

PUNTI DI VISTA

# Il trapianto renale ABO-incompatibile



**Umberto Maggiore<sup>1</sup>**, Giovanni M. Frascà<sup>2</sup>, Maria Stefania Pugliese<sup>2</sup>, Giuliana Tognarelli<sup>3</sup>

(1) U.O.S. Trapianti Rene-Pancreas, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

(2) Nefrologia, Dialisi e Trapianto di rene, Ospedali Riuniti, Ancona

(3) Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino

## Abstract

La diffusione dei programmi di trapianto renale ABO-incompatibile (ABOi) nel mondo ha ampliato le opportunità di ricevere un trapianto renale rispetto al passato. In Italia la pratica del trapianto renale ABOi si sta sviluppando con un certo ritardo rispetto ad altri paesi Europei. Di fatto, alcuni Centri Trapianto Italiani hanno di recente avviato programmi di trapianto renale ABOi, mentre la maggior parte dei rimanenti appare riluttante a intraprendere questa iniziativa. In questo articolo, nefrologi provenienti da due diversi Centri Trapianto esprimono pareri contrastanti riguardo certi aspetti specifici al trapianto renale ABOi. Il primo di questi riguarda la sicurezza ed efficacia del trapianto renale ABOi e come questa si può considerare quando paragonata al trapianto renale HLA-incompatibile. La seconda riguarda fino a che punto si debba ricorrere al trapianto renale ABOi essendo disponibile un programma di trapianto renale paired exchange. Il terzo aspetto è se esistono categorie di pazienti con specifiche indicazioni e controindicazioni al trapianto renale ABOi. Il quarto aspetto riguarda la sostenibilità economica oggi dei programmi di trapianto ABOi. Sono infine riassunti i due diversi punti di vista dei nel contesto nella più recente letteratura disponibile.

## Abstract

The widespread worldwide implementation of ABO-incompatible kidney transplantation (ABOi KT) programs have increased the chances of gaining access to kidney transplantation. In Italy the practice of ABOi KT has somewhat lagged behind that practiced in many other European Countries. Even though some Italian Transplant Centers have recently started ABOi KT programs, most of them appear still reluctant in adopting this procedure. In this paper, nephrologists from two different Italian Transplant Centers express their contrasting point of view concerning specific issues related to ABOi KT. The first issue concerns the safety and efficacy of ABOi KT and how it compares with HLA-incompatible kidney transplantation. The second concerns to what extent does ABOi KT be adopted, whenever a paired kidney exchange program is available. The third issue regards the indications or contraindications of ABOi KT in specific patient categories. The last issue is about the economical sustainability of ABOi KT programs nowadays. The different point of views of the discussants are summarized in the context of the most recent available evidence.

## Introduzione

L'incompatibilità di gruppo sanguigno ABO è stata a lungo considerata una controindicazione assoluta al trapianto di rene. Infatti, le cellule endoteliali e tubulari distali del parenchima renale esprimono gli antigeni di gruppo sanguigno sulla loro superficie [1]. Ciò li espone agli effetti potenzialmente devastanti degli alloanticorpi contro il gruppo

sanguigno che, attraverso meccanismi di citolisi complemento-mediata e di citotossicità, possono causare rapidamente danno irreversibile dell'organo trapiantato. L'incompatibilità ABO è una delle principali ragioni per cui una donazione da vivente non risulta praticabile. Infatti, circa il 20-30% dei donatori viventi altrimenti idonei non sono utilizzabili per questo motivo [2]. In tali casi l'opzione della donazione da cadavere è rimasta a lungo l'unica via possibile per poter ricevere un trapianto renale. Purtroppo, negli ultimi anni, a causa della ridotta disponibilità di donatori, i tempi di attesa per il trapianto da cadavere si sono progressivamente allungati sino a superare i tre anni di media, rendendo ancora più aleatoria per alcuni questa prospettiva. Negli ultimi 10-15 anni, in tutto il mondo, si è osservato un notevole impulso verso la pratica del trapianto renale ABO-incompatibile da donatore vivente.

Cosa è avvenuto perché si modificasse l'indicazione nei confronti del trapianto renale ABO-incompatibile?

Ciò che è avvenuto si può riassumere in quattro eventi:

1. Negli ultimi 15 anni si sono notevolmente evolute le conoscenze sul trattamento e la diagnosi del rigetto acuto mediato da anticorpi.
2. All'inizio del 2000 sono stati pubblicati gli ottimi risultati di lungo termine del programma Giapponese di trapianto renale ABO-incompatibile [3] (full text), ancora ad oggi il più imponente programma mai realizzato (che conta, attualmente, quasi 2000 trapianti). Esso era iniziato nel 1989, prendendo spunto dai successi della strategia terapeutica messa in atto in Belgio dove, nel periodo 1982-1989 erano stati effettuati con successo trapianti renali in presenza incompatibilità per il gruppo sanguigno A1 e B [4]. La motivazione a intraprendere tale programma era stata la difficoltà in Giappone di reperire donatori cadaveri per effetto di fattori legati alla religione Scintoista. La strategia terapeutica Giapponese si fondava però sull'esecuzione della splenectomia. Ciò aveva ostacolato la diffusione estensiva di questa pratica al di fuori dei confini di questo paese.
3. Un nuovo e fondamentale impulso al trapianto ABO-incompatibile è venuto dall'esperienza maturata negli Stati Uniti alla Johns Hopkins University e alla Mayo Clinic, che ha dimostrato come il trapianto renale ABO-incompatibile possa essere eseguito con successo senza ricorrere alla splenectomia, ma piuttosto somministrando una singola dose di rituximab pre-trapianto [5] (full text), [6].
4. L'ultimo fattore è stato l'esperienza Svedese, che, prendendo le mosse dall'esperienza statunitense, ha perfezionato un protocollo fondato sull'uso di un nuovo sistema di immunoassorbimento selettivo al posto della plasmaferesi, per la rimozione pre-trapianto degli anticorpi [7], [8]. Per la prima volta, gli Svedesi hanno riportato risultati del tutto sovrapponibili a quelli ottenuti nei normali trapianti renali ABO-compatibili [9] (full text), [10]

Per quanto esistano effettivamente delle differenze significative tra le strategie terapeutiche maturate rispettivamente in Giappone, USA, Europa, tutte si fondano su un comune razionale terapeutico. Esso è quello di procedere al trapianto solo se, attraverso il trattamento aferetico e immunosoppressivo, il titolo di alloanticorpi ABO donatore-specifici venga ridotto e mantenuto ben sotto la soglia considerata di sicurezza. Per tale motivo tale strategia è applicabile solo al trapianto da donatore vivente. Il rene trapiantato, quando esposto ad un basso titolo di alloanticorpi ABO sviluppa, nell'arco di circa due settimane, la capacità di resistere al danno complemento-mediato. Tale fenomeno, cioè assenza di danno mediato da anticorpi malgrado la presenza di alloanticorpi ABO donatori-specifici attivanti il complemento, è noto con il termine di "accomodamento" [11], [12]). L'accomodamento garantirebbe il successo del trapianto renale ABO-incompatibile anche nel lungo termine.

Dopo la pubblicazione dei risultati dell'esperienza Svedese, il trapianto renale ABO-incompatibile si è diffuso a macchia d'olio in Europa. In Italia la diffusione è avvenuta, invece, con un certo ritardo. Cominciata nel 2008, col primo trapianto eseguito a Parma, sono stati eseguiti al momento solo 18 trapianti renali ABO-incompatibili in 5 Centri Trapianto. Molti Centri Trapianto Italiani sembrano riluttanti ad intraprendere tale procedura.

Abbiamo pertanto sentito i pareri di nefrologi provenienti da due Centri Trapianti diversi, che hanno pareri contrastanti al riguardo. Abbiamo posto loro cinque domande, la prime due riguardano la sicurezza ed efficacia del trapianto ABO-incompatibile. Viene poi chiesto che valore abbia ancora l'opzione del trapianto ABO-incompatibile, ora che esiste un programma di trapianto in modalità incrociata ("*paired kidney exchange program*", o programma "*cross-over*"). Un'altra domanda riguarda se esistano categorie di pazienti per cui ci sono specifiche indicazioni o controindicazioni al trapianto renale ABO-incompatibile. Infine, viene chiesto quanto un programma di trapianto ABO-incompatibile sia sostenibile dal punto di vista dei costi in una era di ristrettezze economiche come l'attuale.

Infine i due diversi punti di vista vengono riassunti, ridiscussi, mostrando, laddove possibile, potenziali punti di accordo.

## Domande, risposte del PRO e CON, e rapido riepilogo delle posizioni

### 1. Sono maturi i tempi per considerare il trapianto renale ABO-incompatibile una procedura ormai sicura dal punto di vista dei risultati?

Giuliana Tognarelli (PRO):

Le più importanti barriere antigeniche nei trapianti di organi solidi sono rappresentate dal sistema HLA e dal gruppo sanguigno.

Negli anni '70 comparve il primo trial clinico (gruppo di Goteborg) [13] nel quale reni provenienti da donatori con gruppo sanguigno A2, antigene meno rappresentato a livello tissutale (barriera antigenica "minore"), venivano trapiantati a riceventi di gruppo O. Questo trial si concluse nel 1988 con risultati abbastanza sovrapponibili a quelli ottenuti in quegli anni nei trapianti ABO compatibili: vennero eseguiti 21 trapianti, 9 (42.9%) reni persero la loro funzione entro il primo mese, dei restanti 12, sei ebbero una sopravvivenza > 5 anni.

Negli anni '80, alcuni gruppi trapiantarono con successo reni provenienti da donatori con gruppo sanguigno A1 (barriera antigenica "maggiore") o B in riceventi di gruppo O utilizzando protocolli immunodepressivi basati su una quadruplica terapia associata a splenectomia al momento del trapianto. Nel 1987 ci fu a Filadelfia, un simposio sul trapianto ABO incompatibile che, analizzando le diverse esperienze, mise in evidenza l'importanza del titolo anticorpale anti-A o anti-B del ricevente al momento del trapianto nel determinare la sopravvivenza dell'organo. Venne quindi introdotto l'utilizzo della plasmaferesi o dell'immunoassorbimento pre e post trapianto per ridurre/controllare il tasso di anticorpi anti gruppo, riducendo nettamente il tasso di reni persi entro il primo mese (1990 - Slapak et al: graft survival a 1 anno 87%).

In Giappone, dove il trapianto renale da donatore vivente riveste primaria importanza, vennero eseguiti, a partire da 1989 sino al 2005 851 trapianti ABO incompatibili. Come messo in evidenza da Tanabe [14], i risultati di sopravvivenza dell'organo

migliorarono negli anni passando dall' 89%, 85%, 79% e 61% rispettivamente a 1, 3, 5 e 10 anni, considerando l'attività totale, al 93%, 89%, e 85% a 1, 3 e 5 anni considerando i trapianti eseguiti dal 1999 al 2004. In particolare presso il Tokyo Women's Medical University, negli ultimi anni, è stata osservata una sopravvivenza del paziente del 100% ed una sopravvivenza del graft a 1, 3 e 5 anni rispettivamente del 95,6%, 95,6% e del 93,5%. L'autore [15] mette in evidenza come tali risultati siano stati ottenuti passando dalla terapia immunodepressiva con steroidi, azatioprina e ciclosporina, all'uso del tacrolimus, micofenolato e steroidi e utilizzando il rituximab al posto della splenectomia (dal 2005), ma soprattutto è stata ottenuta una drastica diminuzione del tasso di rigetti clinici, subclinici e cronici (documentato da biopsie di protocollo) somministrando la terapia immunodepressiva a partire da circa 10 giorni prima del trapianto.

Anche gruppi Americani [16] riportano nei trapianti ABO-incompatibili una sopravvivenza dell'organo a 1, 3 e 5 anni del 98,3%, 92,9% e dell'88,7% sovrapponibile a quella riportata dall'UNOS (United Network for Organ Sharing) per i trapianti renali da donatore vivente ABO compatibili.

Nel 2001 venne introdotto in Svezia un nuovo protocollo che prevedeva l'utilizzo di una procedura di immunoassorbimento antigene specifica basata sull'utilizzo di colonne in grado di rimuovere selettivamente anticorpi anti gruppo A o anti gruppo B, in associazione alla somministrazione di rituximab in singola dose (375 mg/m<sup>2</sup>), tacrolimus, micofenolato e steroide a partire da circa 30 giorni prima del trapianto. Anche tale protocollo, adottato negli ultimi anni da diversi Centri Europei (Svezia, Germania, Regno Unito, Olanda, Svizzera, Grecia, Francia, Spagna e Italia) ha permesso di ottenere in termini di sopravvivenza del paziente e del rene risultati sovrapponibili a quelli del trapianto renale da donatore vivente ABO- compatibile [16] - [17] (full text).

Si può concludere pertanto che l'incompatibilità di gruppo sanguigno ad oggi non dovrebbe più rappresentare una barriera nell'espansione del trapianto renale da donatore vivente.

#### **Giovanni M. Frascà, Maria Stefania Pugliese (CON):**

Premessa indispensabile a questo intervento è che chi scrive è favorevole al trapianto renale da donatore vivente, non solo per i migliori risultati a distanza rispetto al trapianto da donatore non-vivente ma, soprattutto, per la possibilità di effettuare l'intervento in tempi brevi, possibilmente evitando del tutto il trattamento dialitico. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che la fase uremica comporta complesse alterazioni metaboliche che si traducono in disfunzione endoteliale, calcificazioni vascolari e un aumentato rischio cardiovascolare che la dialisi non è in grado di controllare e sulle quali le terapie attualmente a disposizione hanno una limitata efficacia.

Tuttavia, se da un lato le evidenze disponibili inducono ad accorciare il più possibile la fase uremica, dall'altro è necessario tener presente che un trapianto da donatore vivente dovrebbe comunque garantire non solo la massima sicurezza per il donatore, ma anche i migliori risultati del trapianto nel tempo ed è in questo ambito che si colloca la discussione sul trapianto renale ABO-incompatibile.

Esiste ormai una larga esperienza di trapianti renali effettuati contro la barriera ABO con ottimi risultati in termini di sopravvivenza del paziente e del rene a breve e a lungo termine [18]. Tuttavia, vi sono ancora alcuni elementi di cautela:

a) maggior rischio di perdita del trapianto. Un'analisi dei dati di registro degli Stati Uniti (Scientific Registry of Transplant Recipients) ha riportato una maggiore perdita del rene nei pazienti che avevano ricevuto un trapianto da donatore ABO-incompatibile, rispetto a un gruppo di controllo paragonabile per presenza di diabete, età, anno del trapianto, tipo di assicurazione, PRA di picco, e durata del trattamento dialitico [19]. La differenza fra i due gruppi era concentrata nelle prime 2 settimane, con un rischio pari a 2,34. Questa osservazione è consistente con la resensibilizzazione ad antigeni ABO o la sensibilizzazione primaria ad antigeni tissutali associati ad antigeni ABO che può avvenire nelle fasi precoci del trapianto ABO-incompatibile e induce un rigetto mediato da anticorpi dal 17 al 30% dei casi [20] (full text).

b) rischio di rigetto cronico. Rappresenta un aspetto ancora non del tutto chiarito. È noto, infatti, che un rigetto mediato da anticorpi rappresenta un fattore di rischio per la comparsa di rigetto cronico e di glomerulopatia da trapianto a distanza. La maggior parte dei reni trapiantati da donatore ABO-incompatibile presenta depositi di C4d nelle biopsie di protocollo effettuate a distanza di 6-12 mesi, espressione di un fenomeno di "accomodamento", generalmente non associato a segni di rigetto [21]. Tuttavia, mancano dati sull'evoluzione dei trapianti da donatore ABO-incompatibile che hanno presentato un rigetto mediato da anticorpi nelle prime settimane.

c) maggiore rischio di infezioni. Il trapianto da donatore ABO-incompatibile richiede un condizionamento immunologico intenso che espone ad un rischio di infezioni doppio rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto da donatore ABO compatibile e, in particolare, un'incidenza di nefropatia da virus BK di tre volte superiore ai controlli [21]. Il rischio di nefropatia da BK sembra essere influenzato anche da altri fattori oltre all'immunodepressione, dal momento che è risultato più elevato nei pazienti che avevano ricevuto un rene da donatore ABO-incompatibile piuttosto che HLA-incompatibile (17,7% vs 5,9%) [22].

Le differenti opinioni dei due discussant derivano dal fatto che esse si basano rispettivamente su diverse riferimenti della letteratura, i cui risultati possono effettivamente apparire contrastanti. Viene poi sollevato un punto critico, relativo all'aumentata incidenza di infezione da BK virus. Si noti che non è oggetto di controversia la sopravvivenza del paziente, non essendoci evidenze che essa sia ridotta nei riceventi di trapianto ABO-incompatibile rispetto ai riceventi dei normali trapianti ABO-compatibili.

## **2. Ritieni che il trapianto renale ABO-incompatibile sia una procedura più consolidata rispetto a quello HLA-incompatibile (cioè il trapianto nel ricevente con alloanticorpi HLA donatore-specifici)?**

Giuliana Tognarelli (PRO):

Numerosi lavori hanno negli anni analizzato l'incidenza di rigetti acuti anticorpo mediati (AAMR) nei trapianti con incompatibilità di gruppo sanguigno. Tale percentuale si è ridotta negli anni in seguito all'adozione di protocolli di desensibilizzazione (plasmaferesi, immunoadsorbimento), utilizzo di anti CD20 in sostituzione alla splenectomia ed all'uso di farmaci immunodepressori più efficaci (tacrolimus, micofenolato) [14] - [17] (full text), [23] (full text) permettendo, come precedentemente esposto, sopravvivenze dell'organo sovrapponibili a quelle ottenute con i

trapianti ABO-compatibili. Tuttavia ancora oggi vengono riportate incidenze di AMR molto variabili (0-30%) nelle diverse casistiche [16] - [17] (full text), [23] (full text) [24], [25] (full text). Questa diversità può essere in parte ascrivibile alle diverse tecniche di desensibilizzazione e monitoraggio dei pazienti (variabilità e soggettività nella determinazione del tasso ematico di anticorpi anti gruppo sanguigno per cui alcuni Autori auspicano l'utilizzo di metodiche in citofluorimetria per ridurre le variazioni inter ed intralaboratorio) [26] e ai titoli di isoemoagglutinine ritenuti accettabili al momento del trapianto:  $\leq 1:8$  per alcuni autori,  $\leq 1:64$  per altri, anche se non è ancora stato del tutto definito il rapporto tra la presenza di questi anticorpi e l'insorgenza di AMR [27] (full text). Tuttavia, da un'attenta lettura si evidenzia come in parte delle casistiche che riportano tassi di rigetto maggiori [28] (full text), questi si siano verificati in trapianti che presentavano non solo incompatibilità di gruppo sanguigno ma anche presenza di anticorpi anti HLA donatore specifici, in alcuni casi anche con positività del *cross-match* [29].

Un recente studio del John Hopkins [27] (full text), analizzando 46 trapianti ABO-incompatibili senza anticorpi anti HLA e *cross-match* negativo, con un titolo di isoemoagglutinine al momento del trapianto di 1:8, eseguiti tra il 1999 ed il 2008, ha messo in evidenza una percentuale di rigetti del 15,2% (10,9% clinici e 4,3% sub-clinici), con una sopravvivenza dell'organo ad un anno del 100%. Tutti i rigetti sono stati infatti responsivi alla terapia.

Per quanto riguarda invece i trapianti HLA-incompatibili, lo stesso gruppo ha recentemente pubblicato una *review* [30] nella quale viene riportato un tasso di AMR del 22% circa ed una sopravvivenza dell'organo inferiore a quella dei trapianti da donatore vivente compatibili. Inoltre viene riportato l'utilizzo, in caso di rigetto, anche di splenectomia e di inibitore del complemento (eculizumab) per le caratteristiche cliniche molto gravi di alcuni rigetti con scarsa o nulla risposta ai trattamenti con plasmaferesi + IVIG + anti CD20 ed alto rischio di perdita della funzione del graft.

Anche una recente analisi condotta negli Stati Uniti sui trapianti renali incompatibili ha messo in evidenza migliori risultati nei trapianti con incompatibilità di gruppo rispetto a quelli HLA incompatibili [15].

Pertanto, proprio da questi dati, si può ragionevolmente concludere che attualmente il trapianto ABO-incompatibile, pur essendo una procedura che richiede particolari attenzioni e monitoraggi, se condotta in strutture che offrano il supporto laboratoristico appropriato, è una procedura a minor rischio di sviluppo di AMR e di perdita precoce del trapianto rispetto al trapianto HLA incompatibile, ed offre risultati sovrapponibili ai trapianti ABO compatibili.

#### Giovanni M. Frascà, Maria Stefania Pugliese (CON)

Nonostante i dati degli ultimi anni sembrino suggerire che la desensibilizzazione ABO possa essere più facilmente ottenibile rispetto agli antigeni HLA, le riserve sopra esposte li collocano su un piano analogo.

Il contrasto tra le posizioni dei due *discussant* deriva da stime diverse in merito al rischio di rigetto acuto e di perdita del graft, dopo desensibilizzazione, nei trapianti effettuati rispettivamente in presenza di alloanticorpi HLA- e quelli effettuati in presenza di alloanticorpi ABO- donatore specifici. L'uno considera tali rischi di entità sovrapponibile, l'altro fa una netta distinzione tra le due condizioni, considerando la desensibilizzazione in presenza di

alloanticorpi HLA donatore-specifici assai meno efficace e sicura rispetto a quella condotta nel trapianto in presenza di alloanticorpi ABO donatore-specifici.

### **3. Come giudichi l'opzione del trapianto renale ABO-incompatibile alla luce del fatto che è attivo un programma Nazionale di trapianto in modalità incrociata (Paired-Exchange)?**

**Giuliana Tognarelli (PRO):**

Le due opzioni non dovrebbero essere viste come in competizione ma bensì come complementari, come indicato da D.S. Warren e RA Montgomery [31]. Le attuali conoscenze ci permettono infatti oggi di poter scegliere la strategia migliore per i pazienti sulla base del gruppo sanguigno del donatore e del ricevente, del livello anticorpale anti gruppo donatore specifico del ricevente, del grado di immunità del ricevente e della presenza di anticorpi anti HLA donatore specifici (DSA) con positività del cross-match.

Partendo dal presupposto che circa un terzo dei donatori per trapianto renale da vivente sono idonei dal punto di vista clinico ma non immunologico (per presenza di anticorpi anti HLA o incompatibilità di gruppo sanguigno), proprio per cercare di incrementare il numero di trapianti e sopperire alla crescente disparità tra domanda ed offerta il programma di paired donation si è sviluppato a partire dagli anni '90 in diversi stati: Korea del Sud (dal 1991), Stati Uniti (dal 1998), Romania (dal 2001), Olanda (dal 2004), Stati Uniti e Australia (dal 2007).

Il trapianto in modalità incrociata offre un'opzione a costo relativamente basso e con minor carico immunodepressivo per il ricevente per sormontare le barriere immunologiche

Tuttavia recenti pubblicazioni [31], [32], [33], [34], [35] hanno messo in evidenza i limiti di questi programmi dovuti all'eccesso di riceventi di gruppo O (circa il 60%) ed alla carenza di donatori con tale gruppo sanguigno (circa il 30%) e alla competizione tra i pazienti iperimmuni per i fenotipi HLA meno comuni. Queste condizioni rischiano quindi di allungare molto i tempi d'attesa per alcune tipologie di pazienti.

Poiché tali problemi sono presenti anche in programmi che possono contare su numerosi iscritti, come quelli Nord-Americani e che, non sembrano essere del tutto risolti neanche inserendo in queste liste i donatori samaritani ed alcune coppie immunologicamente compatibili i cui vantaggi negli scambi potrebbero essere quelli di ottenere un donatore più giovane o con compatibilità HLA maggiore oppure solo di poter permettere l'effettuazione di un altro trapianto [32], l'opzione desensibilizzazione continua ad essere valida.

Inoltre, nei programmi di paired donation su base nazionale in grandi paesi come gli Stati Uniti o, come nel caso dell'Italia integrati con quelli di Stati confinanti (Francia e Spagna) nell'ottica di incrementare il numero di iscritti per favorire gli abbinamenti, si potrebbero avere altre limitazioni legate alla necessità di incrociare coppie che risiedono a grandi distanze con conseguente necessità o di far viaggiare il donatore generando però aumento di spese e disagio per la lontananza dai famigliari, oppure di far viaggiare l'organo da trapiantare determinando la perdita del vantaggio della brevità dell'ischemia fredda.

In alcuni casi particolarmente difficili da abbinare mediante la paired donation ed allo stesso tempo difficili da desensibilizzare (iperimmuni, con alti titoli anticorpali anti HLA ed anti gruppo) potrebbe addirittura essere d'aiuto l'abbinamento dei due approcci per superare le barriere antigeniche ed arrivare al trapianto nel minor tempo possibile assicurando il miglior bilancio rischio/beneficio.

**Giovanni M. Frascà, Maria Stefania Pugliese (CON):**

È intuitivo che il programma di trapianto renale in modalità incrociata elimina i problemi del trapianto da donatore ABO-incompatibile, in termini di condizionamento immunologico e di rischi tardivi, al prezzo di una certa complessità organizzativa. Un limite del programma è rappresentato dalla necessità di disporre di un gruppo di possibili donatori e di riceventi abbastanza ampio da poter effettuare gli accoppiamenti necessari.

Un discussant sottolinea che le opportunità offerte dal programma paired-exchange saranno limitate fino a che rimarrà basso il numero di coppie ad esso iscritte, ma che esso rappresenta comunque la strategia di scelta. L'altro sottolinea che, per varie ragioni, le due opzioni sono da considerarsi complementari, scegliendo l'una o l'altra, caso per caso. Infatti, in alcune condizioni (ad es. ricevente di gruppo sanguigno zero), può ancora essere preferibile l'opzione di intraprendere subito la strada del trapianto ABO-incompatibile piuttosto che quella di prolungare l'attesa fino a che si renda fattibile un trapianto paired-exchange ABO-compatibile.

#### **4. Per chi è contro: vi sono pazienti per i quali prenderesti comunque in considerazione l'opzione del trapianto renale ABO-incompatibile? Per chi è a favore: vi sono pazienti ai quali consideri comunque controindicato il trapianto renale ABO-incompatibile?**

**Giuliana Tognarelli (PRO):**

Il trapianto renale con incompatibilità di gruppo sanguigno potrebbe essere controindicato:

- in pazienti con alto tasso anticorpale anti gruppo donatore sia per il rischio di non riuscire a raggiungere il tasso anticorpale desiderato prima del trapianto e conseguente impossibilità di eseguire il trapianto sia per gli alti costi generati dalla necessità di numerose sedute di innumoadsorbimento;
- in pazienti che presentino oltre all'incompatibilità di gruppo verso il donatore anche anticorpi anti HLA donatore specifici ad alto titolo diretti verso più loci antigenici del donatore, quindi pazienti ad alto rischio immunologico difficili da desensibilizzare;
- pazienti che per motivi clinici non possano essere sottoposti ai protocolli di desensibilizzazione in uso e/o a carichi immunodepressivi maggiori rispetto a quelli standard.

**Giovanni M. Frascà, Maria Stefania Pugliese (CON):**

Il trapianto da donatore ABO incompatibile potrebbe rimanere una valida opzione nella necessità di effettuare il trapianto in tempi brevi, ad esempio in pazienti adolescenti.



Il discussant PRO condivide le controindicazioni relative poste dalla gran parte dei Centri Trapianto che negli Stati Uniti ed Europa hanno avviato un programma di trapianto ABO-incompatibile. Il discussant CON ammette la opportunità del trapianto ABO-incompatibile solo nei casi in cui si palesi la necessità di effettuare il trapianto in tempi brevi.

## **5. Ritieni che il trapianto ABO-incompatibile sia “compatibile” dal punto di vista dei costi in questo periodo di forti ristrettezze economiche**

Giuliana Tognarelli (PRO):

Nel 2006 Schwartz et al [35] pubblicarono un'analisi sui costi del trapianto renale da donatore vivente ABO incompatibile rispetto al trapianto con compatibilità di gruppo sanguigno. Lo studio, basato sull'utilizzo di protocolli di desensibilizzazione con plasmferesi (tecnica di rimozione anticorpale “non selettiva”) ed immunoglobuline, mise in evidenza un maggior costo di circa 38.000 US\$ (circa il 72% in più di un trapianto ABO compatibile), legato non solo alle procedure di desensibilizzazione pre e post trapianto ma soprattutto al maggior numero di complicanze chirurgiche e di rigetti anticorpo mediati. Nello stesso anno, Tyden [36], in riferimento alla pubblicazione di Schwartz, analizzò i costi del trapianto ABO incompatibile sulla base dei protocolli di desensibilizzazione Europei che, al posto della plasmferesi, utilizzavano tecniche di immunoadsorbimento “selettive” anticorpo specifiche. In questi casi, essendo rimossi solo gli anticorpi anti gruppo sanguigno, non si registrarono le complicanze correlate all'uso della plasmferesi e non fu necessario l'utilizzo di infusioni di immunoglobuline e plasma per reintegrarne le perdite. Tuttavia l'autore mise in evidenza un aumentato costo di questi trapianti, con una variabilità tra 18.000 e 36.000 US\$, in questo caso dipendente principalmente dal costo delle colonne per immunoadsorbimento e quindi dal numero di sedute di immunoadsorbimento necessarie per raggiungere/mantenere nel ricevente il livello di anticorpi anti gruppo desiderato. Infatti, nei trapianti presi in esame non ci furono complicanze chirurgiche legate alla procedura di rimozione anticorpale e i rigetti anticorpo mediati furono assenti [37].

Anche se negli ultimi anni i protocolli di desensibilizzazione hanno subito modificazioni con conseguente riduzione della spesa, quali ad esempio la riduzione o abolizione dell'uso del rituximab e l'utilizzo nell'immediato post-trapianto dell'immunoadsorbimento o plasmferesi solo in caso di necessità (aumento del titolo anticorpale anti gruppo A o B o peggioramento funzionale renale), il costo di questo tipo di trapianti rimane sempre maggiore rispetto al trapianto ABO compatibile.

Tuttavia, bisogna tener presente, come già sottolineato dai precedenti autori [35] - [36] che i suddetti costi risultano ancora accettabili quando paragonati ai costi generati dal mantenimento in dialisi ed in lista per trapianto renale da donatore deceduto di tali riceventi [37].

Pertanto, tenendo conto sia dei buoni risultati a breve e lungo termine dei trapianti ABO incompatibili, sia della necessità di incrementare il numero di trapianti, sia della difficoltà di trapiantare riceventi di gruppo O anche in presenza di programmi di Paired Donation, sia degli effetti negativi della permanenza in dialisi e sulla sopravvivenza del paziente e del trapianto, penso che tali costi siano tuttora giustificati poiché a fronte di un costo aumentato iniziale offrono un maggior risparmio futuro.

Giovanni M. Frascà, Maria Stefania Pugliese (CON):

Il costo del trapianto da donatore ABO-incompatibile è senz'altro superiore a quello effettuato da donatore compatibile. Incidono significativamente sui costi non soltanto le terapie depletive da effettuarsi prima dell'intervento e i farmaci immunosoppressori, ma anche la necessità di uno stretto monitoraggio e di biopsie da protocollo, almeno nei primi mesi del trapianto. Nell'attuale contesto economico non sembra proponibile su vasta scala ma, in casi selezionati e in presenza di precise indicazioni, un trapianto può comunque valere una spesa più elevata.

Un *discussant*, basandosi sulle analisi dei costi pubblicate sino ad oggi che si riferiscono ad un lungo arco temporale (20 anni), considera il trapianto ABO-incompatibile vantaggioso economicamente. L'altro *discussant* ritiene che i programmi di trapianto ABO-incompatibile debbano comunque confrontarsi con la difficoltà pratiche immediate derivanti del contesto economico attuale.

## Discussione

Le risposte che i *discussant* hanno dato a quesiti cruciali sul trapianto renale ABO-incompatibile definiscono due punti di vista contrastanti, che sono ben rappresentativi delle diverse propensioni esistenti attualmente in Italia nei confronti di questa procedura. È giusto premettere che chi scrive non ha una posizione neutrale al riguardo, essendo la persona che ha intrapreso per primo questa iniziativa in Italia, e che l'ha poi proseguita con convinzione negli anni successivi. Cercherò comunque di commentare, punto per punto, le due posizioni col massimo equilibrio per me possibile.

Il *discussant* CON sostiene che la procedura non è da considerarsi consolidata perché è associata ad un importante aumento del rischio di rigetto con perdita del graft e complicanze infettive, come le infezioni da BK, mentre il *discussant* PRO pone l'accento sugli ottimi risultati in termini assoluti di sopravvivenza del paziente e del graft. Entrambe le posizioni sono ben argomentate. Il *discussant* CON fa implicito riferimento al confronto con i risultati del normale trapianto ABO-compatibile. Questo aspetto è infatti di particolare rilevanza nel trapianto da vivente, ove massima garanzia deve essere fornita al donatore riguardo al basso rischio legato alla donazione (cioè garanzia sui bassi rischi per se stesso), ma anche alle ottime aspettative di successo del trapianto (cioè garanzia sui bassi rischi per il ricevente). Per quanto attiene al beneficio del ricevente, anche se non esiste attualmente evidenza proveniente da studi randomizzati, si può affermare che, finché i tempi di attesa per trapianto da cadavere permangono lunghi, il trapianto da vivente ABO-incompatibile è potenzialmente una strategia vantaggiosa rispetto al permanere in dialisi in attesa di un trapianto standard da cadavere. Ciò che determina se sia davvero vantaggiosa è l'entità del rischio aggiuntivo rispetto ad un trapianto standard. Di primaria importanza è pertanto la stima esatta di questo rischio. Per rischio aggiuntivo intendo da un lato quello del rigetto e, dall'altro, quello delle infezioni.

### Aumentato rischio di rigetto acuto anticorpo-mediato con conseguente perdita del graft.

La diffusione su larga scala del trapianto ABO-incompatibile in Europa si è verificata in seguito alla pubblicazione dell'esperienza svedese [9] (full text), [10], [15]. In tale esperienza, su un totale di 50 trapianti ABO-incompatibili non si è registrato alcun episodio di rigetto acuto mediato da anticorpi [8], mentre la funzione renale si è mantenuta del tutto sovrapponibile a quella dei normali trapianti ABO-incompatibili [10]. Anche presumendo che il

loro sia stato solo un risultato fortunato, se prendiamo come riferimento il limite di confidenza del 95% del rischio “zero percento” documentato in Svezia, il limite superiore di tale limite di confidenza è pari al 7%. Di fatto, tutte le esperienze successive a quella svedese, e in qualche maniera ispirate ad essa, hanno confermato che il rischio di rigetto acuto mediato da anticorpi è effettivamente inferiore al 7%, pertanto assai simile a quello di un normale trapianto ABO-incompatibile [37], [38] (full text), [39] (full text). Le esperienze che invece riportano incidenze ben superiori di rigetto acuto anticorpo-mediato rispetto al 7%, tra cui quelle citate dal *discussant* CON, sono maturate usando protocolli che differiscono da quello Svedese per aspetti potenzialmente molto rilevanti. Alcuni di questi possono avere contribuito al successo del protocollo Svedese. Di potenziale rilevanza possono essere stati: 1) l'esclusione di pazienti ad aumentato rischio immunologico sul versante HLA, e di pazienti con elevato titolo di alloanticorpi ABO donatore-specifici; 2) l'obiettivo di raggiungere un valore molto basso per il titolo-target di anticorpi ABO al momento del trapianto 3) l'uso dell'immunoassorbimento selettivo invece della plasmaferesi, che consente di trattare il paziente sino a poche ore prima del trapianto senza necessità di dover somministrare plasma per ridurre il rischio emorragico peri-operatorio 4) la somministrazione del rituximab praticata per oltre due settimane prima dal trapianto, e infine 5) l'ottimizzazione della tecnica di determinazione del titolo degli alloanticorpi usando una metodologia affidabile, semplice e riproducibile [40] (full text). Tuttavia, anche rinunciando a questi aspetti del protocollo come avviene in larga parte nelle esperienze degli Stati Uniti citata dal *discussant* CON, il rischio di rigetto acuto, che aumentata di due volte nei primi 14 giorni dal trapianto, si traduce in incremento della perdita del graft di solo il 3%. Tale differenza si produce subito, e nessun rischio aggiuntivo di perdita del graft si apprezza invece nel lungo termine [3] (full text), [18]. Possiamo pertanto concludere che, nel peggiore delle scenari, il trapianto ABO-incompatibile aumenta il rischio di perdita del graft del 3% rispetto ad un normale trapianto ABO-compatibile. Se non si verifica un rigetto acuto anticorpo-mediato nelle prime settimane, la prognosi è sovrapponibile a quella di un normale trapianto ABO-compatibile [3] (full text), [18], [41]). Ad ulteriore conforto di quanto detto, non vi sono evidenze di aumentata incidenza di rigetto cronico. Al contrario, l'incidenza di alloanticorpi HLA-donatore specifici e di rigetto cronico anticorpo-mediato sono riportati essere addirittura inferiori nel trapianto ABO-incompatibile rispetto al normale trapianto ABO-compatibile [42] (full text).

### Aumentato rischio di infezioni.

L'uso di strategie immunosoppressive aggiuntive rispetto a quelle adottate rispetto ad un normale trapianto ABO-compatibile (rituximab, aferesi) comporta inevitabilmente un aumento del rischio di infezioni. Alcuni [20] (full text), [21], ma non tutti [10] gli studi hanno riportato una maggiore incidenza di infezioni virali tra cui quella di BKV. In tali studi l'infezione di BKV aumentava di tre volte rispetto al trapianto ABO-compatibile. In una casistica tale fenomeno sembrava avvenire con più frequenza nei trapianti ABO-incompatibili rispetto a quelli HLA-incompatibili [21]. Alcuni Centri hanno anche riportato un aumento dell'incidenza di leucopenia ad esordio tardivo [43], verosimilmente legata all'uso del rituximab come induzione. L'aumento di incidenza di infezione da BK virus rappresenta indubbiamente un aspetto preoccupante del trapianto ABO-incompatibile. È interessante comunque notare che, negli stessi Centri che hanno documentato un'aumentata incidenza di BKV, questa complicanza non ha apparentemente comportato una riduzione della funzione del graft. È da notare a tal proposito, che l'infezione da BKV viene ormai riconosciuta in fase precoce grazie al monitoraggio del DNA virale, e le sue conseguenze deleterie possono essere prevenute in molti pazienti riducendo per tempo il carico di terapia immunosoppressiva [44] (full text). Almeno in linea teorica, nel ricevente di trapianto ABO-incom-

patibile, grazie al fenomeno dell'accomodamento, la riduzione della terapia immunosoppressiva per infezione da BKV può essere effettivamente intrapresa, senza che con questo si corrano eccessivi rischi di precipitare un rigetto mediato da anticorpi ABO.

Tale aspetto distingue grandemente, a mio parere, il trapianto ABO-incompatibile da quello HLA-incompatibile. Gli antigeni glicidici, come quelli di gruppo ABO, si distinguono da quelli peptidici HLA per vari aspetti, fra i quali il tipo di reazione alloimmunitaria. Le cellule T non riconoscono infatti la molecola HLA *in toto* ma, piuttosto, solo delle sequenze peptidiche al suo interno. Nell'arco degli anni le cellule T possono immunizzarsi contro diversi segmenti della molecola HLA [45]. Ciò rende ragione del mantenersi e, occasionalmente, del riacuirsi dell'allorreattività nell'arco degli anni. Ma lo stesso fenomeno non può invece verificarsi del caso della reattività agli alloantigeni glicidici di gruppo sanguigno, nei quali la porzione antigenica è infatti costituita solo da un unico trisaccaride [46]. Un secondo aspetto distintivo del trapianto ABO-incompatibile rispetto a quello HLA-incompatibile riguarda il rebound anticorpale dopo il trapianto. Contrariamente a quanto accade nel trapianto HLA-incompatibile, nel trapianto ABO-incompatibile il *rebound* anticorpale post-trapianto è un evento infrequente e/o di scarsa entità, essendo significativo in non più di un quarto dei casi [37], [47]. Anche se si verificasse, l'instaurarsi dell'accomodamento sembra offrire un discreto ombrello protettivo, specialmente quando il rebound si verifica oltre due settimane dal trapianto [11], [12], [48]. È da ricordare che il fenomeno dell'accomodamento è stato scoperto e ampiamente documentato proprio nel caso degli antigeni glicidici (di gruppo sanguigno nell'allotrapianto e in quelli Gal $\alpha$ 1,3Gal dello xenotrapianto), mentre appare meno facilmente documentabile nel caso degli antigeni HLA [49]. Per ulteriormente supportare la differenza delle conseguenze della reazione immunitaria verso gli antigeni ABO e quelli HLA, mi preme menzionare uno studio su una casistica di biopsie per protocollo di riceventi di trapianto ABO-incompatibile: contrariamente a quanto atteso, i trapianti che mostravano deposizione di C4d nei capillari peritubulari sviluppavano *meno* lesioni croniche rispetto ai trapianti senza evidenza di tale deposizione [50] ([full text](#)).

Non affronterò gli aspetti legati alla scelta tra *paired exchange* e trapianto ABO-incompatibile, né quelli inerenti alle indicazioni e controindicazioni del trapianto ABO-incompatibile perché le posizioni dei due discussant non sono tali da sollecitare una ulteriore discussione.

Vorrei invece aggiungere un commento a proposito del problema dei costi del trapianto ABO-incompatibile. Non solo gli studi di costo-efficacia dimostrano che la strategia di eseguire trapianti con trattamento desensibilizzante per anticorpi donatore-specifici risparmia risorse economiche rispetto alla strategia di aspettare in dialisi in attesa di un trapianto standard [51] - [52] ma, nel caso del trapianto ABO-incompatibile, molti costi aggiuntivi possono essere ulteriormente ridotti senza con ciò minare gli aspetti critici della strategia terapeutica. Anche nell'esperienza di chi scrive il costo del trapianto ABO-incompatibile si è ridotto nel corso degli anni, rinunciando all'induzione con basiliximab laddove non fosse resa necessaria in virtù del rischio legato agli alloantigeni HLA [9] ([full text](#)), non eseguendo sessioni aferetiche nel post-trapianto se non indicato dall'aumento del titolo anticorpale ABO [37], non somministrando immunoglobuline endovenose nel pretrapianto [53], ed infine ricorrendo all'immunoassorbimento non selettivo invece che a quello selettivo [53]. Infatti, per gli ultimi due dei sette trapianti renali ABO-incompatibili eseguiti a Parma, il costo aggiuntivo legato alla terapia desensibilizzante non ha superato i 14.000 euro per trapianto.

Sulla base delle opinioni espresse dai discussant mi sento di concludere che il trapianto renale ABO-incompatibile, allo stato attuale delle cose, è comunque una opzione da prendere in considerazione. La scelta se intraprenderlo o no è però opinabile. Essa infatti

dipende dai fattori individuali di rischio, dalle opzioni alternative disponibili, da come vengono ponderati i rispettivi vantaggi e svantaggi, dalle possibilità che ciascuna realtà Ospedaliera ha di attuare le strategie terapeutiche che attualmente sembrano offrire le garanzie migliori e, ultima ma non meno importante, dalla possibilità di ottenerne la copertura economica.

## Bibliografia

- [1] Breimer ME, Mölne J, Nordén G et al. Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretor status. *Transplantation* 2006 Aug 27;82(4):479-85
- [2] Karpinski M, Knoll G, Cohn A et al. The impact of accepting living kidney donors with mild hypertension or proteinuria on transplantation rates. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Feb;47(2):317-23
- [3] Takahashi K, Saito K, Takahara S et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004 Jul;4(7):1089-96 (full text)
- [4] Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplantation proceedings* 1987 Dec;19(6):4538-42
- [5] Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004 Aug;4(8):1315-22 (full text)
- [6] Gloor JM, Lager DJ, Fidler ME et al. A Comparison of splenectomy versus intensive posttransplant antidonor blood group antibody monitoring without splenectomy in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2005 Dec 15;80(11):1572-7
- [7] Kumlien G, Ullström L, Losvall A et al. Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion* 2006 Sep;46(9):1568-75
- [8] Genberg H, Kumlien G, Wennberg L et al. Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2010 Oct;43(2):231-5
- [9] Tydén G, Kumlien G, Genberg H et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005 Jan;5(1):145-8 (full text)
- [10] Genberg H, Kumlien G, Wennberg L et al. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008 Jun 27;85(12):1745-54
- [11] Bach FH, Ferran C, Hechenleitner P et al. Accommodation of vascularized xenografts: expression of "protective genes" by donor endothelial cells in a host Th2 cytokine environment. *Nature medicine* 1997 Feb;3(2):196-204
- [12] Lynch RJ, Platt JL Accommodation in renal transplantation: unanswered questions. *Current opinion in organ transplantation* 2010 Aug;15(4):481-5
- [13] Brynner H, Blohmé I, Lindholm A, Rydberg L, Samuelsson B, Sandberg L. Transplantation of cadaveric Kidneys from blood group A2 donors. *Transplant Proc* 1982;14:195-8.
- [14] Tanabe K Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation* 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S4-7
- [15] Wang JMG, Montgomery RA, Kucirka LM, Berger JC, Warren DS, Segev DL. Incompatible live-donor kidney transplantation in the United States: results of a National survey *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):2041-2046
- [16] Tydén G, Donauer J, Wadström J 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
- [17] Oppenheimer F, Revuelta I, Serra N et al. [ABO incompatible living donor kidney transplantation: a dream come true. Experience of Hospital Clínic of Barcelona]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2010;30(1):54-63 (full text)
- [18] Fehr T, Stussi G ABO-incompatible kidney transplantation. *Current opinion in organ transplantation* 2012 Aug;17(4):376-85
- [19] Montgomery JR, Berger JC, Warren DS et al. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2012 Mar 27;93(6):603-9
- [20] Shin M, Kim SJ ABO Incompatible Kidney Transplantation-Current Status and Uncertainties. *Journal of transplantation* 2011;2011:970421 (full text)
- [21] Habicht A, Bröker V, Blume C et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Dec;26(12):4124-31
- [22] Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Aug;7(8):1320-7
- [23] Ishida H, Miyamoto N, Shirakawa H et al. Evaluation of immunosuppressive regimens in ABO-incompatible living kidney transplantation--single center analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of*

Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2007 Apr;7(4):825-31 (full text)

[24] Toki D, Ishida H, Horita S et al. Blood group O recipients associated with early graft deterioration in living ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2009 Nov 27;88(10):1186-93

[25] Just SA, Marcussen N, Sprogøe U et al. Acute antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplantation treated successfully with antigen-specific immunoadsorption. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 Jan;25(1):310-3 (full text)

[26] Krishnan NS, Fleetwood P, Higgins RM et al. Application of flow cytometry to monitor antibody levels in ABO incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2008 Aug 15;86(3):474-7

[27] Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA et al. ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2010 May;10(5):1247-53 (full text)

[28] Toki D, Ishida H, Setoguchi K et al. Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009 Mar;9(3):567-77 (full text)

[29] Crew RJ, Ratner LE ABO-incompatible kidney transplantation: current practice and the decade ahead. *Current opinion in organ transplantation* 2010 Aug;15(4):526-30

[30] Montgomery RA, Warren DS, Segev DL et al. HLA incompatible renal transplantation. *Current opinion in organ transplantation* 2012 Aug;17(4):386-92

[31] Warren DS, Montgomery RA Incompatible kidney transplantation: lessons from a decade of desensitization and paired kidney exchange. *Immunologic research* 2010 Jul;47(1-3):257-64

[32] Montgomery RA Living donor exchange programs: theory and practice. *British medical bulletin* 2011;98:21-30

[33] Chkhotua A Paired kidney donation: outcomes, limitations, and future perspectives. *Transplantation proceedings* 2012 Jul-Aug;44(6):1790-2

[34] Gentry SE, Montgomery RA, Segev DL et al. Kidney paired donation: fundamentals, limitations, and expansions. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011 Jan;57(1):144-51

[35] Schwartz J, Stegall MD, Kremers WK et al. Complications, resource utilization, and cost of ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantation* 2006 Jul 27;82(2):155-63

[36] Tydén G Cost effectiveness of ABO-incompatible kidney transplantations. *Transplantation* 2006 Jul 27;82(2):166-7

[37] Gloor JM, Stegall MD ABO incompatible kidney transplantation. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2007 Nov;16(6):529-34

[38] Wilpert J, Geyer M, Pisarski P et al. On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the*

*European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Oct;22(10):3048-51 (full text)

[39] Oetli T, Halter J, Bachmann A et al. ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Jan;24(1):298-303 (full text)

[40] Flint SM, Walker RG, Hogan C et al. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011 May;11(5):1016-24 (full text)

[41] Kumlien G, Wilpert J, Säfwenberg J et al. Comparing the tube and gel techniques for ABO antibody titration, as performed in three European centers. *Transplantation* 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S17-9

[42] Kohei N, Hirai T, Omoto K et al. Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2012 Feb;12(2):469-76 (full text)

[43] Ishida H, Inui M, Furusawa M et al. Late-onset neutropenia (LON) after low-dose rituximab treatment in living related kidney transplantation - Single-center study. *Transplant immunology* 2013 Jan 24;

[44] Ginevri F, Azzi A, Hirsch HH et al. Prospective monitoring of polyomavirus BK replication and impact of pre-emptive intervention in pediatric kidney recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007 Dec;7(12):2727-35 (full text)

[45] Ciubotariu R, Liu Z, Colovai AI et al. Persistent allopeptide reactivity and epitope spreading in chronic rejection of organ allografts. *The Journal of clinical investigation* 1998 Jan 15;101(2):398-405

[46] Holgersson J, Gustafsson A, Breimer ME et al. Characteristics of protein-carbohydrate interactions as a basis for developing novel carbohydrate-based antirejection therapies. *Immunology and cell biology* 2005 Dec;83(6):694-708

[47] Ishida H, Koyama I, Sawada T et al. Anti-AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantations: survey of 101 cases to determine whether splenectomies are necessary for successful transplantation. *Transplantation* 2000 Aug 27;70(4):681-5

[48] Allen G, Simpkins CE, Segev D et al. Rapid accommodation of an A1 renal allograft after preconditioning for ABO-incompatible transplantation. *Contributions to nephrology* 2009;162:35-46

[49] Jindra PT, Zhang X, Mulder A et al. Anti-HLA antibodies can induce endothelial cell survival or proliferation depending on their concentration. *Transplantation* 2006 Jul 15;82(1 Suppl):S33-5

[50] Haas M, Segev DL, Racusen LC et al. C4d deposition without rejection correlates with reduced early scarring in ABO-incompatible renal allografts. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Jan;20(1):197-204 (full text)

[51] Schnitzler M, Machnicki G ABO-incompatible living donor transplantation: is it economically "compatible"? *Transplantation* 2006 Jul 27;82(2):168-9

[52] Al-Jedai A, Alsultan M, Almeshari K et al. Cost analysis of kidney transplantation in highly sensitized recipients compared to intermittent maintenance hemodialysis. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society* 2012 Dec 31;17(4):82-91

[53] Morath C, Becker LE, Leo A et al. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation* 2012 Apr 27;93(8):827-34