

Neue Entwicklungen in der Abstoßungstherapie

Katharina Mayer

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse

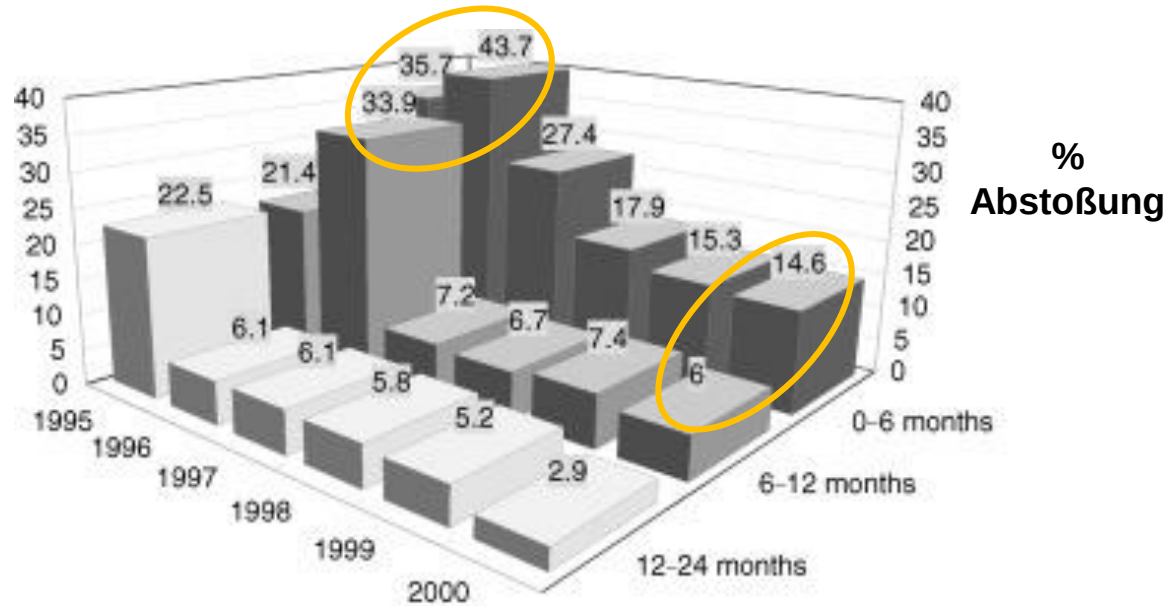
Univ. Klinik für Innere Medizin III



Samstag, 15. November 2025
Universitätsspital Basel

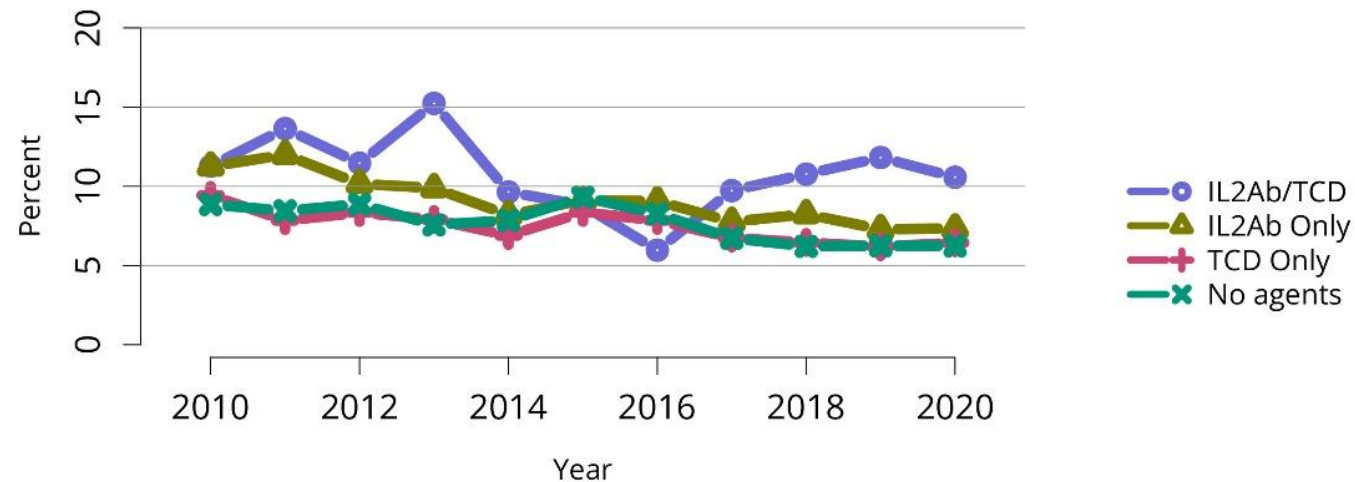


Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation



Inzidenz akuter und später Abstoßungen (nach Jahr der Transplantation, 1995 – 2000)

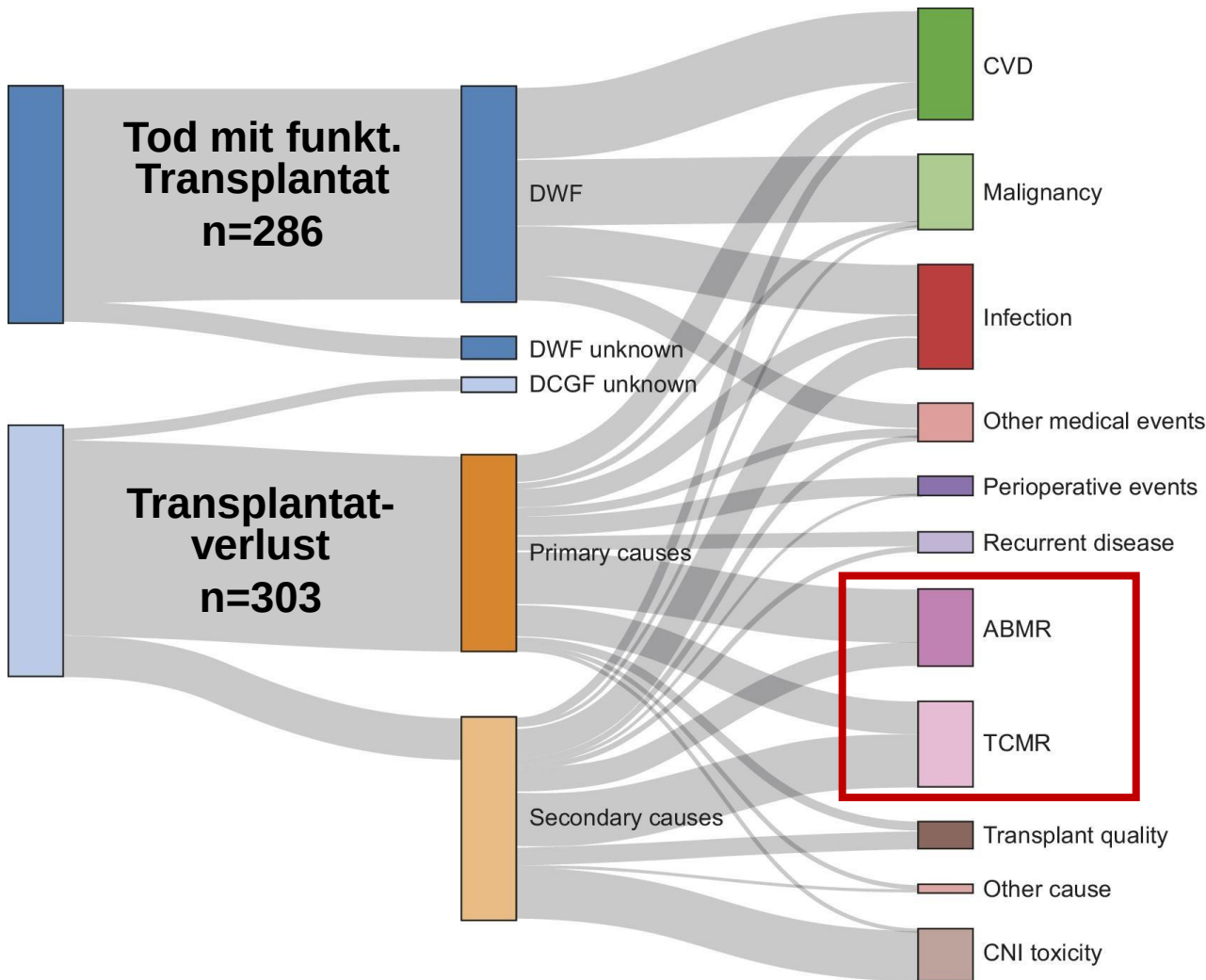
Meier-Kriesche et al., *Am J Transplant.* 2004



Inzidenz von Abstoßungen im 1. Jahr nach Transplantation (nach Jahr der Transplantation und Induktionstherapie, 2010 – 2020)

OPTN/SRTR 2021 Annual Report

Ursachen für Transplantatverlust



Monozentrische Studie (Berlin)

- N=1477 Patient:innen (1997-2017)
- n= 589 Transplantatverluste

Gründe für:

- Tod mit einem funktionierenden Allograft und
- Zensiertes Transplantatüberleben ("death-censored graft failure")

Um das Langzeit-Transplantatüberleben zu verbessern, spielen VIELE Faktoren eine Rolle

Transplantatabstoßung ist **eine** von mehreren Ursachen für den TX-Verlust

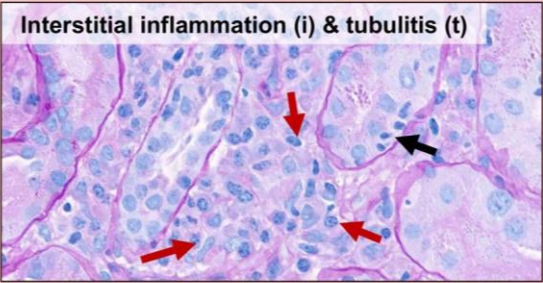
NTX-Abstoßung: „Zellulär“ versus „Antikörper“

T Zell-medierte Abstoßung (TCMR)

TCMR (Banff 2019)

Active

Interstitial inflammation (i) & tubulitis (t)



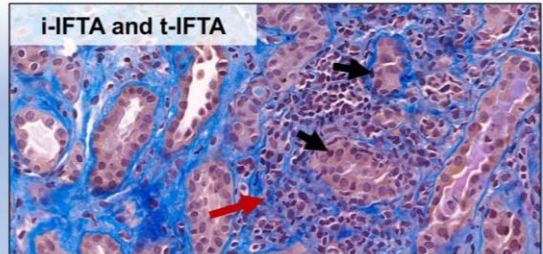
Borderline: $t \geq 1$ AND $i1$ OR $t1$ AND $i \geq 2$

TCMR:

Grade IA: $i \geq 2$ AND $t2$	Grade IIA: $v1 \pm i$ AND/OR t
Grade IB: $i \geq 2$ AND $t3$	Grade IIB: $v2 \pm i$ AND/OR t
	Grade III: $v3 \pm i$ AND/OR t

Chronic active / inactive

i-IFTA and t-IFTA



Chronic active TCMR:

Grade IA: (i-IFTA ≥ 2 AND $ti \geq 2$) AND ($t2$ OR t -IFTA2)

Grade IB: (i-IFTA ≥ 2 AND $ti \geq 2$) AND ($t3$ OR t -IFTA3)

Grade II: Neointima with mononuclear cells

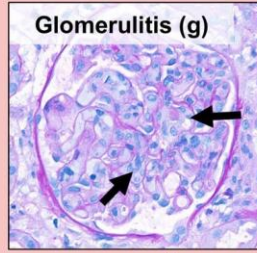
TRANSPLANTATION

Antikörper-medierte Abstoßung (ABMR)

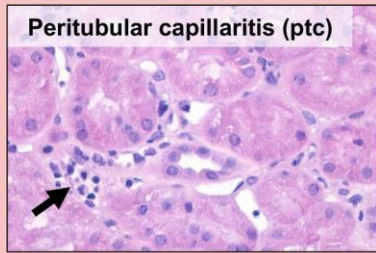
AMR/MVI (Banff 2022)

Active

Glomerulitis (g)



Peritubular capillaritis (ptc)



MVI (g+ptc)

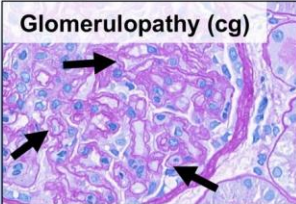
Active AMR:
MVI ≥ 2 AND C4d $\pm$ DSA
C4d WITH MVI = 1 OR $v > 0$ OR TMA

Probable active AMR:
DSA AND MVI = 1 OR $v > 0$ OR TMA

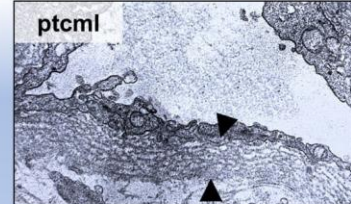
MVI, C4d negative, DSA negative:
MVI ≥ 2 , BUT NO C4d OR DSA

Chronic active / inactive

Glomerulopathy (cg)



ptcml



Chronic active AMR: Active lesions* AND $cg > 0$ AND/OR severe ptcml

Chronic AMR: $cg > 0$ AND/OR severe ptcml WITHOUT active lesions**

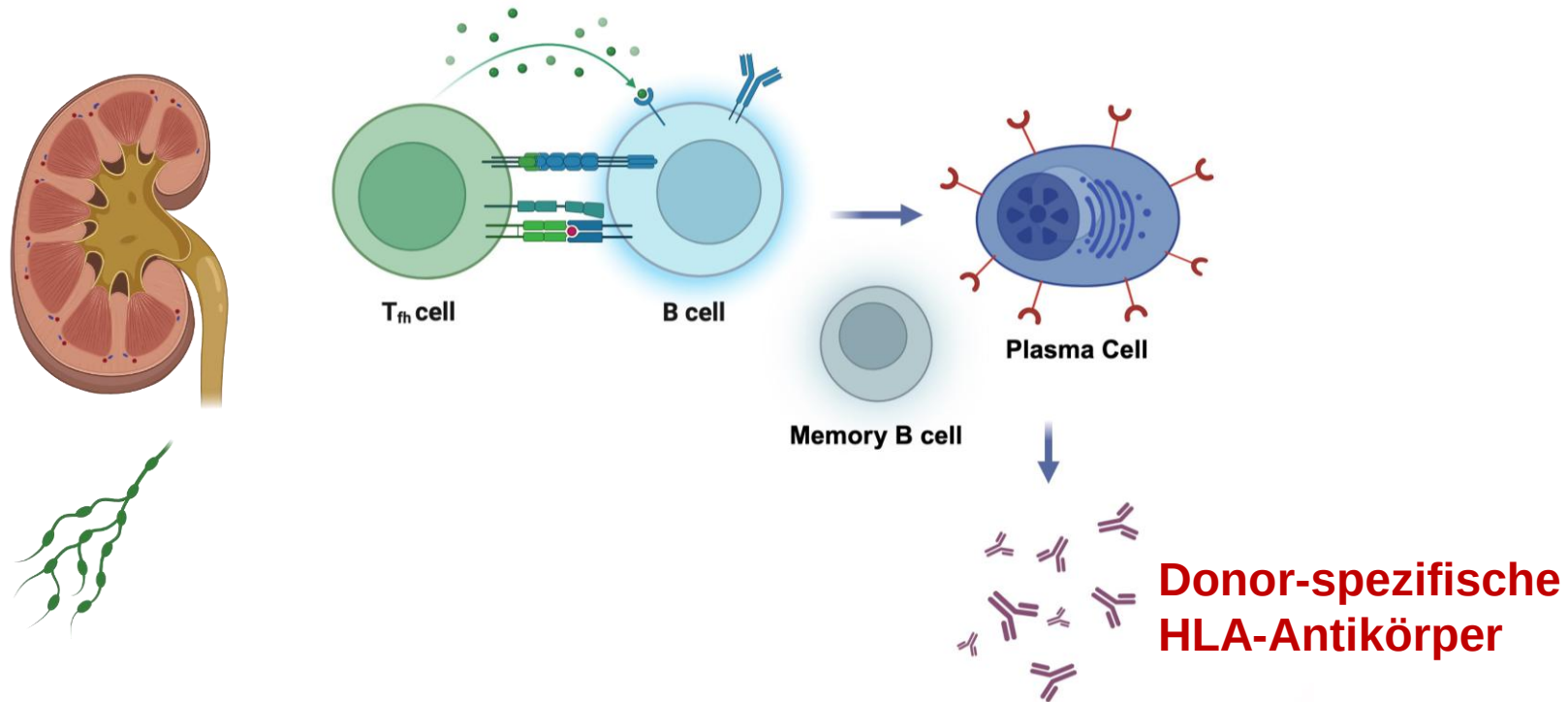
Konsensus für Therapie **früher** ABMR

Keine wirksame Therapie für **späte** ABMR

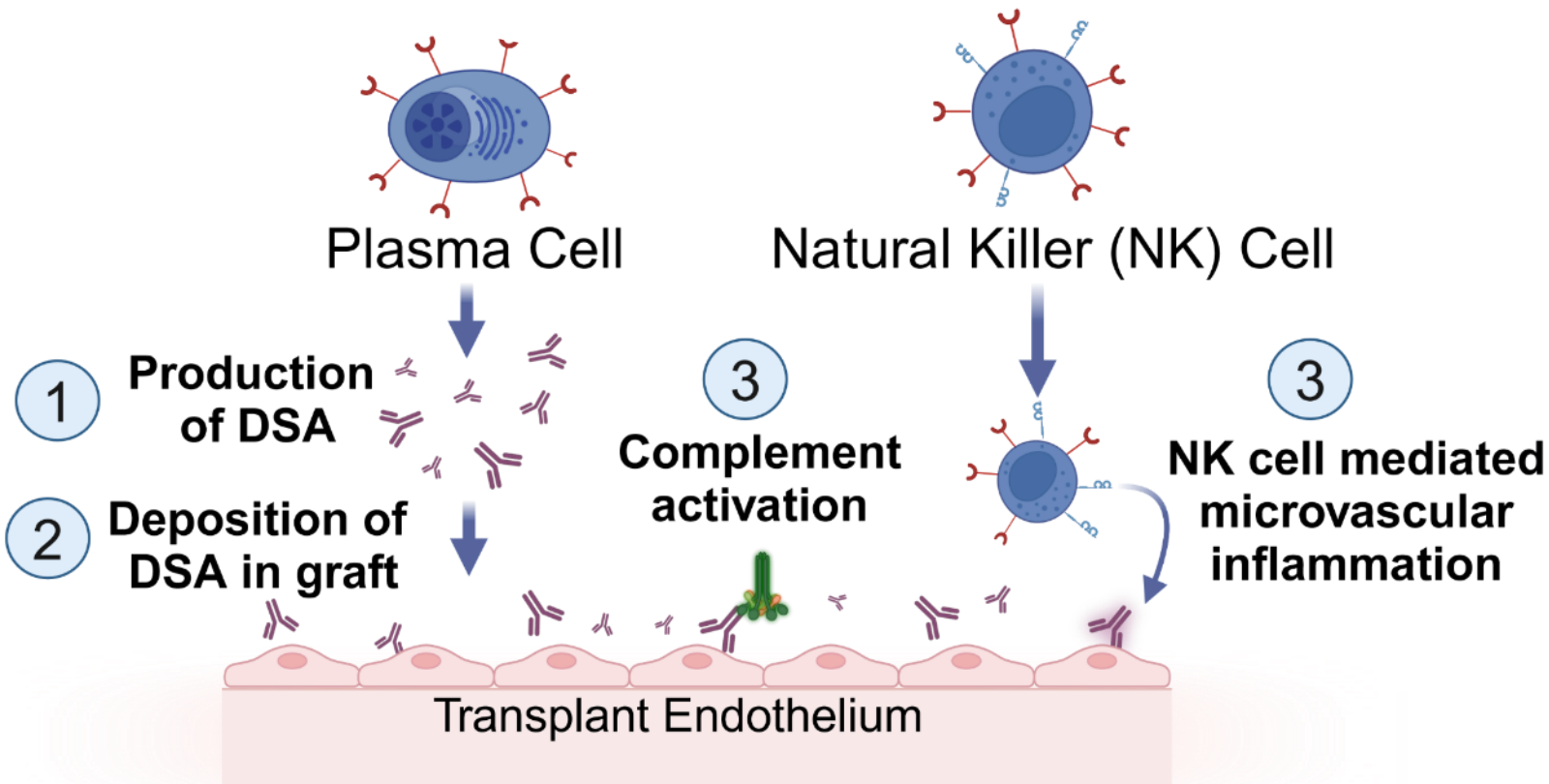
Das „Problem“ bei ABMR: Pathogene Antikörper

Antikörper (meist)
gegen HLA-Antigene
des Spender-Organs

Allo-Antigene



Antikörper und Transplantatschaden



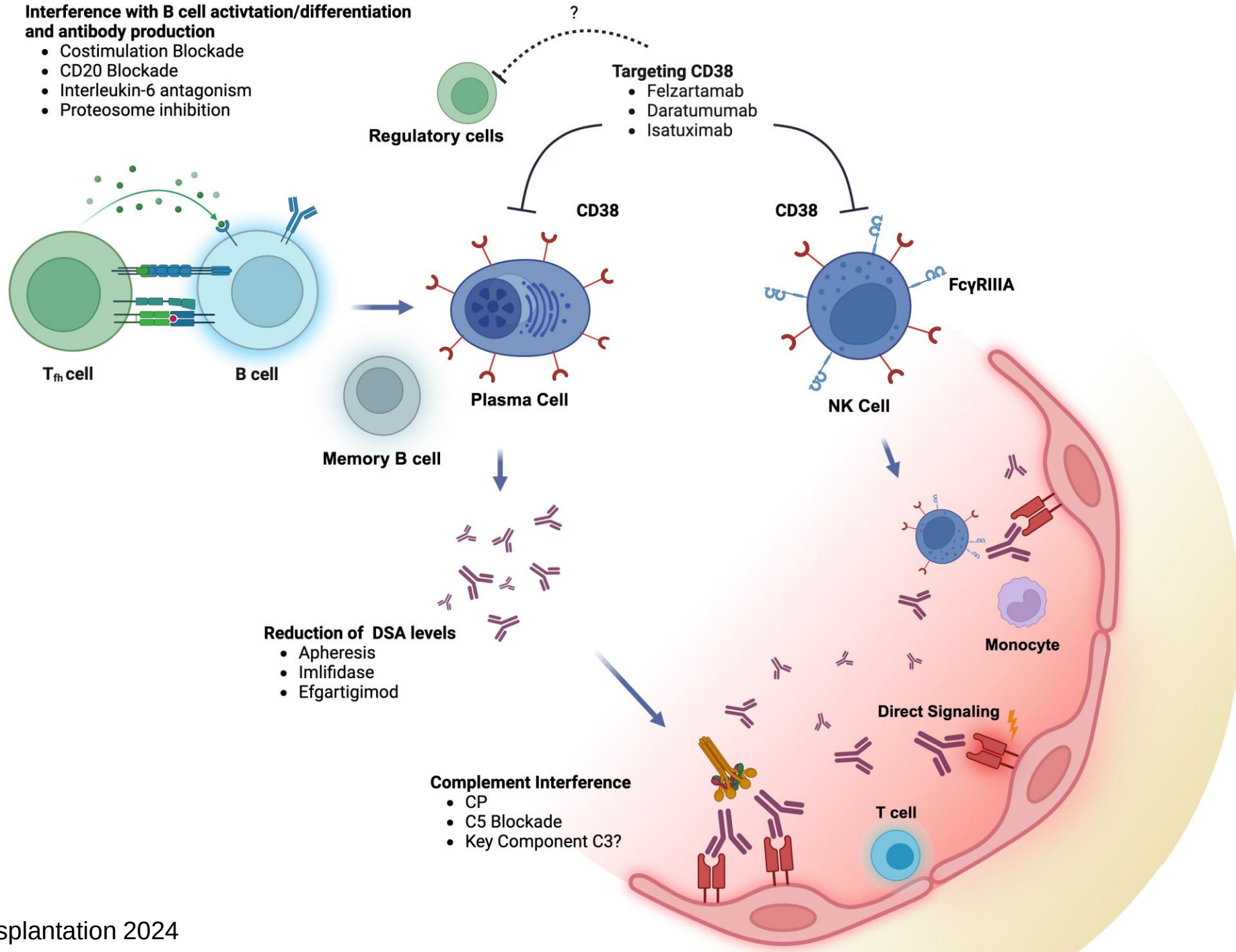
Donor-spezifische Antikörper (DSA) und TX-Schaden

1. Komplementaktivierung (v.a. bei hohen Levels)

2. Fc-Rezeptor-abhängig: Aktivierung von NK Zellen

Interference with B cell activation/differentiation and antibody production

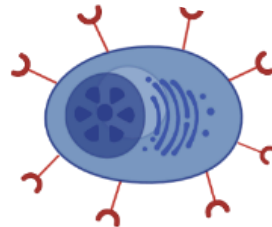
- Costimulation Blockade
- CD20 Blockade
- Interleukin-6 antagonism
- Proteasome inhibition



Therapeutische Möglichkeiten bei ABMR

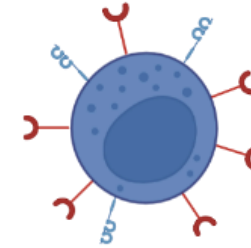
Elimination beider Zellpopulationen

Elimination der Antikörper



Plasma Cell

Elimination der Effektor-Zellen



Natural Killer (NK) Cell

- 1 Production of DSA
- 2 Deposition of DSA in graft

3 Complement activation

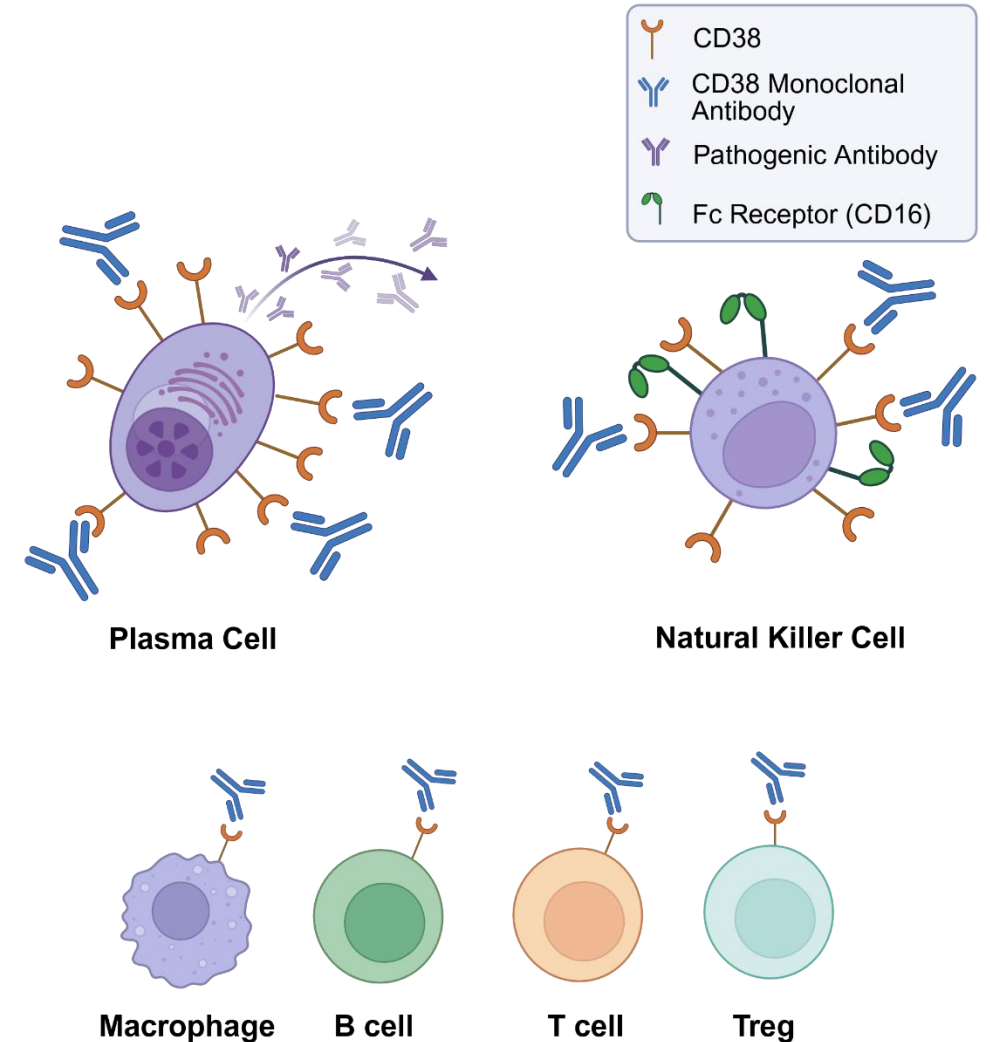
3 NK cell mediated microvascular inflammation

Hemmung der Komplement-Aktivierung

Transplant endothelium

CD38: ein Oberflächenmarker und Rezeptor

- Expression auf verschiedenen Typen von Immunzellen
- **Höchste Expression auf Plasmazellen**
- Expression auf:
 - **NK Zellen**
 - T Zellen
 - B Zellen
 - Myeloiden Zellen



CD38: ein Oberflächenmarker und Rezeptor

- **CD38-Antikörper eliminieren und/oder modulieren CD38+ Zielzellen**
... und zwar verschiedene Zelltypen
UND
... durch verschiedene Mechanismen

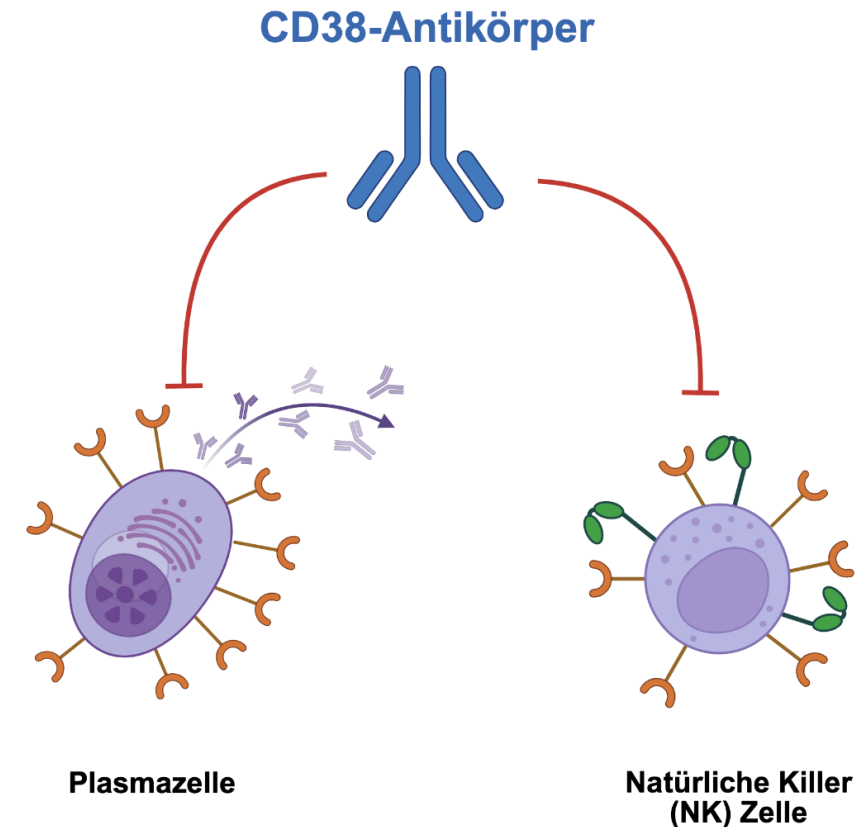
- **Verschiedene CD38 Antikörper in Entwicklung**

Daratumumab

Isatuximab

Felzartamab

Mezagitamab



CD38 in der Nierentransplantation: Wie alles begann.....

49 Jahre alter Patient

Grundkrankheit: Immunkomplex-Glomerulonephritis

März 2005

2. Nierentransplantation

HLA Mismatch: 2-1-1

CDC-PRA: 4%

Juni 2018

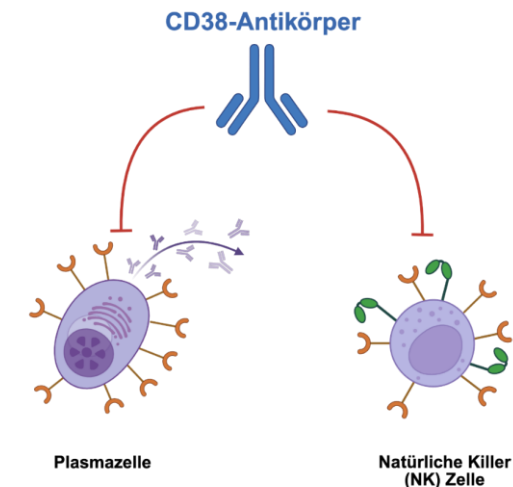
NEU: HLA Antikörper gegen das Transplantat (anti-DQ6)

Biopsie:

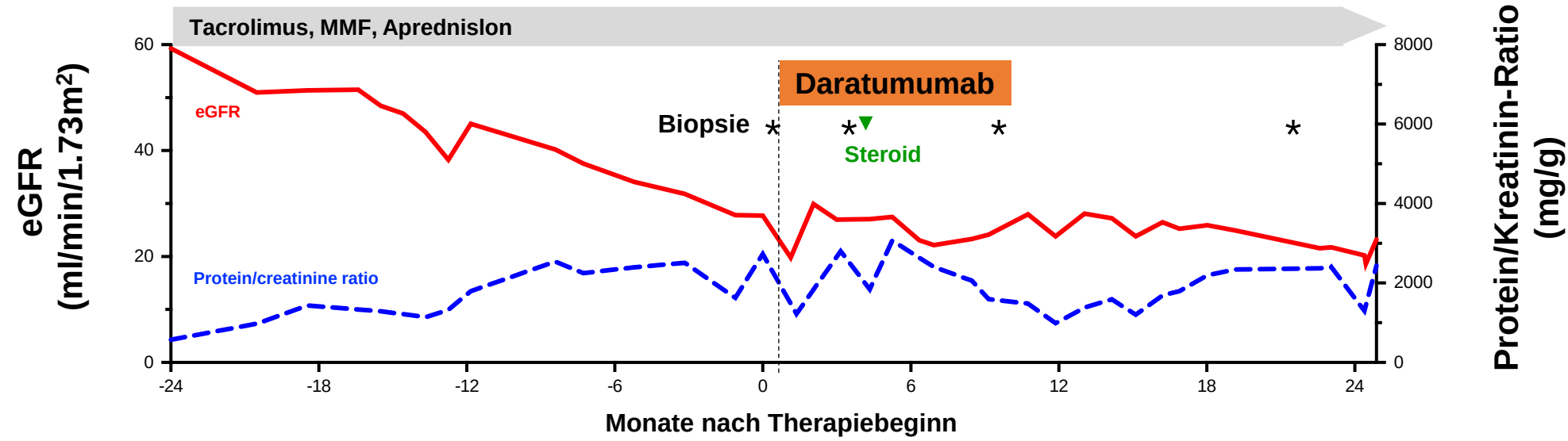
Chronische Antikörper-medierte Abstoßung

Weiters: Plasmazellerkrankung (Multiples Myelom)

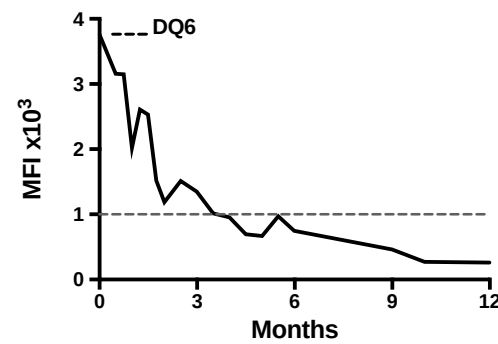
► **CD38-Antikörper Daratumumab**
(„hit two birds with one stone?“)



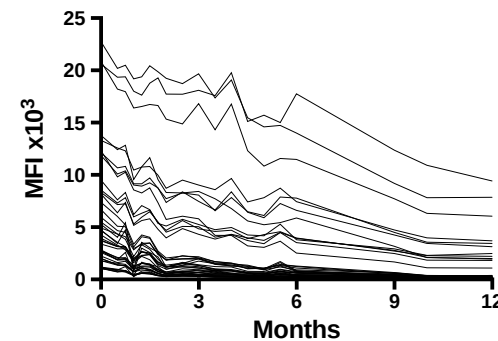
Klinischer Verlauf



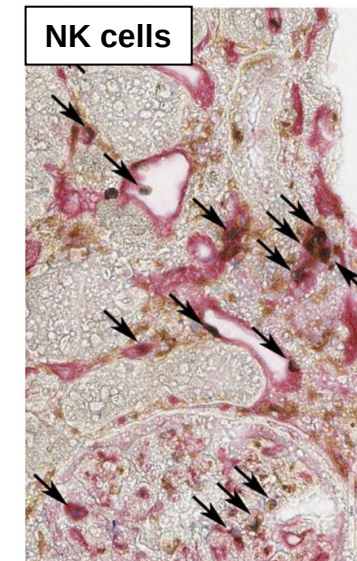
Donor-spezifische Antikörper



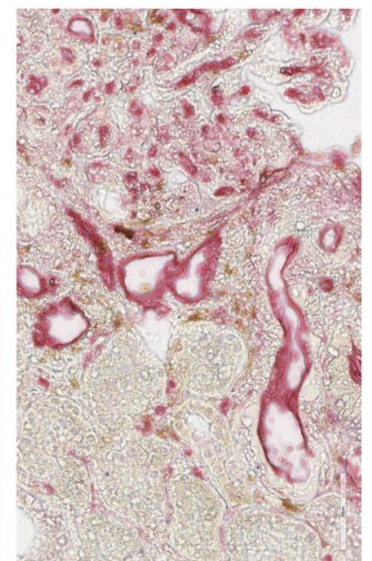
Nicht-Donor-spezifische Antikörper



**1. Biopsie
(Diagnose)**



**Biopsie
nach 3 Monaten**



Biopsien: Diagnose

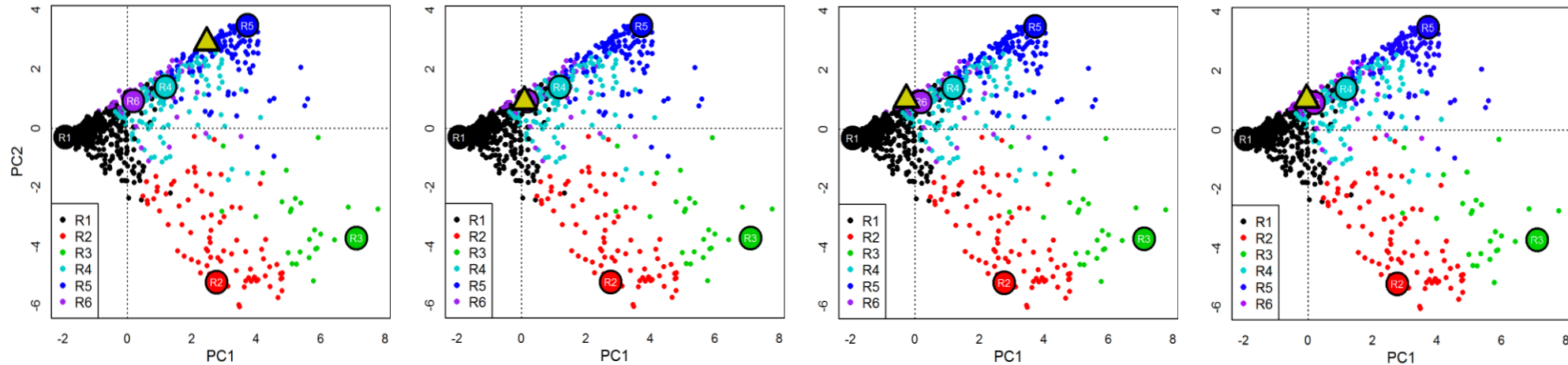
3 Monate

9 Monate

21 Monate

nach Therapiebeginn

Molekulares Mikroskop



Fully developed ABMR
(ABMR score: 0.79)

Late stage ABMR
(ABMR score: 0.09)

Late stage ABMR
(ABMR score: 0.06)

Late stage ABMR
(ABMR score: 0.14)

Banff 17

Chronisch aktive ABMR
g+ptc sum score: 3
cg score: 3

Chronische inaktive ABMR
g+ptc sum score: 0-1
cg score: 3

CD38: ein Oberflächenmarker und Rezeptor

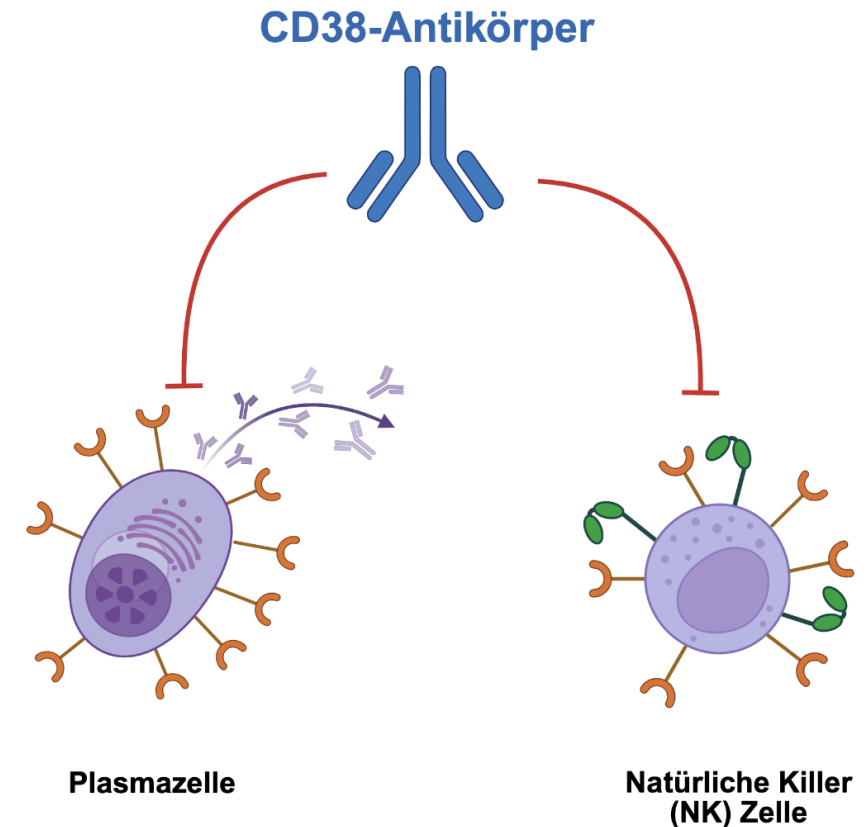
- CD38-Antikörper eliminieren und/oder modulieren CD38+ Zielzellen
- Verschiedene CD38 Antikörper in Entwicklung

Daratumumab

Isatuximab

Felzartamab

Mezagitamab



Studie: CD38 Antikörper Felzartamab bei ABMR

Screening
N=31

Key Inklusionskriterien

- Donor-spezifische Antikörper
- Abstoßung in der NTX-Biopsie

Primärer Endpunkt

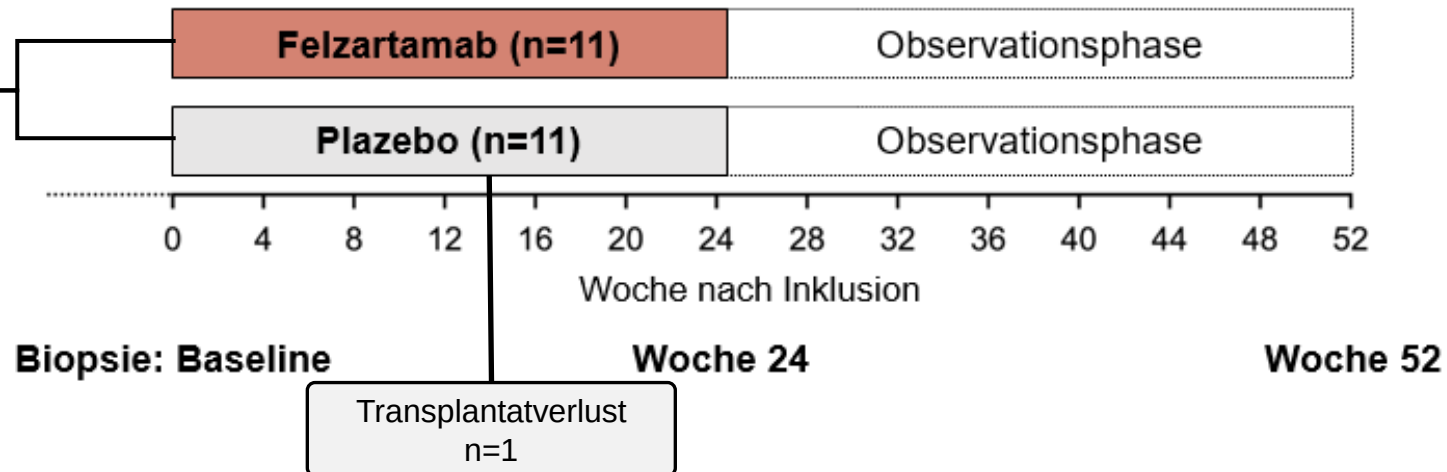
- Sicherheit und Verträglichkeit

Sekundäre Endpunkte, u.a.:

- ABMR Aktivität
- DSA Charakteristika
- NK Zellen und Plasmazellen
- Nierenfunktion

N=22
1:1 randomisiert

Randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase 2 Pilotstudie



Primärer Endpunkt

- **Hohe Rate an Infusionsreaktionen**
(73% der Felzartamab-Patient:innen)

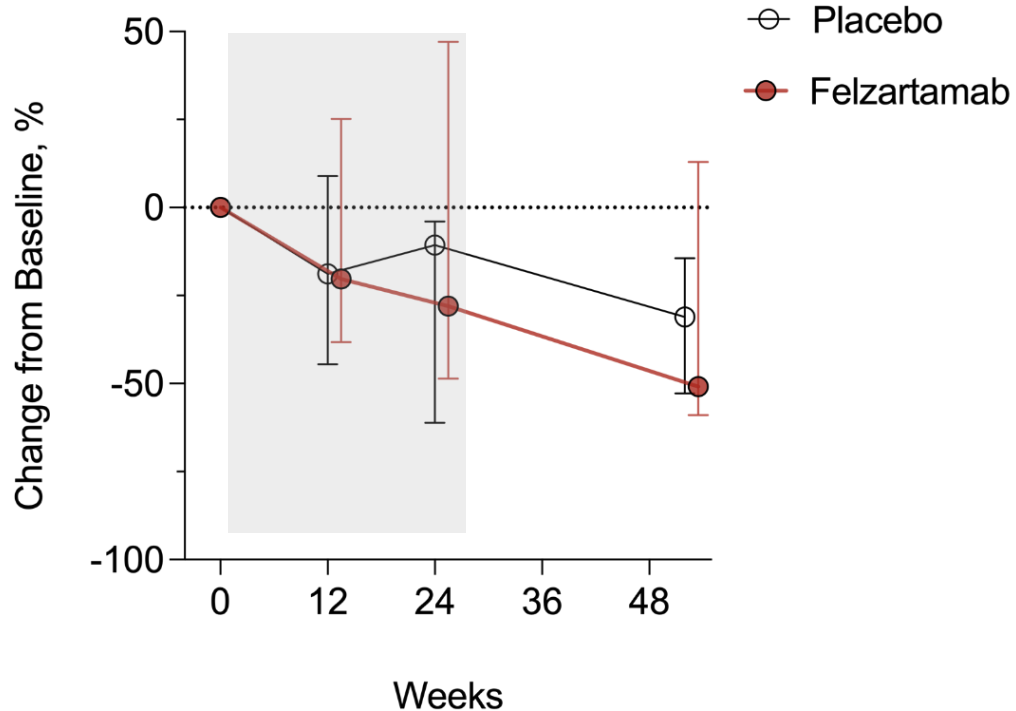
- **Mehr Infektionen: 10 vs. 7 Patient:innen**
→ v.a. Nasopharyngitis

- **KEINE höhere Rate an schwerwiegenden Infektionen oder Hospitalisierungen (SAEs)**

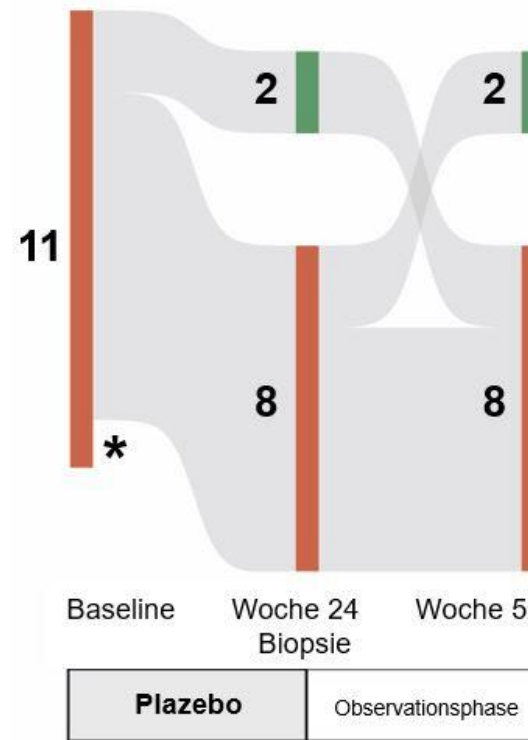
Reduktion der Aktivität der Abstoßung durch Felzartamab

Immunodominanter Donor-spezifischer Antikörper

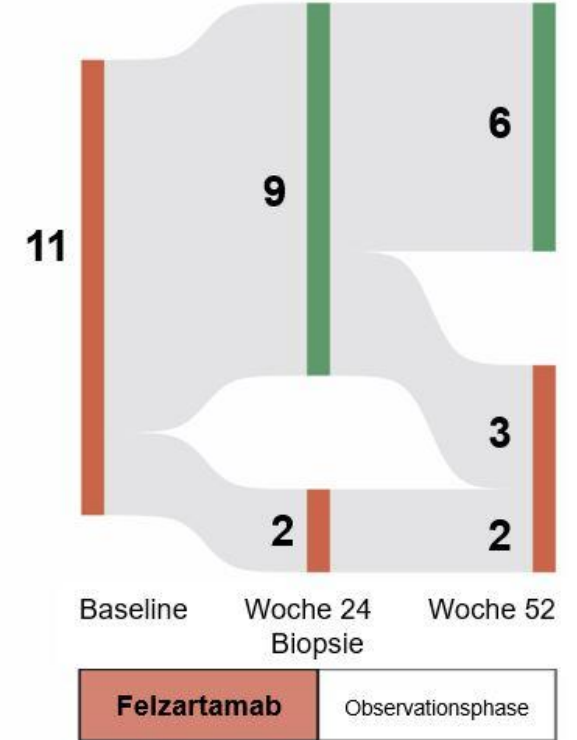
MFI (% von Baseline)



Placebo



Felzartamab



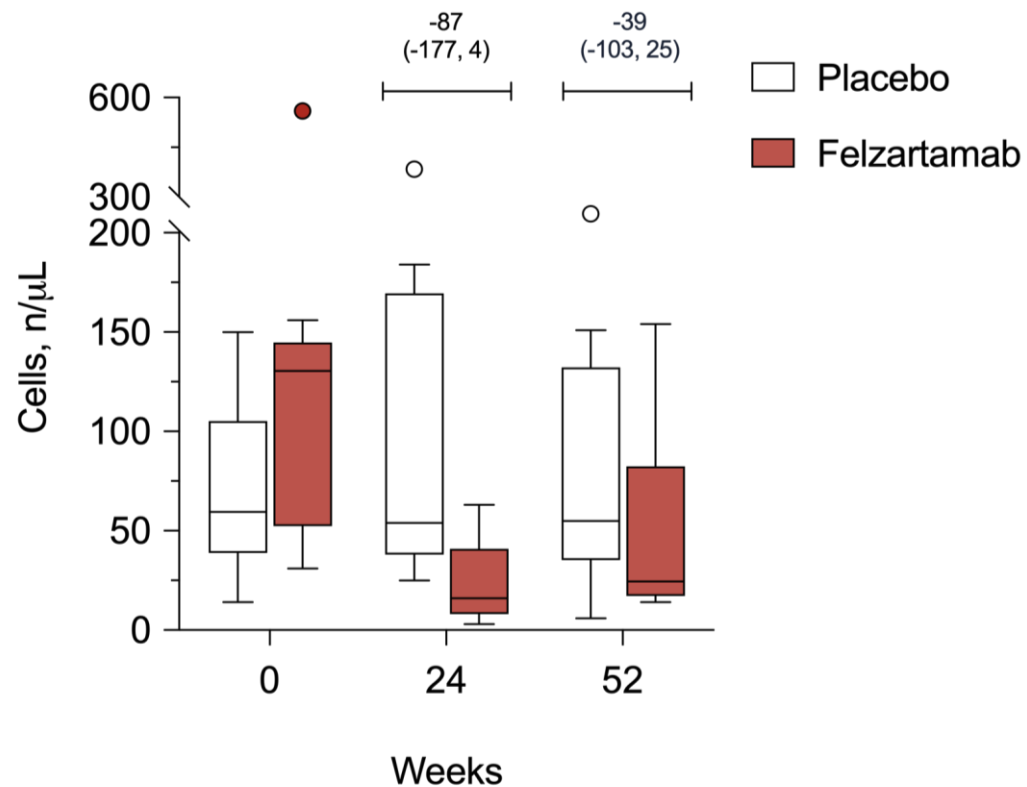
* Ein Patient in der Placebo-Gruppe verlor sein Transplantat vor Woche 24 aufgrund von persistierender AMR.



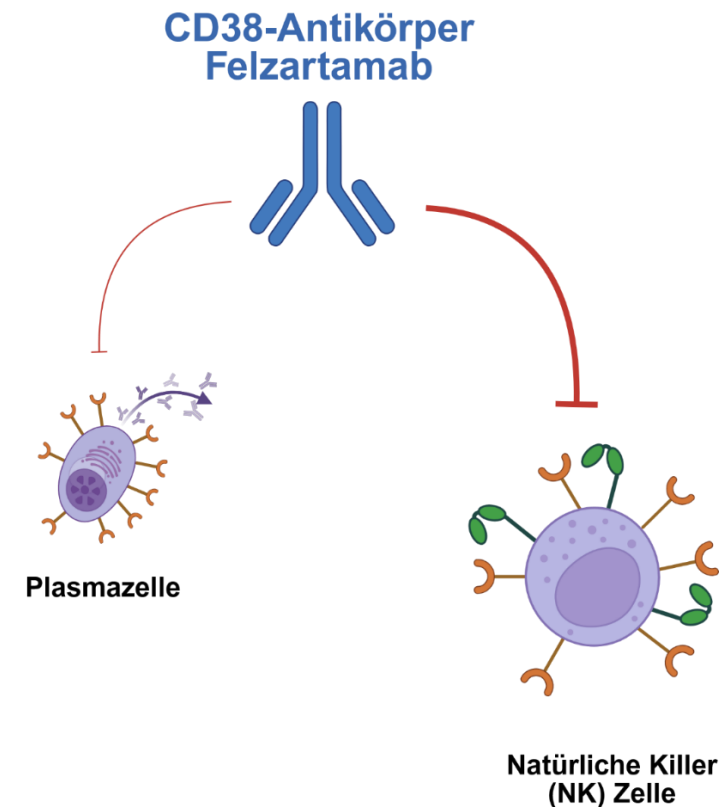
CD38-Antikörper bei Ak-mediierter NTX Abstoßung

Periphere NK Zellzahl

CD16⁺ NK Zellen



Reduktion der Abstoßungsaktivität primär durch Reduktion von NK Zellen (und nicht Plasmazellen)?



Studie: CD38 Antikörper Felzartamab bei ABMR

Sicherheit

Felzartamab hat in dieser (kleinen) Kohorte ein akzeptables Sicherheitsprofil

Effektivität

Komplette Inaktivierung der ABMR bei 9/11 Patient:innen (82%)

Rekurrenz der ABMR Aktivität nach 6 Monaten

Der CD38 Antikörper Felzartamab könnte bei der ABMR nach
Nierentransplantation effektiv sein

WEITERE STUDIEN WERDEN DRINGEND BENÖTIGT

Achtung:

- Sicherheit und Effektivität von Felzartamab in einem größeren Studienkollektiv?
 - Langzeit Sicherheit?

→ Ergebnisse der Phase 3 Studie bleiben
abzuwarten

Aktuell:

Felzartamab Phase 3 Studie

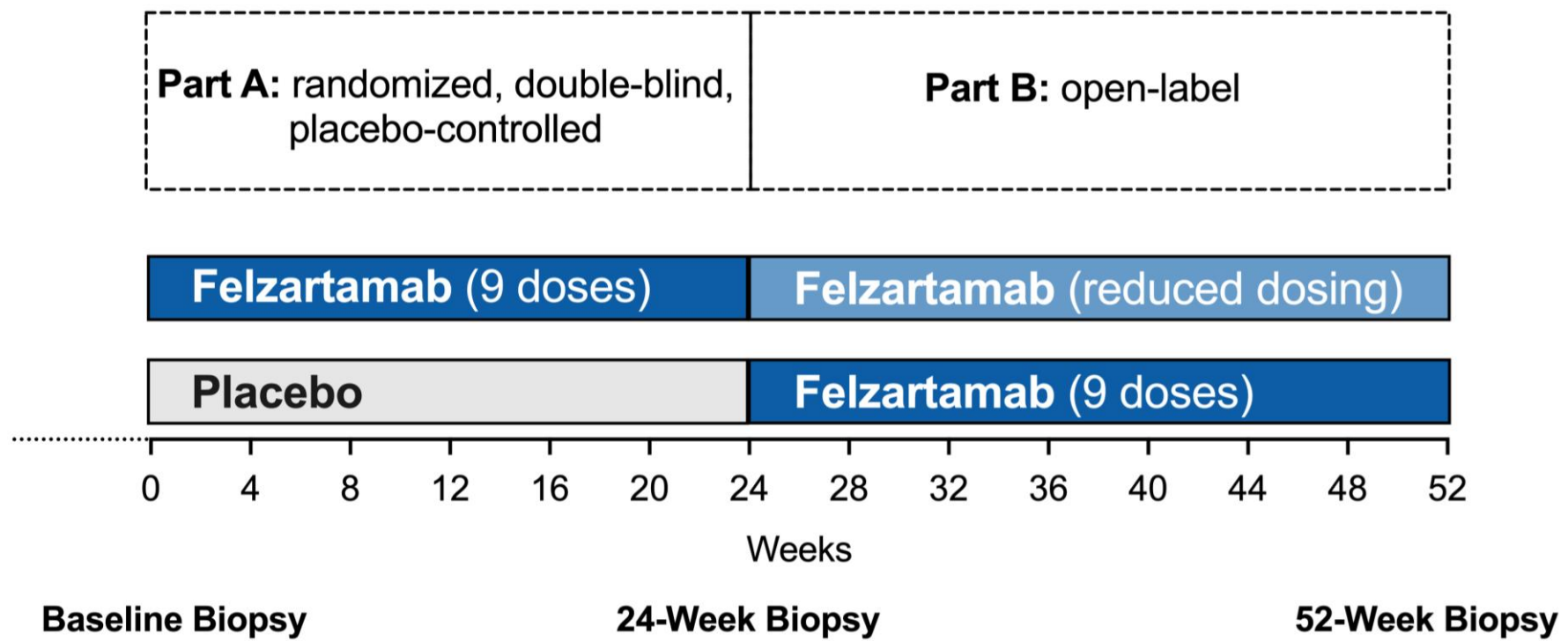
NCT06685757

Aktive Zentren: 50
(USA + Europa + Asien/Pazifik)

- Key Einschlusskriterien**
- Donor-spezifische Antikörper
 - Abstoßung in der NTX-Biopsie

Primärer Endpunkt

Inaktivierung der ABMR



ABMR, Antikörper-medierte Abstoßung;

Zusammenfassung und Diskussion I

Antikörper-medierte Abstoßung:

✓ Neue Therapie: CD38 Antikörper?

CD38 Ak Felzartamab

(nicht “einfach so” erhältlich, da nicht zugelassen)

CD38 Ak Daratumumab

(zugelassen bei Myelom;
bei NTX kaum Daten = off-label)

✓ Studieneinschluss möglich?

Felzartamab Phase III (seit Sommer 2025)

Efgartigimod (seit Anfang 2025)

Zentren: Felzartamab Phase III Studie

Switzerland

 Zurich, Switzerland, 8091

Recruiting

Universitätsspital Zürich

Contact :

41 44 255 33 84

Principal Investigator : Thomas Schachtner

Basel Locations

 Petersgraben, Basel, Switzerland, 4031

Recruiting

University Hospital Basel

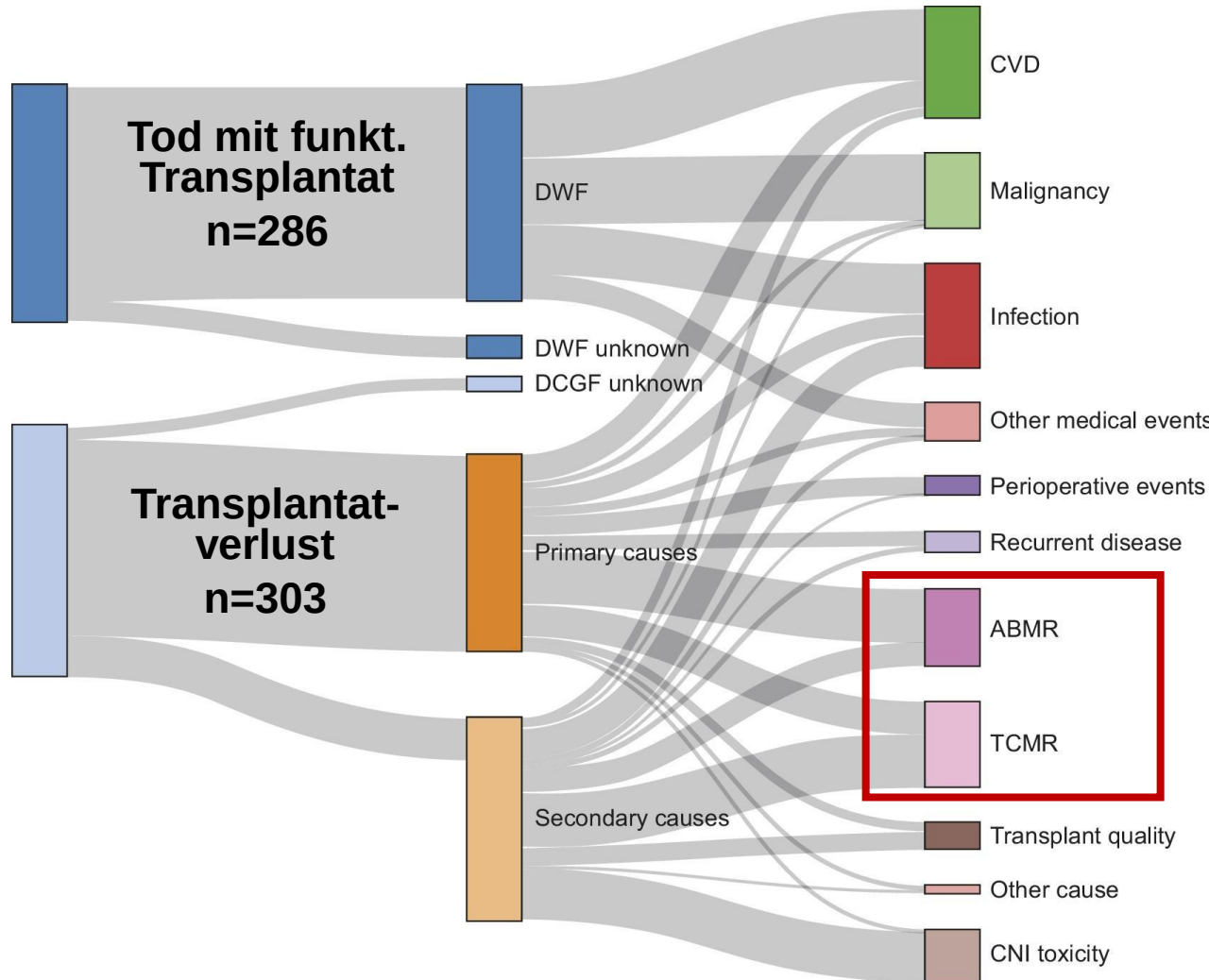
Contact :

0041 61 265 44 07

Principal Investigator : Matthais Diebold

Zusammenfassung und Diskussion II

- ✓ Transplantatabstoßung ist nur eine Ursache für den Transplantatverlust
- ✓ Besteht eine Kontraindikation gegen intensivierte Immunsuppression?
- ✓ Überwiegt der (potenzielle) Nutzen oder überwiegt das Risiko?
- ✓ Falls Entscheidung zur Therapie: Ist eine Studienteilnahme möglich?



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Medical University of Vienna

Department of Medicine III – Division of Nephrology and Dialysis

Daniela Allmer
Matthias Diebold
Konstantin Doberer
Farsad Eskandary
Susanne Haindl
Katharina Mayer
Martina Schatzl
Georg A. Böhmig

Department of Clinical Pathology

Johannes Kläger
Nicolas Kozakowski
Heinz Regele

Department of Clinical Pharmacology

Sabine Schranz
Christa Firbas
Bernd Jilma

