepubliceerd: 23-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doel: Om te analyseren of HLA-specifiek B-celgeheugen ten grondslag ligt aan de vorming van rebound-DSA, zal HLA-specifiek geheugen B-cel-afgeleide DSA (IgG) worden bepaald voor desensibilisatie en gecorreleerd worden met serum-DSA-rebound...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49890

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Donor-specifieke geheugen B-cellen in niertransplantatie patiënten.

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

immunisatie, niertransplantatie

Aandoening

niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Inwendige Geneeskunde

Overige ondersteuning: Nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: desensibilisatie, geheugen B cellen, immuunmonitoring, niertransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste onderzoeksparameter is om te bepalen of HLA-specifieke geheugen B-cellen aanwezig zijn en ten grondslag liggen aan de serum HLA-specifieke antilichaamrebound en/of de persistentie van de rebound bij gedesensibiliseerde niertransplantatie ontvangers.

Het eindpunt is het optreden van serum antilichaamrebound 3 maanden na transplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Onderzoek naar de associaties tussen de aanwezigheid van IgG-isotype van donorspecifiek geheugen (DSM) op het moment van transplantatie na desensibilisatie met serum DSA-rebound in maand 3, maand 6 en maand 12 na transplantatie.
- 2) Om te controleren of IgM HLA-specifiek B-celgeheugen voorafgaat aan IgG-specifiek B-celgeheugen en IgG DSA-vorming, zal een HLA-specifieke IgM-geheugen B-celassay worden ontwikkeld. IgM-isotype van donorspecifiek B-celgeheugen zal vergeleken worden met serum DSA-vorming.
- 3) Om de evolutie van donorspecifiek geheugen in de tijd te beoordelen (IGM en IgG afzonderlijk), zal donorspecifiek geheugen vóór desensibilisatie en na

desensibilisatie worden vergeleken met de aan- of afwezigheid van donorspecifiek geheugen in maand 3, maand 6 en maand 12 na transplantatie.

4) Om te beoordelen of HLA-specifieke geheugen B-cellen uit een lymfklier en die uit perifeer bloed onafhankelijke variabelen zijn, zal het HLA- antilichaam repertoire van geheugen B-cellen van perifeer bloed op het moment van transplantatie vergeleken worden met die uit een intraoperatief verwijderde lymfklier.

5) Om te bepalen of veranderingen in de frequentie en het fenotype van circulerende B-cellen, evenals hun differentiatiestatus, de progressie van de humorale allo-immuunrespons weerspiegelen, zal een uitgebreide immunofenotypische karakterisering van perifere bloedgeheugen-B-cellen en plasmacellen worden uitgevoerd.

6) Associaties tussen primaire en secundaire onderzoeksparameters met biopsie bewezen ABMR binnen het eerste jaar na transplantatie zullen worden bepaald.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie is de voorkeursbehandeling voor patiënten met eindstadium nierfalen. Patiënten gesensibiliseerd tegen humaan leucocyten antigeen (HLA) hebben echter beperkte toegang tot transplantatie en ervaren langere wachttijden. Dit leidt tot verhoogde sterfte en meer positieve kruisproeven met kandidaat-donoren. De kruisproef is een test waarbij het serum van de patiënt wordt getest tegen donorlymfocyten om de aanwezigheid van donor specifieke antistoffen (DSA) te detecteren. Immunisatie tegen HLA vindt plaats door bloedtransfusies, zwangerschappen of eerdere transplantaties. Ongeveer 20% van de patiënten die wachten op transplantatie in Nederland is HLA-geïmmuniseerd (1, 2). Ondanks verbeterde transplantatie van HLA-geïmmuniseerde patiënten in het Eurotransplant Acceptable Mismatch-programma en het Nederlandse National Living Donor Kidney Exchange-programma, wordt nog steeds 40% niet

getransplanteerd binnen 2 jaar na opname (3).

Desensibilisatie is een therapie die circulerende antilichamen verwijdt of inactieveert en een kans biedt voor transplantatie van HLA-gegensensibiliseerde patiënten. Patiënten die werden getransplanteerd na verwijdering van circulerende antilichamen door plasmaferese en lage dosis intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) hadden een verbeterde overleving in vergelijking met degenen die dialyse bleven ondergaan (4, 5). Echter, afhankelijk van de breedte van hun HLA-sensibilisatie, ervaart 30-70% van de patiënten die na desensibilisatie getransplanteerd zijn acute antistof-gemedieerde afstoting (ABMR) als gevolg van DSA-rebound al 1 maand na transplantatie. Dit kan evolueren tot chronische ABMR en uiteindelijk transplantaatverlies (6-8). Bovendien kan bij sommige patiënten, om nog onvoldoende begrepen oorzaken, verwijdering van DSA niet worden bereikt en kan daarom niet met transplantatie worden begonnen (9). Onlangs werd aangetoond dat het immunoglobuline-afbrekende enzym van de *Streptococcus pyogenes* (IdeS) oftewel Imlifidase, het totale serum-IgG snel splitst, wat een succesvolle transplantatie van HLA-gegensensibiliseerde individuen mogelijk maakte. Na behandeling met Imlifidase bleef DSA tot 2 weken na transplantatie ondetecteerbaar en het rebound DSA-getriggerde ABMR-percentages was 36% binnen 6 maanden na transplantatie (10, 11).

De huidige risicobeoordeling bij patiënten die desensibilisatie ondergaan, omvat 1) kruisproeven en 2) Luminex Single Antigen Beads (SAB)-assays die worden gebruikt om de HLA-antilichaamspecificiteiten van serum te bepalen. Met behulp van Luminex worden serummonsters gescreend tegen enkele HLA-gecoate microbeads, wat een uitlezing oplevert die gemiddelde fluorescentie-intensiteit (MFI) wordt genoemd. Afhankelijk van het beleid van het transplantatiecentrum is conversie van een positieve naar een negatieve crossmatch en/of een significante verlaging van de serum DSA MFI-waarden nodig bij desensibilisatiebehandeling om door te gaan met transplantatie.

Momenteel worden alleen circulerende HLA-specifieke antilichamen overwogen voor klinische besluitvorming. Humorele allo-immunoreacties op vreemd HLA kunnen echter niet allen optreden door circulerende HLA-specifieke antilichamen, maar ook door HLA-specifieke geheugen-B-cellen (12). Geheugen-B-cellen kunnen snel differentiëren tot antilichaamproducerende cellen bij hernieuwde ontmoeting met antigeen of activering door omstanders, en hebben een meer divers specificiteitsprofiel dan serum (13). Belangrijk is dat voorlopige gegevens erop wijzen dat de huidige immunologische risicobeoordeling op basis van serum-HLA-specifieke antilichamen mogelijk onvolledig is vanwege het gebrek aan informatie over HLA-specifiek B-celgeheugen. Om dit te verhelpen, hebben we een HLA-specifieke geheugen B-celtest ontwikkeld waarin HLA-specifieke geheugen B-cel-afgeleide antilichamen kunnen worden gedetecteerd met een gevoeligheid die vergelijkbaar is met serum HLA-specifieke antilichaamdetectie. Met behulp van deze methode hebben we aangetoond dat geheugen- en serum-HLA-specifieke antilichaamprofielen bij een patiënt kunnen verschillen in zowel specificiteit als sterkte van antilichamen. Verder toonden we in een cohort van patiënten die getransplanteerd waren in de aanwezigheid van DSA, een hogere incidentie van ABMR aan en meer aanhoudende DSA productie bij patiënten met gelijktijdig

geheugen en serum DSA in vergelijking met hen die alleen serum DSA hadden (14,15). In lijn hiermee werd in een recente studie een significante uitbreiding van isotype-geschakelde totale geheugen B-cellen gevonden bij patiënten met DSA en ABMR in vergelijking met patiënten met DSA zonder ABMR. Correlatie van circulerende geheugen B-celexpansie met de opkomst van DSA bij patiënten met ABMR suggereert dat systematische monitoring van circulerende B-celsubsets ABMR kan anticiperen (16). Hoewel deze onderzoeken de klinische relevantie van geschakelde (IgG) geheugen B-cellen aangeven, tonen recente gegevens de aanwezigheid van IgM-geheugen B-cellen aan die dienen als voorlopers van IgG-geheugen B-cellen (17). Bij transplantatie kunnen IgM HLA-specifieke geheugen B-cellen dienen als een nieuwe vroege biomarker voor een lopende of nieuw geïnitieerde donorspecifieke immuunrespons. Desensibilisatie door plasmaferese/IVIg ± antithymocytenoglobuline (ATG) is effectief bij het verwijderen van serumantilichamen, echter zonder de plasmacellen aan te tasten (18). Effectieve DSA-uitputting kan echter een 'recall-respons' uitlokken door geheugen-B-cellen gemakkelijker toegang te geven tot het antigeen. In het geval van Imlifidase kan deze reactie worden vertraagd door de splitsing van membraangebonden IgG, maar niet van IgM B-celreceptoren. Daarom is het monitoren van zowel IgM- als IgG-HLA-specifieke geheugen-B-cellen op Imlifidase-behandeling van belang (19). Secundaire lymfoïde organen zijn een belangrijk reservoir van geheugen B-cellen. Huidig **bewijs toont aan dat behandelingen voor het uitputten van B-cellen nauwelijks invloed hebben op geheugen-B-cellen in secundaire lymfoïde organen (20), wat suggereert dat uitbreiding van deze cellen bij hernieuwde antigeen-ontmoeting kan bijdragen aan rebound-DSA-responsen. In dit opzicht kan beoordeling van HLA-specifiek B-celgeheugen in secundaire lymfoïde organen nuttig zijn voor immunologische risicobeoordeling.

REFERENTIES:

1. Betjes MGH, Sablik KS, Otten HG, Roelen DL, Claas FH, de Weerd A. Pretransplant Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and the Risk for Rejection-Related Graft Failure of Kidney Allografts. *J Transplant*. 2020;2020:5694670.
2. Heidt S, Claas FHJ. Transplantation in highly sensitized patients: challenges and recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(8):673-9.
3. Heidt S, Witvliet MD, Haasnoot GW, Claas FH. The 25th anniversary of the Eurotransplant Acceptable Mismatch program for highly sensitized patients. *Transpl Immunol*. 2015;33(2):51-7.
4. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016;374(10):940-50.
5. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival. *N Engl J Med*. 2011;365(4):318-26.
6. Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, Moore SB, Prieto M, Nyberg SL, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3(8):1017-23.
7. Kimball PM, Baker MA, Wagner MB, King A. Surveillance of alloantibodies

- after transplantation identifies the risk of chronic rejection. *Kidney Int.* 2011.
- 8 Burns JM, Cornell LD, Perry DK, Pollinger HS, Gloor JM, Kremers WK, et al. Alloantibody levels and acute humoral rejection early after positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(12):2684-94.
 9. Thielke JJ, West-Thielke PM, Herren HL, Bareato U, Ommert T, Vidanovic V, et al. Living donor kidney transplantation across positive crossmatch: the University of Illinois at Chicago experience. *Transplantation.* 2009;87(2):268-73.
 10. Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, Min ES, Ali NM, Deterville CL, et al. IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. *Ann Surg.* 2018;268(3):488-96.
 11. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):442-53.
 12. Karahan GE, Claas FH, Heidt S. Detecting the humoral alloimmune response: we need more than serum antibody screening. *Transplantation.* 2015;99(5):908-15.
 13. Lavinder JJ, Horton AP, Georgiou G, Ippolito GC. Next-generation sequencing and protein mass spectrometry for the comprehensive analysis of human cellular and serum antibody repertoires. *Curr Opin Chem Biol.* 2015;24:112-20.
 14. Karahan GE, Krop J, Wehmeier C, de Vaal YJH, Langerak-Langerak J, Roelen DL, et al. An Easy and Sensitive Method to Profile the Antibody Specificities of HLA-specific Memory B Cells. *Transplantation.* 2019;103(4):716-23.
 15. Wehmeier C, Karahan GE, Krop J, de Vaal Y, Langerak-Langerak J, Binet I, et al. Donor-specific B Cell Memory in Alloimmunized Kidney Transplant Recipients: First Clinical Application of a Novel Method. *Transplantation.* 2020;104(5):1026-32.
 16. Louis K, Macedo C, Bailly E, Lau L, Ramaswami B, Marrari M, et al. Coordinated Circulating T Follicular Helper and Activated B Cell Responses Underlie the Onset of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2020.
 17. Inoue T, Moran I, Shinnakasu R, Phan TG, Kurosaki T. Generation of memory B cells and their reactivation. *Immunol Rev.* 2018;283(1):138-49.
 18. Perry DK, Pollinger HS, Burns JM, Rea D, Ramos E, Platt JL, et al. Two novel assays of alloantibody-secreting cells demonstrating resistance to desensitization with IVIG and rATG. *Am J Transplant.* 2008;8(1):133-43.
 19. Jarnum S, Bockermann R, Runstrom A, Winstedt L, Kjellman C. The Bacterial Enzyme IdeS Cleaves the IgG-Type of B Cell Receptor (BCR), Abolishes BCR-Mediated Cell Signaling, and Inhibits Memory B Cell Activation. *J Immunol.* 2015;195(12):5592-601.
 20. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1503-11.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Om te analyseren of HLA-specifiek B-celgeheugen ten grondslag ligt aan de vorming van rebound-DSA, zal HLA-specifiek geheugen B-cel-afgeleide DSA (IgG) worden bepaald voor desensibilisatie en gecorreleerd worden met serum-DSA-rebound op maand 3 na transplantatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een door een onderzoeker opgezette, single center, prospectieve, niet-geneesmiddel interventiestudie. Perifere bloedmonsters van 25 ml worden verzameld voor en direct na desensibilisatie en na de transplantatie in maand 3, 6 en 12. Er zijn twee verschillende onderzoekscohorten: ontvangers van levende donor niertransplantaten, en ontvangers van overleden donor niertransplantaten. Desensibilisatie voor deze cohorten verschilt klinisch: HLA-incompatibele niertransplantatie met behulp van een nierdonor bij leven is electieve chirurgie en desensibilisatie wordt één of twee weken vóór de transplantatie gepland. HLA-incompatibele niertransplantatie bij overleden donoren is een niet-geplande operatie en desensibilisatie wordt uren vóór de transplantatie gepland.

Monsters "na desensibilisatie" zullen ofwel een dag voor ofwel op de dag van transplantatie worden verzameld. Naast bloedafname zal bij patiënten tijdens de anastomosefase van de operatie een iliacale lymfeklier worden afgenomen, mits de chirurg goed zicht heeft op de anatomie en dit veilig acht.

Alle monsters worden verzameld tijdens de routinematige transplantatiezorg van patiënten en daarom hebben ontvangers geen extra bezoeken aan het ziekenhuis en geen extra bloedafnames.

Op elk tijdstip wordt plasma geïsoleerd uit gehepariniseerd bloed en bewaard bij -20°C voor HLA-specifieke antilichaamdetectie. Perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC) zullen worden geïsoleerd met behulp van Ficoll-Hypaque dichtheidsgradiëntcentrifugatie. Mononucleaire cellen van perifeer bloed en lymfeklieren worden bevroren bewaard in vloeibare stikstof tot verder gebruik voor HLA-specifieke geheugen-B-celdetectie. Multicolour flowcytometrie voor B-cel immunofenotypering zal worden uitgevoerd met behulp van bevroren PBMC uit EDTA-bloed.

Al het biologische materiaal van alle studiepatiënten wordt gecodeerd bewaard in het laboratorium van de afdeling Nefrologie en Transplantatie. Monsters zullen worden overgebracht naar het HLA-laboratorium voor verdere tests voor HLA-antilichaamscreening, HLA-specifieke geheugen-B-celassay en perifere B-cel-immunofenotypering.

Niertransplantatiepatiënten wordt poliklinisch om hun toestemming gevraagd. Transplantatiebiopten en beoordeling van de nierfunctie middels serumcreatinine zullen worden uitgevoerd als onderdeel van de routinematige klinische follow-up in het EMC.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van een veneuze punctie voor de deelnemer is klein (een mogelijke blauwe plek en pijn). In het huidige onderzoeksprotocol worden extra buizen bloed verkregen op het moment dat er al bloed wordt afgenomen voor regulere klinische zorg en is een extra veneuze punctie dus niet nodig. Het verwijderen van een locoregionale lymfeklier tijdens transplantatiechirurgie heeft een zeer klein risico op het ontwikkelen van een lymfocele. Over het algemeen hebben deelnemers niet direct baat bij deelname. Als de HLA-specifieke geheugen B-cel-assay aan het einde van het onderzoek relevant blijkt te zijn, kan deze worden geïmplementeerd in de immunologische risicobeoordeling van (toekomstige) nierpatiënten.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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)

- volwassen (18 jr en ouder) niertransplantatie patiënten uit het Erasmus Medisch Centrum
- HLA- incompaatibel met hun nierdonor, die ofwel
 - * deelnemen aan het nationale desensibilisatie programma voor HLA-incompatibele niertransplantatie met een levende donor, of
 - * een HLA-incompatibele overleden nierdonor niertransplantatie ondergaan met het Imlifidase protocol
- in staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- jonger dan 18 jaar
- niet in staat schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven
- behandeling met rituximab (anti-CD20) of andere B-cel depletierende therapie in de afgelopen 12 maanden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 12-01-2022

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CCMO	NL78502.078.21