

Dagsymposium LWTV

Onderweg naar morgen...

Workshop Immunosuppressiva

Werking – Bijwerkingen – Interacties - State-of-the-art



Tally Norder, VS longtransplantatie UMCG | 09-06-2022

Inhoud

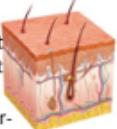
- Inleiding
- Immunologie: T- en B-lymfocyten
- Immunosuppressiva en hun aangrijppingspunten
- Quiz, ren-je-rot!!!
- Werking / Bijwerking / Interactie
- ‘Nieuwe’ middelen



NIET-SPECIFIEKE AFWEER

1^{ste} barrière

Huid
De epidermis bestaat aan de buitenkant uit dode, verhoerde cellen die een ondoordringbare laag vormen.
Ook zweet- en talgklieren in de huid zorgen voor bescherming.



2^{de} barrière

Ontsteking
Een ontstoken plaats wordt gekenmerkt door:

- roodheid
- warmte
- zwelling
- pijn



SPECIFIËKE AFWEER

3^{de} barrière

CELLULAIR

T-helperlymfocten
Na herkenning van een antigen gepresenteerd door fagocyten gaan deze signaalstoffen produceren om andere cellen te activeren.



HUMORAAL

B-lymfocten
Na activatie differentiëren ze tot plasmacellen, presenteren antigenen aan andere immuuncellen en produceren signaalstoffen.



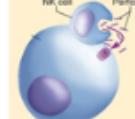
Slijmvliezen
Bevinden zich in de neus mond, maag, darmen, geslachtsorganen, Ze bevatten lysozym, bacterieremmende stoffen, zuren,



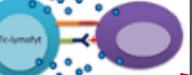
Fagocyten
Schakelen pathogenen uit door de op te 'eten'. Ze presenteren ook antigenen hiervan aan T- en B-lymfocten.



Natuurlijke killercellen
Schakelen geïnfecteerde cellen uit door productie van perforines die kanalen maken in de celmembraan.



Cytotoxische T-lymfocten
Schakelen geïnfecteerde cellen uit na herkenning van een antigen door productie van perforines en enzymen.

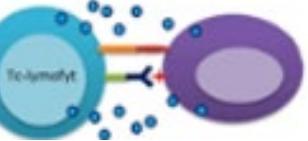


Plasmacellen
Producieren grote hoeveelheden antilichamen die tegen een specifiek pathogeen gericht zijn en zorgen dat deze wordt opgeruimd.



T-geheugenlymfocten
Ze zijn specifiek voor een bepaald antigen en kunnen als ze dit herkennen zeer snel differentiëren naar T-helperlymfocten of cytotoxische lymfocten.

B-geheugenlymfocten
Ze zijn specifiek voor een bepaald antigen en kunnen als ze dit herkennen zeer snel differentiëren naar plasmacellen om het pathogeen op te ruimen.



→ activatie

→ differentiatie

Signaalstoffen of cytokines

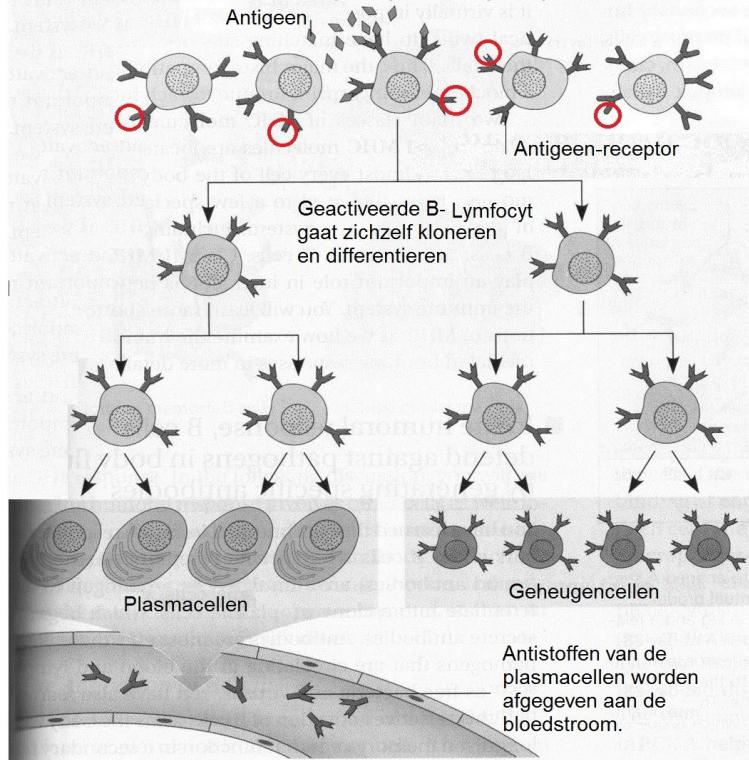
geproduceerd door geïnfecteerde cellen en de verschillende immuuncellen om met elkaar te communiceren (activatie, celdeeling verhogen, aantrekking naar de infectieplaats,)



umcg Transplantatie

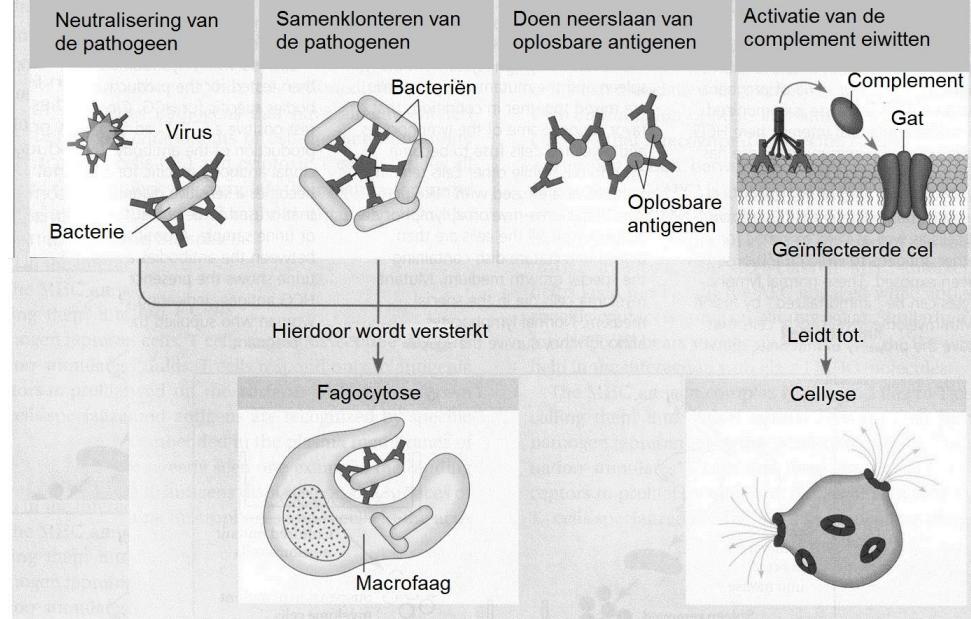
Comprehensive Transplant Center

Varietéteit aan inactieve B-lymfocten en T-lymfocten in het bloed



De pathogeen moet in contact komen met de juiste inactieve B-cel. In de bloedbaan zitten miljoenen inactieve B-cellen met allemaal een andere antigen receptor. Alleen die B-cel met de juiste antigen receptor kan worden geactiveerd door de pathogeen, of door een geactiveerde T helpercel. Een geactiveerde B cel gaat zich kloneren en uitgroeien tot twee soorten cellen. Plasmacellen en een leger geheugencellen. De geheugencellen komen pas in actie bij een tweede infectie met dezelfde pathogeen

Binding van antistoffen aan pathogeen inactiviert de pathogeen door:



De door de plasmacellen geproduceerde antistoffen zullen hechten aan de antigenen van de ziekteverwekkers. Ziekteverwekkers zullen niet direct sterren door het hechten van de antistoffen. Het markeren van pathogenen met antistoffen zorgt wel voor verhoogde fagocytose of cellyse.



Immunosuppressiva

Onderdrukt afstoting transplantaat, dus ook.....

- Bacteriën
 - Virussen
 - Schimmels
 - Abnormaal groeiende cellen
-
- Protocollair: Prograft®, Cellcept®, prednison (per orgaan wel verschillend)
 - *Op maat zo nodig aanpassen, cave rejectie, toxiciteit (!)*



Immunosuppressiva classificatie

- Calcineurin-inhibitors: Cyclosporine, Tacrolimus, Voclosporine
- Antimetabolites: Azathioprine, Mycophenolate mofetil, Mycophenolate sodium
- Corticosteroids: Methylprednisolon, Prednison
- mTOR-inhibitors*: Everolimus, Sirolimus

Prograft

Advagraf

Envarsus

BIOLOGICAL AGENTS	
DEPLETING ANTIBODIES	
<i>Polyclonal antibody</i>	horse or rabbit antithymocyt globulin
<i>Mouse monoclonal anti-CD3 Ab</i>	muromonab-CD3
<i>Humanized monoclonal anti-CD52 antibody</i>	alemtuzumab
<i>B-cell-depleting monoclonal anti-CD20 antibody</i>	rituximab
NON-DEPLETING ANTIBODIES AND FUSION PROTEINS	
<i>Humanized monoclonal anti-CD25 antibody</i>	dacizumab, basiliximab
<i>Fusion protein with natural binding properties</i>	CTLA-4-Ig
INTRAVENOUS IMMUNE GLOBULIN	

Campath
= Lemtrada

Simulect

Belatacept

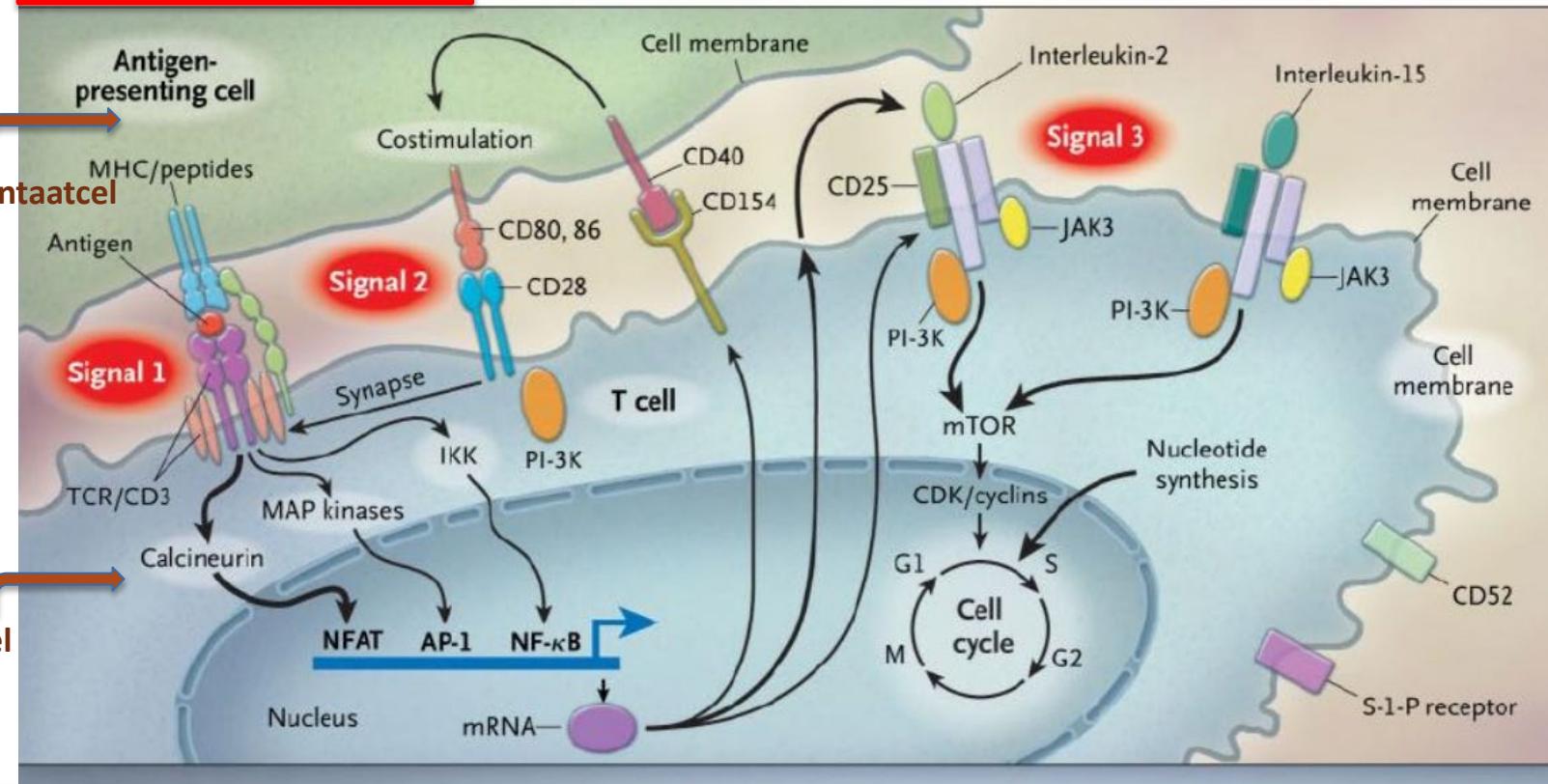
*mammalian target of rapamycin' (mTOR)mTor-inhibitor= Proliferation-inhibitor



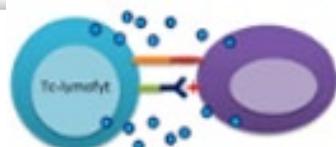
T-cell activation through three signals

Transplantaatcel

T-cel



Het 3-signaalmodel

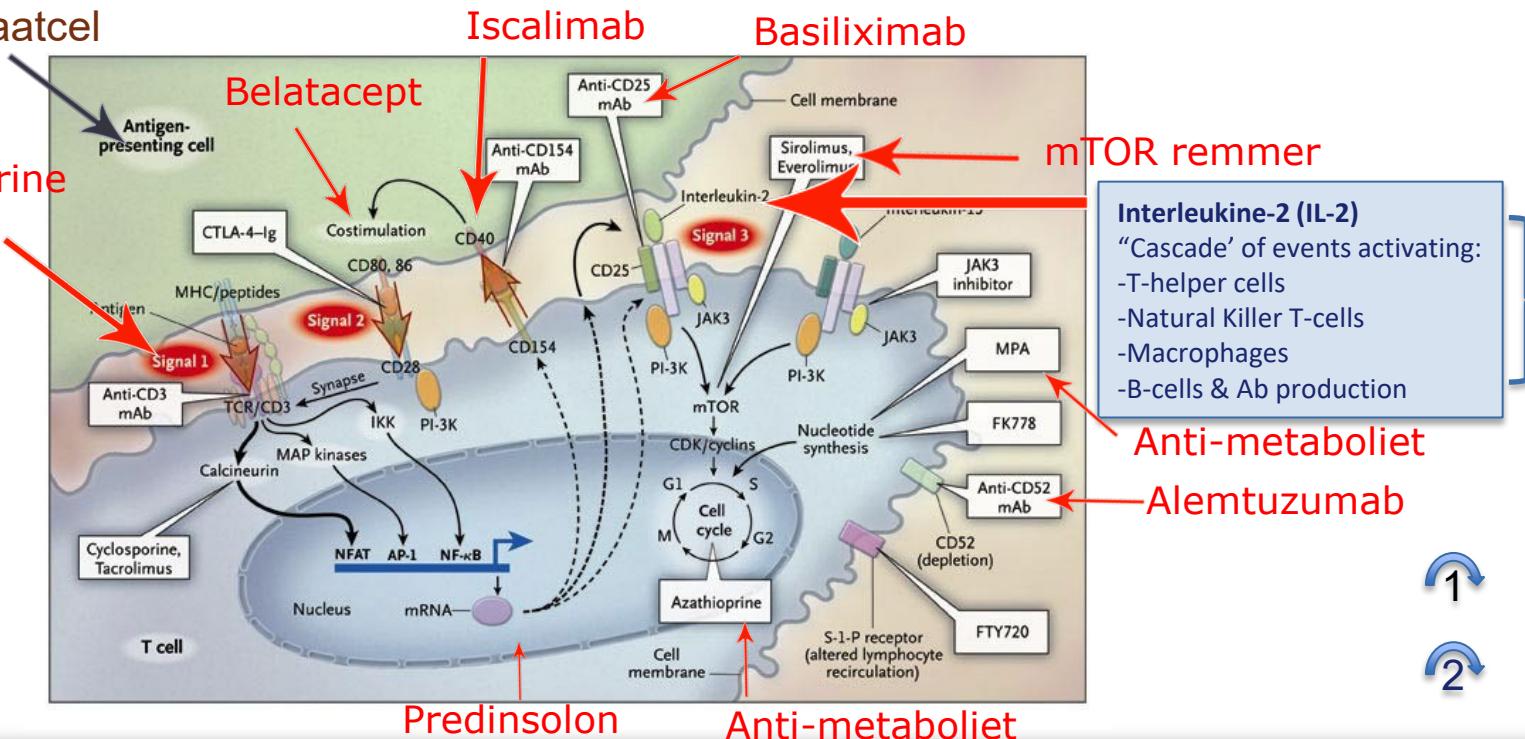


umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center



Immunosuppressiva: aangrijppingspunten

Transplantaatcel



Individual Immunosuppressive Drug and Sites of Action in the 3-signal Model



umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

Immunosuppressie: inductie-therapie

Indicaties

- Reductie rondom transplantatie (bv dag 0 en 4)
- Steroid-resistente rejectie



- ATG: depleteert T-cellen (maar ook B-cellen)
virale infecties, intracellulaire pathogenen
- Anti-CD25 (basiliximab, Simulect®): blokkeert geactiveerde T-cellen
Minder infectieuze complicaties (virale reactivaties?)
- Anti CD52 (Campath, Alemtuzumab): depletie nagenoeg alle lymfocyten gedurende 6-9 maanden infecties

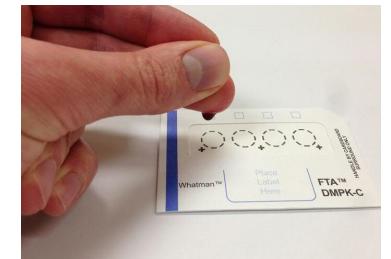


umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

Immunosuppressiva innname tijden en dalspiegels

Doseringen: 1 dd 10 uur, 2 dd 10 – 22 uur

- **Tacrolimus (Prograft®)** 2dd
Advagraf®, 1dd; Envarsus® 1dd
- **Cellcept®** (Mycofenulaat Mofetil) 2dd (UMCG geen spiegels meer)
Myfortic® (Mycofenolzuur) 2dd
- **Overig:**
 - ciclosporine (Neoral®) 2dd
 - sirolimus (Rapamune®) 1dd
 - everolimus (Certican®) 2dd
 - azathioprine (Imuran®) 1dd (geen spiegels)
- **Streefspiegels volgens schema en 'op maat'**



Dalspiegels pk of thuis (voor 12 uur prikken)

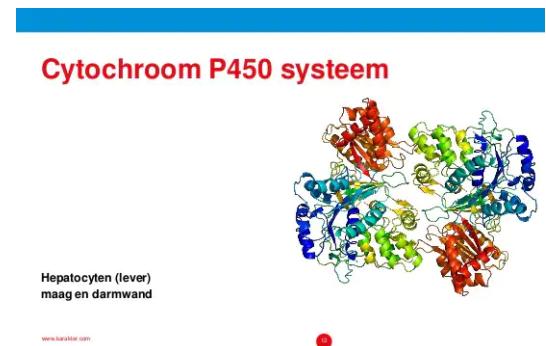


umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

CYP 3A4 (Cytochroom P450 3A4)

Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4): lid van de cytochroom P450 enzymfamilie

- Belangrijkste enzym dat lichaamsvreemde stoffen in het lichaam omzet (40-50%)
- Met name in de lever
- Zet veel geneesmiddelen om, kan zowel:
 - Geneesmiddel onwerkzaam maken, als ook:
 - Geneesmiddel activeren tot werkzame stof
- Zet calcineurine-remmer om in onwerkzame stof
- mTor-remmer deels via CYP3A4 en P-glycoproteïne (Pgp).



CYP 3A4 (Cytochroom P450 3A4)



- **CYP3A4-inhibitor/remmer**

Grapefruitsap remt CYP3A4 subsysteem in darmwandcellen

(1 glas → 1-2 dagen remming CYP3A4) → ↑ plasma concentratie tacrolimus

Medicatie (lever): oa: voriconazol, erythromycine → ↑ plasma concentratie tacrolimus

- **CYP3A4-inducer/activator:**

St Janskruid, rifampicine → ↓ plasma concentratie tacrolimus



- **Tacrolimus is zelf ook CYP3A4-remmer**

-Plasmaspiegel fenytoïne ↑

-Klaring van steroïd en anticonceptiva ↓



Tacrolimus/ciclosporine metabolisme via CYP3A4

Extra monitoring bij:

1. Combi met CYP3A4 remmers (inhibitors) of activators (inductors)
2. Ziek zijn, m.n braken/diarree



Monitoren, oa:

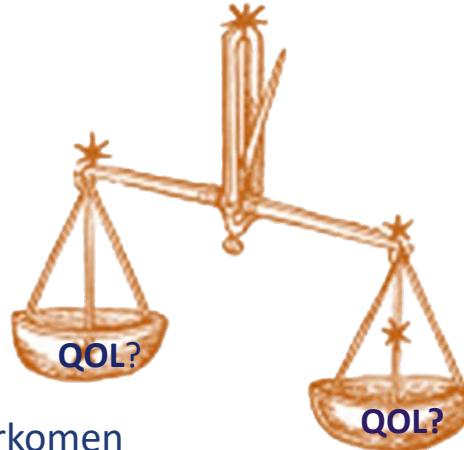
- Tacro/ciclo bloedspiegel → dalspiegels
- QT-verlenging → ECG
- Nierfunctie → Lab, 24 uurs urine
- (Andere) bijwerkingen, o.a. trillen, hoofdpijn
- Cave: diarree geeft hoge spiegels (!)

Immunosuppressiva: werking vs bijwerking

Voordeel/werking

- Voorkomen afstoting

- ✓ Overleven
- ✓ (na nierTx) dialyse voorkomen
- ✓ Re-transplantatie voorkomen



Nadeel/bijwerking, o.a.

- Infecties
- O.a: trillende handen, hoofdpijn, oedemen
- Maligniteiten: huid, haarden, oa PTLD
- Cardiovasculaire complicaties, oa:
Hypertensie, obesitas, hyperlipidemie,
PTDM
- Nierfunctiestoornis
- Osteoporose
- Maag-darmklachten
- Stemmingsswisselingen
- Oogproblemen (oa cataract)
- Seksuele problemen

QOL - Quality of life

PTDM - Post Transplantation Diabetes Mellitus

PTLD - post-transplant lymphoproliferative disease

Bijwerkingen in percentages IS gebruik*

- Hypertensie \pm 59%
- Diabetes \pm 40% (deels CF gerelateerd)
- Hypercholesterolemie \pm 34%
- Antistolling \pm 21%
- Maligniteit 2-3 x groter dan zonder IS gebruik

* Percentages wisselend per studies en organen
IS - Immunosuppressiva

Opportunistische infecties

- HZV, VZV (blaasjes, korstjes, pijn)
- CMV (o.a koorts, griep, pneumonie, diarree)
- EBV (sub-febriele temp, keelpijn, moe, ↑ klieren)
- HPV (genitale) wratten)
- Aspergillus, candida (afhankelijk van locatie)
- Pneumocystis jiroveci (carinii) (pneumonie)
- Mycobacterium tuberculosis (o.a. pneumonie)
- Toxoplasma gondii (koorts, algemene malaise, ooginfectie, lever- en miltvergroting en huiduitslag)
- Cryptococcus (met name meningitis)



Quiz, ren je rot!!!

1. Casus pt wondgenezing lukt niet. Welke IS staat hier bekend om?
a.Calcineurineremmer b.Antimetaboliet c.mTor-remmer d.Prednison
2. Diarree, wat verwacht je van de tacrolimusspiegel?
a.Daalt b.Stijgt
3. Mannelijke pt wil kinderen krijgen, welk IS mag hij niet?
a.Tacrolimus b.Ciclosporine c.Cellcept d.Azathioprine
4. Hoe lang moet man staken voor conceptie?
a.>1 maand b.>3 maand c.>6 maand
5. Welke middel wordt gestaakt bij COVID-19 en waarom?
a.Tacrolimus b.Cellcept c.Prednison
6. Tegen welk viraal infect moet pt antistoffen hebben voor hij mag starten met belatacept®?
a.CMV b.EBV c.HPV



> 6 weken



umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

Hypertensie



Oorzaken

- ✓ Calcineurine-remmer (= tacrolimus en ciclosporine)
- ✓ Corticosteroïden

Gevolgen

- ✓ Cardiale arritmieën / hartinfarct
- ✓ Nierfalen
- ✓ Atherosclerose
- ✓ Cerebrovasculair accident



Hypertensie

Behandeling

- **Medicamenteus**
 - ✓ Antihypertensiva
- **Niet-medicamenteus**
 - ✓ Gezonde voeding (natrium < 2.4g/dag = 6 zout/dag)
 - ✓ Fysieke activiteit
 - ✓ Limiteren van alcohol
 - ✓ Rookverbod



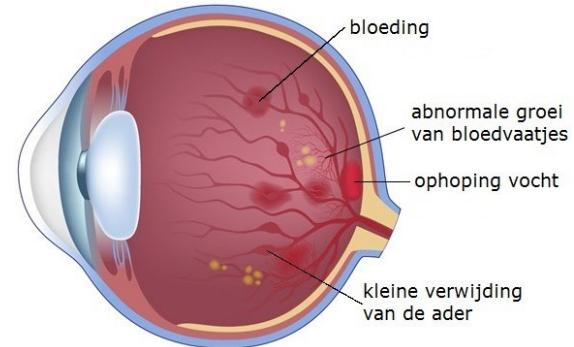
Diabetes Mellitus

Oorzaken

- ✓ Calcineurine-remmers
- ✓ Corticosteroïden

Gevolgen

- ✓ Retinopathie
- ✓ Atherosclerose
- ✓ Chornische nierinfusfficientie
- ✓ Dermatologisch: ↓ wondgenezing, dunnere huid, schimmelinfecties
- ✓ Cognitieve stoornissen
- ✓ Neuropathie
- ✓ Infecties moeilijker te genezen



Diabetes Mellitus

Behandeling

Medicamenteus

- ✓ Aanpassen immunosuppressiva en corticosteroïden
- ✓ Insuline
- ✓ Orale medicatie (metformine, gliclazide, etc.)

Niet medicamenteus

- ✓ Aangepast dieet
- ✓ Beweging
- ✓ Gewichtsverlies
- ✓ Roken staken



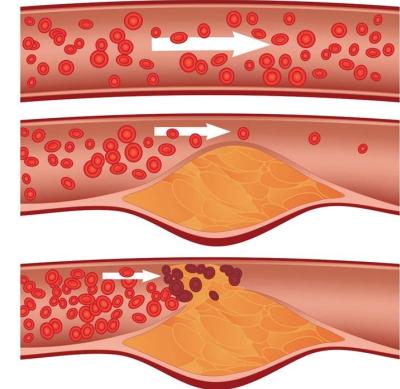
Hyperlipidemie

Oorzaken

- ✓ Calcineurine-remmers
- ✓ mTor-remmers
- ✓ Corticosteroïden

Gevolgen

- ✓ Atherosclerose
- ✓ Trombose / embolie
- ✓ Cerebrovasculair accident
- ✓ Cardiaal arrest



umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

Hyperlipidemie

Behandeling

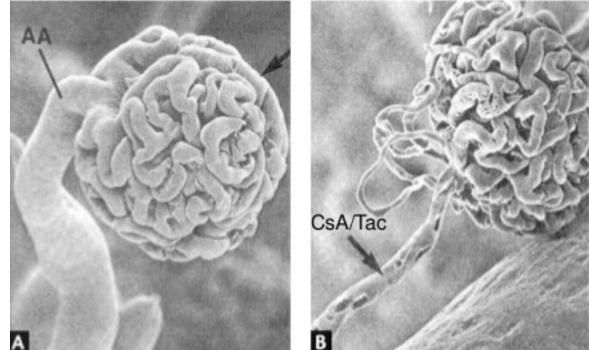
- **Medicamenteus (hypo-lipemiërende middelen)**
 - ✓ Nevenwerking: spierkrampen, myopathie, gestoorde levertesten
- **Niet-medicamenteus**
 - ✓ Cholesterol- en vetarme voeding
 - ✓ Plantaardige vetten ipv dierlijke vetten
 - ✓ Fysieke activiteit
 - ✓ Rookverbod
 - ✓ Limiteren van alcohol
 - ✓ Gecontroleerde hypertensie en diabetes



Renaal - Nierinsufficiëntie

Oorzaken

- ✓ Nefrotoxiciteit van calcineurine-remmers



Gevolg

- ✓ Afname glomerulaire filtratiesnelheid (GFR/klaring)
- ✓ Eiwituitscheiding in de urine

Behandeling

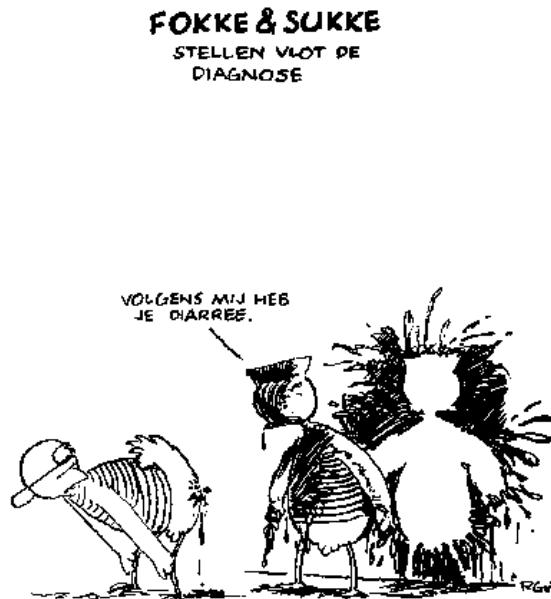
- ✓ Aanpassing CNI
- ✓ Goed drinken
- ✓ Hypertensie ↓
- ✓ EPO substitutie
- ✓ Dialyse

Preventie van chronische nierinsufficiëntie



Dialyse/nierTx (5 /5) van de 712 UMCG LongTx patiënten april 2019

Maag/darm problemen



Oorzaken

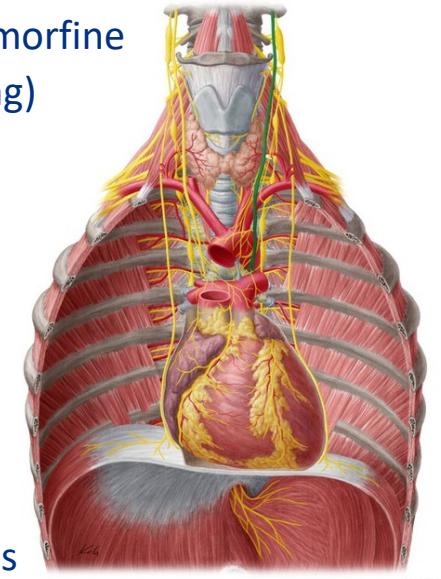
- ✓ Medicamenteus: m.n. Cellcept®, morfine
- ✓ Hart/longTx (n. vagus beschadiging)

Gevolgen

- ✓ Diarree / obstipatie
- ✓ Misselijkheid/braken
- ✓ Vertraagde maagontrlediging
- ✓ Aspiratie/GERD
- ✓ Oesophagitis/Gastritis

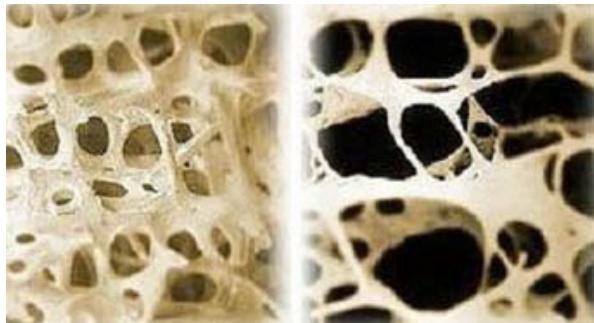
Behandeling

- ✓ Gewenning / niet medicamenteus
- ✓ Cellcept -> Azathioprine, mTor-remmer



umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

Botontkalking



Oorzaken

- ✓ Prednisolon
- ✓ Leeftijd
- ✓ Immobiliteit

Behandeling

- ✓ Voeding
- ✓ Preventie
- ✓ Lichaamsbeweging
- ✓ Houdingscorrectie



umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

Neurologische aandoeningen



Oorzaken

Calcineurine-remmer, mn tacrolimus

Gevolgen

- ✓ Neuropathie
- ✓ Hoofdpijn/ migraine
- ✓ ↓ Concentratie
- ✓ Vergeetachtigheid
- ✓ Woordvindstoornissen
- ✓ ↓ Fijne en grove motoriek
- ✓ ↓ Spierkracht

Behandeling:

- ✓ IS switch

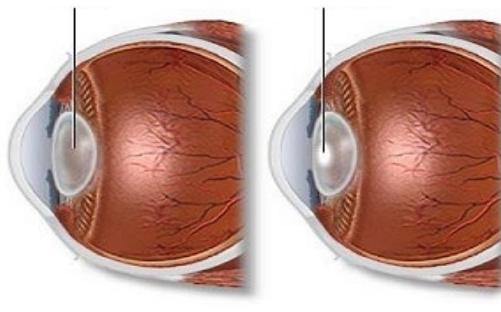


umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

Visusklachten



A cataract is an opacity of the normally clear lens which may develop as a result of aging, metabolic disorders, trauma or heredity



Oorzaken

- ✓ Corticosteroïden
- ✓ CMV-infectie

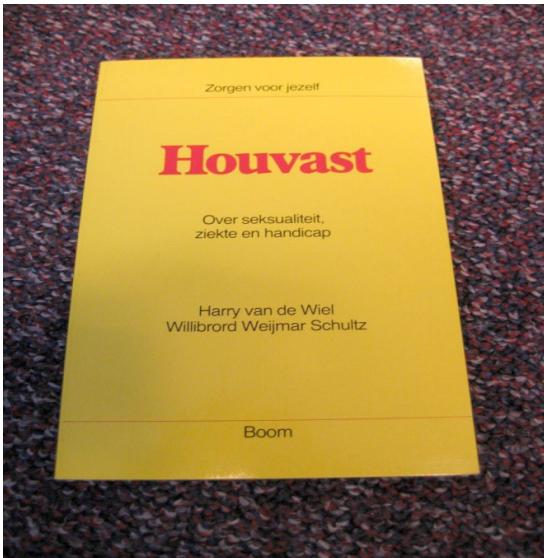
Gevolgen

- ✓ Cataract (troebele lens)
- ✓ Verhoogde oogboldruk (\uparrow vucht) → Glaucoom (zenuwbeschadiging)
- ✓ Exophthalmus (uitpuilen)
- ✓ Ooginfecties (o.a. cmv)



umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

Seksuele problemen



Oorzaken

Medicamenteus, oa

- ✓ Prednisolon, B-blokker

Niet medicamenteus

- ✓ Post longTx (zenuwbeschadiging)

Gevolgen

- ✓ Libido verlies
- ✓ Impotentie
- ✓ Droge slijmvliezen
- ✓ Pre-Tx lang geen seks gehad
- ✓ Pijnlijke borsten (longTx)



umcg Transplantatie

Comprehensive Transplant Center

Maligniteiten na orgaantransplantatie

Verhoogd risico door:

Immunosuppressiva

- Soort (mn azathioprine, iets minder Cellcept®)
- Duur
- Dosering



carcinogene
eigenschappen



anti oncogene
eigenschappen

sirolimus
Rapamune®
Tablets and Oral Solution

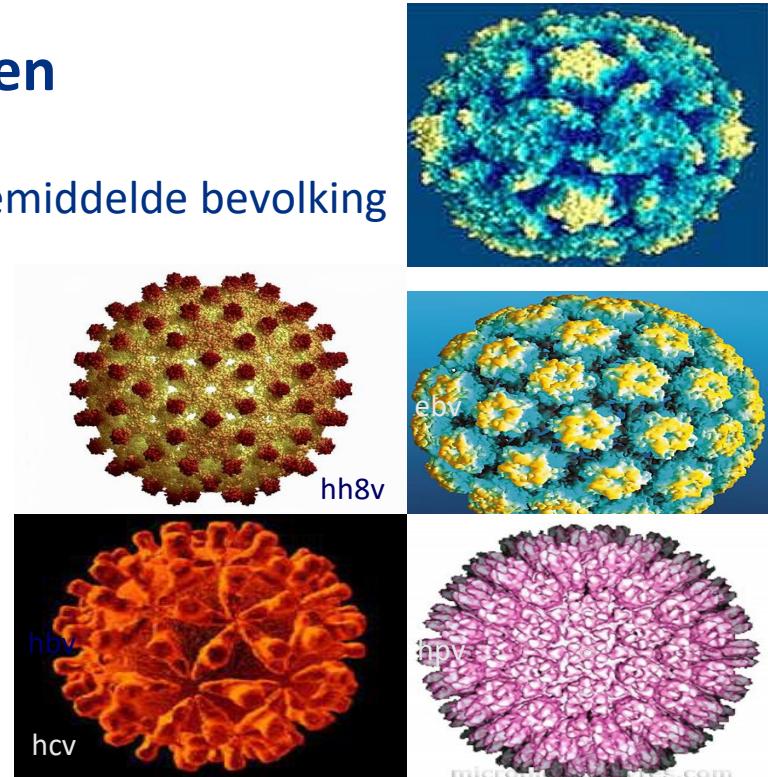


umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

Maligniteiten gerelateerd aan virussen

Komen in een veelvoud voor vergeleken met de gemiddelde bevolking

- EBV (Ebstein-Barr Virus)
- HPV (Humaan papillomavirus)
- HBV (Hep B) en HCV (Hep C)
- Humaan Herpes 8 virus (Kaposi)



Maligniteiten na orgaantransplantatie

Verhoogd risico door:

- -Maligniteit bij donor (transmissie)
- -Maligniteit pre-Tx bij ontvanger (recidief)
- -Immunosuppressiva (m.n. calcineurine-remmers en azathioprine)

Totaal 198 vd 712 longTx patiënten maligniteit, o.a.:

27 basaalcelca	55 plaveiselcelca	28 PTLD
7 melanomen	7 blaasca	7 mamma
7 colonca	22 longca	



umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

Risicovoorspellers van huidkanker

- Aantal rejectie behandelingen in 1e jaar
- Azathioprine > Cellcept®
- ↑ Blootstelling aan zonlicht (ook pre-Tx)
- Zonverbranding < 20 jarige leeftijd
- 20-30 jaar eerder dan niet Tx
- Roken
- Waarschijnlijk HPV



Preventie en adviezen huidkanker

- Voorzichtig met zonlicht (geen zonnebank)
- Hoge beschermingsfactor (>20)
- Beschermdende kleding
- Niet roken
- Vroegtijdige opsporing en snelle behandeling
- Zelfcontrole van de huid
- Laagdrempelig verwijzen naar dermatoloog
- Wratten vroegtijdig behandelen



State-of-the-art / 'Nieuwe' middelen

- Belatacept 
- Envarsus 
- Optimize studie UMCG; Envarsus vs everolimus and Frailty
- CFZ533 (Iscalimab) 
- Car T-cel therapie als immunosuppressvia
- Andere middelen? Wie heeft ervaring? 



Belatacept (Nulojix®) 2011

- Anti-reumamiddel alternatief TNF-alfablokker
- Selectieve co-stimulatieblokker
- Blokkade D86-CD28 
- Combi met MMF en corticosteroïden bij nieren



Belatacept (Nulojix®) i.v.m. Calcineurineremmer

Voordeel	Nadeel	PTLD
↓ Bijwerkingen, o.a.: hypertensie, hyperlipidemie, DM, cardiovasculaire morbiditeit en -mortaliteit	↑ Incidentie in lymfo-pro-liferatieve ziekten bij EBV-seronegatieve patiënten	
Geen (dal)spiegels	Intraveneus en ZH bezoek	
↑ Therapietrouw	↑ Kosten	
↓ Interacties, bv azolen, ca-antagonisten	↓ Relatief weinig ervaring	
lange halfwaardetijd van belatacept (8-10 dagen).	lange halfwaardetijd van belatacept (8-10 dagen).	



Belatacept (Nulojix®)

- Contra-indicatie: EBV seronegatief of onbekend.
- Geen interactie: cytochroom P450-enzymen (CYP) en UDP-glucuronosyltransferasen (UGT).
- Intraveneus toedienen
- Zwangerschap: >8 weken staken



Conversion from Calcineurin Inhibitor to Belatacept-Based Maintenance Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients: a Randomized Phase 3b Trial

JASN®

JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

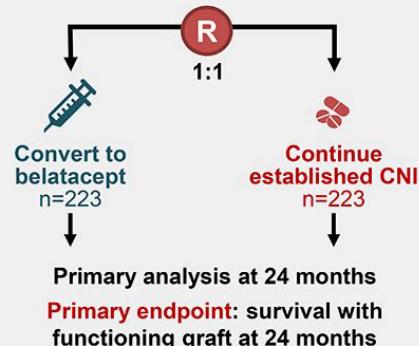
METHODS

Prospective randomized open-label phase 3b trial



446 kidney transplant recipients

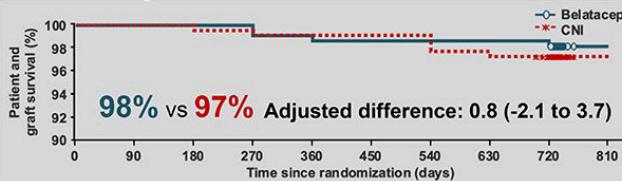
- 6–60 months post-transplant
- On CNI-based immunosuppression



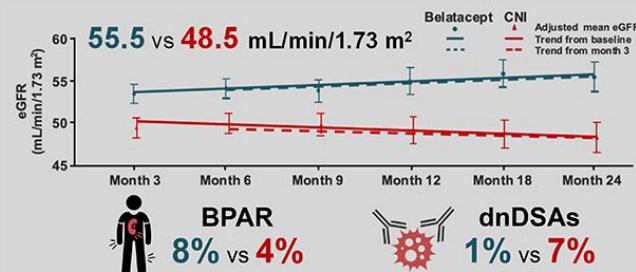
OUTCOMES

BELATACEPT CONVERSION vs CNI CONTINUATION

Patient and graft survival



Renal function



Serious AEs

48% vs 43%

Serious infections

17% vs 20%

AE-related discontinuations

5% vs 4%

BPAR: biopsie- bewezen acute afstorting

dndSA: de novo donor-specific antilichamen

Conclusion: Switching stable kidney transplant recipients from CNI-based to belatacept-based immunosuppression was associated with a similar rate of death or graft loss, improved kidney function, and a numerically higher BPAB rate, but a lower incidence of dndSA.

doi: 10.1681/ASN.2021050628

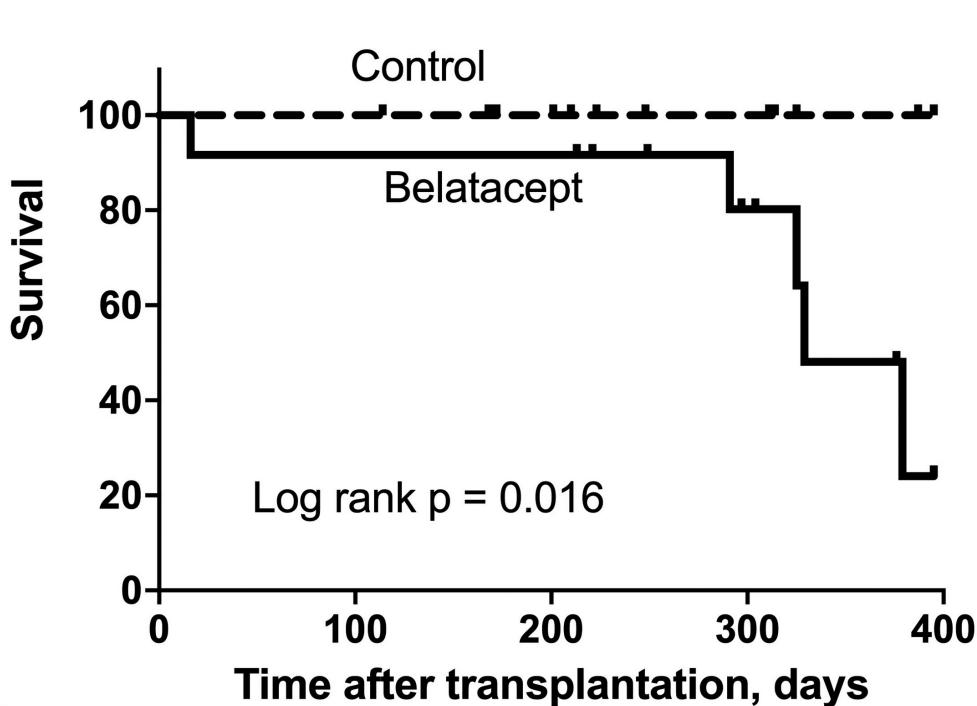
Klemens Budde et al. JASN 2021;32:3252-3264, ©2021 by American Society of Nephrology

umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center

A Pilot Randomized Controlled Trial of De Novo Belatacept-based Imunosuppression following anti-tymocyt globulin induction in Lung Transplantation

- Opzet: 40 patiënten, 2 armen:
 - a. Standaard (n=14): Prograft, Cellcept, prednisolon (dag 0-365)
 - b. Studie (n=13):
 - Belatacept, Prograft, Cellcept, prednisolon (dag 0-89)
 - Belatacept, Cellcept, prednisolon (dag 90-365)
- Primaire eindpunt:
Donor specifieke HLA antibodies, re-Tx en overlijden
- Secundaire eindpunt, o.a.: acute rejectie, lymphocytische bronchiolitis, infecties, maligniteit, chron.niersch stadium 3, hypertensie, DM, hypercholesterolemie CLAD

Survival lungTx Belatacept group vs lungTx control group



Randomisatie en studie stop na 3 †
Later nog 2 †
Allen in de Belatacept groep

A Pilot Randomized Controlled Trial of De Novo Belatacept-based Immunosuppression following anti-tymocyt globulin induction in Lung Transplantation

American J Transplantation, First published: 14 March 2022, DOI: (10.1111/ajt.17028)

Transplant Recipient Experience With Belatacept Therapy

- Corssectioneel 137 patiënten (8 nov 2018 – 18-janurai 2019)
- Enquête oa PROMIS Glboal 10 (QOL score), infusiegerelateerde tijd, flebotomie, insulinebehoefte, gemak en tevredenheid.
- Over het algemeen tevreden, ondanks nadelen reizen, infuusprikken, etc.

*Eerdere studie Dobbels et al, Belatacept vs calcineurineremmer
↓daling QOL geassocieerd met ↓ nierfunctie*



Envarsus

- Voordeel: - 1 dd inname
 - minder hoge piekconcentratie
 - zelfde AUC (oppervlak onder de curve),
 - zelfde gemiddelde concentratie
- *Prograft naar Envarsus verhouding van 1:0,7 (mg:mg)*
- Dalspiegels vóór de overschakeling en < 2 wkn.

- UMCG studie: UMCG longtransplantatie Prograft vs Envarus (loopt)
- UMCG studie: Optimize studie Prograft vs Envarsus and Frailty (Presentatie Marja van Dijk)



CFZ533 (Iscalimab) studie

Novartis American Transplant Congress (ATC) juni 2019

- Anti-inflammatories; Antirheumatics
- Human Monoclonal antibodies
- Mechanism of Action: CD40 antigen inhibitors 
- Iscalimab (n=5) vs prograft (n=7), 1 year after kidney transplantation
 - ✓ Lower chronic allograft damage index (CADI)
 - ✓ 60% Iscalimab vs 0% prograft normal renal histology 1 jaar na NierTx
 - ✓ Limitede patient number -> ongoing Phase IIb trial (Cirrus I, NCT03663335).



CIRRUS-1 Study: Anti-CD40 monoclonal CFZ533 (Iscalimab)



Mulitcenter, kidneytransplantation, randomized controlestudie

Echter: 3-8-2021 CIRRUS-1 study disonctinued:

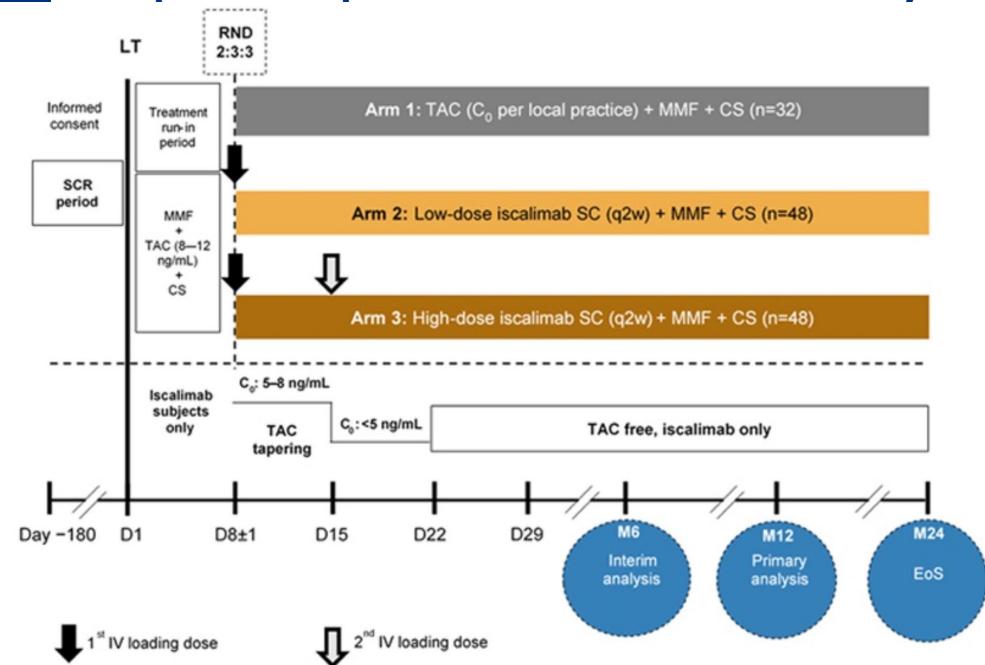
- ✓ Less efficacious compared to tacrolimus in Kidneytransplantation
- ✓ *Study in liver Tx, and other such as Sjögren's syndrome continues*

Studie UMCG nefrologie:

- ✓ CNI-MMF-pred vs CFZ-MMF-pred
- ✓ Subcutaan (1^e twee giften iv, daarna elke 2 weken sc)
- ✓ 4 patiënten 1 infectie (BK of CMV), 2 goed, 1 niet (reden?)

Voor meer info Marja v Dijk researchcoördinator nefrologie UMCG

Phase 2 study design evaluating efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-CD40 monoclonal antibody CFZ533 (IsCALIMab) in de novo liver transplant recipients: the CONTRAIL 1 study



C_0 , trough level; CS, corticosteroids; D, day; EoS, end of study; IV, intravenous; LT, liver transplantation; M, month; MMF, mycophenolate mofetil; n, number of patients; q2w, every 2 weeks; RND, randomization; TAC, tacrolimus; SC, subcutaneous; SCR, screening



Take home message

- Immunosuppressiva ingedeeld in groepen (classificatie)
- Let op interacties
- Werking zorgt ook voor deel vd bijwerkingen
- Medicatietraining
- Eerst prikken, dan slikken!!!
- Belang leefstijl, inclusief therapietrouw
- Meer info? t.w.norder@umcg.nl



Dank voor uw aandacht



umcg Transplantatie
Comprehensive Transplant Center