

Avances en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos: ¿es felzartamab la respuesta a una necesidad no satisfecha?

Anna Buxeda Porras, María Dolores Redondo-Pachón, Marta Crespo Barrio

Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

ORCID:

Anna Buxeda Porras, <http://orcid.org/0000-0001-7305-3259>

María Dolores Redondo-Pachón, <http://orcid.org/0000-0002-0458-0052>

Marta Crespo Barrio, <http://orcid.org/0000-0001-6992-6379>

NefroPlus 2024;16(2):16-22

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN

El rechazo mediado por anticuerpos (AMR, por sus siglas en inglés) sigue siendo una de las complicaciones más desafiantes en el trasplante renal, pues contribuye significativamente a la pérdida del injerto¹⁻³. Su diagnóstico se basa en los criterios serológicos, morfológicos y moleculares establecidos por la clasificación de Banff⁴. Varios mecanismos están implicados en el desarrollo del AMR, iniciados por respuestas inmunológicas específicas del donante que incluyen tanto vías dependientes como independientes de anticuerpos. Estos procesos activan mecanismos mediados por el complemento y reclutan células inmunitarias, como las células *natural killer* (NK) y los monocitos, lo que culmina en daño endotelial e inflamación^{1,5}. A pesar de los avances en la comprensión de las vías inmunológicas asociadas al rechazo, la identificación de posibles dianas terapéuticas y el desarrollo de estrategias de monitorización, las opciones de tratamiento actuales no logran controlar eficazmente el AMR^{1,6-13}. Los enfoques terapéuticos vigentes se basan principalmente en consensos de expertos y carecen del respaldo sólido de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y controlados^{12,14}. Entre las terapias actuales para el manejo del AMR se encuentran el recambio plasmático y la administración de inmunoglobulina intravenosa, que han demostrado una eficacia parcial^{12,14}. Asimismo, los ensayos clínicos que han evaluado el uso del anticuerpo anti-CD20 (rituximab) han mostrado resultados limitados en términos de eficacia^{6,7,15}. Otras estrategias, como el uso del anticuerpo anti-C5 (eculizumab) y el inhi-

bidor del proteasoma (bortezomib), no han logrado cumplir con los objetivos esperados^{8,9}. Clazakizumab, un anticuerpo monoclonal (mAb, por sus siglas en inglés) dirigido contra la interleucina 6 (IL-6), mostró resultados prometedores en un estudio piloto, pero no se han confirmado en un reciente ensayo clínico de fase 3 interrumpido de forma prematura debido a una eficacia insuficiente^{13,14}. Actualmente, se lleva a cabo un ensayo clínico aleatorizado con tocilizumab, otro inhibidor de la IL-6¹⁶. La figura 1 ilustra las posibles dianas terapéuticas en el AMR. La tabla 1 resume los resultados de ensayos clínicos publicados hasta la fecha que han evaluado la efectividad de tratamientos dirigidos contra el AMR. Existe, por tanto, una necesidad terapéutica no satisfecha de estrategias más eficaces, especialmente en casos activos y crónicos activos. La realización de ensayos clínicos aleatorizados que investiguen nuevas dianas terapéuticas es fundamental.

Recientemente, los mAb dirigidos contra CD38 han demostrado una eficacia significativa en la eliminación de células plasmáticas malignas y han logrado grandes tasas de remisión en pacientes con mieloma múltiple¹⁷⁻¹⁹. El CD38 es una glucoproteína transmembrana ampliamente expresada en células inmunitarias y hematopoyéticas, en particular en células plasmáticas y células NK²⁰. El éxito de los ensayos clínicos en mieloma múltiple ha posicionado a CD38 como una diana terapéutica prometedora en el AMR, con el potencial de eliminar tanto las células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos del donante (DSA, por sus siglas en inglés) como las células NK, que se consideran clave en la inflamación microvascular (MVI, por sus siglas en inglés), lesión característica del AMR²¹⁻²³.

Correspondencia: Anna Buxeda Porras

Servicio de Nefrología.

Hospital del Mar.

Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29. 08003 Barcelona.

abuxeda@hmar.cat

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

DESCRIPCIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

En un estudio publicado en junio de 2024 en el *New England Journal of Medicine*, Mayer *et al.* comunicaron los resultados de un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado y controlado, que evaluaba felzartamab, un mAb IgG1 completamente humanizado

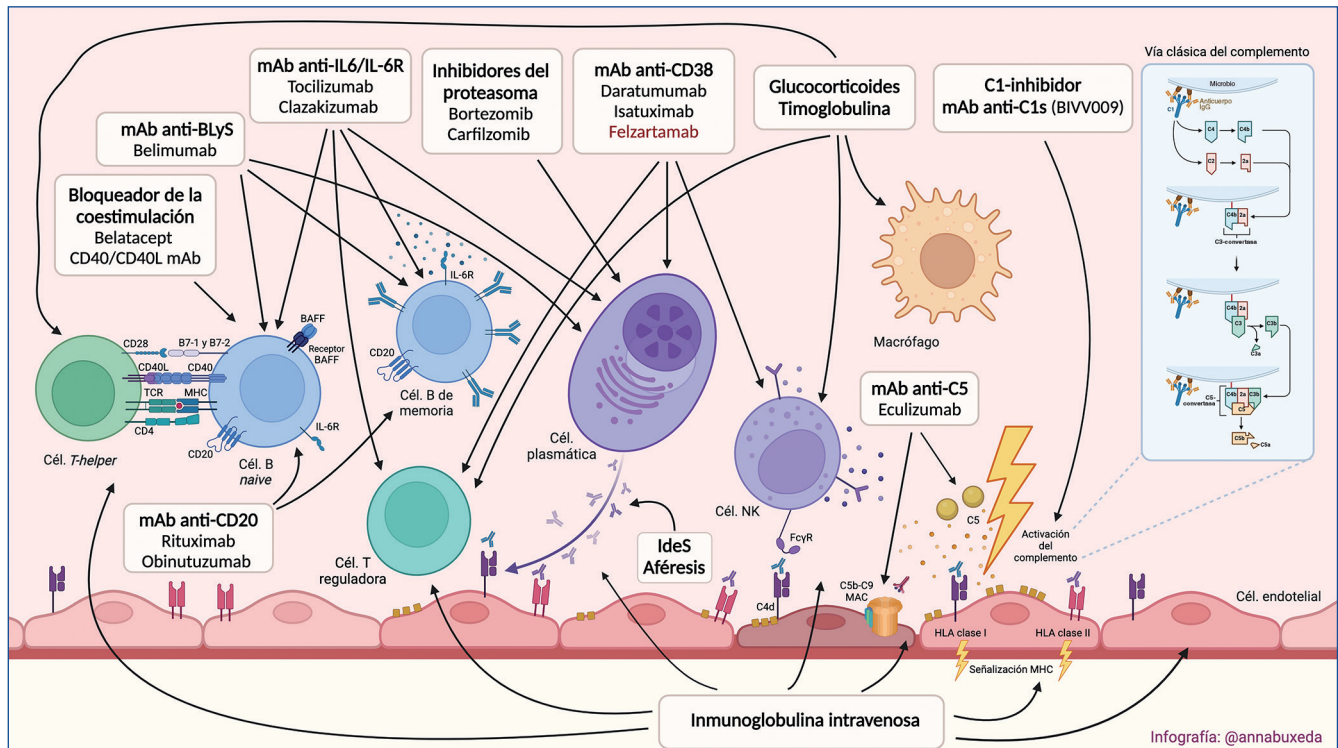


Figura 1. Posibles dianas terapéuticas en el AMR. Imagen creada a partir de Bohmig et al. *Transpl Int.* 2019.³⁰ Creado en BioRender. Buxeda, A. (2024) <https://BioRender.com/j87p565>. Los bloqueadores de la coestimulación, los anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos al eje IL-6/receptor de IL-6 o al factor estimulador de linfocitos B (BLyS) tienen el potencial de inhibir la activación y diferenciación de las células B, además de comprometer la generación y la supervivencia de las células plasmáticas. Adicionalmente, los antagonistas de la IL-6 podrían favorecer la formación de células T reguladoras. Asimismo, los inhibidores del proteasoma y los mAb anti-CD38 destacan por su capacidad para deplecionar células plasmáticas productoras de aloanticuerpos; en el caso de los mAb anti-CD38, también ejercen efectos sobre las células NK y las células T reguladoras. En cuanto a los inhibidores del complemento, estos actúan bloqueando el complejo C1, un componente esencial de la vía clásica del complemento, o interfieren en el componente terminal C5 (como el eculizumab) e impiden la formación del complejo de ataque a la membrana y la generación de la anafilatoxina C5a. Por último, la inmunoglobulina intravenosa tiene un mecanismo de acción multifacético que incluye la modulación de la activación de células B y T, la regulación de la formación y reciclaje de anticuerpos, y la inhibición de la activación del sistema del complemento.

dirigido contra CD38, como tratamiento para el AMR activo y crónico activo²⁴. El objetivo principal del ensayo fue valorar el perfil de seguridad, los efectos adversos y la eficacia preliminar de felzartamab. Entre los objetivos secundarios se incluyó la resolución del AMR (definida como AMR inactivo o no AMR), la reducción de la puntuación total de MVI (suma de la glomerulitis y la capilaritis peritubular), la disminución de la intensidad de fluorescencia media (MFI, por sus siglas en inglés) de los DSA y la estabilización de los marcadores moleculares de daño²⁴.

El ensayo clínico, llevado a cabo en la Medical University of Vienna y la Charité Universitätsmedizin de Berlín entre octubre de 2021 y marzo de 2023, incluyó a 22 receptores de trasplante renal diagnosticados de AMR activo o crónico activo confirmado por biopsia al menos 180 días postrasplante. Los participantes fueron distribuidos al azar en una proporción de 1:1 para recibir felzartamab o placebo. Durante un periodo de 20 semanas, los pacientes recibieron nueve infusiones intravenosas de felzartamab a una dosis de 16 mg/kg de peso corporal o place-

bo. Las dosis se administraron en infusiones semanales durante 4 semanas, seguidas de infusiones mensuales durante 5 meses. El grupo placebo recibió infusiones simuladas de solución salina fisiológica siguiendo el mismo esquema. El seguimiento del estudio duró 52 semanas. El análisis se realizó según el principio de intención de tratar. Los pacientes fueron evaluados con frecuencia (17 visitas durante el año de seguimiento) y la recogida de datos relacionados con la seguridad y la eficacia preliminar del fármaco fue exhaustiva. El tiempo medio desde el trasplante hasta la inclusión en el ensayo clínico fue de 9 años (rango intercuartílico, de 5 a 18 años). La media de edad fue superior en el grupo de placebo (42 frente a 56 años) y el filtrado glomerular estimado fue mayor en el grupo de felzartamab [60 (35-69) frente a 36 (31-43) ml/min/1,73 m²]. Siete pacientes presentaban AMR activo (4 en el grupo de felzartamab y 3 en el grupo de placebo) y 15 AMR crónico activo (7 pacientes y 8 pacientes, respectivamente). Tres pacientes tenían rechazo límite concomitante (2 en el grupo de felzartamab y 1 en el grupo de placebo). En cambio, se habían excluido a aquellos con re-

Tabla 1. Ensayos clínicos que evalúan la efectividad de tratamientos dirigidos frente al rechazo mediado por anticuerpos (AMR)

Diana terapéutica		Fase del ensayo clínico	Nombre del ensayo clínico	Autor	Población	Objetivo principal	Hallazgos clave
Célula B (anti-CD20)	Rituximab	Fase 3	RITUX ERAH	Sautenet B et al. ⁶ (2016)	AMR activo < 1 año postTR	Eficacia y seguridad	Rituximab no aporta beneficio adicional al tratamiento convencional con IVIG, recambios plasmáticos o esteroides
	Rituximab + IVIG	Fase 2b	TRITON	Moreso F et al. ⁷ (2018)	AMR crónico HLA-DSA+	Eficacia y seguridad	Reclutamiento detenido prematuramente por dificultades en la inclusión. Pese a similar perfil de seguridad entre grupos, no se observan beneficios clínicos en el grupo de tratamiento frente a placebo
Célula B (anti-CD20)	Rituximab	Fase 4	RituxiCAN-C4	Shiu KY et al. ¹⁵ (2020)	AMR crónico > 6 meses postTR	Función renal y proteinuria	Interrupción prematura del reclutamiento por futilidad
mAb anti-IL-6	Clazakimumab	Fase 2	-	Doberer K et al. ¹¹ (2021)	AMR tardío HLA-DSA+ ≥ 365 días postTR	Seguridad y eficacia	Interrupción del ensayo por eventos adversos secundarios al fármaco
Célula plasmática (inhibidor del proteasoma)	Bortezomib	Fase 2	BORTEJECT	Eskandary F et al. ⁸ (2018)	AMR tardío HLA-DSA+ ≥ 180 días postTR	Función renal (marcador subrogado de supervivencia del injerto)	No aporta beneficios. Mayor toxicidad gastrointestinal y hematológica en el grupo de tratamiento

Célula plasmática y célula NK (mAb anti-CD38)	Felzartamab	Fase 2	-	Mayer KA <i>et al.</i> ²⁴ (2024)	AMR activo y crónico activo HLA-DSA+ ≥ 180 días posTR	Seguridad, eficacia preliminar	Perfil de seguridad y efectos adversos aceptables. Mayor resolución del AMR y MVI en el grupo de tratamiento a las 24 semanas
Complemento (CP, AP, LP)	C1-INH	Fase 2b	-	Montgomery RA <i>et al.</i> ²⁹ (2016)	AMR HLA-DSA+ < 1 año posTR	Seguridad	No se observaron diferencias significativas en cuanto a seguridad entre el grupo de tratamiento frente a placebo
Complemento (mAb anti-C5)	Eculizumab	Fase 3	-	Kulkarni S <i>et al.</i> ⁹ (2017)	HLA-DSA+ y deterioro de función renal (definido como reducción del 20% del FGe durante los 12 meses previos a la inclusión) > 6 meses posTR	Filtrado glomerular	Reclutamiento detenido prematuramente por dificultades en la inclusión. Estudio con poder estadístico insuficiente El tratamiento con eculizumab podría estabilizar la función renal en pacientes con DSA persistentes
Complemento (mAb anti-C1s)	BIVV009	Fase 1b	-	Eskandary F <i>et al.</i> ¹⁰ (2020)	AMR activo o crónico activo tardío HLA-DSA+ ≥ 180 días posTR + Signos de activación del CP (depósito de C4d en CPT o DSA fijadores de complemento)	Seguridad y tolerabilidad	BIVV009 bloquea eficazmente la activación de CP mediada por anticuerpos, pero la corta duración del tratamiento no tuvo efecto en los índices de actividad del AMR tardío

AP: vía alternativa del complemento; CP: vía clásica del complemento; CPT: capilar peritubular; FGGe: filtrado glomerular estimado; HLA-DSA: anticuerpos anti-HLA específicos del donante; IL-6: interleucina 6; IVIG: inmunoglobulinas intravenosas; LP: vía de las lectinas del complemento; mAb: anticuerpo monoclonal; MVI: inflamación microvascular; NK: *natural killer*; TR: trasplante renal.

chazo mediado por células T (TCMR, por sus siglas en inglés), microangiopatía trombótica, glomerulonefritis postrasplante o nefropatía por poliomavirus BK. La mayoría de los receptores (59%) tenían HLA-DSA de clase II de forma exclusiva y el 82% de los pacientes recibían triple terapia inmunosupresora antes de la inclusión.

Globalmente, el tratamiento con felzartamab mostró un perfil de seguridad favorable. Aunque en el estudio se comunicó una mayor incidencia de eventos adversos en el grupo de felzartamab que en el grupo de placebo (119 frente a 82 eventos), estos fueron principalmente de carácter leve o moderado. De los 119 eventos adversos, 8 estuvieron relacionados con la infusión de la primera dosis del fármaco y se resolvieron mediante ajustes en el tiempo de infusión y la administración de corticoides y antipiréticos. Asimismo, la frecuencia de eventos adversos graves (principalmente relacionados con infecciones) fue menor en el grupo de felzartamab [1 paciente (9%) frente a 4 pacientes (36%)]. Ningún paciente tuvo que suspender el fármaco debido a eventos adversos y no se comunicaron eventos adversos mortales.

Un total de 21 pacientes completaron el ensayo clínico después de que 1 receptor en el grupo de placebo presentara pérdida del injerto debido a rechazo a las 14 semanas. Se realizó biopsia renal al inicio del ensayo, a las 24 y a las 52 semanas a todos los participantes que completaron el estudio. A las 24 semanas, la resolución del AMR fue mayor en el grupo de felzartamab que en el de placebo (el 82 frente al 20%). A ello se le sumó una menor puntuación total de MVI en el grupo de tratamiento, una mayor reducción de la puntuación molecular, una disminución modesta de la MFI del DSA inmunodominante, una disminución significativa de los niveles de ADN libre circulante derivado del donante (dd-cfDNA) y una disminución de las células NK en sangre periférica. Sin embargo, tras la interrupción del tratamiento a las 24 semanas, se puso de manifiesto la recurrencia del AMR en el 33,3% de los pacientes en la biopsia del año, junto a un aumento de la puntuación molecular y de los niveles de biomarcadores en sangre (dd-cfDNA, entre otros) que alcanzaron cifras similares a las iniciales, un hallazgo potencialmente problemático. Asimismo, un paciente del grupo de felzartamab desarrolló TCMR subclínico a las 24 h, el cual se resolvió posteriormente. Este hallazgo podría ser motivo de preocupación, ya que la terapia anti-CD38 puede afectar a otros tipos celulares, en especial a las células T reguladoras, lo que podría predisponer al paciente a TCMR²⁵. El análisis exhaustivo de la evolución de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica, así como la realización de análisis funcionales de estas tras la administración del fármaco en pacientes con AMR sería, sin duda, interesante de conocer. Un aspecto interesante señalado por los autores es que la carga viral del Torque teno virus, virus comensal no patógeno que se utiliza como marcador de inmunidad funcional, se mantuvo similar entre los grupos, lo que indica que la carga global de inmunosupresión no se incrementó tras el tratamiento con felzartamab. Finalmente, aunque el ensayo no estaba diseñado para evaluar resultados clínicos, los resultados sugieren una posible estabilización de la pendiente del filtrado glomerular estimado, lo cual es un marcador sustituto de la supervivencia del injerto a largo plazo.

LIMITACIONES DEL ENSAYO CLÍNICO

La principal preocupación que nos genera este ensayo clínico es que el efecto del felzartamab no fue duradero tras interrumpir el tratamiento. Algunos pacientes mostraron recurrencia del AMR en la semana 52 y la mayoría presentó aumento de la puntuación molecular y repunte de los niveles de biomarcadores en sangre. Ello sugiere la necesidad de una administración «crónica» para controlar los mecanismos de daño y prevenir la pérdida del injerto relacionada con el rechazo a largo plazo. Además, felzartamab fue comparado con placebo en lugar de con otras estrategias terapéuticas del AMR, de manera que no se puede hablar de superioridad frente a los tratamientos actuales. Asimismo, la principal limitación para la aplicabilidad de estos resultados a nuestro medio es que las características de los donantes y receptores son diferentes a nuestra realidad. Según datos de 2023 de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en España menos del 15% de los donantes y del 19% de los receptores era menor de 45 años²⁶. Sin embargo, la media de edad de los donantes y receptores en el ensayo fue de 43 y 39 años, respectivamente. Además, el 27% de los trasplantes del ensayo fueron de donante vivo, mientras que en nuestro medio esta cifra no alcanza el 8%²⁶. Una limitación adicional es la inclusión de una población predominantemente europea caucásica, sin participación de pacientes de otra ascendencia. Si bien los resultados del estudio podrían ser aplicables a la realidad de nuestra área, estos podrían no ser generalizables a poblaciones de trasplante de otras regiones como Norteamérica o Asia.

CONTEXTO DE USO DEL FÁRMACO DEL ENSAYO CLÍNICO

El AMR es causa frecuente de disfunción y pérdida del injerto renal en las unidades de trasplante renal. En un estudio reciente llevado a cabo en el Hospital del Mar de Barcelona, observamos que hasta el 32,3% de los receptores perdían el injerto por disfunción crónica del injerto sin biopsia y hasta el 15,9% por AMR biopsiado³.

En 2023, En España se realizaron un total de 3.690 trasplantes renales y se alcanzó una tasa de 76,8 trasplantes por millón de habitantes, consolidándose como uno de los países con mayor actividad trasplantadora a nivel mundial²⁶. De estos, 152 se llevaron a cabo a través del programa PATHI (Plan Nacional de Acceso al Trasplante Renal para Pacientes Hiperinmunizados), que facilita el acceso al trasplante en individuos altamente sensibilizados con un panel reactivo de anticuerpos (PRAc) igual o superior al 98%. Estos receptores de trasplante renal hiperinmunizados se enfrentan a un riesgo mucho mayor de desarrollar AMR incluso cuando acceden a un trasplante HLA compatible²⁷. Sin embargo, el programa solo proporciona un trasplante compatible al 20% de los candidatos con PRAc del 100%²⁶, lo que ha llevado a implementar estrategias de *delisting* que permiten hacer un trasplante HLA incompatible, aceptando sobre todo DSA no fijadores de complemento con MFI de baja intensidad²⁸. Estos pacientes presentan una elevada incidencia de AMR postrasplante²⁸. Aunque los pacientes altamente sensibilizados no fueron el grupo objetivo del ensayo clínico realizado por Mayer

et al., podrían ser uno de los colectivos que más se beneficien del tratamiento con felzartamab.

En la actualidad, una vez que se desarrolla el AMR, la pérdida del injerto es casi inevitable en un tiempo variable. Además, el acceso a un trasplante puede ser más complicado en estos casos. Por todo ello, es esencial aunar esfuerzos en la búsqueda de un tratamiento eficaz frente al AMR.

CONCLUSIONES

Tras casi tres décadas del reconocimiento del AMR como entidad⁴, este pequeño ensayo clínico de Mayer *et al.* aporta un rayo de esperanza en su tratamiento. Si bien es prematuro afirmar que el mAb anti-CD38 felzartamab es una opción terapéu-

tica definitiva, es el primer ensayo que muestra cambios significativos a nivel morfológico, molecular y de biomarcadores (ej. dd-cfDNA) en pacientes con AMR. De hecho, se pone en marcha un ensayo clínico de fase 3 con una cohorte mayor para validar estos resultados. Dada la complejidad de los mecanismos que conducen al desarrollo de AMR, es probable que se requiera un enfoque combinado dirigido a células B, células plasmáticas, células NK y vías dependientes del complemento. La realización de ensayos clínicos más grandes que validen estos resultados y comparen felzartamab con otras terapias será clave para validar su potencial.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med.* 2018;379:1150-60. doi:10.1056/nejmra1802677.
- Arias-Cabrales C, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, et al. Renal graft survival according to Banff 2013 classification in indication biopsies. *Nefrología.* 2016;36:660-6. doi:10.1016/j.nefro.2016.05.018.
- Redondo-Pachón D, Calatayud E, Buxeda A, et al. Evolución de las causas de pérdida del injerto en trasplante renal durante 40 años (1979-2019). *Nefrología.* 2023;43:316-27. doi:10.1016/j.nefro.2021.12.001.
- Loupy A, Mengel M, Haas M. 30 years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: The Past, Present and Future of Kidney Transplant Diagnostics. *Kidney Int.* 2022;101:678-91. doi:10.1016/j.kint.2021.11.028.
- Callemeyn J, Larmarthee B, Koenig A, Koshy P, Thauinat O, Naesens M. Alloreognition and the spectrum of kidney transplant rejection. *Kidney Int.* 2022;101:692-710. doi:10.1016/j.kint.2021.11.029.
- Sautenet B, Blanco G, Büchler M, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation.* 2016;100:391-9. doi:10.1097/TP.0000000000000958.
- Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant.* 2018;18:927-35. doi:10.1111/ajt.14520.
- Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:591-605. doi:10.1681/ASN.2017070818.
- Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, et al. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2017;17:682-91. doi:10.1111/ajt.14001.
- Eskandary F, Jilma B, Mühlbacher J, et al. Anti-C1s monoclonal antibody BIVV009 in late antibody-mediated kidney allograft rejection—results from a first-in-patient phase 1 trial. *Am J Transplant.* 2018;18:916-26. doi:10.1111/ajt.14528.
- Doberer K, Duerr M, Halloran PF, et al. A Randomized Clinical Trial of Anti-IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:708-22. doi:10.1681/ASN.2020071106.
- Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection after Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus from the Transplantation Society Working Group. *Transplantation.* 2020;104:911-22. doi:10.1097/TP.0000000000003095.
- Nickerson PW, Böhmig GA, Chadban S, et al. Clazakizumab for the treatment of chronic active antibody-mediated rejection (AMR) in kidney transplant recipients: Phase 3 IMAGINE study rationale and design. *Trials.* 2022;23:1-12. doi:10.1186/s13063-022-06897-3.
- Mayer KA, Budde K, Jilma B, Doberer K, Böhmig GA. Emerging drugs for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a focus on phase II & III trials. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2022;27:151-67. doi:10.1080/14728214.2022.2091131.
- Shiu KY, Stringer D, McLaughlin L, et al. Effect of Optimized Immunosuppression (Including Rituximab) on Anti-Donor Alloresponses in Patients With Chronically Rejecting Renal Allografts. *Front Immunol.* 2020;11(Febuary). doi:10.3389/fimmu.2020.00079.
- Streichart L, Felldin M, Ekberg J, et al. Tocilizumab in chronic active antibody-mediated rejection: rationale and protocol of an in-progress randomized controlled open-label multi-center trial (INTERCEPT study). *Trials.* 2024;25:1-15. doi:10.1186/s13063-024-08020-0.
- Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378:518-28. doi:10.1056/NEJMoa1714678.
- Raab MS, Engelhardt M, Blank A, et al. MOR202, a novel anti-CD38 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a first-in-human, multicentre, phase 1-2a trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e381-e394. doi:10.1016/S2352-3026(19)30249-2.
- Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024;390:301-13. doi:10.1056/NEJMoa2312054.

20. Horenstein AL, Faini AC, Morandi F, et al. The circular life of human CD38: From basic science to clinics and back. *Molecules*. 2020;25:1-16. doi:10.3390/molecules25204844.
21. Hidalgo LG, Sis B, Sellares J, et al. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies: Evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2010;10:1812-22. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03201.x.
22. Yazdani S, Callemeyn J, Gazut S, et al. Natural killer cell infiltration is discriminative for antibody-mediated rejection and predicts outcome after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2019;95:188-98. doi:10.1016/j.kint.2018.08.027.
23. Lamarthée B, Callemeyn J, Van Herck Y, et al. Transcriptional and spatial profiling of the kidney allograft unravels a central role for FcγRIII+ innate immune cells in rejection. *Nat Commun*. 2023;14:1-22. doi:10.1038/s41467-023-39859-7.
24. Mayer KA, Schrezenmeier E, Diebold M, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Felzartamab in Antibody-Mediated Rejection. *N Engl J Med*. 2024;391:122-32. doi:10.1056/nejmoa2400763.
25. Joher N, Matignon M, Grimbert P. HLA Desensitization in Solid Organ Transplantation: Anti-CD38 to Across the Immunological Barriers. *Front Immunol*. 2021;12(May). doi:10.3389/fimmu.2021.688301.
26. Organizacion Nacional de Trasplantes. Actividad de donacion y trasplante en España. 2023. Available at: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/03/ACTIVIDAD-DE-DONACION-Y-TRASPLANTE-ESPANA-2023.pdf>. (24 November 20214 date last accessed).
27. Arana C, Hermida E, Rovira J, et al. Antibody-mediated rejection diagnosed in early protocol biopsies in high immunological risk kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. Published online September 10, 2024. doi:10.1093/ndt/gfae186.
28. García-Jiménez S, Paz-Artal E, Trujillo H, et al. A personalised delisting strategy enables successful kidney transplantation in highly sensitised patients with preformed donor-specific anti-HLA antibodies. *HLA*. 2024;103(6). doi:10.1111/tan.15572.
29. Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, et al. Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody-Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Transplant*. 2016;16:3468-78. doi:10.1111/ajt.13871.
30. Böhmig GA, Eskandary F, Doberer K, Halloran PF. The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transpl Int*. 2019;32:775-88. doi:10.1111/tri.13436.