



HEIDELBERG
UNIVERSITY
HOSPITAL

Neue Therapieoptionen in der Transplantation: Imlifidase

21. März 2025, Christian Morath

Transplantation hochimmunisierter Patienten

Heidelberger Algorithmus seit 2006

“Heidelberger Algorithmus” seit April 2006

Prätransplant Identifikation von
Hochrisiko-Patienten

Gutes HLA Match

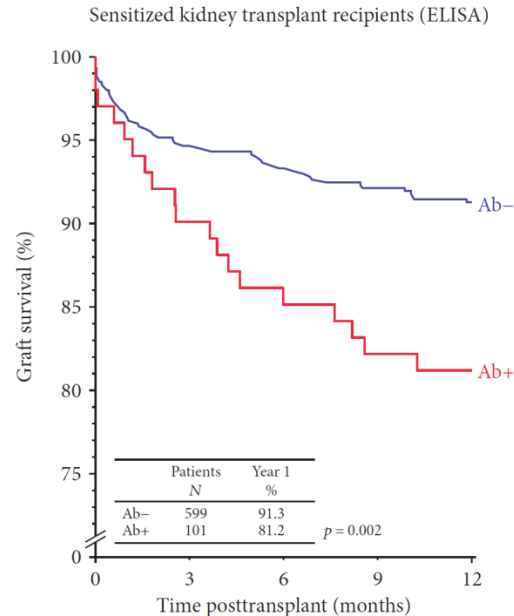
Acceptable Mismatch Programm

**Prätransplant Desensibilisierung
(XM Konversion)**

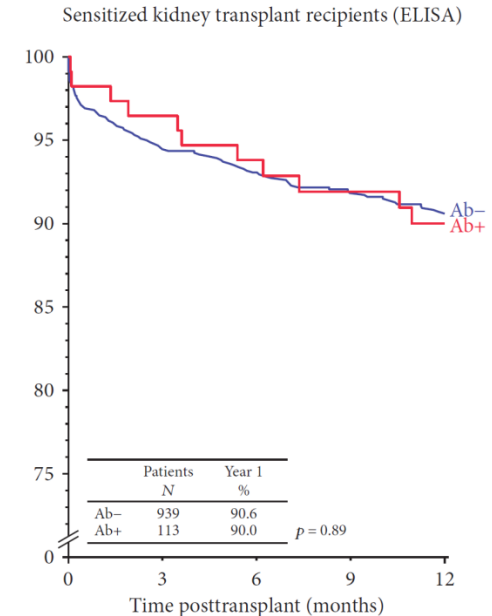
Posttransplant Behandlung

Protokoll-Biopsien

Posttransplant DSA Monitoring



(a) Heidelberg 2000–2007



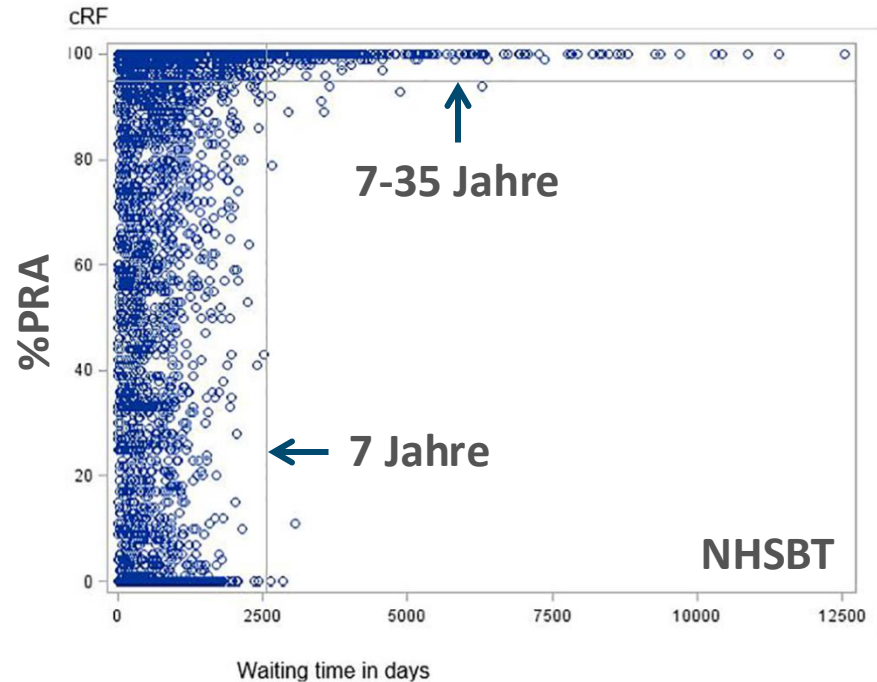
(b) Heidelberg after 2007

Warum reicht das nicht?

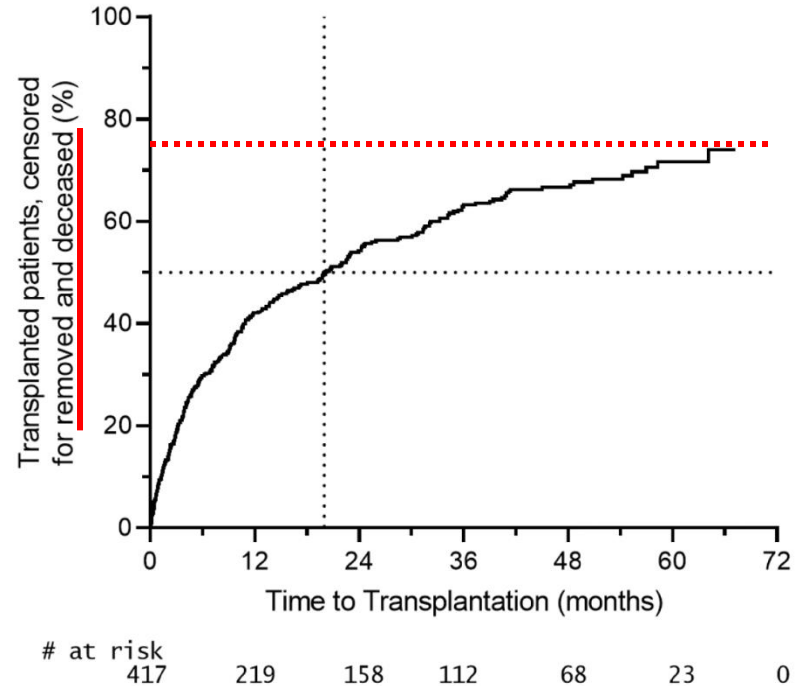
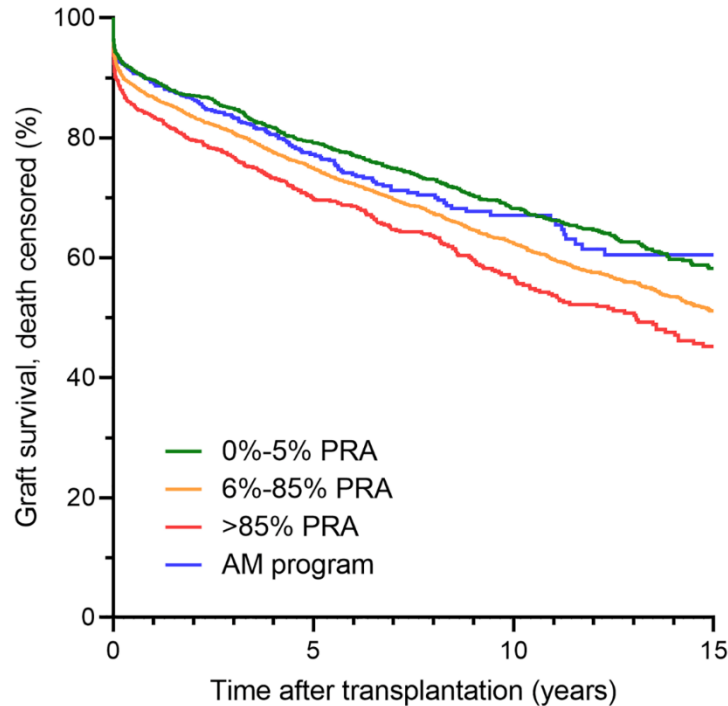
Akkumulation höchstimmunisierter Patienten auf der Warteliste

Heidelberg 01/2023, vPRA $\geq 98\%$

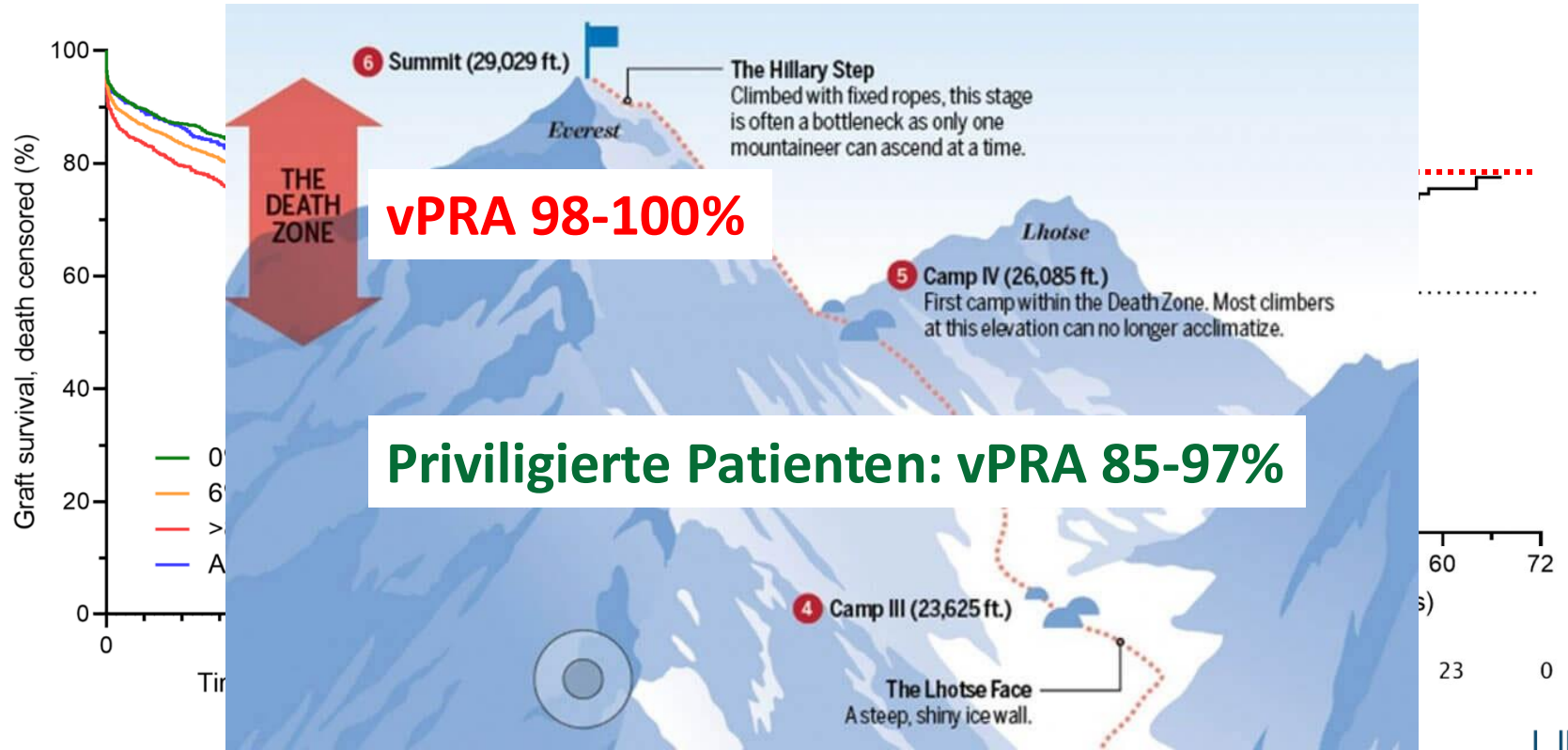
Wartezeit (Jahre)	N (=36)
≤ 3 Jahre	15
> 3 Jahre	10
> 5 Jahre	3
> 8 Jahre	5
> 10 Jahre	2
> 20 Jahre	1



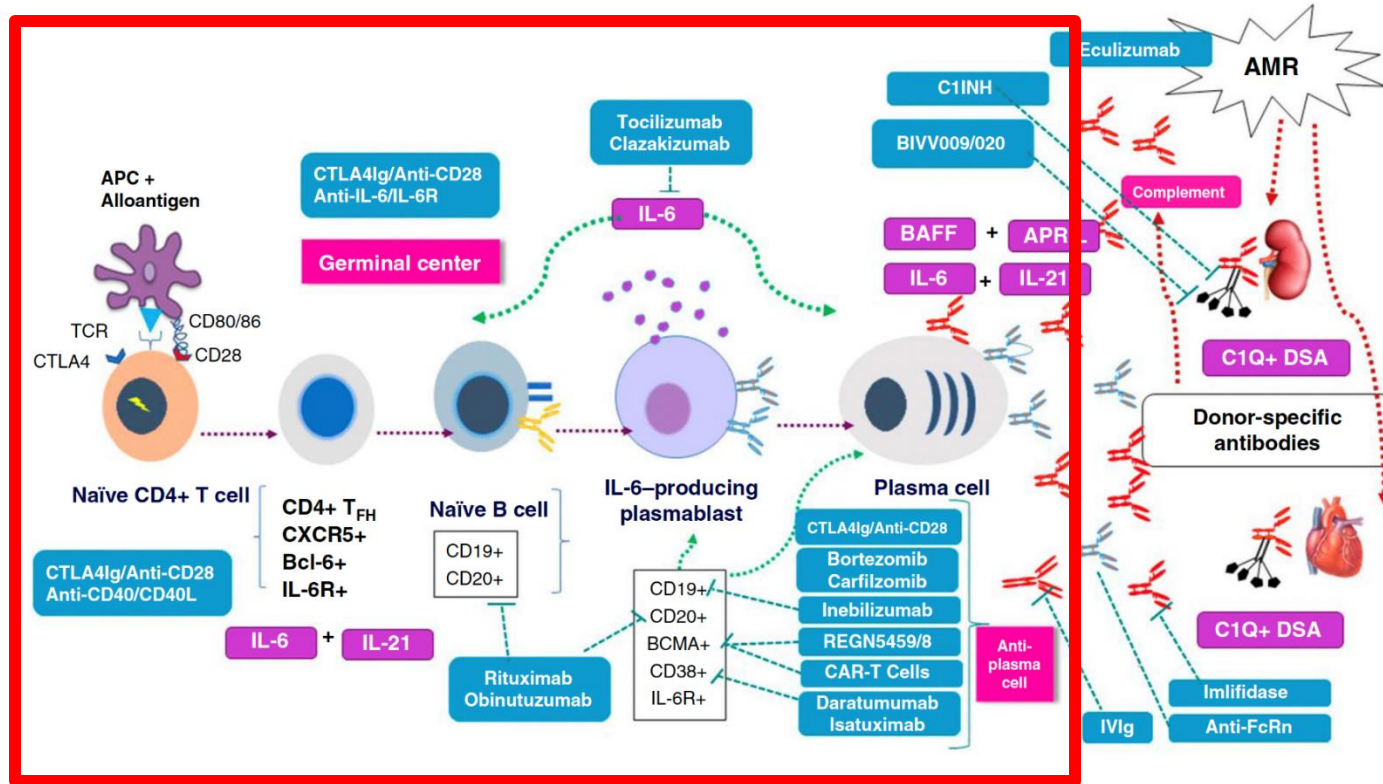
Das ET Acceptable Mismatch Programm



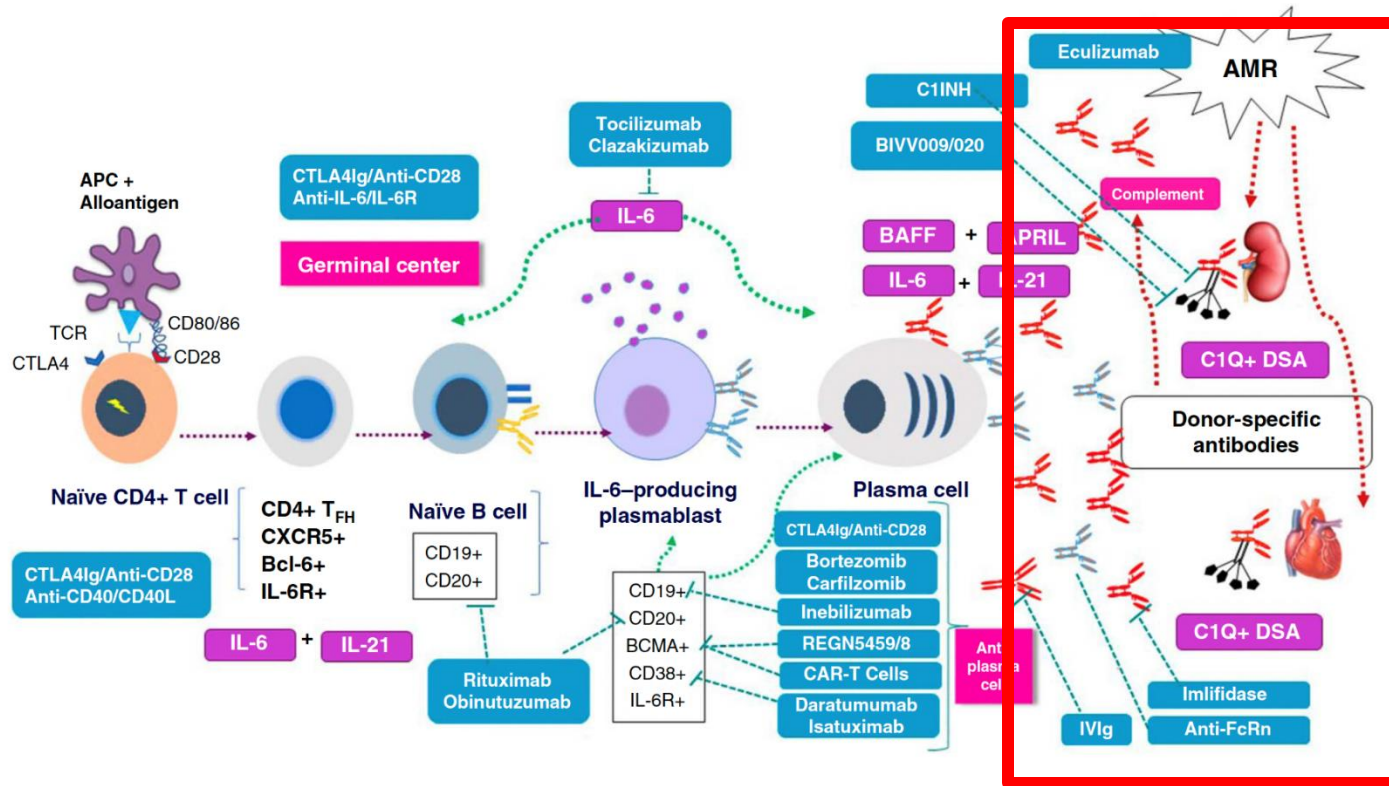
Das ET Acceptable Mismatch Programm



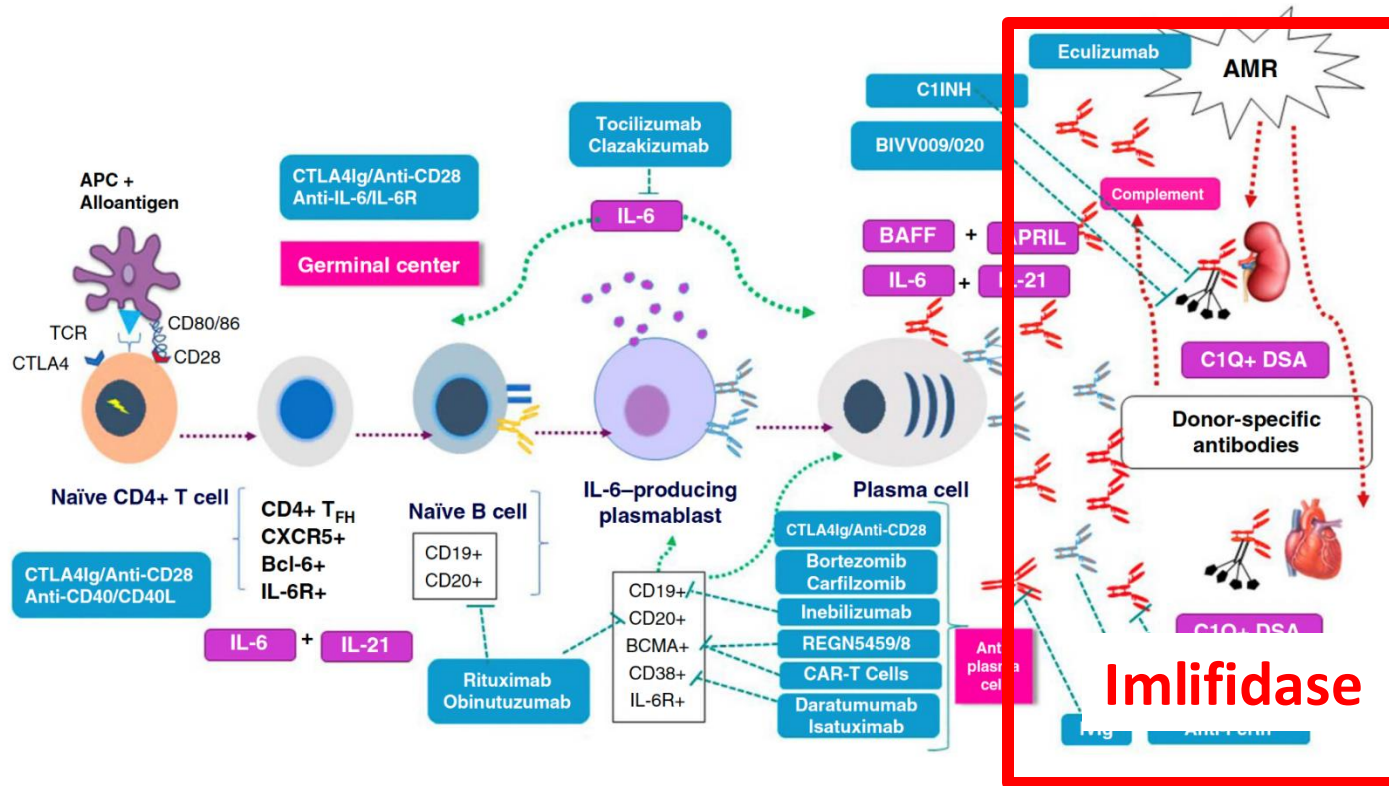
Desensibilisierung auf der Warteliste



Desensibilisierung bei Organangebot

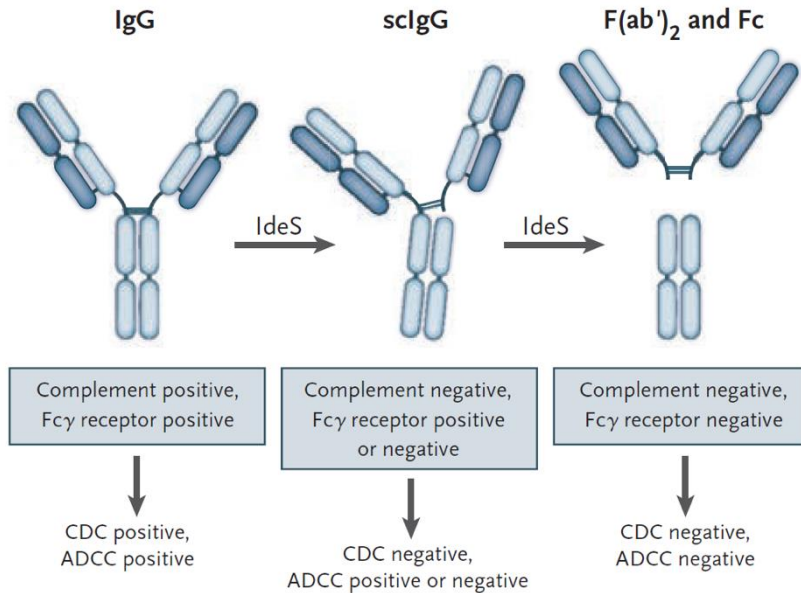


Desensibilisierung bei Organangebot



Imlifidase – Wirkungsweise

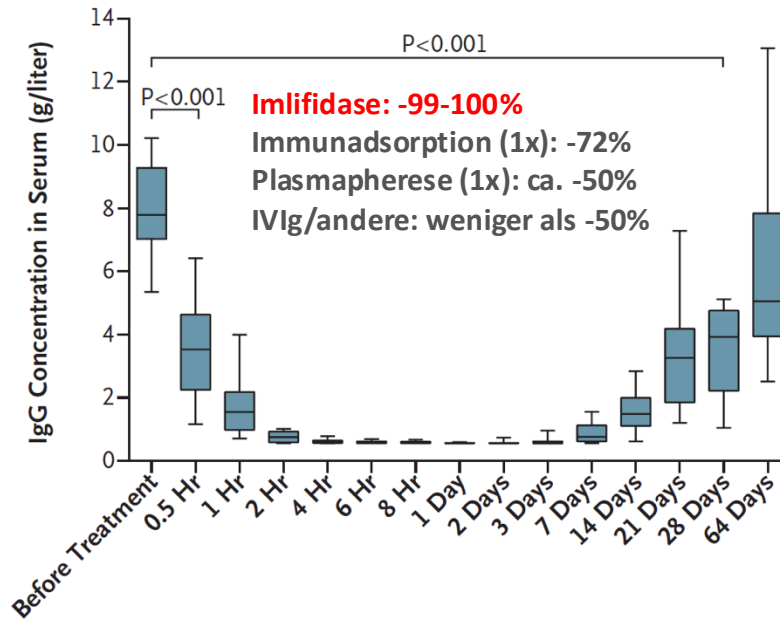
Pharmakokinetik und -dynamik



- Cysteinprotease, **IgG-abbauendes Enzym von Streptococcus pyogenes**, die die schweren Ketten aller IgG-Unterklassen spaltet, aber keine anderen Ig
- Elimination Fcγ-abhängiger Effektor-Funktionen, einschließlich **CDC** und **ADCC**
- IgG innerhalb weniger Stunden nach Verabreichung von 0,25 mg/kg Imlifidase gespalten
- Spaltet den gesamten IgG-Pool, einschließlich des extravaskulären IgG

Imlifidase – Wirkungsweise

Imlifidase “öffnet ein 7-10 Tage Fenster”



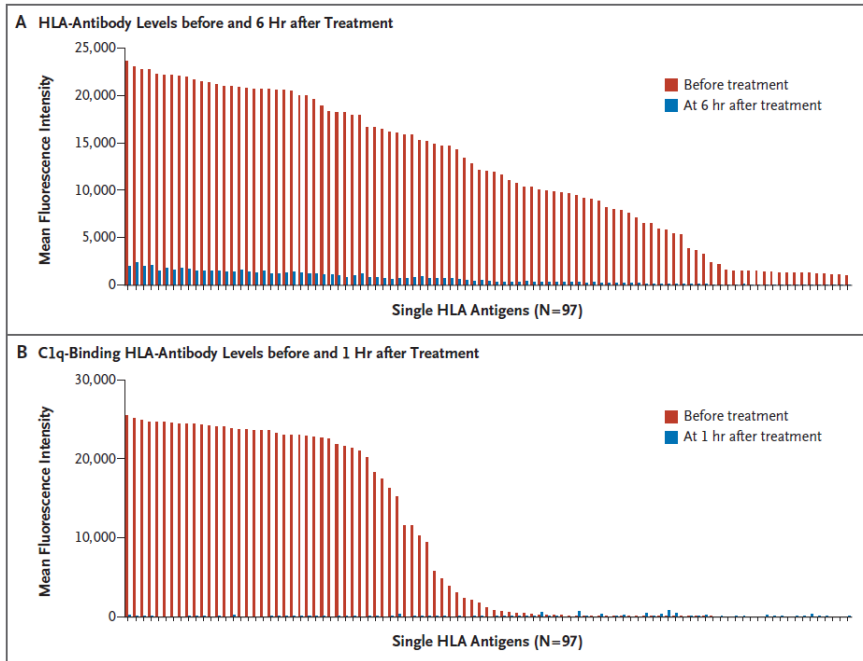
- Eliminationshalbwertszeit: **89 Stunden**
- IgG-Spiegel bleiben nach der Infusion etwa 1 Woche lang niedrig.

Probleme:

- Nur einmalige Verabreichung möglich (Antikörperbildung!)
- Nur IgG, nicht IgA, IgM
- Spaltet auch therapeutische Antikörper!
- Zulassung und NUB (2 Amp./88 kg = 250k €)

Imlifidase – Wirkungsweise

Reduktion von HLA Antikörpern



- Abbildung A zeigt die Werte der Luminex-detektierten HLA Antikörper bei einem Patienten 6 Stunden nach Imlifidasegabe (0,25 mg/kg KG).
- Abbildung B zeigt eine ähnliche Analyse der C1q-bindenden HLA-Antikörper 1 Stunde nach Imlifidasegabe.

Imlifidase – Studienergebnisse

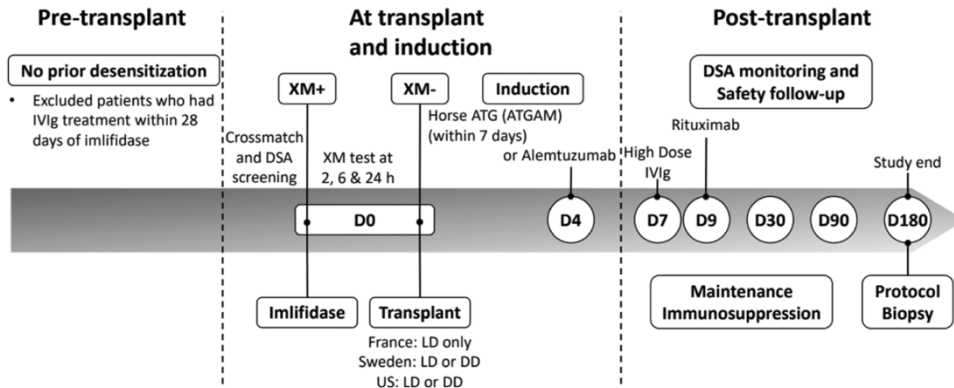
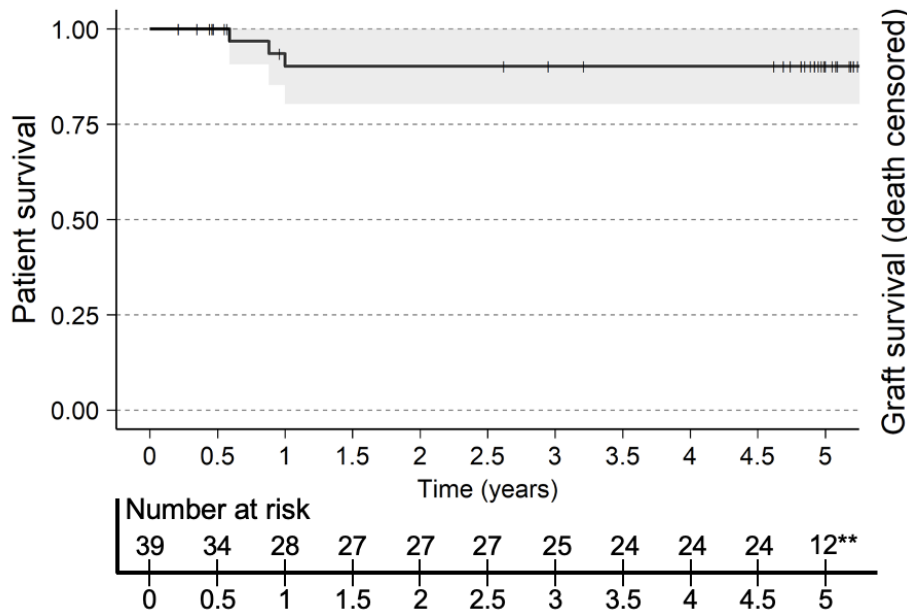


FIGURE 1. Study design. DD, deceased donor; DSA, donor-specific antibody; IVIg, intravenous immune globulin; LD, living donor.

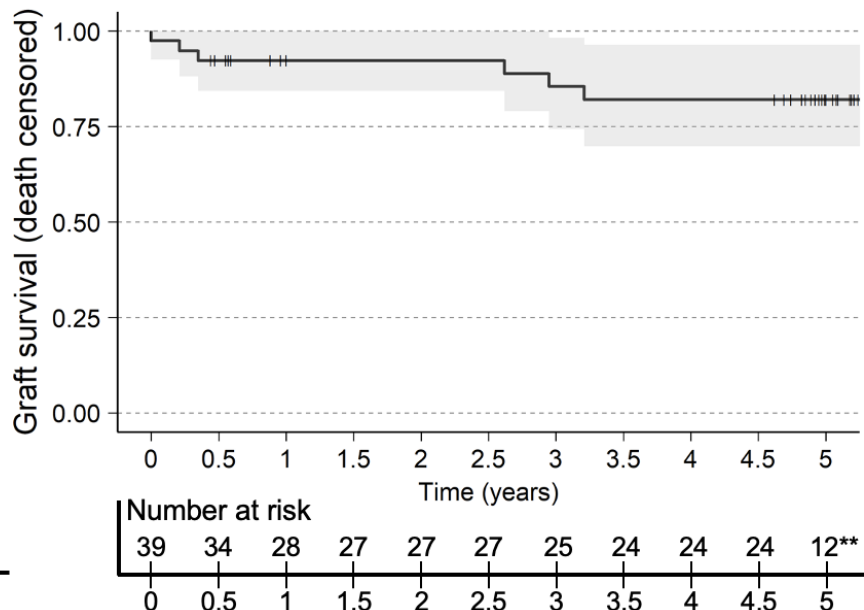
- Study -02, -03, -04, and -06 (XM positive patients, N=39)
- Patientenüberleben: 90%
- Transplantat-Überleben (für Tod zensiert): 84%
- DGF 44%
- AMR: 28% im ersten Monat (N=11), 38% nach 6 Monaten (+4)
- eGFR: 55 mL/min/1,73 m²

Imlifidas – Studienergebnisse

Patient Survival at 5 Years³



Graft survival[†] at 5 years³



Patients waiting in AM program > years with status I (23-05-23)

Rank	ET number	Name	Sex	DateOfB.	TxCtr	ET desensitization Y/N
23	30434				GHBTP	Y
25	277319				GHBTP	decision pending
31	59171				GHBTP	N (age)
65	451443				GHBTP	Y
105	62463				GHBTP	N (other)
112	180772				GHBTP	Y
115	303540				GHBTP	decision pending
139	135573				GHBTP	N (age)
142	119492				GHBTP	N (comorbidities)

Patients waiting in AM program > years with status NT (23-05-23)

ET number	Name	Sex	DateOfB.	TxCtr	ET desensitization Y/N
142913				GHBTP	decision pending
285322				GHBTP	N (age)
98168				GHBTP	N (age)

Pat. HD: Patientencharakteristika

- 44 Jahre (*1979)
- Männlich
- Guter AZ/EZ
- Grunderkrankung Reflux
- Peritonealdialyse 1980 bis 1987 und 2000 bis 2001
- Hämodialyse von 2001 bis 2008 und ab 2010

Pat. HD: Immunisierungshistorie

- 1. NTx 1987 bis 2000
 - Lebendspende Vater, Typisierung nicht/nur teilweise bekannt
 - Verlust bei chron. Rejektion
- 2. NTx 2008 bis 2010
 - postmortale Spende, Typisierung bekannt
 - Verlust bei BKV-AN
- Transplantat-Nephrektomie bds. 2012
- Zahlreiche Erythrozytenkonzentrate



Pat. HD: Delisting von Antigenen

- Nicht delisted
 - RPMM
 - CDC-detektierte Antikörper (auch historisch)
 - C1q-positive Antikörper
- Delisted
 - Abfall der MFI unter 1.000 (3.000, 5.000, 10.000) nach 1:10 Verdünnung
- Abfall vPRA von **99,970%** auf **92,310%**
- Anstieg der Spenderfrequenz von **0,010%** auf **3,080%**

ET Nr	Recipient Name	Date of Birth	ABO	Rh	Gender	KI	PA	Urgency			Reg. Center	
								LIV	HE	LU	INT	GHBT
HLA												
	Full Match Phenotype	Reduced Match Phenotype	Current Acceptable Antigens				Current Unacceptable Antigens					
A	A9 A24 A*24:03 A19 A33 A*33:01	A9 A19	A25 A26 A34 A66 A29 A30 A31 A68 A43 A31 A11 A69 A80									A2 A3 A23 A32 A74 A36
B	B5 B5 B51 B51 B*51:01 B*51:01	B5 B5	B52 B14 B64 B65 B63 B77 B58 B18 B49 B55 B56 B35 B46 B63 B59 B70 B71 B72 B73 B78 B5 B62 B75 B57 B50 B54 B42 B82									B7 B44 B45 B13 B76 B38 B39 B27 B37 B60 B61 B*40:05 B41 B47 B48 B67 B81
Cw	Cw7 C*07:01 Cw15 C*15:02		Cw1 Cw2 Cw3 Cw9 Cw10 Cw4 Cw5 Cw6 Cw8 Cw12 Cw14 Cw16 Cw17 Cw18									
DRB1	DR5 DR11 DRB1*11:04 DR7 DRB1*07:01	DR11 DR7	DR1 DR2 DR15 DR16 DR3 DR17 DR18 DR4 DR6 DR13 DR14 DR8 DR9 DR10									DR12
DRB3/4/5	DR52 DRB3*02:02 DR53 DRB4*01:03		DR51									
DQ	DQ2 DQB1*02:02 DQ3 DQ7 DQB1*03:01 DQA-02 DQA1*02:01 DQA-05 DQA1*05:05		DQ1 DQ5 DQ6 DQ8 DQ9 DQ4									
DP	DP 04:02 DPB1*04:02 DPA-01 DPA1*01:03											DPB1*01:01
Publics	Bw4											

Imfidaae antigens

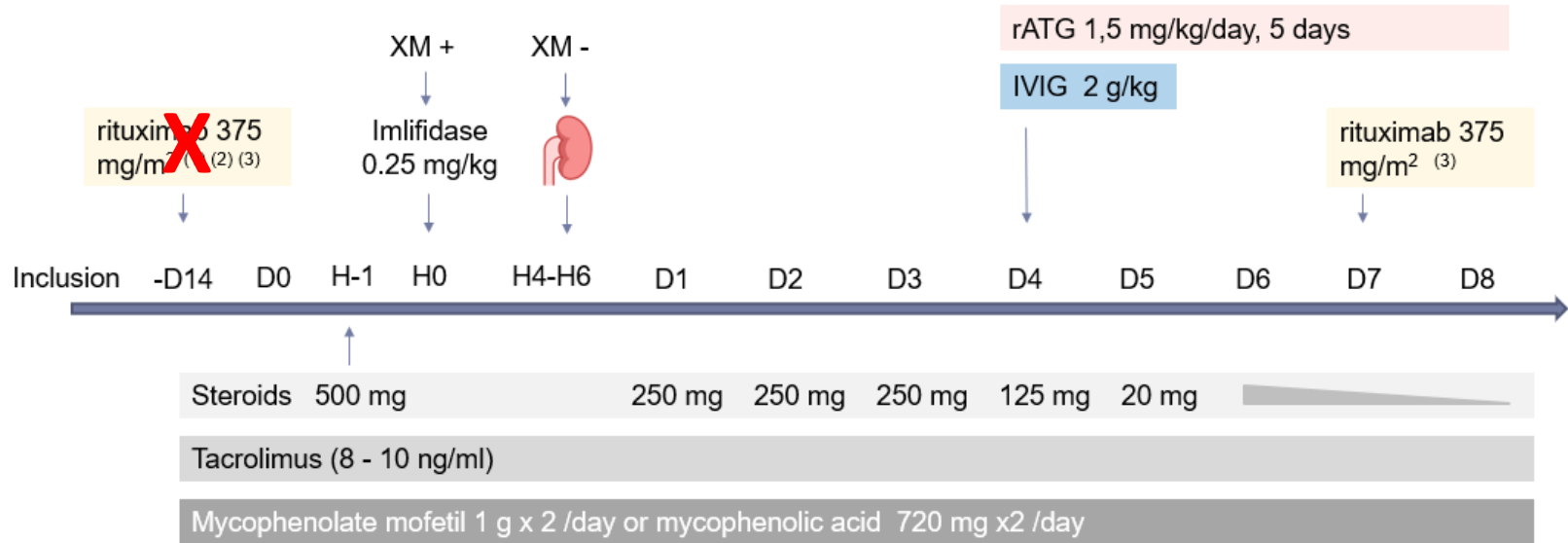
AM Frequency: 0.190 %
Desensitization Frequency: 3.080 %

Perioperatives Prozedere

Transplantation rénale chez les patients hyperimmunisés ayant un crossmatch positif avec l'IMLIFIDASE : Recommandations d'utilisation par la Société Francophone de Transplantation (SFT), la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT), et la Société Francophone d'Histocompatibilité et d'Immunogénétique (SFHI)

- **vXM positiv = Imlifidasegabe**
- Nach 4h prospektives CDC-XM, CDC-XM negativ => OP
- CDC-XM positiv => 2. Imlifidasegabe
- Nach 4h prospektives CDC-XM, CDC-XM negativ => OP
- Tacrolimus, EC-MPS und Steroide nach „Standard“
- Thymoglobulin 1,5 mg/kg KG, IVIg 2g/kg KG ab Tag 4
- Rituximab 375 mg/m² an Tag 7, ggf. PP/IA, anti-CD38-AK

Behandlungsprotokoll



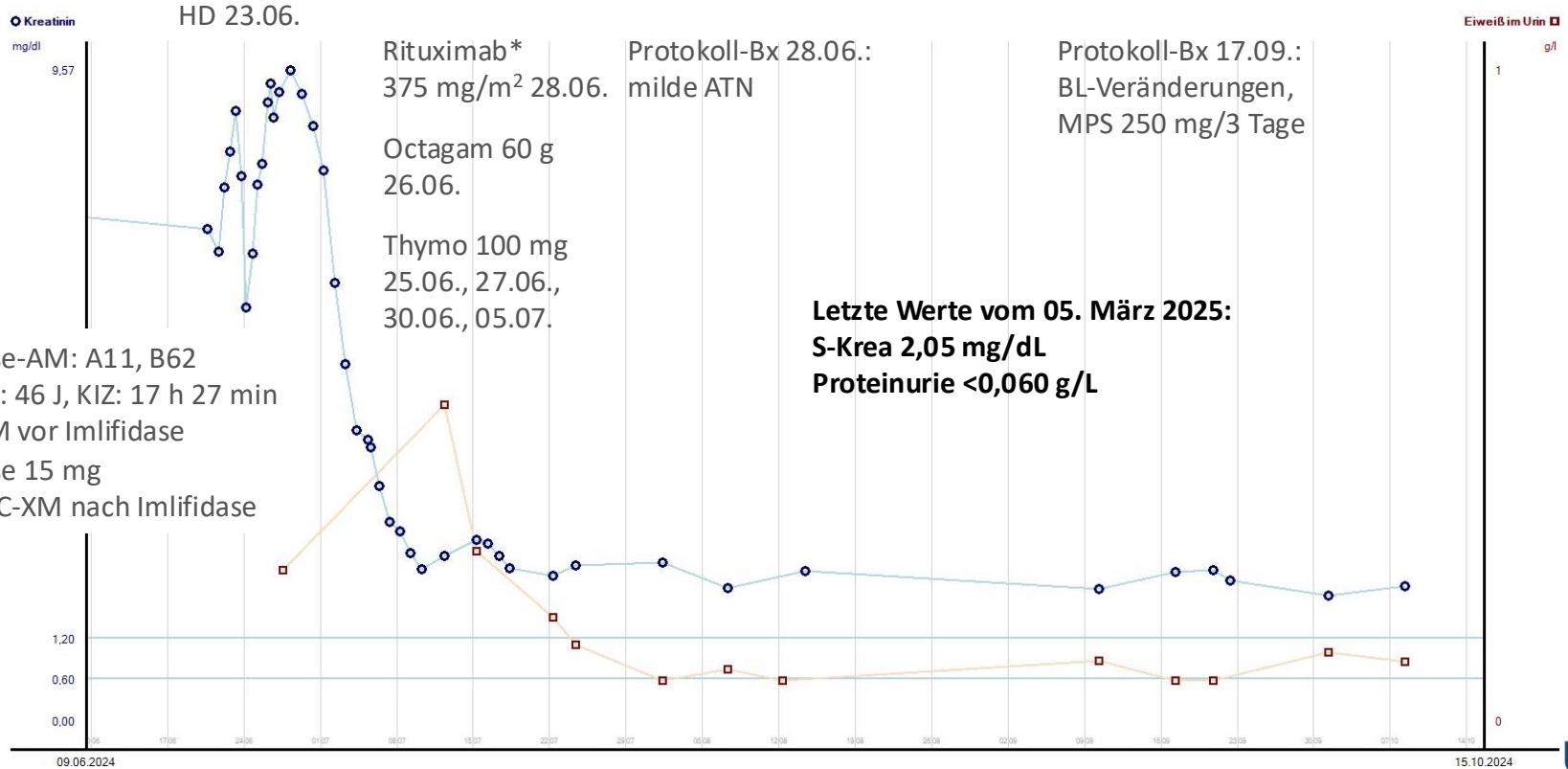
- (1) A pre-transplant infusion of rituximab can be proposed at least two weeks before transplantation (-D14)
- (2) A pre-transplant infusion requires a crossmatch with an anti-rituximab antibody
- (3) **This is an off-label use of rituximab**

**Zusätzlich ab Tag 7:
Immunadsorption und
Anti-CD38 AK bei Bedarf**

Pat. HD: Organangebote

- Hämodialyse seit 2010, aktiv im AM-Programm seit 2013
- **Aktiv im ET-Desensibilisierungsprogramm seit 5. März 2024**
- 1. Organangebot nach 36h: abgelehnt (Logistik)
- 2.-4. Organangebot: abgelehnt (2. Organqualität, 3. Fehlallokation, 4. erwartete KIZ)
- 5. Organangebot am 20.06.2024 angenommen und transplantiert

Pat. HD: Postoperativer Verlauf





Most deaths on Everest occur high on the mountain, particularly during descent. For recent climbers, 61.7% of all deaths occurred after summiting.

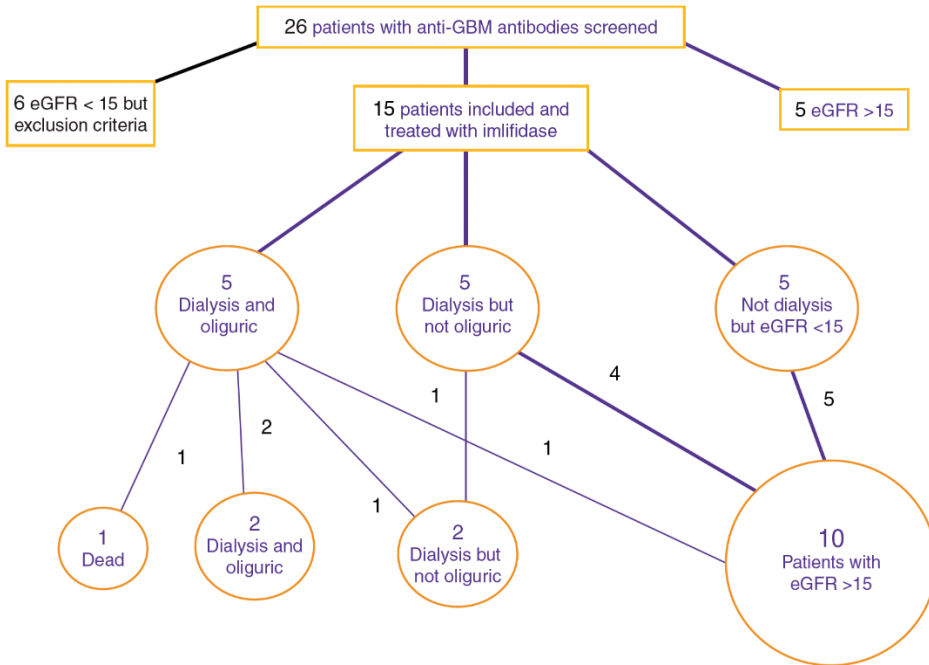
Warum könnte das noch interessant sein?

Weitere Indikationen

- Transplantation
 - Herz, Lunge, Antikörper-vermittelte Abstoßung
- Autoimmunerkrankungen
 - Guillain-Barré-Syndrom
 - Anti-GBM-Nephritis
 - ANCA-assoziierte Vasculitis
- iR von Gentherapien (bei Antikörpern gegen AAV)
- neue Indikationen

Warum könnte das noch interessant sein?

Anti-GBM-Nephritis



- A study with imlifidase in anti-GBM disease (GOOD-IDES-02)
- Internationale Phase-3 Studie
- 50 Patienten
- SOC versus SOC plus Imlifidase (doppelte Dosis von 0,5 mg/kg KG)
- Studie vollständig rekrutiert
- Auswertung läuft

DANKE!