

S. Mathis, R. Winkler,
S. Geiger-Gritsch, T. Mittermayr

IgG-Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation – Ein Systematischer Review ergab mangelnde Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit

Damit mehr Spenderorgane (Bei EUROTRANSPLANT [1] müssen registrierte EmpfängerInnen je nach Blutgruppe und Land oft mehrere Jahre warten) zur Verfügung stehen, wird seit vielen Jahrzehnten versucht [2-11], die Blutgruppenbarriere des ABO-Systems zu überwinden. Ein neuer, vielversprechender Ansatz ist die selektive IgG-Apherese zur Entfernung von Antikörpern gegen Fremdblutgruppenantigene. Vor dem Hintergrund des Vorschlages, dieses Verfahren in Österreich generell in den Katalog der vergütbaren Leistungen aufzunehmen, werden in der vorliegenden Übersichtsarbeit Ergebnisse aus der verfügbaren Literatur zur Wirksamkeit und Sicherheit zusammengefasst und die Stärke der Evidenz beurteilt.

Relevante Veröffentlichungen zur IgG-Apherese wurden durch eine Recherche in medizinischen (Medline via Ovid, Embase, The Cochrane Library) und HTA-bezogenen Datenbanken identifiziert und anhand von definierten Kriterien ausgewählt. Die Qualität der Studien und die Stärke der vorliegenden Evidenz wurden nach GRADE bewertet.

Acht Publikationen entsprachen den Einschlusskriterien. Trotz vielversprechender Interpretationen zeigt die Analyse, dass die Studiendesigns nur geringgradig geeignet sind, um Wirksamkeit und Sicherheit zu beurteilen.

Die Stärke der Evidenz dieser Studien, ist nach der Bewertungsmethode GRADE als „sehr schwach“ einzustufen, womit weiterhin ein notwendiger Forschungsbedarf bei diesem Verfahren angezeigt ist.

Aufgrund von methodischen Einschränkungen der identifizierten Studien und wegen eines fehlenden direkten Vergleichs mit weniger invasiven Alternativen (z.B.: Ausbau des internationalen Spenderaustauschprogrammes, Inkaufnahme längerer Wartezeit mit Dialyse) kann kein Netto-Nutzen beurteilt werden und somit keine Empfehlung für eine pauschale Vergütung gegeben werden.

Schlüsselwörter: selektive Immunadsorption, ABO-Blutgruppeninkompatibilität, Nierentransplantation, Immunsuppression, Apherese, Blutgruppenantikörper, Hämodialyse

Health Technology Assessment (LBI-HTA), Ludwig Boltzmann Institut, Wien, Österreich

Mathis S, Winkler R, Geiger-Gritsch S, Mittermayr T (2010) IgG-Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation – Ein Systematischer Review ergab mangelnde Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit. Tx Med 22: 232-241

Die Arbeit wurde im Rahmen der unabhängigen Forschung am Ludwig Boltzmann Institut HTA finanziert.
Es besteht kein Interessenskonflikt.

IgG Apheresis for ABO-incompatible Kidney Transplantation: A Systematic Review Shows Insufficient Evidence on Efficacy and Safety

Organ recipients often have to wait for many years [1]. One effort to increase the number of available donators is crossing the borders of ABO-compatibility. This approach has been followed over the last 4 decades [2-11]. One specific method to enable kidney transplantations classified as incompatible is a selective removal of anti blood group antibodies by a preceding selective immunoadsorption. On the occasion of a suggestion to add the service of selective anti-ABO-IgG immunoadsorption to enable kidney transplantation across ABO borders to the list of generally reimbursed clinical health services in Austria this systematic review revealed the evidence for the use of this technology.

A systematic search in medical databases (Medline via Ovid, Embase, The Cochrane Library) and HTA databases was performed and articles were selected according to defined inclusion criteria. Reviewing the literature showed about 100 cases where this health technology was applied reported in 8 studies. Beside promising results, the analysed quality of the published evidence is very low and risk of flawed conclusions is high. According to the evaluation method of GRADE the evidence is too weak to make a well-founded positive recommendation. In particular there are no studies that directly compare patient relevant options (e.g.: Extension of donator programs, acceptance of longer waiting time). To evaluate the net benefit further scientific research is still necessary.

Key words: *selective immunoadsorption, ABO incompatibility, renal transplantation, immune suppression, apheresis, blood group antibody, haemodialysis*

Abkürzungen

ABO	ABO-System der Blutgruppen
CRD HTA	Centre for Reviews and Dissemination Health Technology Assessments
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
IgG	Immunglobulin G
INAHTA	The International Network of Agencies for Health Technology Assessment
LBI-HTA	Ludwig Boltzmann Institut Health Technology Assessment
NHS	National Health Service
QUOROM	Quality of Reporting of Meta-analyses

TxABOc	Transplantation bei kompatibler Konstellation der ABO-Blutgruppen
TxABOi	Transplantation bei inkompatibler Konstellation der ABO-Blutgruppen

Hintergrund

Im Rahmen der Wartung des Leistungskatalogs der österreichischen Krankenanstaltenfinanzierung wurde die selektive IgG-Apherese zur blutgruppenincompatiblen Nierentransplantation als Ergänzungsvorschlag zur Diskussion gestellt. Das Verfahren wurde daher gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin vom Ludwig Boltzmann Institut HTA evaluiert.

Problemstellung

Für PatientInnen mit fehlender Nierenfunktion (dialysepflichtig) besteht mit der Nierentransplantation eine Therapiemöglichkeit, die die Lebenserwartung und Lebensqualität deutlich verbessert. Transnationale Spenderaustauschprogramme koordinieren die Wartelisten für Organe von kürzlich Verstorbenen (zum Beispiel tödlich Verunglückte) und von Lebendnierenspenden. Abstoßungsreaktionen aufgrund von Blut- bzw. Gewebeeigenschaften (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) [12]. Wenn keine SpenderInnen vorhanden sind, werden die PatientInnen zumeist weiterhin mit chronischer Dialyse behandelt.

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 intensivierte immunsuppressive Therapie (zum Beispiel mittels Milzentfernung, unspezifischer Plasmapherese, monoklonalen Antikörpern, Immunsuppressiva) durchzuführen, um die Abstoßungsreaktion zu verhindern. Seit 2001 ist in Europa ein Therapieprotokoll im Einsatz, bei dem selektiv ABO-Blutgruppen-Antikörper entfernt werden: ISSIA. Mit diesem Verfahren soll der Mechanismus der Abstoßungsreaktion ausgeschaltet werden und dadurch eine gleichwertige Verträglichkeit wie bei kompatiblen Spenderorganen erreicht werden.

Beschreibung der Leistung

Hauptkomponente des von Tyden et al. [13] vorgestellten Therapieprotokolls bildet eine spezielle Form der Apherese mit selektiver Immunadsorption. Dabei werden spezifisch Anti-A- oder Anti-B-Antikörper durch Antigen-Antikörperbindung in einer Filtersäule (Glycosorb der Schwedischen Firma Glycorex) adsorbiert und somit entfernt. In einer einzelnen Sitzung der selektiven Immunadsorption wird das Blutplasma (ähn-

lich wie bei einer Plasmaspende) aus dem Körper geleitet, durch den Filter geschickt, und schließlich dem Blutkreislauf rückgeführt. Der Filter hat die Fähigkeit, speziell jene Antikörper, die gegen die ‚falsche‘ Blutgruppe gerichtet sind, zu binden. Die Behandlungssitzung dauert ca. 1-2 Stunden. 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 größeres Risiko für eine Abstoßung. 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 [14] beschrieben. Das Therapieprotokoll nach Tyden 2001 [13] besteht aus folgenden Teilen:

- Präoperativ:
 - Rituximab (375mg/m²) 2-4 weeks before immunoadsorption
 - conventional triple drug immunosuppression: tacrolimus (0,2-0,3mg/kg), mycophenolate mofetil (2-3 g), prednisolone (30mg)
 - 4 sessions of antigen specific 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)

Indikation und therapeutisches Ziel

Die Indikation für die 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 ermögli-

chen. Dadurch besteht die Chance, ohne Dialyse auszukommen.

Von der ISSIA profitieren PatientInnen, die aufgrund der Verteilung der Blutgruppeneigenschaften in der Bevölkerung und den Abstoßungsgesetzmäßigkeiten eine geringe Chance haben, ein kompatibles Spenderorgan zu erhalten.

Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

In Österreich wurden beispielsweise 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 [1].

Auf der Warteliste für Nierenspenden standen 2007 in Österreich 852 PatientInnen. Die Suche nach geeigneten Spenderorganen wird von EURO-TRANSPLANT koordiniert (beteiligte Länder u.a.: Belgien, Deutschland, Luxemburg, die Niederlande, Österreich, Slowenien, Kroatien etc.) [1].

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 ISSIA durchgeführt werden, um eine Transplantation zu ermöglichen. Die Zusatzkosten für ISSIA nach dem Therapieprotokoll von Tyden et al. [13] betragen 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.

Methode

Fragestellung, Einschlusskriterien und Literatursuche

Für die wissenschaftliche Bearbeitung wurde folgende PIKO (Population-Intervention-Kontrollintervention-Outcome) Frage formuliert: Ist die ISSIA zur Ermöglichung einer ABO-inkompatiblen Transplantation eine sichere und wirksame Intervention für PatientInnen, die eine Nierentransplantation benötigen, gegenüber den ihnen verfügbaren Therapiealternativen?

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die systematische Literatursuche wurde am 03.02.2009 in folgenden Datenbanken durchgeführt: Medline via Ovid, Embase, The Cochrane Library, NHS-CRD-HTA (INAHTA). 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>), WHO Health Evidence Network (<http://www.euro.who.int/>)

Tab. 1: Einschlusskriterien für Studien aus der Literaturrecherche

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
Studien-design	alle Studientypen

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.ncchta.org/research/index.shtml>).

Die systematische Suche wurde (wo möglich) 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.

An den Hersteller Glycorex wurde eine Anfrage per E-Mail sowie per Fax gestellt, welche unbeantwortet blieb.

Literatúrauswahl

Insgesamt standen 214 Titel für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Bei der Sichtung der Abstracts im Peer-Verfahren wurden 125 Arbeiten ausgeschlossen. Von den verbliebenen Titeln wurden die Volltexte bestellt und nach Durchsicht weitere 54 Arbeiten exkludiert. Neben Publikationen mit nicht entsprechenden Interventionen und nicht benötigter Hintergrundliteratur wurden u.a. auch Doppelpublikationen derselben Studien ausgeschlossen. Als Hintergrundliteratur verblieben 27 Arbeiten. Die verbleibenden 8 Publikationen wurden zur Evidenzsynthese herangezogen. Dabei handelt es sich um 3 Artikel zu einer retrospektiven Kohortenstudie, 3 Fallserien und 2 Fallberichte. Die Auswahl wurde gemäß den definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) getroffen. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 1 dargestellt:

Datenextraktion und 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].

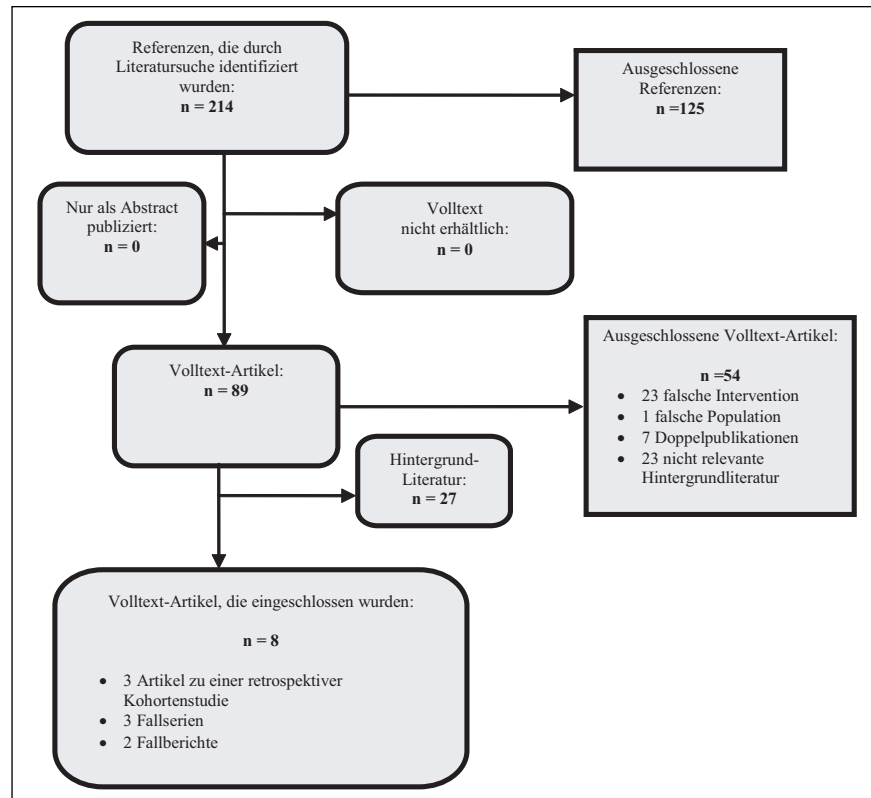


Abb. 1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree)

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

Darstellung der Studienergebnisse

Es wurden eine retrospektive Kohortenstudie (3 Publikationen), drei Fallserien und zwei Fallberichte in diesen Review inkludiert [19-26]. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt. Sonstige Mehrfachpublikationen derselben Fälle wurden ausgeschlossen [13], [15], [27-31]. Es wurden keine Studien mit den Vergleichsinterventionen Dialyse, japanischen oder amerikanischen Therapiekonzepten einer blutgruppeninkompatiblen Nierentransplantation gefunden.

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

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 der 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.

Ergebnisse

Wirksamkeit

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.

Tab. 2: Beschreibung der eingeschlossenen Studien I

Autor, Jahr, Referenz	Oettl 2009 [22]	Hugo 2008 [21]	Tyden 2007 [24] Genberg 2007 [26] Wilpert 2007 [25]	Cohney 2007 [20]	Norden 2006 [23]	Ahlenstiel 2006 [19]
Land	Schweiz	Deutschland	Schweden/ Deutschland	Australien	Schweden	Deutschland
Sponsor	Statement, dass kein Interessenskonflikt vorliegt	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Studiendesign	Fallserie	Fallserie	Retrospektive Kohortenstudie	Fallbericht	Fallserie	Fallserie
Zahl der transplantierten PatientInnen (ABOi vs. ABOc)	10 ^A	7	334 (60 vs. 274)	1	14	1
Alter	Ø: 50 r: 28-73	Ø: 45 r: 33-58	Ø: n.i. r: 1-69 ^B vs. n.i.	24	Ø: 48 r: 30-69	8
Intervention	TxABOi durch ISSIA ^C	TxABOi durch ISSIA	TxABOi durch ISSIA ^D vs. TxABOc	TxABOi durch ISSIA ^E	TxABOi durch ISSIA ^F	TxABOi durch ISSIA ^G
Follow-up-Intervall Monate	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

Legende:

M ... Median; n.a. ... nicht anwendbar; n.i. ... nicht beschrieben; Ø ... Durchschnitt; r ... Range; Titer... Isoagglutinine Titer (ABO-Antikörper Konzentration); TxABOc ... ABO-kompatible Nierentransplantation, TxABOi ... ABO-inkompatible Nierentransplantation

^A Ausfall eines Patienten (für Transplantation vorgesehen)

^B 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

^C Zusätzliche Gabe eines T-Zell-Blockers nach der Transplantation

^D Freiburg: postoperative ISA nur in 7 Fällen

^E Und Plasmaaustausch

^F Präoperative Gabe von IVIG nicht berichtet

^G Zusätzliche Gabe spezifischer pädiatrischer Medikation: Antibiotika und Antikoagulation

Tab. 3: Beschreibung der eingeschlossenen Studien II

Autor, Jahr, Referenz	Oettl 2009 [22]	Hugo 2008 [21]	Tyden 2007 [24] Genberg 2007 [26] Wilpert 2007 [25]	Cohney 2007 [20]	Norden 2006 [23]	Ahlenstiel 2006 [19]
Ausschluss	Ein Fall ausgeschlossen vor Transplantation	Kein Fall ausgeschlossen	Kein Fall ausgeschlossen	n.a.	Kein Fall ausgeschlossen	n.a.
Überleben am Ende des Follow-up	10 (100%)	7 (100%)	59 (98,3%) vs. 168 (98%)	1 (100%)	14 (100%)	1 (100%)
Überleben am Ende des Follow-up (> 1 Jahr nach Transplantation)	n.i.	n.i.	15 (100 %) ^H vs. 29 (96,7%)	n.i.	n.i.	n.i.
Transplantüberleben am Ende des Follow-up	10 (100%)	7 (100%)	58 (97%) vs. 261 (95%)	1 (100%)	13 (93%)	1 (100%)
Transplantüberleben am Ende des Follow-up (> 1 Jahr nach Transplantation)	n.i.	n.i.	13 (86,7%) ^I vs. 26 (86,7%)	n.i.	n.i.	n.i.
Transplantfunktion: Serum Kreatinin am Ende des Follow-up (µmol/l)	Ø: 137 r: 70-215 ^J	Ø: 145.2 r: 97-186	Ø: 127 r: 42-203 vs. n.i.	110-130	Ø: 133.6 r: 104-183 ^K	100-115
Abstoßung (akut oder chronisch) innerhalb des Follow-up	In 3 Fällen ^L ; Positive Marker in allen Fällen	Kein Fall akuter Abstoßung ^M	1 (5%) ^N	Keine Abstoßung	1 (14%) ^O	Keine Abstoßung
Komplikationen der Apherese oder aufgrund von ABO-Inkompatibilität; infektiöse Komplikationen; Andere Komplikationen	In 1 Fall ^P ; In 2 Fällen ^Q ; In 3 Fällen ^R	n.i.	n.i.; 3 Fälle ^S ; n.i.	n.i.	1 Fall von anti-B Abstoßung ^O ; Keine schwerwiegenden Infektionen; 1 Fall Fieber/Schüttelfrost, 1 Fall schwerer Leukopenie	n.i.

Legende:

M ... Median; n.a. ... nicht anwendbar; n.i. ... nicht beschrieben; Ø ... Durchschnitt; r ... Range; Titer... Isoagglutinine Titer (ABO-Antikörper Konzentration); TxABOc ... ABO-kompatible Nierentransplantation, TxABOi ... ABO-inkompatible Nierentransplantation

^H Nur 15 vs. 30 PatientInnen; gleiche PatientInnen wie in Tyden 2007; beschrieben in Genberg 2007

^I Nur 15 vs. 30 PatientInnen; gleiche PatientInnen wie in Tyden 2007; beschrieben in Genberg 2007

^J Letzt verfügbare diagnostische Werte

^K Am Ende des Follow-up; 3 exkludierte Werte (nicht interpretierbar)

^L Patient#1: akute Abstoßung; Patient#4: akute humorale Abstoßung; Patient#7: Transplantat-Pyelonephritis

^M Gemessen 14 Tage nach der Transplantation; andere Arten der Abstoßung nicht berichtet

^N Berichtet in Wilpert 2007: eine späte zelluläre Abstoßung in Biopsiebefund; Biopsien nicht von allen PatientInnen verfügbar

^O 1 akute irreversible Transplantat-Abstoßung

^P Patient#2: Hypotension und bronchiale Obstruktion (ACE-Inhibitor-Interaktion?)

^Q Patient#4: Pyelonephritis; Patient#9 infizierte Nierensteine und wiederkehrende Harninfektionen

^R Patient#3: tiefe Beinvenenthrombose; Patient#4: sechsmalige chirurgische Revision aufgrund von Undichtheit des Ureters; Patient #9: Nephrektomie der eigenen Niere

^S 1 Fall von von BK-Virus-Nephropathie, 2 Fälle von asymptomatischer CMV berichtet in Wilpert 2007

Den Studien ist jedoch zu entnehmen, dass mit dem Therapieprotokoll von Tyden et al., das die selektive Immunadsorption als wesentliche Komponente mit einschließt, eine Transplantation über die Blutgruppenbarriere hinweg möglich ist. Als Wirksamkeits-Parameter wurden in den Studien [19-23] und [24] die Überlebensrate der PatientInnen, die Funktion und das Transplantatüberleben sowie die Anzahl der Abstoßungsreaktionen gemessen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 4 und 5 aggregiert dargestellt. Die Beobachtungsdauer reichte von 1 Monat bis zu 5 Jahren. Mindestens 98% aller PatientInnen überlebten bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt. Als nachteilig ist in den Studien das Fehlen eines standardisierten Nachbeobachtungsintervalls zu sehen. Ein solches berichtet lediglich Genberg 2008 mit 15¹ (Interventionsgruppe) vs. 30 (externe Kontrollgruppe) PatientInnen, in der die Relation des Überlebens beim Vergleich TxABOi vs. TxABOc bei PatientInnen, die mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, 100% vs. 96,7% betrug [26]. Bei 4 von 96 PatientInnen der sechs eingeschlossenen Studien kam es während der Studiendauer zu akuten oder chronischen Abstoßungsreaktionen. In der Erstpublikation der Kohortenstudie

gab es dabei weder in der Versuchsnach noch in der Kontrollgruppe eine Abstoßungsreaktion.

Sonstige patientenrelevante Outcomes wie Lebensqualität der PatientInnen, Verweildauer nach der Transplantation im Krankenhaus, Anzahl der Arzt- oder Klinikbesuche nach Transplantation, u.a. wurden nicht erhoben.

Es liegt nur eine kontrollierte Studie [24] vor, für die eine randomisierte Zuordnung der PatientInnen zu den beiden Gruppen zwar aus medizinischen Gründen nicht möglich gewesen wäre, daher ist jedoch ein Selektionsbias in Bezug auf die Interventionsgruppe nicht auszuschließen.

Sicherheit

In den 6 beschriebenen Studien wurde nur in zweien [22, 23] von Komplikationen in der gesamten PatientInnengruppe berichtet. In der Studie [25] mit der größten Fallzahl liegen nur für einen Teil der PatientInnen, nämlich für 22 von 60, Berichte zu Nebenwirkungen vor. Insgesamt wird je einmal von Hypotonie mit bronchialer Obstruktion, Pyelonephritis, tiefer Beinvenenthrombose, antiB-Abstoßung, Fieber und Leukopenie und dreimal von Infektio-

nen berichtet. Abgesehen von den Abstoßungsreaktionen, deren Nicht-Eintreten wir zu den Wirksamkeitsparametern zählten, liegen also bei 46 PatientInnen 9 Komplikationen (≈20%) vor.

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 4 bis 7 dargestellt.

Tab. 4: Evidenzprofil – Wirksamkeit und Sicherheit I

Studien/ Patienten	Design	Limitationen	Konsistenz	Direktheit	Effekt	Bemerkungen	Stärke der Evidenz
Wirksamkeit: 1-Jahres-, 3-Jahres- oder 5-Jahres Überleben							
Keine Evidenz							
Wirksamkeit: Überleben am Ende des Follow-up^A							
5 ^B / 33	Fallserien / Fallberichte	Limitationen ^D	Keine wesentliche Inkonsistenz	Keine Unsicherheit	33/33 (100,0%)		Sehr niedrig
1 ^C / 334	Retrospektive Kohortenstudie (Kontrolle: ABOb)	Limitationen ^E	Wesentliche Inkonsistenz ^F		59/60 (98,3%) vs. 168/274 (98,3%)		
Wirksamkeit: Überleben nach Follow-up (> 1 Jahr nach der Transplantation)							
1 ^G / 45	Retrospektive Kohortenstudie (Kontrolle: ABOb)	Limitationen ^H	Keine wesentliche Inkonsistenz	Keine Unsicherheit	15/15 (100%) vs. 29/30 (96,7%)		Sehr niedrig

^A Siehe Tabelle 2; ^B Berichtet in Norden 2006, Ahlenstihl 2006, Hugo 2008, Oettl 2009, Cohny 2007; ^C Berichtet in Tyden 2007; ^D Niedrige Fallzahl; ^E Risiko für unkontrolliertes Konfounding (Alter, Schwere der Vorerkrankung, Dauer vorheriger Dialysetherapie); starke Ungleichheiten im Follow-up-Interval; ^F Inkonsistente Auswahl von PatientInnen: Einige Zentren wählten Patienten anhand des "Outcome-kritischen" IgG-Titer-Levels aus; Inkonsistenzen aufgrund von Differenzen im Therapieprotokoll; ^G Berichtet in Genberg 2008; ^H Möglicher Selektionsbias durch Auswahl anhand des IgG-Titer; Abweichungen in Basismerkmalen der Kontrollgruppe

¹ Es handelt sich dabei um PatientInnen, die auch in Tyden 2007, 2006, 2005 und Wilpert 2007 bereits aufscheinen.

Tab. 5: Evidenzprofil – Wirksamkeit und Sicherheit II

Studien/ Patienten	Design	Limitationen	Konsistenz	Direktheit	Effekt	Bemerkungen	Stärke der Evidenz
Wirksamkeit: 1-Jahres-, 3-Jahres- oder 5-Jahres-Überleben							
Keine Evidenz							
Wirksamkeit: Transplantüberleben am Ende des Follow-up¹							
5 ^J / 33	Fallserien / Fallberichte	Limitationen ^L	Wichtige Inkonsistenzen ^N	Keine Unsicherheit	29/33 (87,9%)		Sehr niedrig
1 ^K / 334	Retrospektive Kohortenstudie (Kontrolle: ABOc)	Limitationen ^M	Wichtige Inkonsistenzen ^O		58/60 (96,7%) vs. 261/274 (95,3%)		
Wirksamkeit: Transplantüberleben am Ende des Follow-up (> 1 Jahr nach Transplantation)							
1 ^P / 45	Retrospektive Kohortenstudie (Kontrolle: ABOc)	Limitationen ^Q	Keine wesentliche Inkonsistenz	Keine Unsicherheit	13/15 (86,7%) vs. 26/30 (86,7%)		Sehr niedrig
Wirksamkeit: Lebensqualität							
Keine Evidenz							

¹ Siehe Tabelle 2; ^J Berichtet in Norden 2006, Ahlenstihl 2006, Hugo 2008, Oetl 2009, Cohny 2007; ^K Berichtet in Tyden 2007; ^L Niedrige Fallzahl; ^M Risiko für unkontrolliertes Konfounding (Alter, Schwere der Vorerkrankung, Dauer vorheriger Dialysetherapie); starke Ungleichheiten im Follow-up-Intervall; ^N Inkonsistenzen aufgrund von Differenzen im Therapieprotokoll; ^O Inkonsistente Auswahl von PatientInnen: Einige Zentren wählten Patienten anhand des "Outcome-kritischen" IgG-Titer-Levels aus; ^P Berichtet in Genberg 2008; ^Q Möglicher Selektionsbias durch Auswahl anhand des IgG-Titer; Abweichungen in Basismerkmalen der Kontrollgruppe

Tab. 6: Evidenzprofil – Wirksamkeit und Sicherheit III

Studien/ Patienten	Design	Limitationen	Konsistenz	Direktheit	Effekt	Bemerkungen	Stärke der Evidenz
Wirksamkeit: Transplantat-Abstoßung							
6 ^R / 96	Fallserien / Fallberichte	Limitationen ^S	Wesentliche Inkonsistenzen ^T	Keine Unsicherheit	5/96 (5,4%)		Sehr niedrig
Sicherheit: Apheresekomplikationen							
2 ^U / 24	Fallserien	Keine Limitationen	Keine wesentlichen Inkonsistenzen	Keine Unsicherheit	1/24 (4,2%)	Geringe Fallzahl	Sehr niedrig
Sicherheit: Infektiöse Komplikationen							
4 ^V / 55	Fallserien / Fallberichte	Keine Limitationen	Keine wesentlichen Inkonsistenzen	Keine Unsicherheit	5/55 (9,1%)	Geringe Fallzahl	Sehr niedrig
Sicherheit: Andere Komplikationen							
2 ^W / 24	Fallserien / Fallberichte	Keine Limitationen	Keine wesentlichen Inkonsistenzen	Keine Unsicherheit	5/24 (20,8%)	Geringe Fallzahl	Sehr niedrig

^R Berichtet in Tyden 2007, Norden 2006, Ahlenstihl 2006, Hugo 2008, Oetl 2009, Cohny 2007; ^S Niedrige Fallzahl; Risiko für unkontrolliertes Konfounding (Alter, Schwere der Vorerkrankung, Dauer vorheriger Dialysetherapie); starke Ungleichheiten im Follow-up-Intervall; ^T Inkonsistente Auswahl von PatientInnen: Einige Zentren wählten Patienten anhand des "Outcome-kritischen" IgG-Titer-Levels aus; ^U Berichtet in Norden 2006, Oetl 2009; ^V Berichtet in Norden 2006, Hugo 2008, Oetl 2009, Wilpert 2008; ^W Berichtet in Norden 2006, Oetl 2009

Tab. 7: Evidenzprofil – vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit (Komparator: Dialyse oder andere immunsuppressive Protokolle zur ABO-inkompatiblen Nierentransplantation)

Studien/ Patienten	Design	Limitationen	Konsistenz	Direktheit	Effekt	Bemerkungen	Stärke der Evidenz
Outcome: Überleben							
Keine Evidenz							
Outcome: Transplantüberleben							
Keine Evidenz							
Outcome: Patientenzufriedenheit / Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Outcome: Komplikationsraten							
Keine Evidenz							

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.

Diskussion

Aufgrund der biasanfälligen Studiendesigns und Limitationen der internen Validität besteht eine große Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse zur ISSIA für die blutgruppeninkompatible Nierentransplantation. Ebenso besteht eine Unsicherheit hinsichtlich des Anteils, den die Apherese gegenüber 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 drei 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 Immunsuppressiv-Medikation in 13-14% der Fälle vor [33].

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.

Dieser indirekte Vergleich weist somit auf eine ähnliche Wirksamkeit drei alternativer Verfahren hin. Studien (die zurzeit nicht verfügbar sind), die Alter-

nativen direkt („Head-to-Head“) vergleichen, würden zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einen bedeutenden Beitrag leisten.

Eine andere Form des Vergleiches wurde in den Studien [24, 26, 29], welche jeweils über dieselben 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 TxABOi vs. 98,0% bei TxABOc) sowie das Transplantüberleben (97% bei TxABOi vs. 95% bei TxABOc) sind in beiden Gruppen fast ident. Allerdings sind die Aussagen aufgrund von Limitationen im Studiendesign unsicher.

Andere potentielle Optionen für PatientInnen auf der Warteliste

In der Literatur wird beschrieben, dass die Blutgruppe A2-SpenderInnen eine Alternative bei ABO-inkompatiblen Konstellationen sein können [6, 9]. Diese Blutgruppe scheint ein geringes Risiko zu haben, eine Abstoßungsreaktion auszulösen (unter der Voraussetzung, dass andere Gewebemerkmale übereinstimmen).

Schließlich gibt es Berichte über ein Alternativprodukt zu Glycosorb: Biosynsorb wurde zwar Anfang der 1990er Jahre vom Markt genommen [35], aber möglicherweise wird diese Technologie in Kürze wieder aufgenommen [33].

Ladner 2008 [36] weist darauf hin, dass durch eine entsprechende Logistik einer transplantatbedürftigen Person mit einem/r bereitwilligen, jedoch inkompatiblen Spender/in 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. Die notwendige Organisation könnte durch entsprechende Adaptierungen bestehender Spenderaustauschprogramme erfolgen. Schließlich bestehen auch bei Beibehaltung der Dialyse Fortschritte: Die mobile Dialyse ist weniger aufwendig und ebenso gibt es positive Berichte über die Schlafdialyse, bei der die PatientInnen über Nacht dialysiert werden.

Konklusion

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 eine generelle Empfehlung daraus ableiten zu können. Eine Neuevaluierung nach Vorliegen weiterer Studienergebnisse ist anzuraten.

Literatur

- Oosterlee A, Rahmel A (2009) EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION: Annual Report 2007. 2007 [cited 2009-03-12]; Available from: http://www.eurotransplant.nl/files/annual_report/AR2007_def.pdf
- Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M et al. (1987) Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc* 19 (6): 4538-42
- Alexandre GPJ, Latinne D, Gianello P, Squifflet JP (1991) Preformed cytotoxic antibodies and ABO-incompatible grafts. pp. 583-94
- Gloor JM, Lager DJ, Moore SB et al. (2003) ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 75 (7): 971-7
- Montgomery RA, Locke JE (2007) ABO-incompatible transplantation: less may be more. *Transplantation* 84 (12 Suppl): S8-9
- Nelson PW, Landreneau MD, Luger AM et al. (1998) Ten-year experience in transplantation of A2 kidneys into B and O recipients. *Transplantation* 65 (2): 256-60
- Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M et al. (2000) ABO-incompatible pediatric kidney transplantation in a single-center trial. *Pediatr Nephrol* 14 (1): 1-5
- Ravichandran P, Nataraj T, Jaganath C (2005) Splenic radiation and double-filtration plasmapheresis in crossmatch-positive live renal transplantation. *Transplant Proc* 37 (4): 1806-7
- Sorensen JB, Grant WJ, Belnap LP, Stinson J, Fuller TC (2001) Transplantation of ABO group A2 kidneys from living donors into group O and B recipients. *Am J Transplant* 1 (3): 296-9
- Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H et al. (2003) ABO-incompatible renal transplantation at Tokyo Women's Medical University. *Clin Transpl*:175-81
- Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N et al. (2000) ABO-incompatible living donor kidney transplantation under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc* 32 (7): 1711-3
- Hashmi S, Poompipanit N, Kahwaji J, Bunnapradist S (2007) Overview of renal transplantation. pp. 713-29
- Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I (2005) ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 5 (1): 145-8
- Takahashi K (2007) 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. pp. 128-41
- Kumlien G, Ullstrom L, Losvall A, Persson LG, Tyden G (2006) Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion* 46 (9): 1568-75
- Keven K, Sengul S (2008) ABO-incompatible kidney transplantation: on-demand strategy. *Nephrol Dial Transplant* 23 (5): 1773-4; author reply 4
- Nitschke (2008) Erfahrungen mit der ABOi Ntx in Lübeck. Neues zur Tx-Nachsorge. [cited 2009-02-12]; Available from: <http://www.innere1.uni-luebeck.de/klinik/pdf/abo-vers2003.pdf>
- Gartlehner G (2007) Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2. HTA-Projektbericht 06
- Ahlenstiel T, Offner G, Strehlau J et al. (2006) ABO-incompatible kidney transplantation of an 8-year-old girl with donor/recipient-constellation A1B/B. *Xenotransplantation* 13 (2): 141-7
- Cohnen SJ, Walker RG, Haeusler MN, Francis DM, Hogan CJ (2007) Blood group incompatibility in kidney transplantation: definitely time to re-examine! *The Medical journal of Australia* 187 (5): 306-8
- Hugo C, Schott G, Eckardt KU, Wullich B (2008) ABO-incompatible renal transplantation – why and how? *Der Urologe* 47 (9): 1074, 6-8
- Oettl T, Halter J, Bachmann A et al. (2009) ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 24 (1): 298-303
- Norden G, Briggs D, Cockwell P et al. (2006) ABO-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoadsorption and anti-CD20 antibody treatment. *Xenotransplantation* 13 (2): 148-53
- Tyden G, Donauer J, Wadstrom J et al. (2007) Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation – a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 83 (9): 1153-5
- Wilpert J, Geyer M, Pisanski P et al. (2007) On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 22 (10): 3048-51
- Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tyden G (2008) ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 85 (12): 1745-54
- Donauer J (2006) Die Blutgruppeninkompatible Nierenlebenspendetransplantation. [cited 2009-02-23]; Available from: http://www.laekh.de/upload/Hess_Aerzteblatt/2006/2006_10/2006_10_04.pdf
- Tyden G, Kumlien G, Genberg H et al. (2006) The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy. *Xenotransplantation* 13 (2): 105-7
- Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G (2007) Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 84 (12 Suppl): S44-7
- Donauer J, Donauer J (2007) The blood group incompatible living kidney transplantation. *MMW Fortschritt der Medizin* 149 (31-32): 27-8
- Geyer M, Donauer J, Pisanski P et al. (2007) Preemptive postoperative antigen-specific immunoadsorption in ABO-incompatible kidney transplantation: necessary or not? *Transplantation* 84 (12 Suppl): S40-3
- ERA-EDTA-Registry (2006) Annual Report 2006. [cited 2009-03-24]; Available from: <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2006.pdf>
- Ichimaru N, Takahara S (2008) Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nature clinical practice* 4 (12): 682-92
- Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Ness PM, King KE (2008) The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 48 (11): 2453-60
- Kumlien G (2008) New Apheresis Techniques In Transplantation. [cited 2009-02-17]; Available from: <http://diss.kib.ki.se/2008/978-91-7409-220-2/thesis.pdf>
- Ladner DP, Busque S, Melcher ML (2008) Overcoming immunological barriers to living donor kidney transplantation at Stanford University Medical Center. *Singapore General Hospital Proceedings* 17 (1): 9-15

Dr. DI Stefan Mathis
Health Technology Assessment
(LBI-HTA)
Ludwig Boltzmann Institut
Garnisonsgasse 7/20
A-1090 Wien
Österreich
E-Mail: stefan.mathis@hta.lbg.ac.at