



Protocol: Imlifidase desensibilisatie voor overleden donor HLA-incompatibele niertransplantatie

Versie november 2022

Auteur:

Dr. A.E. de Weerd, Erasmus MC

Dit document is een levend document dat aangepast wordt als er nieuwe informatie beschikbaar komt over het desensibilisatie medicijn Imlifidase. Het bevat werkinstructies opgesteld door de verschillende transplantatiecentra in Nederland.

Colofon

IMLIFIDASE DESENSIBILISATIE VOOR OVERLEDEN DONOR HLA-INCOMPATIBELE
NIERTRANSPLANTATIE

© 2022

Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV) Email: secretariaat@transplantatievereniging.nl



Inhoudsopgave

1. Afkortingen	p 3
2. Indicatie	p 4
3. Achtergrond	p 4
4. Imlifidase	p 5
5. Identificatie kandidaten voor desensibilisatie met Imlifidase	p 5
5.1 Identificatie criteria	p 6
5.2 Bespreken HLA bespreking eigen transplantatiecentrum	p 6
5.3 Bespreking Commissie Imlifidase	p 6
5.4 Bespreking met de patiënt over deelname (en akkoord) Imlifidase desensibilisatie	p 6
6. Wachlijst beleid	p 6
7. Allocatie	p 7
8. Desensibilisatie	p 7
9. Postoperatieve immuunsuppressie	p 8
10. Overige medicatie	p 8
11. DSA monitoring	p 9
12. Rejectie behandeling	p 9
13. Follow-up	p 10
14. Biopsie	p 10
15. Registratie	p 10
16. Referenties	p 11
17. Appendices	p 11

1. Afkortingen

AM	Acceptable Mismatch programma
AHG	anti-human globulin
AMR	antistof-gemedieerde afstoting
AUC	area under the curve
CDC	complement-dependent cytotoxicity
CMV	cytomegalo virus
ET	Eurotransplant
ETKAC	Eurotransplant Kidney Allocation Committee
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
FACS	flow cytometry
HLA	humaan leucocytenantigeen
IgG	Immunoglobuline G
MFI	mean fluorescent intensity
NOTR	Nederlandse Orgaantransplantatie Registratie
PJP	Pneumocystis jirovecii pneumoniae
vPRA	virtual panel-reactive antibodies

2. Indicatie

Imlifidase (Idefix[®]) is geregistreerd voor desensibilisatie van hoog-geïmmuniseerde volwassen niertransplantatie kandidaten, met weinig uitzicht op een compatibel nieraanbod, bij wie de kruisproef met een beschikbare overleden donor positief is. Dit protocol beschrijft wie er voor desensibilisatie met Imlifidase in aanmerking komen en beschrijft de zorg voor en na HLA-incompatibele niertransplantatie met Imlifidase.

3. Achtergrond

Niertransplantatie is de eerste keus behandeling voor patiënten met eindstadium nierfalen. Niertransplantatie patiënten moeten afweerremmende medicatie gebruiken om afstoting van de donornier te voorkomen. Deze afstotings- of ontstekingsreactie wordt uitgelokt door lichaamsvreemde eiwitten op de donornier. Sommige mensen hebben reeds voor een transplantatie antistoffen gevormd die deze lichaamsvreemde eiwitten herkennen. Als deze eiwitten gericht zijn tegen de donornier dan kan kort na transplantatie een (hyper)acute afstoting ontstaan, wat tot verlies van het transplantaat kan leiden. Humane leucocytenantigenen (HLA) zijn eiwitten op (onder andere) witte bloedcellen en zijn de meest relevante eiwitten betrokken bij afstoting. Van deze HLA moleculen bestaan zeer veel varianten die verschillend zijn tussen individuen, en bij transplantatie tot een immunoreactie kunnen leiden. Daarom vindt er bij elke niertransplantatie een kruisproef plaats, waarbij serum van de ontvanger getest wordt met cellen van de donor. Een positieve complement-dependent cytotoxicity (CDC) kruisproef, waarbij antistoffen van de patiënt in de test de cellen van de donor aanvallen, is een absolute barrière voor niertransplantatie. Om dergelijke positieve kruisproeven te voorkomen, worden bij elke wachtlijst kandidaat elke 3 maanden immunologische testen uitgevoerd om te bepalen tegen welke HLA typen antistoffen bestaan. Met informatie uit deze testen worden onacceptabele HLA antigenen voor deze kandidaat gedefinieerd, welke gebruikt worden om een aanbod van een nier met deze HLA antigenen te voorkomen (virtuele kruisproef). Daarnaast kunnen de onacceptabele antigenen gebruikt worden om de graad van immunisatie te bepalen. De zogenaamde virtual Panel Reactive Antibodies (vPRA) waarde geeft aan van welk percentage van de donorpopulatie de kandidaat geen donornier kan ontvangen. Bij een vPRA van 0% zijn geen HLA-antistoffen aangetoond, terwijl een kandidaat met een vPRA van 100% tegen 100% van de donorpopulatie HLA-antistoffen heeft. Patiënten met een hoge vPRA hebben weinig kans op een compatibel nieraanbod.

Er bestaan verschillende programma's voor wachtlijst kandidaten die moeilijk een compatibele donor kunnen vinden. Als mensen een levende, HLA-incompatibele donor hebben kunnen zij als koppel deelnemen aan het nationale cross-over programma. Een andere mogelijkheid is deelname aan het nationale desensibilisatie programma voor HLA-incompatibele niertransplantatie, waarbij een desensibilisatie behandeling van één à twee weken toegepast wordt om antistoffen te verwijderen alvorens te transplanteren. Deze behandeling kan alleen electief plaatsvinden met een levende donor. In het Eurotransplant Acceptable Mismatch (AM) programma nemen patiënten deel zonder levende donor. In dit programma worden actief acceptabele antigenen gedefinieerd die toegevoegd worden aan het HLA type van de patiënt. Deze totale lijst van patiënt HLA en acceptabele antigenen wordt gebruikt voor allocatie. Met name het AM programma is succesvol voor hoog-geïmmuniseerde ontvangers, omdat er in de gehele Eurotransplant regio bij elk donoraanbod eerst beoordeeld wordt of de betreffende donornier compatibel is met een kandidaat

op de AM wachtlijst. Om voor deze allocatievoorrang van AM in aanmerking te komen, moeten nierpatiënten reeds 2 jaar gedialyseerd hebben, moet de vPRA $\geq 85\%$ bedragen, moet er tenminste één onacceptabel antigeen reactief zijn in de CDC test, en moeten de onacceptabele antigenen verklaard kunnen worden door eerdere orgaantransplantaties of door zwangerschappen.

Circa de helft van de deelnemers aan het AM programma wordt binnen 2 jaar getransplanteerd. De kans om na 2 jaar deelname aan het AM programma getransplanteerd te worden neemt exponentieel af. Ook is er een groep patiënten die even hoog geïmmuniseerd is als AM deelnemers maar niet aan dit prioriteringsprogramma kunnen deelnemen. Deze kandidaten met vPRA $\geq 85\%$ hebben dikwijls antistoffen die niet verklaard kunnen worden uit een eerdere orgaantransplantatie of door zwangerschap en hebben weinig uitzicht op een compatibel nieraanbod. Het cross-over programma biedt doorgaans een te kleine donorpool om hoog-geïmmuniseerde ontvangers met een vPRA $\geq 85\%$ voldoende kans te bieden op een compatibel nieraanbod. Ondanks de huidige programma's blijft er daarom een groep hoog-geïmmuniseerde ontvangers met zo'n breed scala aan HLA-antistoffen dat zij weinig uitzicht hebben op een compatibel nieraanbod.

4. Imlifidase

Imlifidase is een cysteine protease, afgeleid van een enzym van *Streptococcus pyogenes*, die immunoglobuline G (IgG) afbreekt. Imlifidase klieft alle subtypes IgG ter plaatse van het scharnierpunt (de hinge region), waarbij in 2 stappen het variabele deel (F_{ab}' fragmenten) gekliefd wordt van het constante domein (Fc gedeelte)^{1,2}. Ook het extravasculaire IgG, alsmede membraangebonden IgG aan de B-cel receptor, wordt gekliefd. De belangrijkste effectorfuncties van IgG, zoals complementactivatie en antistof-afhankelijke cellulaire toxiciteit gaan dan verloren. Bij toediening voorafgaand aan niertransplantatie zijn gedurende circa 1 week geen IgG antistoffen, en daarmee ook geen HLA-antistoffen aantoonbaar³. Imlifidase is getest als desensibilisatie behandeling in 46 hoog-geïmmuniseerde patiënten³⁻⁵. De mate van immunisatie verschilde in deze studies, waarbij 36 van de 46 flow cytometrie (FACS) kruisproeven, en 10 van de 21 ingezette complement-dependent cytotoxicity (CDC) kruisproeven positief was. 24 kandidaten hadden een donor-specifieke antistof die in de Luminex een mean fluorescent intensity (MFI) had van groter dan 6000. 33% van de met Imlifidase behandelde patiënten ontwikkelden een antistof-gemedieerde afstoting (AMR). Na 6 maanden functioneerde nog 93% van de transplantaten.

Imlifidase heeft een conditional marketing authorisation toegekend gekregen als 'orphan drug' van de European Medicines Agency op 25 augustus 2020^{6,7}.

5. Identificatie kandidaten voor desensibilisatie met Imlifidase

Imlifidase is geregistreerd voor desensibilisatie van hoog-geïmmuniseerde overleden donor niertransplantatie kandidaten, die een geringe kans hebben op een compatibel nieraanbod met de huidige programma's. Patiënten dienen een positieve kruisproef te hebben met hun donor, waarbij Luminex SAB of FACS-kruisproeven ook als positieve kruisproef beschouwd worden.

Het identificeren van kandidaten met een geringe kans op een compatibel nieraanbod gebeurt als volgt:

5.1 Identificatie criteria

- virtual panel-reactive antibodies (vPRA) $\geq 85\%$, èn
- transplantabele urgentie, èn
- ≥ 2 jaar deelname aan het AM programma, of ≥ 3 jaar deelname Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS)
NB. Indien imlifidase desensibilisatie in een tweede allocatielaag van het AM programma wordt toegestaan, zal dit lang wachtenden van ≥ 3 jaar binnen het AM betreffen (zie pagina 5 Wachtlijst beleid).
- geen TTP
- geen IgM alloreactiviteit

5.2 Bespreken HLA bespreking eigen transplantatiecentrum

met aandacht voor:

- levende donoren beschikbaar?
- vPRA gebaseerd op aantoonbare HLA-antistoffen?
- AM deelname geëffectueerd? onder andere het aantonen van door zwangerschap veroorzaakte HLA-antistoffen door typering partner en/of kinderen?

5.3 Bespreking Commissie Imlifidase

(met tenminste 3 nefrologen van verschillende centra en tenminste 1 immunoloog uit Commissie Imlifidase)

- inschatting kansen ETKAS en AM
- inschatting kansen na wegstrepen onacceptabele antigenen bij de beschikbaarheid van Imlifidase

5.4 Bespreking met de patiënt over deelname (en akkoord) Imlifidase desensibilisatie

- door behandelend nefroloog in transplantatiecentrum

6. Wachtlijst beleid

Met de beschikbaarheid van Imlifidase kunnen onacceptabele antigenen 'weggestreept worden' (niet meer als unacceptable op de lijst laten staan), die zonder Imlifidase als een immunologische barrière beschouwd worden. Hierbij moet de kans op een spoedig nieraanbod afgewogen worden tegen de kans op rebound van de donor-specifieke antistoffen (DSA).

Hierbij kan gedacht worden aan een hiërarchie in het wegstrepen op basis van de hoogte van de MFI in de Luminex, alsmede in de frequentie van de weg te strepen antigenen in de donorpopulatie. De 'Donor frequency ABO-identical calculator' van Eurotransplant is hier behulpzaam bij.

Er is momenteel een discussie gaande binnen de ETKAC of een Imlifidase kandidaat bij wie onacceptabele antigenen weggestreept worden, kan deelnemen in een tweede allocatielaag van het AM programma, waarbij de weggestreepte antigenen dan als 'Imlifidase acceptabele antigenen'

opgegeven zouden moeten worden. Deze tweede allocatielaag zal van toepassing zijn op lang-wachtende AM kandidaten, waarbij ≥ 3 jaar als lang wachtend beschouwd zal gaan worden.

Bij niet-AM Imlifidase patiënten is de allocatie via ETKAS.

7. Allocatie

Bij allocatie van een donornier aan een Imlifidase kandidaat beoordeelt de dienstdoende immunoloog samen met de dienstdoende nefroloog of de donor HLA-typering antigenen bevat die zijn weggestreept voor het Imlifidase programma. Als de donor HLA-typering géén weggestreepte antigenen bevat, dan vervalt dit protocol en wordt de patiënt behandeld volgens de standaardzorg in het betreffende transplantatiecentrum. Als de donor HLA-typering één of meer weggestreepte antigenen bevat, dan gaat het Imlifidase protocol in werking.

8. Desensibilisatie

Contra-indicatie op moment van desensibilisatie:

- hoge dosis IVIG in de afgelopen 28 dagen
- actieve infectie.

Bij zekerheid dat het donoraanbod doorgaat:

- eerst afname materiaal kruisproef (cito)
De pre-Imlifidase kruisproef (FACS, Luminex) wordt wel ingezet achteraf maar is niet bepalend voor de voortgang van het transplantatieproces.
- Imlifidase toediening:
 - Premedicatie: tavegil 2 mg iv en methylprednisolon 250 mg i.v. of equivalenten
 - Imlifidase 0.25 mg/kg totaal lichaamsgewicht i.v. in 15 minuten perifeer infuus (1 vial bevat 11 mg imlifidase).
 - Imlifidase is na bereiding 4 uur houdbaar bij kamerlucht en 24 uur bij 2-8 °C.
- 2 uur en 4 uur na toediening Imlifidase afnames stolbloed voor (retrospectieve) kruisproef
- Indien CDC voorafgaand aan Imlifidase positief:
 - CDC +2 uur en/of +4 uur post-Imlifidase afwachten en als negatief: OK door laten gaan.
 - CDC 4 u post-Imlifidase positief: nogmaals Imlifidase 0.25 mg/kg totaal lichaamsgewicht en na 2 u herhalen CDC kruisproef.
- Indien CDC voorafgaand aan Imlifidase negatief:
 - 4 u na inlopen Imlifidase transplanteren en kruisproeven (a 2 en 4 u) in retrospectie inzetten. Van dit beleid kan afgeweken worden aan de hand van inschatting immunologisch risico.
 - NB. Single cleaved IgG kan fout-positieve FACS, Luminex en AHG-amplified CDC geven.
 - C1q-binding Luminex en non-amplified CDC zijn wel betrouwbaar.
 - CDC T, B en ongescheiden inzetten.
- Bij inleiding operatie methylprednisolon 500 mg i.v. of equivalent.

- Overweeg alvast inbrengen centraal veneuze catheter door anesthesie voor ATG postoperatief als patiënt geen centrale catheter heeft.

9. Postoperatieve immuunsuppressie

- Steroïden:
 - dag 1-3: Methylprednisolon 250 mg/dag.
 - dag 4: Methylprednisolon 125 mg/dag
 - vanaf dag 5: prednison 1 dd 20 mg oraal
 - af te bouwen naar 5 mg prednison op maand 3.
- Tacrolimus:
 - tot maand 6: dalspiegel 6-12 ug/L
 - vanaf maand 6: dalspiegel 5-8 ug/L.
- Mycophenolaat mofetil:
 - 2 dd 1000 mg, aanpassen op geleide van bijwerkingen en dalspiegels 1.5-3 mg/L en/of AUC.
- Inductie:
 - Imlifidase kleeft conventionele inductietherapie inclusief basiilximab, alemtuzumab en rATG. Paarden ATG (ATGAM) wordt niet gekleefd door Imifidase. rATG lijkt vanaf dag 4 niet meer gekleefd te worden.
 - Vanaf dag 4: rTAG 1 dd 1,5 mg/kg (dag 4 t/m minimaal dag 6)
- Dag 7 rituximab 1000 mg
- Dag 9 IVIG 1000 mg/kg
- Dag 10 IVIG 1000 mg/kg (cumulatieve IVIG dosis van deze 2 dagen is maximaal 140 gram).

10. Overige medicatie

- Antibiotica profylaxe gericht op door hypogammaglobulinemie veroorzaakte (LW) infecties gedurende 4 weken, bijvoorbeeld amoxicilline/ clavulaanzuur 1 dd 625 mg³.
- Pneumocystis jirovecii pneumoniae (PJP) profylaxe gedurende 6 maanden, en zo lang T-cellen $< 200 \times 10^6/L$ zijn: cotrimoxazol 1 dd 480 mg, aan te passen aan nierfunctie.
- CMV profylaxe gedurende 6 maanden, en zo lang T-cellen $< 200 \times 10^6/L$ zijn, tenzij donor en patiënt beiden seronegatief zijn: valganciclovir.
- Schimmel profylaxe, bijvoorbeeld nystatine of fluconazol (cave interactie tacrolimus).

11. DSA monitoring

	predose	2u	4u	D1	D4	D7	D14	M1	M3	M6	jaarlijks	verdenking rejectie
10 ml stol	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
cito		(X)	X									X
Luminex	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACS	X	X	X									
CDC	X	X	X									
volbloed												
T-cellen	X			X		X		X	X	X		
B-cellen	X			X		X				X		

12. Rejectie behandeling

- Nierbiopsie: bij onvoldoende daling of bij stijging kreatinine, of bij niet goed verklaarde proteïnurie. Tevens bij delayed graft function op een eerder moment dan bij niet-geïmmuniseerde patiënten, afhankelijk van DSA monitoring binnen één week. Beoordeling binnen 48 uur door nefropatholoog volgens gereviseerde Banff criteria 2017¹⁰. In afwachting van de uitslag van het biopt wordt bij een verdenking van een rejectie reeds gestart met methylprednisolon 1000 mg/dag gedurende 3 dagen.
- Acute antistof-gemedieerde, dan wel gemengd cellulaire/antistof-gemedieerde rejectie, bij aantoonbare DSA:
 additioneel 5-7 plasmaferese sessies in 7-10 dagen , per sessie 1.5 plasmavolumina wissels. IVIG cumulatief 2 gr/kg, ofwel gedeeltelijk na elke plasmaferese sessie, dan wel in zijn geheel na laatste plasmaferese.
 Bij refractaire acute antistof-gemedieerde rejectie: additionele lymfocyt-depleterende therapie toevoegen, te weten rATG of alemtuzumab 30 mg s.c..
- cellulaire rejectie (Banff 1A, 1B, en eventueel 2A en 2B indien geen tekenen van AMR):
 methylprednisolon 1000 mg/dag gedurende 3 dagen.
 additionele lymfocyt-depleterende therapie bij onvoldoende effect methylprednisolon, te weten rATG of alemtuzumab 30 mg s.c..
- chronisch-actieve antistof gemedieerde rejectie: methylprednisolon 1000 mg/dag gedurende 3 dagen gecombineerd met IVIG 1 gr/kg. Bij onvoldoende respons, zeker indien vroeg na niertransplantatie en in aanwezigheid van DSA, overweeg tocilizumab 8 mg/kg maandelijks voor 6 maanden, waarna evaluatie respons.

13. Follow-up

Patiënten worden de eerste 8 weken minimaal wekelijks gecontroleerd op de polikliniek. De controles binnen het eerste jaar zijn minimaal maandelijks.

14. Biopsie

Zes maanden na niertransplantatie wordt er een transplantaatbiopsie afgenomen.

15. Registratie

De Imlifidase registratie is een landelijke registratie van de uitkomsten van de met Imlifidase behandelde patiënten. Deze registratie wordt gevuld vanuit de Nederlandse Orgaantransplantatie Registratie (NOTR), aangevuld met DSA monitoring, biopsie uitslagen en het preoperatieve wachtlijst beleid inclusief het wegstrepen van unacceptable antigens. Deze geanonimiseerde additionele data worden jaarlijks geanalyseerd.

Bijwerkingen worden gerapporteerd aan de bevoegde instantie, te weten het Bijwerkingencentrum Lareb, door de behandelend nefroloog. HANSA heeft ook een Case Reporting Form (zie bijlage), waarmee bijwerkingen aan de producent van Imlifidase gemeld kunnen worden.

16. Referenties

1. Brezski RJ, Vafa O, Petrone D, et al. Tumor-associated and microbial proteases compromise host IgG effector functions by a single cleavage proximal to the hinge. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(42):17864-17869.
2. von Pawel-Rammingen U, Bjorck L. IdeS and SpeB: immunoglobulin-degrading cysteine proteinases of *Streptococcus pyogenes*. *Curr Opin Microbiol*. 2003;6(1):50-55.
3. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):442-453.
4. Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, 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):488-496.
5. Lorant T, Bengtsson M, Eich T, et al. Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (imlifidase) in chronic kidney disease patients. *Am J Transplant*. 2018;18(11):2752-2762.
6. Agency EM. Idefirix Overview Authorisation. 2020; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idefirix#overview-section>. Accessed 21-10-2020, 2020.
7. Biopharma H. *Summary of Product Characteristics Idefirix*. 2020.
8. Jordan. Imlifidase desensitization in crossmatch-positive, highly sensitized kidney transplant recipients: Results of an international Phase-2 trial (Highdes). 2021.
9. Pfizer. ATGAM horse ATG. Summary of Product Characteristics. 2005.
10. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018;18(2):293-307.

17. Appendices

1. Summary of product characteristics
2. Case report form HANSA.