

# IgG-Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 025  
ISSN online 1998-0469



# IgG-Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, März 2009

Institut für Health Technology Assessment  
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

AutorInnen: Stefan Mathis  
Roman Winkler  
Sabine Geiger-Gritsch

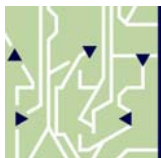
Literaturrecherche: Tarquin Mittermayr

Wien, März 2009

#### IMPRESSUM

**Medieninhaber und Herausgeber:**  
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien  
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

#### Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)  
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien  
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 025  
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2009 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt .....	3
1 IgG-Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation .....	5
1.1 Hintergrund .....	5
1.2 Beschreibung der Leistung .....	5
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	6
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	6
2 Literatursuche und -auswahl .....	9
2.1 Fragestellung .....	9
2.2 Einschlusskriterien.....	9
2.3 Literatursuche.....	9
2.4 Literaturauswahl .....	11
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	13
4 Datenextraktion .....	13
4.1 Darstellung der Studienergebnisse .....	13
4.2 Wirksamkeit.....	16
4.3 Sicherheit .....	16
5 Stärke der Evidenz.....	17
6 Diskussion .....	23
7 Empfehlung.....	25
8 Literaturverzeichnis.....	27

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien .....	9
Table 4.1-1: Description of included studies .....	14
Table 5-1: Evidence profile - efficacy and safety .....	18
Table 5-2: Evidence profile – comparative efficacy and safety (comparator: dialysis or other immunosuppressive protocols for ABO-incompatible kidney transplantation).....	21
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	25

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree).....	11
--	----



# 1 IgG-Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation

## 1.1 Hintergrund

Für PatientInnen mit fehlender Nierenfunktion (dialysepflichtig) besteht mit der Nierentransplantation eine Therapiemöglichkeit, die die Lebenserwartung und Lebensqualität massiv verbessert. Transnationale Spenderaustauschprogramme koordinieren die Wartelisten für Organe von kürzlich Verstorbenen (zum Beispiel tödlich Verunglückte) und von Lebendniere spenden. Abstoßungsreaktionen aufgrund von Gewebeoberflächeneigenschaften (insbesondere Blutgruppeneigenschaften und MHC-Eigenschaften) verhindern, dass die verfügbaren Organe beliebig transplantiert werden können. Dadurch sind bestimmte Personengruppen benachteiligt (Personen mit Blutgruppen O oder B) [1]. Wenn keine SpenderInnen vorhanden sind, werden die PatientInnen weiterhin mit chronischer Dialyse behandelt.

**chronische Dialyse oder Organtransplantation sind die Alternativen bei fehlender Nierenfunktion**

Versuche, Nierentransplantationen auch über Blutgruppengrenzen hinweg durchzuführen, werden seit einigen Jahrzehnten unternommen [2-11]. Bisher waren aber die Vorbereitungen sehr invasiv und das Abstoßungsrisiko hoch. Das Prinzip dieser Ansätze besteht darin, eine intensivierete immunsuppressive Therapie (Milzentfernung, unspezifische Plasmapherese, monoklonale Antikörper, Immunsuppressiva) durchzuführen, um die Abstoßungsreaktion zu verhindern. Seit 2001 ist in Europa ein Therapieprotokoll im Einsatz, in dem selektiv ABO-Blutgruppen-Antikörper entfernt werden: Immunsuppression mittels selektiver IgG-Apherese (ISSIA). Mit diesem Verfahren soll der Mechanismus der Abstoßungsreaktion ausgeschaltet werden und dadurch eine gleichwertige Verträglichkeit wie bei kompatiblen Spenderorganen erreicht werden.

**durch umfangreiche immunsuppressive Behandlung des Empfängers, kann der potentielle Spenderkreis vergrößert werden**

## 1.2 Beschreibung der Leistung

Um chronisch Nierenkranken, für die keine SpenderInnen mit Blutgruppenübereinstimmung vorhanden sind, dennoch eine Transplantation zu ermöglichen, kann mit einer zusätzlichen immunologischen Behandlung auch eine Niere der fremden Blutgruppe transplantiert werden. 2001 wurde dazu von Tyden et. al. [12] ein Therapieprotokoll vorgeschlagen, das die Mechanismen der Abstoßung aufgrund der Blutgruppeninkompatibilität reduzieren soll. Vor und zum Teil auch nach der Transplantation wird zusätzlich auf das Immunsystem Einfluss genommen, um die Abstoßungsreaktion zu verhindern.

**durch die spezifische Apherese wird eine ABO-inkompatible Transplantation ermöglicht**

Hauptkomponente bildet eine spezielle Form der Apherese mit selektiver Immunadsorption. Dabei werden spezifisch Anti-A oder Anti-B-Antikörper durch Anitgen-Antikörper-Bindung in einer Filtersäule (Glycosorb der Schwedischen Firma Glycorex) adsorbiert und somit entfernt. In einer einzelnen Sitzung der selektiven Immunadsorption wird das Blutplasma (ähnlich wie bei einer Plasmaspende) aus dem Körper geleitet, durch den Filter geschickt, und schließlich dem Blutkreislauf wieder hinzugefügt. Die Behandlung dauert ca. 1-2 Stunden. Der Filter hat die Fähigkeit speziell jene

**in der Apherese werden ABO-Antikörper aus dem Blut herausgefiltert**

Antikörper, die gegen die ‚falsche‘ Blutgruppe gerichtet sind, zu binden. Das Protokoll sieht vor, 4 Sitzungen vor der Transplantation durchzuführen, bis die Plasmakonzentration der ABO-Antikörper (i.e. Isoagglutinin-Titer) die kritische Grenze von 1:8 unterschritten hat. Ein hoher Titer birgt ein großes Risiko für eine Abstoßung (hoch wäre beispielsweise 1:128). Da nach der Transplantation oft ein Titer-Anstieg zu beobachten ist, sind auch nach der Operation weitere „Blutreinigungen“ im Protokoll vorgesehen. Neben der selektiven Immunadsorption ist auch eine medikamentöse Zusatztherapie mit Rituximab und intravenösen Immunglobulinen nötig. Die Wirkungsweise auf das zelluläre wie auch das humorale Immunsystem ist beispielsweise in Takahashi 2007 [13] beschrieben.

Das Therapieprotokoll nach Tyden 2001 [12] besteht aus folgenden Teilen:

- Präoperativ:

- ✿ Rituximab (375mg/m<sup>2</sup>) 2-4 weeks before immunoadsorption
- ✿ conventional tripledrug immunosuppression: tacrolimus (0,2-0,3mg/kg), mycophenolate mofetil (2–3 g), prednisolone (30mg)
- ✿ 4 sessions of antigenspecific immunoadsorption (optional 4 additional sessions )
- ✿ 0,5 g/kg intravenous IG (IVIG)

- Transplantation

- Postoperativ:

- ✿ 3 sessions of antigenspecific immunoadsorption
- ✿ conventional triple drug immunosuppression: tacrolimus mycophenolate mofetil, prednisolone
- ✿ antiviral prophylaxis (valaciclovir (0.5 g three times daily) for 3 months, valganciclovir (900 mg), Bactrim)

### 1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

**ISSIA soll die Transplantation von blutgruppeninkompatiblen Spenderorganen ermöglichen**  
**Indikationserweiterung der Nierentransplantation**

Die Indikation für die Immunsuppression mittels selektiver IgG-Apherese (ISSIA) besteht bei PatientInnen mit Indikation zur Nierentransplantation, bei denen keine ABO-blutgruppenkompatiblen Spendernieren zur Verfügung stehen. Ziel der Therapie ist es, eine Transplantation zu ermöglichen. Dadurch besteht die Chance, ohne Dialyse auszukommen.

Von der Immunsuppression mittels selektiver IgG-Apherese (ISSIA) profitieren PatientInnen, die aufgrund der Verteilung der Blutgruppeneigenschaften in der Bevölkerung und den Abstoßungsgesetzmäßigkeiten eine geringe Chance haben, ein kompatibles Spendeorgan zu erhalten.

### 1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

**398 Transplantationen im Jahr 2007**

In Österreich wurden 2007 insgesamt 398 Nierentransplantationen durchgeführt. 62 Nieren wurden von lebenden Personen gespendet. 336 Nieren stammen von Verstorbenen. Im selben Jahr wurden in Österreich 175 Nieren von verstorbenen Personen entnommen. [14]



Auf der Warteliste für Nierenspenden standen 2007 in Österreich 852 PatientInnen. Die Suche nach geeigneten Spenderorganen wird von EUROTRANSPLANT koordiniert (beteiligte Länder u.a.: Belgien, Deutschland, Luxemburg, die Niederlande, Österreich, Slowenien, Kroatien etc.) [14].

**852 PatientInnen auf der Warteliste**

Die Zahl der LebendspenderInnen könnte erhöht werden, wenn die ABO-Unverträglichkeit überwunden wird. Spendewillige LebenspartnerInnen oder nahe Verwandte könnten dadurch für eine Spende eher in Frage kommen. Kumlien 2006 [15] schätzt, dass durch Blutgruppeninkompatibilität bis zu 30-40% von LebendspenderInnen als potentielle SpenderInnen ausgeschlossen werden [15]. In Österreich finden sich derzeit jährlich ca. 60 bis 70 freiwillige NierenspenderInnen, mit kompatiblen Blut- und Gewebeeigenschaften. So kann geschätzt werden, dass ca. 30-40 weitere SpenderInnen in Österreich eingesetzt werden könnten. Bei den EmpfängerInnen müsste dann die Immunsuppression mittels selektiver IgG-Apherese (ISSIA) durchgeführt werden, um eine Transplantation zu ermöglichen.

**geschätzte 30-40% mehr SpenderInnen möglich**

Die Zusatzkosten für Immunsuppression mittels selektiver IgG-Apherese (ISSIA) nach dem Therapieprotokoll von Tyden et al. [12] kostet durchschnittlich 40.000 € [16, 17]. Dem gegenüber stehen die laufenden Kosten der chronischen Dialyse (50.000 € pro Jahr) [17], die fortgeführt werden muss, bis ein/e SpenderIn gefunden werden kann.

**Zusatzkosten bei Transplantation über die Blutgruppenbarriere hinweg**



## 2 Literatursuche und -auswahl

### 2.1 Fragestellung

Ist die Immunsuppression mittels selektiver IgG-Apherese (ISSIA) zur Ermöglichung einer ABO-inkompatiblen Transplantation eine sichere und wirksame Intervention für PatientInnen, die eine Nierentransplantation benötigen, gegenüber den ihnen verfügbaren Therapiealternativen?

**PIKO-Frage**

### 2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien für Studien**

*Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien*

Population	PatientInnen mit chronischem Nierenversagen (dialysepflichtig) oder mit Indikation zur präventiven Nierentransplantation
Intervention	IgG-Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation
Kontrollintervention	Weiterführung der Dialyse; alternative Verfahren zur Ermöglichung der inkompatiblen Transplantation
Outcomes (Zielvariablen)	1, 3 bzw. 5-Jahres-Überlebensrate 1, 3 bzw. 5-Jahres-Graftüberleben Funktionsaufnahme des Transplantats / Organabstoßung Lebensqualität Komplikationen der Apherese Infektionsrate
Studiendesign	alle Studientypen

### 2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 03.02.2009 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ NHS-CRD-HTA (INAHTA)

**systematische  
Literatursuche in  
Datenbanken und  
Websites**

Darüber hinaus wurde am 03.02.2009 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence  
(<http://www.nice.org.uk/Guidance/>)
- ✿ Universität Regensburg  
(<http://www.uni-regensburg.de/>)
- ✿ WHO Health Evidence Network  
(<http://www.euro.who.int/HEN>)
- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment  
(<http://www.nchta.org/research/index.shtml>)?

**Literatursuche  
eingeschränkt auf  
Zeitraum 2004-2009**

Die systematische Suche wurde auf den Zeitraum 2004 bis 02/2009 und in Medline auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Eine ergänzende Handsuche anhand von zitierten Arbeiten wurde zusätzlich durchgeführt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 214 bibliographische Zitate vor (90 davon aus der Handsuche). Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

**Keine Hersteller-  
Informationen**

An den Hersteller Glycorex wurde eine Anfrage per E-Mail sowie per Fax gestellt. Es wurde jedoch keine Literatur zur Verfügung gestellt.

## 2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 214 Arbeiten für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

### Literatursuche

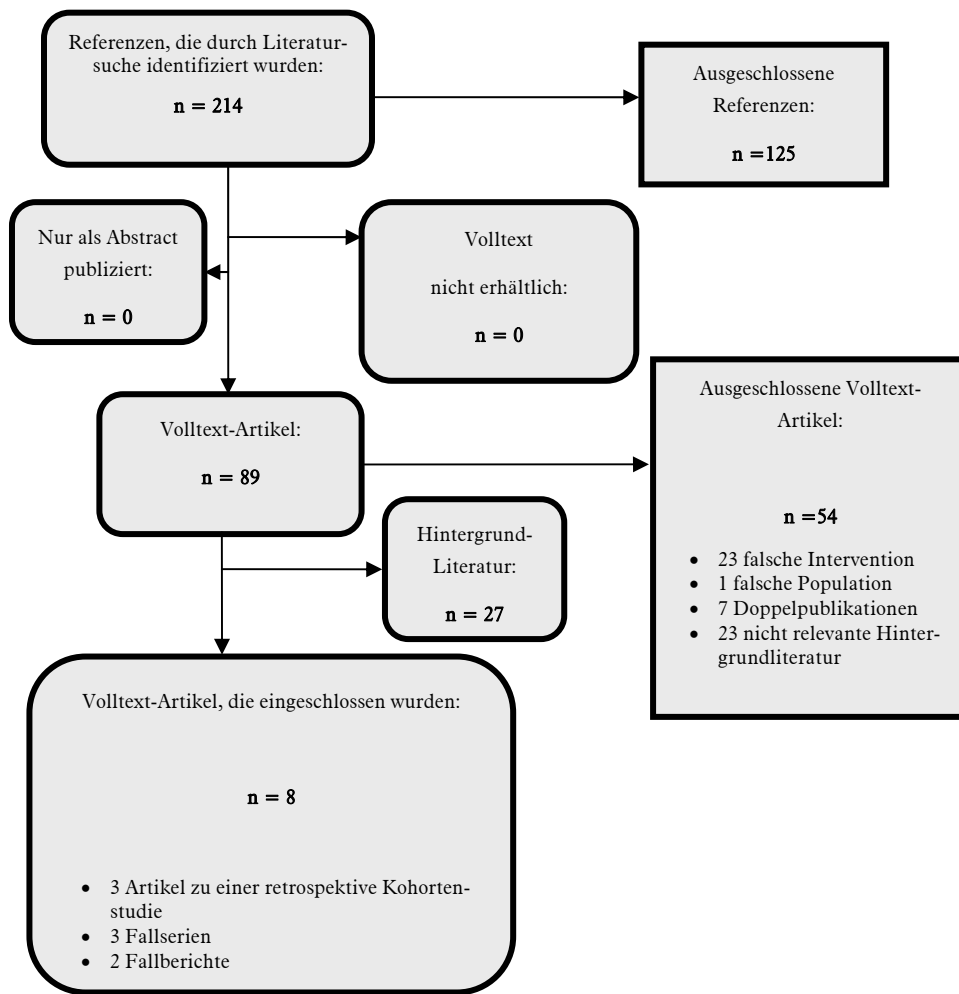


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree)



### 3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte unabhängig durch zwei WissenschaftlerInnen. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [18].

**Qualitätsbeurteilung der Studien**

### 4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

**Datenextraktion**

#### 4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie (3 Publikationen), drei Fallserien und zwei Fallberichte in diesen Review inkludiert ([19-26]). Diese sind in Tab. 4.1-1 dargestellt. Sonstige Mehrfach-Publikationen derselben Fälle wurden ausgeschlossen ([12, 15, 27-31]). Es konnten keine Studien mit den Vergleichsinterventionen Dialyse oder japanischen oder amerikanischen Konzepten einer blutgruppeninkompatiblen Nierentransplantation gefunden werden.

**Studienergebnisse zu ca. 100 Fällen**

Den eingeschlossenen Studien ist gemein, dass sie von allen konsekutiven Fällen im jeweiligen Zentrum berichten, die eine Immunsuppression mittels selektiver IgG-Apherese (ISSIA) erhielten, um eine blutgruppeninkompatible Transplantation zu ermöglichen. Die meisten dieser PatientInnen sind (bereits) dialysepflichtig und haben keine SpenderInnen in Aussicht.

**Studienpopulation**

Das Durchschnittsalter der PatientInnen im ISSIA-Arm der Kohortenstudie und in den Fallserien liegt zwischen 31 und 50 Jahren. Über weitere Basismerkmale der StudienteilnehmerInnen wird nur spärlich berichtet. Die beiden Fallberichte stammen von jungen PatientInnen (24 Jahre, 8 Jahre). Bei beiden PatientInnen wurde das ursprüngliche Protokoll zur ISSIA modifiziert. Eine wichtige Selektion des ISSIA-Arms der Kohortenstudie besteht darin, dass einige PatientInnen anhand des Ausgangstiters der Anti-Blutgruppen-Antikörper ausgeschlossen wurden. Dies ist von Bedeutung, da dies zu einer Überbewertung der Wirkung der IgG-Apherese führen könnte.

**insgesamt nur ca. 100 Fälle, möglicher Selektionsbias in Kohortenstudie**

Table 4.1-1: Description of included studies

Author, year, reference	Oetli 2009 [22]	Hugo 2008 [21]	Tyden 2007 [24] Genberg 2007 [26] Wilpert 2007 [25]	Cohney 2007 [20]	Norden 2006 [23]	Ahlenstiehl 2006 [19]
Country	Switzerland	Germany	Sweden/ Germany	Australia	Sweden	Germany
Sponsor	No conflict of interest declared	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Study design	Case series	Case series	Retrospective Cohort Study	Case report	Case series	Case report
Number of patients (transplanted) ABOi vs. ABOc	10 <sup>A</sup>	7	334 (60 vs. 274)	1	14	1
Patient age	Ø: 50 r: 28-73	Ø: 45 r: 33-58	Ø: n.i. r: 1-69 <sup>B</sup> vs. n.i.	24	Ø: 48 r: 30-69	8
Intervention	TxABOi by ISSIA <sup>C</sup>	TxABOi by ISSIA	TxABOi by ISSIA <sup>D</sup> vs. TxABOc	TxABOi by ISSIA <sup>E</sup>	TxABOi by ISSIA <sup>F</sup>	TxABOi by ISSIA <sup>G</sup>
Follow-up period months	M: 16.3 r: 5-31	M: 5 r: 1 - 24	M: n.i. r: 2-61 vs. M: n.i. r: 2-63	20	M: 16 r: 2-41	12

M ... median; n.a. ... not applicable; n.i. ... not indicated; Ø ... mean; r ... range; Titer... Isoagglutinine titer (ABO-antibody concentration); TxABOc ... ABO-compatible kidney transplantation, TxABOi by ISSIA ABO-incompatible kidney transplantation enabled by ISSIA;

<sup>A</sup> one patient (initially on the transplantation list) dropped out

<sup>B</sup> Stockholm (n=26) Ø: 30.8, r: 1-63; Freiburg (n=21): Ø: 45.3, r:21-63; Uppsala (n=13): Ø:46.3, r:19-69

<sup>C</sup> Additionally, after transplantation a T-cell blockade was administered

<sup>D</sup> Freiburg: postoperative ISA only in 7 cases

<sup>E</sup> and plasma exchange

<sup>F</sup> administration of preoperative IVIG not indicated

<sup>G</sup> plus paediatric specific additional treatment: antibiotic therapy and anticoagulation



Table 4.1-1 (continued): Description of included studies

Author, year, reference	Oettl 2009 [22]	Hugo 2008 [21]	Tyden 2007 [24] Genberg 2007 [26] Wilpert 2007 [25]	Cohney 2007 [20]	Norden 2006 [23]	Ahlenstiehl 2006 [19]
Exclusions	One loss before transplantation (reason: stress disorder)	No case	No case	n.a.	No case	n.a.
Patient survival at end of follow-up	10 (100%)	7 (100%)	59 (98.3%) vs. 168 (98%)	1 (100%)	14 (100%)	1 (100%)
Patient survival at end of follow-up > 1 year post transplant	n.i.	n.i.	15 (100%) <sup>H</sup> vs. 29 (96.7%)	n.i.	n.i.	n.i.
Graft survival at end of follow-up	10 (100%)	7 (100%)	58 (97%) vs. 261 (95%)	1 (100%)	13 (93%)	1 (100%)
Graft survival at end of follow-up > 1 year post transplant	n.i.	n.i.	13 (86.7%) <sup>I</sup> vs. 26 (86.7%)	n.i.	n.i.	n.i.
Graft function Serum creatinin at end of follow-up (µmol/l)	Ø: 137 r: 70-215 <sup>J</sup>	Ø: 145.2 r: 97-186	Ø: 127 r: 42-203 vs. n.i.	110-130	Ø: 133.6 r: 104-183 <sup>K</sup>	100-115
Rejection (acute or chronically) within follow-up	In 3 cases; <sup>L</sup> Positive marker in all cases	No case of acute rejection <sup>M</sup>	1 (5%) <sup>N</sup>	No rejection	1 (14%) <sup>O</sup>	No rejection
Complications due to Apheresis or ABO-incompatibility; Infectious complications; Other Complications	In 1 case <sup>P</sup> ; In 2 cases <sup>Q</sup> ; In 3 cases <sup>R</sup>	n.i.	n.i.; 3 cases <sup>S</sup> ; n.i.	n.i.	1 case of anti-B rejection (see above); No serious infection occurred; 1 case fever/shiver, 1 case severe leucopenia	n.i.

M ... median; n.a. ... not applicable; n.i. ... not indicated; Ø ... mean; r ... range; Titer... Isoagglutinine titer (ABO-antibody concentration); TxABOc ... ABO-compatible kidney transplantation, TxABOi by ISSIA ABO-incompatible kidney transplantation enabled by ISSIA;

<sup>H</sup> Only 15 vs. 30 patients; same patients as in Tyden 2007; described in Genberg 2007 [28]

<sup>I</sup> Only 15 vs. 30 patients; same patients as in Tyden 2007; described in Genberg 2007 [28]

<sup>J</sup> latest available diagnostic results

<sup>K</sup> at end of follow-up; 3 values excluded (not interpretable)

<sup>L</sup> Patient#1: acute rejection; Patient#4: acute humoral rejection; Patient#7: transplant pyelonephritis

<sup>M</sup> measured 14 days after transplantation; other kinds of rejection not indicated

<sup>N</sup> Reported in Wilpert 2007: one late cellular reaction observed in biopsy; biopsies not from all patients available

<sup>O</sup> 1 acute non-reversible graft rejection

<sup>P</sup> Patient#2: hypotension and bronchial obstruction (ACE-inhibitor interplay?)

<sup>Q</sup> Patient#4: pyelonephritis; Patient#9 infected renal stones and recurrent urinary infections

<sup>R</sup> Patient#3: deep venous thrombosis; Patient#4: six surgical revisions due to urether leakage; Patient #9: Nephrectomy of the own kidney

<sup>S</sup> 1 case of BK-virus nephropathy, 2 cases of asymptomatic CMV reported in Wilpert 2007 [21]

## 4.2 Wirksamkeit

<b>keine kontrollierten Studien</b>	Im vorliegenden Review zur Evaluierung der selektiven Immunadsorption zur Ermöglichung einer Nierentransplantation für Menschen, die aufgrund von Blutgruppeninkompatibilität bisher (in Europa) nicht transplantiert wurden, liegen keine kontrollierten Studien vor, die potentielle Behandlungsoptionen für die Betroffenen direkt miteinander vergleichen.
<b>mindestens 98% der PatientInnen überlebten bis zum jeweiligen Beobachtungszeitraum</b>	Den Studien ist jedoch zu entnehmen, dass mit dem Therapieprotokoll von Tyden et. al. (ISSIA), das die selektive Immunadsorption als wesentliche Komponente mit einschließt, eine Transplantation über die Blutgruppenbarriere hinweg möglich ist. Als Wirksamkeits-Parameter wurden in den Studien die Überlebensrate der PatientInnen, die Funktion und das Transplantatüberleben sowie die Anzahl der Abstoßungsreaktionen gemessen. Die Beobachtungsdauer reichte von 1 Monat bis zu 5 Jahren. Mindestens 98% der PatientInnen überlebten bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt. Als nachteilig ist in den Studien das Fehlen eines standardisierten Nachbeobachtungsintervalls zu sehen. Ein solches kommt lediglich in der Studie von Genberg vor, in der die Relation von TxABOi versus TxABOc PatientInnen, die mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, 100% vs. 96,7% betrug [26].
<b>4 Abstoßungsreaktionen bei 96 PatientInnen</b>	Bei 4 von 96 PatientInnen kam es während der Studiendauer zu akuten oder chronischen Abstoßungsreaktionen. In der Erstpublikation der Kohortenstudie gab es dabei weder in der Versuchs- noch in der Kontrollgruppe eine Abstoßungsreaktion.
<b>Lebensqualität oder verbrachte Zeit im Krankenhaus wurden nicht erhoben</b>	Sonstige patientenrelevante Outcomes wie Lebensqualität der PatientInnen, Zeit, die nach der Transplantation im Krankenhaus verbracht wurde, Anzahl der Arzt- oder Klinikbesuche nach Transplantation, u.a. wurden nicht erhoben.
<b>möglicher Selektionsbias</b>	Es liegt nur eine kontrollierte Studie vor, für die eine randomisierte Zuordnung der PatientInnen zu den beiden Gruppen zwar aus medizinischen Gründen nicht möglich gewesen wäre, ein Selektionsbias in Bezug auf die Interventionsgruppe aber daher nicht auszuschließen ist.

## 4.3 Sicherheit

<b>spärliche Daten zur Sicherheit</b>	In den 6 vorliegenden Studien wurde nur in zweien von Komplikationen in der gesamten Patientengruppe berichtet ([22, 23]). In der Studie mit der größten Fallzahl liegen nur für einen Teil der PatientInnen, nämlich 22 von 60, Berichte zu Nebenwirkungen vor ([25]). Insgesamt wird je einmal von Hypotension mit bronchialer Obstruktion, Pyelonephritis, tiefer Beinvenenthrombose, antiB-Abstoßung, Fieber und Leukopenie und dreimal von Infektionen berichtet. Abgesehen von den Abstoßungsreaktionen, deren Nicht-Eintreten wir zu den Wirksamkeitsparametern zählten, liegen also bei 46 PatientInnen 9 Komplikationen (=20%) vor.
---------------------------------------	--

## 5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Evidenzstärke wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [18]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✿ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt.

Aufgrund der gegebenen Studiendesigns von bestenfalls einer retrospektiven Kohortenstudie ist die Stärke der Evidenz sehr niedrig. Ein Up-grading wäre zwar anhand des deutlichen Hinweises auf Wirksamkeit möglich, jedoch bestehen in der internen Validität wesentliche Unsicherheiten, die diesen Vorteil relativieren.

Die Evidenz zur vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit ist sehr niedrig, da für mögliche Therapieoptionen aus Sicht der PatientInnen keine adäquaten Vergleichsstudien vorliegen.

**Stärke der Evidenz nach GRADE**

**Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit ist sehr niedrig**

**Evidenz zur vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit ist sehr niedrig**

Table 5-1: Evidence profile - efficacy and safety

Studies/ Patients	Design	Limitations	Consistency	Directness	Effect	Other considerations	Strength of evidence
<b>Efficacy: 1-year, 3-year or 5-year survival</b>							
No evidence							
<b>Efficacy: survival at end of follow-up<sup>A</sup></b>							
5 <sup>B</sup> /33	Case series / case reports	Some limitations <sup>D</sup>	No important inconsistency	No uncertainty	33/33 (100.0%)		Very low
1 <sup>C</sup> /334	Retrospective cohort study (control: ABOc)	Some limitations <sup>E</sup>	Important inconsistency <sup>F</sup>		59/60 (98.3%) vs. 168/274 (98.3%)		
<b>Efficacy: survival at end of follow-up &gt; 1 year post transplantation</b>							
1 <sup>G</sup> /45	Retrospective cohort study (control: ABOc)	Some limitations <sup>H</sup>	No important inconsistency	No uncertainty	15/15 (100%) vs. 29/30 (96.7%)		Very low

<sup>A</sup> See table 4.1-1

<sup>B</sup> Reported in Norden2006, Ahlenstihl2006, Hugo2008, Oettl2009, Cohnney2007

<sup>C</sup> Tyden 2007

<sup>D</sup> low number of cases

<sup>E</sup> low control of confounding (age, severity of primary disease, precedent time on dialysis); huge variation in follow-up interval

<sup>F</sup> inconsistent selection: some centers selected patients by outcome critical IgG-titer-level; inconsistencies because of differences in therapeutic protocol

<sup>G</sup> Reported in Genberg 2008

<sup>H</sup> possible selection bias by outcome critical IgG-titer; deviation in baseline characteristics of comparison group

Table 5-1 (continued): Evidence profile - efficacy and safety

Efficacy: 1-year, 3-year or 5-year graft survival							
No evidence							
Efficacy: graft-survival at end of follow-up <sup>I</sup>							
5 <sup>J</sup> /33	Case series / case reports	Some limitations <sup>L</sup>	Important inconsistency <sup>N</sup>	No uncertainty	29/33 (87.9%)		Very low
1 <sup>K</sup> /334	Retrospective cohort study (control: ABOc)	Some limitations <sup>M</sup>	Important inconsistency <sup>O</sup>		58/60 (96.7%) vs. 261/274 (95.3%)		
Efficacy: graft-survival at end of follow-up > 1 year post transplantation							
1 <sup>P</sup> /45	Retrospective cohort study (control: ABOc)	Some limitations <sup>Q</sup>	No serious inconsistency	No uncertainty	13/15 (86.7%) vs. 26/30 (86.7%)		Very low
Efficacy: Quality of life							
No evidence							

<sup>I</sup> See table 4.1-1

<sup>J</sup> Reported in Norden2006, Ahlenstihl2006, Hugo2008, Oettl2009, Cohnney2007

<sup>K</sup> Tyden 2007

<sup>L</sup> low number of cases

<sup>M</sup> low control of confounding (age, severity of primary disease, precedent time on dialysis); huge variation in follow-up interval

<sup>N</sup> inconsistencies because of differences in therapeutic protocol

<sup>O</sup> inconsistent selection: some centers selected patients by outcome critical IgG-titer-level;

<sup>P</sup> Reported in Genberg 2008

<sup>Q</sup> possible selection bias by outcome critical IgG-titer; deviation in baseline characteristics of comparison group

Table 5-1 (continued): Evidence profile - efficacy and safety

Efficacy: Transplant rejection							
6 <sup>R</sup> /96	Case series / case reports	Some limitations <sup>S</sup>	Important inconsistency <sup>T</sup>	No uncertainty	5/96 (5.4%)		Very low
Safety: Apheresis complications							
2 <sup>U</sup> /24	Case series	No limitations	No serious inconsistency	No uncertainty	1/24 (4.2%)	Small number of observations	Very low
Safety: Infectious complications							
4 <sup>V</sup> /55	Case series / case reports	No limitations	No serious inconsistency	No uncertainty	5/55 (9.1%)	Small number of observations	Very low
Safety: Other complications							
2 <sup>W</sup> /24	Case series / case reports	No limitations	No serious inconsistency	No uncertainty	5/24 (20.8%)	Small number of observations	Very low

<sup>R</sup> Reported in Tyden2007, Norden2006, Ahlenstihl2006, Hugo2008, Oettl2009, Cohnney2007

<sup>S</sup> low numbers of cases, low control of confounding (age, severity of primary disease, precedent time on dialysis); huge variation in follow-up interval

<sup>T</sup> inconsistent selection: some centers selected patients by outcome critical IgG-titer-level; inconsistencies because of differences in therapeutic protocol

<sup>U</sup> Reported in Norden 2006, Oettl2009

<sup>V</sup> Reported in Norden 2006, Hugo 2008, Oettl 2009, Wilpert 2008

<sup>W</sup> Reported in Norden 2006, Oettl 2009

*Table 5-2: Evidence profile – comparative efficacy and safety (comparator: dialysis or other immunosuppressive protocols for ABO-incompatible kidney transplantation)*

<b>Studies/ Patients</b>	<b>Design</b>	<b>Limitations</b>	<b>Consistency</b>	<b>Directness</b>	<b>Effect</b>	<b>Other considerations</b>	<b>Strength of evidence</b>
Outcome: survival							
No evidence							
Outcome: transplant survival							
No evidence							
Outcome: patient satisfaction / quality of life							
No evidence							
Outcome: complication rates							
No evidence							





## 6 Diskussion

Aufgrund der Bias-anfälligen Studiendesigns und Limitationen der internen Validität besteht eine große Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse zur Immunsuppression mittels selektiver Immunadsorption (ISSIA) für die blutgruppeninkompatible Nierentransplantation. Ebenso besteht eine Unsicherheit hinsichtlich des Anteils, den die Apherese gegenüber den anderen Komponenten der immunsuppressiven Therapie des gesamten Therapieprotokolls einnimmt. Die absoluten Zahlen zum Überleben aus dem ISSIA-Arm der Kohortenstudie sowie den Fallserien können am besten anhand eines indirekten Vergleichs interpretiert werden. Dazu werden anschließend absolute Zahlen von Behandlungsalternativen dargestellt.

Im Jahresreport der „European Renal Association“ [32] werden folgende nicht-adjustierte Zahlen zur Dialyse für die Kohorte 2000 bis 2004 der partizipierenden Länder berichtet: Das 1-Jahres-Überleben von 20 bis 44-jährigen PatientInnen beträgt 95,5% (CI: 95,1-95,9), für 2 Jahre 91,4 (CI: 90,8-91,9). Der indirekte Vergleich bietet somit auf den ersten Blick keinen Anhaltspunkt für eine Überlegenheit der blutgruppeninkompatiblen Nierentransplantation im Vergleich zur Dialyse.

In Japan werden seit ca. 4 Jahrzehnten ABO-inkompatible Transplantationen durchgeführt und die Ergebnisse werden flächendeckend in nationalen Registern gesammelt. Diese berichten für die in Japan eingesetzten Protokolle zur Verhinderung der ABO-Abstoßung ebenfalls Erfolge beim Gesamtüberleben und der Transplant-Überlebensrate [33]. So werden für das 10-, 5-, 3- und 1-Jahresüberleben folgende Zahlen berichtet: 87%, 91%, 93% und 95%, und für das Transplantat-Überleben 63%, 80%, 86% und 90%. Die Verfahren in Japan sind zum Teil weitaus invasiver (Splenektomie, kompletter Plasmaaustausch), die Ergebnisse sind jedoch vergleichbar mit den Zahlen aus Europa.

Allerdings sind Abstoßungsreaktionen im japanischen Protokoll häufiger: Akute Abstoßungen treten in 40% der Fälle innerhalb der ersten 3 Monate auf [33]. Chronische Abstoßungen kommen je nach eingesetzter Immunsuppressions-Medikation in 13-14% der Fälle vor [33]. Im indirekten Vergleich scheint das Protokoll von Tyden et. al. [24] somit weitaus weniger Abstoßungsreaktionen zu forcieren.

In den USA berichten Tobian et. al. [34] von 52 erfolgreichen ABO-inkompatiblen Transplantationen mit Hilfe eines Therapieprotokolls, das Plasmapherese mit einschließt: 100% (death-censored) Graftüberleben nach einem Jahr und 93,4% Graftüberleben nach 3 Jahren durchschnittlichem Follow-Up. Das amerikanische Verfahren stellt somit eine vielversprechende Option dar.

Eine andere Form des Vergleiches wurde in den Studien [24, 26, 29], welche über die selben PatientInnen berichten, gewählt: Hier wird das Outcome der PatientInnen mit ISSIA jenem Outcome gegenübergestellt, das PatientInnen mit kompatiblen implantierten Nieren erreichen: Die PatientInnenüberlebensraten (98,3% bei ABOi vs. 98,0% bei ABOc), sowie das Transplantatüberleben (97% bei ABOi vs. 95% bei ABOc) sind in beiden Gruppen fast ident. Allerdings sind die Aussagen aufgrund von Limitationen im Studiendesign unsicher.

**Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Studienergebnisse**

**indirekter Vergleich zur Dialyse**

**indirekter Vergleich zum japanischen Protokoll**

**Abstoßungsreaktionen**

**indirekter Vergleich zum amerikanischen Protokoll**

**Vergleich der Ergebnisse zu ABO-kompatiblen Nierentransplantationen**

### Andere potentielle Optionen für PatientInnen auf der Warteliste

<b>A2-SpenderInnen</b>	In der Literatur wird beschrieben, dass die Blutgruppe A2-SpenderInnen eine Alternative bei ABO-inkompatiblen Konstellationen sein können [6, 9]. So scheint diese Blutgruppe ein geringes Risiko zu haben, eine Abstoßungsreaktion auszulösen (unter der Voraussetzung, dass andere Gewebemerkmale übereinstimmen).
<b>alternative Adsorptionssäule</b>	Schließlich gibt es auch Berichte über ein Alternativprodukt zu Glycosorb: Biosynsorb wurde zwar Anfang der 1990er Jahre vom Markt genommen [35], aber möglicherweise wird dieser Ansatz im Moment gerade wieder aufgenommen [33].
<b>Tauschprogramme</b>	Ladner 2008 [36] weist darauf hin, dass durch eine entsprechende Logistik einer transplantatbedürftigen Person mit einem/r bereitwilligen, jedoch inkompatiblen SpenderIn geholfen werden kann: Wird ein anderes, ebenso inkompatibles Spender-Empfänger-Paar gefunden, kann den EmpfängerInnen bei entsprechender Konstellation durch Tauschen der beiden SpenderInnen die Transplantation ermöglicht werden.
<b>mobile Dialyse, nächtliche Dialyse</b>	Schließlich bestehen auch bei Beibehaltung der Dialyse Fortschritte: Die mobile Dialyse ist weniger aufwendig und ebenso gibt es vielversprechende Berichte über die Schlafdialyse, bei der die PatientInnen über Nacht dialysiert werden.
<b>Fazit</b>	ISSIA scheint eine vielversprechende Methode zu sein, die einzelnen PatientInnen eine Transplantation ermöglichen kann, für die keine SpenderInnen zur Verfügung stehen. Allerdings birgt die Datenlage auf Basis der vorliegenden Studien derzeit noch zu viele Unsicherheiten, um die Intervention für die Aufnahme in den Leistungskatalog empfehlen zu können. Eine Reevaluierung nach Vorliegen neuer Studienergebnisse ist aber anzuraten.

## 7 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *nicht* empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der Immunsuppression durch selektive Immunadsorption beurteilen zu können. In Tab. 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

**derzeit keine Aufnahme  
in den Leistungskatalog**

*Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage*

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.



## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Hashmi S, Poommipanit N, Kahwaji J, Bunnapradist S. Overview of renal transplantation. 2007;713-29.
- [2] Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M, Latinne D, Reding R, Gianello P, et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc.* 1987 Dec;19(6):4538-42.
- [3] Alexandre GPJ, Latinne D, Gianello P, Squifflet JP. Preformed cytotoxic antibodies and ABO-incompatible grafts. 1991:583-94.
- [4] Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation.* 2003 Apr 15;75(7):971-7.
- [5] Montgomery RA, Locke JE. ABO-incompatible transplantation: less may be more. *Transplantation.* 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S8-9.
- [6] Nelson PW, Landreneau MD, Luger AM, Pierce GE, Ross G, Shield CF, 3rd, et al. Ten-year experience in transplantation of A2 kidneys into B and O recipients. *Transplantation.* 1998 Jan 27;65(2):256-60.
- [7] Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Takahashi K, Nagafuchi H, Akioka Y, et al. ABO-incompatible pediatric kidney transplantation in a single-center trial. *Pediatr Nephrol.* 2000 Jan;14(1):1-5.
- [8] Ravichandran P, Nataraj T, Jaganath C. Splenic radiation and double-filtration plasmapheresis in crossmatch-positive live renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005 May;37(4):1806-7.
- [9] Sorensen JB, Grant WJ, Belnap LP, Stinson J, Fuller TC. Transplantation of ABO group A2 kidneys from living donors into group O and B recipients. *Am J Transplant.* 2001 Sep;1(3):296-9.
- [10] Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, Toma H, Nakajima I, Fuchinoue S, et al. ABO-incompatible renal transplantation at Tokyo Women's Medical University. *Clin Transpl.* 2003:175-81.
- [11] Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, Shimizu T, Okuda H, Ito S, et al. ABO-incompatible living donor kidney transplantation under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc.* 2000 Nov;32(7):1711-3.
- [12] Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant.* 2005 Jan;5(1):145-8.
- [13] Takahashi K. Recent findings in ABO-incompatible kidney transplantation: Classification and therapeutic strategy for acute antibody-mediated rejection due to ABO-blood-group-related antigens during the critical period preceding the establishment of accommodation. 2007:128-41.
- [14] Oosterlee A, Rahmel A. EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION: Annual Report 2007. 2007 [cited; Available from: [http://www.eurotransplant.nl/files/annual\\_report/AR2007\\_def.pdf](http://www.eurotransplant.nl/files/annual_report/AR2007_def.pdf)
- [15] Kumlien G, Ullstrom L, Losvall A, Persson LG, Tyden G. Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion.* 2006 Sep;46(9):1568-75.
- [16] Keven K, Sengul S. ABO-incompatible kidney transplantation: on-demand strategy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 May;23(5):1773-4; author reply 4.

- [17] Nitschke. Erfahrungen mit der ABOi Ntx in Lübeck. Neues zur Tx-Nachsorge. 2008 [cited; Available from: <http://www.innere1.uni-luebeck.de/klinik/pdf/abo-vers2003.pdf>
- [18] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2. HTA-Projektbericht 06. 2007.
- [19] Ahlenstiel T, Offner G, Strehlau J, Pape L, Froede K, Ehrich JH, et al. ABO-incompatible kidney transplantation of an 8-yr-old girl with donor/recipient-constellation A1B/B. Xenotransplantation. 2006 Mar;13(2):141-7.
- [20] Cohnen SJ, Walker RG, Haeusler MN, Francis DM, Hogan CJ. Blood group incompatibility in kidney transplantation: definitely time to re-examine! The Medical journal of Australia. 2007 Sep 3;187(5):306-8.
- [21] Hugo C, Schott G, Eckardt KU, Wullich B. [ABO-incompatible renal transplantation--why and how?]. Der Urologe Ausg. 2008 Sep;47(9):1074, 6-8.
- [22] Oettl T, Halter J, Bachmann A, Guerke L, Infanti L, Oertli D, et al. ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies. Nephrol Dial Transplant. 2009 Jan;24(1):298-303.
- [23] Norden G, Briggs D, Cockwell P, Lipkin G, Mjornstedt L, Molne J, et al. ABO-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoabsorption and anti-CD20 antibody treatment. Xenotransplantation. 2006 Mar;13(2):148-53.
- [24] Tyden G, Donauer J, Wadstrom J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, et al. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. Transplantation. 2007 May 15;83(9):1153-5.
- [25] Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Gropp A, et al. On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoabsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;22(10):3048-51.
- [26] Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tyden G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. Transplantation. 2008 Jun 27;85(12):1745-54.
- [27] Donauer J, Wilpert J, Geyer M, Schwertfeger E, Kirste G, Drognitz O, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a single center experience. Xenotransplantation. 2006 Mar;13(2):108-10.
- [28] Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Sedigh A, Lundgren T, et al. The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy. Xenotransplantation. 2006 Mar;13(2):105-7.
- [29] Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G. Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoabsorption and rituximab. Transplantation. 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S44-7.
- [30] Donauer J, Donauer J. [The blood group incompatible living kidney transplantation]. MMW Fortschritte der Medizin. 2007 Aug 2;149(31-32):27-8.
- [31] Geyer M, Donauer J, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Wisniewski U, et al. Preemptive postoperative antigen-specific immunoabsorption in ABO-incompatible kidney transplantation: necessary or not? Transplantation. 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S40-3.

- [32] ERA-EDTA-Registry. Annual Report 2006. 2006 [cited; Available from: <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2006.pdf>
- [33] Ichimaru N, Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nature clinical practice*. 2008 Dec;4(12):682-92.
- [34] Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Ness PM, King KE. The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion*. 2008 Nov;48(11):2453-60.
- [35] Kumlien G. New Apheresis Techniques In Transplantation. 2008 [cited; Available from: <http://diss.kib.ki.se/2008/978-91-7409-220-2/thesis.pdf>
- [36] Ladner DP, Busque S, Melcher ML. Overcoming immunological barriers to living donor kidney transplantation at Stanford University Medical Center. *Singapore General Hospital Proceedings*. 2008;17(1):9-15.