

Böbrek Nakli Hastalarında Plazmaferez Tedavisi

Plasmapheresis Therapy in Renal Transplant Patients

ÖZ

Klinik pratikte, plazmaferez tedavisi dolaşan immünkompleksler, endotoksinler ve kolesterol içeren lipoproteinler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeleri plazmadan temizlemek için kullanılmaktadır. Plazmaferez tedavisi romatoloji, onkoloji, dermatoloji ve nefrolojide belli başlı bazı hastalıkların tedavisinde fayda sağlamaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavi yöntemi böbrek naklidir. Böbrek nakli sonrası dönemde gelişen akut-kronik rejeksiyonlar ve primer böbrek hastalığının nüksü greft sağ kalım süresini kısaltmaktadır. Plazmaferez tedavisi böbrek nakli hastalarında da transplant öncesi ve sonrası dönemde; ABO uyumsuzluğu, yüksek sensitize hastalar, akut-kronik humoral rejeksiyon, tekrarlayan glomerulonefrit ve trombotik mikroanjyopati durumlarında kullanılabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek nakli, Rejeksiyon, Plazmaferez

ABSTRACT

In clinical practice, plasmapheresis is utilized to remove circulating immune complexes, endotoxins and high molecular weight molecules such as lipoproteins containing cholesterol. It is useful in certain diseases in rheumatology, oncology, dermatology and nephrology. Renal transplantation is the most exclusive treatment modality in end stage renal failure. Acute and chronic rejections along with the recurrence of the primary kidney disease at the post-transplant period shorten graft survival. Plasmapheresis treatment can be used both at the pre- and post-transplant period in cases of ABO incompatibility, highly sensitized patients, acute and chronic rejections, recurring glomerulonephritis and thrombotic microangiopathies.

KEY WORDS: Renal transplantation, Rejection, Plasmapheresis

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavi yöntemi böbrek naklidir. Başarılı bir böbrek nakli sonrasında kardiyovasküler olaylar azalmakta, sağ kalım süresi uzamakta ve yaşam kalitesinde iyileşme gözlenmektedir. Böbrek nakli sonrasında gelişen akut-kronik rejeksiyonlar ve primer böbrek hastalığının nüksü organ sağ kalımını önemli ölçüde kısıtlamaktadır (Şekil 1). İmmünesupresif tedavilerdeki ilerlemelere rağmen bu klinik durumlarda halen alınan sonuçlar yüz güldürücü değildir. Bu nedenle transplant sonrası dönemde primer hastalık nüksü veya rejeksiyon gelişim riski yüksek olan gruplar özellikle belirlenmeli ve gerekli önlemler

alınmalıdır. Gerek rejeksiyon gerekse primer hastalık nüksü durumlarında kortikosteroid, anti-timosit globulin, rituksimab, intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavileri başarıyla uygulanmaktadır. Bir diğer tedavi alternatifi ise plazmaferezdir.

Plazmaferez tedavisi antikorlar, immünkompleksler, krioglobulinler, myeloma hafif zincirleri, endotoksinler ve kolesterol içeren lipoproteinler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeleri plazmadan temizlemek için kullanılan bir yöntemdir (1,2). Böbrek nakli hastalarında plazmaferez yöntemi olarak; plazma değişimi (PD), çift filtrasyon plazmaferezis (ÇFPF) ve immünadsorbsiyon gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır. Plazma değişimi

Özkan GÜNGÖR
Erhan TATAR
Hüseyin TÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi : 12.06.2012

Kabul Tarihi : 02.08.2012

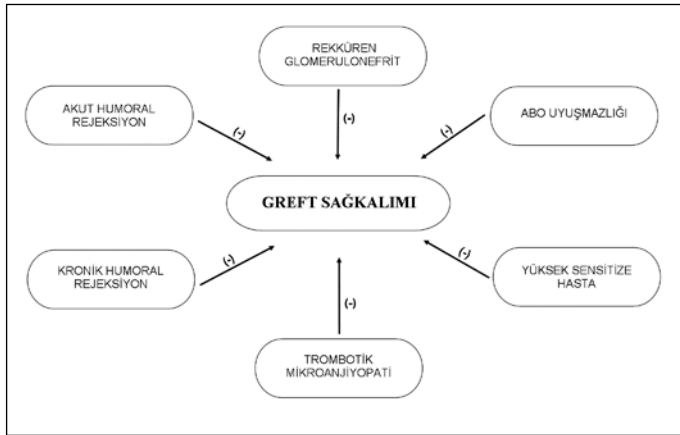
Yazışma Adresi:

Özkan GÜNGÖR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gsm : 0 506 664 80 54

E-posta : ozkangungor@yahoo.com.tr



Şekil 1: Greft sağkalımını etkileyen faktörler.

mi, plazmaferez cihazı ile tam kanın hastadan alınarak plazmasının ayrılması ve şekilli elemanlarının yerine koyma sıvısı ile birlikte hastaya geri verilmesidir. ÇFPF ise; plazma hücrelerden ayrıldıktan sonra plazmadaki çözünenleri molekül boyutlarına göre uzaklaştırmak için ikincil plazma süzgeci (por boyutu 0,01-0,03 µm) kullanılır. Bu nedenle albümin ile birlikte daha yüksek molekül ağırlıklı çözünenlerin çoğu hastaya geri verildiği için replasman sıvısı gereksinimi azalır. İmmünoadsorbsiyon işlemi ise replasman sıvısına gereksinim olmadan ve pıhtılaşma faktörleri ve kompleman eksilmeden, plazmadan yalnız immünglobulinleri uzaklaştırmak için kullanılmaktadır (3-5). Bu teknik otoantikörlerin anahtar patogenetik rol oynadığı durumlarda örneğin Goodpasture hastalığında, sistemik lupusta, vaskülitlerde ve böbrek nakline hazırlanan hastalarda anti-HLA antikörleri uzaklaştırmak için plazma değişiminin yerine kullanılmıştır.

Başarılı bir plazmaferez işlemi için güvenilir bir venöz damar erişim yoluna ihtiyaç vardır. Transplant hastalarında; varsa arteriyo-venöz fistül yoksa çift lümenli santral kateter bu amaçla kullanılabilir. Replasman sıvısı olarak genellikle taze donmuş plazma veya albümin seçilir. Hipotansiyon, nefes darlığı, allerjik reaksiyonlar bilinen yan etkiler olup görülme oranları düşüktür. Plazmaferez işleminin maliyeti yüksektir, özellikle ÇFPF ve immünoadsorbsiyon tedavileri PD'ne göre daha fazla olup bu işlemlerin birbirine olan üstünlüğü ise belirsizdir.

Biz bu derlemede böbrek nakli öncesi ve sonrası dönemde uygulanan plazmaferez tedavilerini literatür bilgileri eşliğinde sunmayı amaçladık.

Böbrek nakli öncesi plazmaferez uygulamaları:

a) ABO-uyumsuz böbrek nakli: Dolaşımdaki Anti-A ve Anti-B antikörlerinin hiperakut-akut antikor aracılıklı rejeksiyona yol açtıkları bilindiği için önceleri ABO uyumsuzluğu böbrek nakli için kontrendikasyon olarak kabul edilirdi. Ancak sonraları transplant öncesi dönemde desensitizasyonun bu konuda yararlı olabileceği düşünüldü. A2 alt grubunun A1 ve B grubuna oranla daha az immünojenik olduğu ve A2 böbreklerde antikor

aracılı rejeksiyona daha az rastlandığı bilinmektedir. PD, ÇFPF veya immünoadsorbsiyon işlemleri 1:8 ve üstündeki oranlardaki dolaşan İgM ve İgG tipi anti ABO antikörlerini azaltabilir. Önceki yıllarda ABO uyumsuzluğu durumlarında transplant öncesi dönemde splenektomi yapılmaktaydı ancak günümüzde bu uygulamadan uzaklaşmıştır. Japonya'da 1989-2006 yılları arasında yapılan 1012 ABO uyumsuz böbrek naklinde 10 yıllık hasta ve greft sağ kalımı %87 ve 63 olarak bildirilmiştir (6). ABO uyumsuzluğunda genel yaklaşım transplant öncesi 2-4 seans plazmaferez, sonrasında splenektomi veya rituksimab+İVİG uygulamasıdır (7-9). İmmünoadsorbsiyon işlemi spesifik olarak Anti-A ve Anti-B antikörlerini uzaklaştırdığı için PE tedavisine göre daha yararlıdır (10). Transplant sonrası ilk iki haftalık dönemde bu hastalarda akut rejeksiyon riski yüksek olup PE yada immünoadsorbsiyon işlemi gerekebilir. Tobian ve ark.lar 53 ABO uyumsuz böbrek nakli adayını transplant öncesi 10. günden transplant sonrası 7. güne kadar gün aşırı plazmaferez tedavisi uygulamışlar ve hiçbir hastada hiperakut rejeksiyon gözlenmemişken, 3 hastada (%5.7) akut rejeksiyon gelişmiş ancak o hastaların hiçbirinde izlemde greft kaybı görülmemiştir (11). Yine Tobian ve ark.lar retrospektif araştırmasına göre 46 ABO uyumsuz hastaya nakil öncesi ortalama 6.2 ± 2.5, nakil sonrası ortalama 5.0 ± 2.3 seans plazmaferez uygulanmış, hiçbir hastada hiperakut rejeksiyon görülmemiş, 10 hastada (%21.7) akut rejeksiyon gelişmiş ve bu hastaların 9'u plazmaferez, 1'i ise splenektomi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (12). Literatürde bu hastalarda plazmaferez tedavisinin yararlarını gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (Tablo I, kaynak:13-15). Sonuç olarak ABO uyumsuz hastalarda nakil öncesi 7-10.gün öncesinden başlayarak; 3-5 seans ve nakil sonrası dönemde gün aşırı 2-4 seans plazma değişimi tedavisi uygulaması hiperakut-akut rejeksiyon gelişimini önleyebilir ve gelişen akut rejeksiyonun tedavisinde de yararlıdır.

b) Sensitize hastalarda plazmaferez uygulamaları:

Gebelik, önceki transplantasyon ve yapılan kan transfüzyonları üremik hastaları sensitize hale getirebilir ve bu durum transplant anında ve sonrası dönemde rejeksiyon riskini artırır. Genel olarak panel reaktif antikor (PRA)'nın %80'in üzerinde olması, donör spesifik antikörlerin ve lenfosit çapraz karşılaştırma testinin pozitifliğinin olması hastanın yüksek sensitize olması anlamına gelmektedir. Bu hastaların böbrek nakli olmaları problemlidir için birçok hasta uzun süre kadavra bekleme listelerinde beklemiş ya da canlıdan nakil olamamıştır. Ancak son yıllarda transplant öncesi dönemde immüno-supresif tedavinin başlatılması, rituksimab, intravenöz immünglobulin verilmesi ve plazmaferez uygulamaları bu hastalar için umut verici bir gelişme olmuştur. Özellikle İA işleminin olumlu etkilerinin görüldüğü yayımlar bulunmaktadır (Tablo I). Beimler ve ark.lar lenfosit çapraz karşılaştırma testi pozitifliği olan 2 sensitize hastada tek seans İA'nun bile testi negatifleştirebildiğini göstermişlerdir (16). Higgins ve ark.lar 6 sensitize böbrek alıcı adayına nakil öncesi İA tedavisi uygulamışlar ve 5 yıllık izlemde sadece 2 hastada kronik rejeksiyon nedeniyle greft

kayı gelişmiştir (17). Haas ve ark.nın çalışmasında 20 yüksek sensitize böbrek nakli alıcı adayına peritransplant dönemde ortalama 11 seans (1-24) immünadsorbsiyon yapılmış ve 1 yıllık greft sağ kalımını %80 olarak bildirmişlerdir (18). Lorenz ve ark. 9'u lenfosit çapraz karşılaştırma testi pozitif olmak üzere 40 yüksek sensitize alıcı adayına peritransplant dönemde İA tedavisi uygulamış ve ortalama 32 aylık izlemde 9 hastada (%22) greft kaybı gelişmiştir (19). Lenfosit çapraz karşılaştırma testi pozitif olanlarla olmayanların greft sağ kalım oranları benzer bulunmuştur. Sonuç olarak sensitize vakalarda öncelikle immünadsorpsiyon işlemi, peritransplant dönemde gün aşırı 8-10 seans kadar uygulanmalıdır ve bu şekilde başarılı bir tedavi yöntemi gibi görülmektedir (20, 21).

c) Akut ve kronik humoral rejeksiyonlarda plazmaferez deneyimleri: Akut ve kronik rejeksiyonlar, böbrek nakli sonrası erken ve geç dönemde halen önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi temel olarak rejeksiyon tipine göre değişmektedir. Akut hücrel rejeksiyonda genellikle puls steroidler, monoklonal veya poliklonal antikorlar ve intravenöz immünoglobulin kullanılmaktadır. Akut humoral rejeksiyonda (AHR) ise bunlara ilaveten rituksimab ve plazmaferez yöntemleri kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır (22). Kronik humoral rejeksiyonlarda (KHR) da yine benzer tedavi yöntemleri uygulanmakta ancak alınan sonuçlar yüz güldürücü değildir. Akut humoral rejeksiyonlarda plazmaferez tedavileri son 10 yıl

içerisinde uygulama alanı bulmuştur (Tablo II). Böhmig ve ark. 10 AHR vakasına İA tedavisi uygulamış; 8'inde başarılı sonuç alınmışken 2 hastada greft kaybı gelişmiştir (23). Yine Böhmig ve ark. 10 C4d (+) AHR olgusunu İA tedavisi alan ve almayan iki gruba randomize etmişler ve almayan grupta 4 hasta diyalize dönerken, İA tedavisi alan hastaların hiçbirinde izlemde greft kaybı görülmemiştir (24). Gomes ve ark. 11 AHR tanısı alan hastanın 10'una plazmaferez tedavisi yapmış ve 9'unda başarılı sonu almışken bir hastada greft kaybı gelişmiştir (25). Bizim retrospektif araştırmamıza göre; 39 AHR vakasının 29'una ortalama 7 seans plazma değişimi, 10 hastaya ise ortalama 4 seans ÇFPF tedavisi uygulanmış ve 24 (%62)'ünde başarılı sonuç alınmıştır (26). Akut humoral rejeksiyonlarda plazmaferez tedavisi steroid ve/veya ATG tedavisine rağmen yeterli yanıt alınmaması durumunda ya da AHR tanısı konulur konulmaz uygulanmaktadır. Bu konuda merkezler kendi klinik deneyimlerine göre başlangıç zamanını düzenlemektedir ancak tedaviye erken başlamanın daha yararlı olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak akut humoral rejeksiyon vakalarında plazma değişimi, ÇFPF veya İA tedavisinin diğer tedavilere ek olarak başarı oranını arttırdığı söylenebilir (27-32).

Kronik rejeksiyon; transplant sonrası 3. aydan sonra gelişen greft disfonksiyonu yanı sıra yapılan biyopside glomerülopati, vaskülopati ve peritübüler kapiller C4d pozitifliğinin görülmesiyle karakterizedir. Kronik humoral rejeksiyonların

Tablo I: ABO uyumsuzluğu ve yüksek sensitize hastalarda plazmaferez deneyimleri.

Çalışma adı, tarihi ve kaynak numarası	Hasta (no)	Plazmaferez zamanı	Ortalama seans sayısı	Başarı oranı
Sonnenday ve ark. (2004)-(13)	ABO uyumsuzluğu (6)	TÖ+TS	5	%100
Tyden ve ark. (2005)-(14)	ABO uyumsuzluğu (11)	TÖ+TS	5	%100
Kumlien ve ark. (2006)-(15)	ABO uyumsuzluğu (11)	TÖ+TS	4	%100
Tobian ve ark. (2008)-(11)	ABO uyumsuzluğu (53)	TÖ+TS	3	%100
Tobian ve ark. (2010)-(12)	ABO uyumsuzluğu (46)	TÖ+TS	5	%100
Haas ve ark. (2002)-(18)	Yüksek sensitize hasta(20)	TÖ+TS	11	%80
Lorenz ve ark. (2005)-(19)	Yüksek sensitize hasta(40)	TÖ+TS	-	%78
Wang ve ark. (2010)-(20)	Yüksek sensitize hasta (12)	TÖ+TS	-	%100
Yin H ve ark. (2009)-(21)	Yüksek sensitize hasta (12)	TÖ+TS	6	%100

TÖ: Transplant öncesi, **TS:** Transplant sonrası

Tablo II: Humoral rejeksiyon ve plazmaferez uygulamaları.

Çalışma adı, tarihi ve kaynak numarası	Hasta (no)	Ortalama seans sayısı	Başarı oranı
Ibernon ve ark. (2005)-(26)	Akut humoral rejeksiyon (7)	-	%70
Rocha ve ark. (2003)-(27)	Akut humoral rejeksiyon (14)	-	%81
White ve ark. (2004)-(28)	Akut humoral rejeksiyon (9)	5	%88
Lehrich ve ark. (2005)-(29)	Akut humoral rejeksiyon (23)	-	%78
Lefaucheur ve ark. (2009)-(30)	Akut humoral rejeksiyon (12)	-	%91,7
Gungor ve ark. (2011)-(25)	Akut humoral rejeksiyon (39)	6	%62
Liu ve ark. (2004)-(31)	Akut humoral rejeksiyon (6)	6.3	%100
Bohmig ve ark. (2001)-(22)	Akut humoral rejeksiyon (10)	9	%80

tedavisi güç olup greft sağ kalımını önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir. İntravenöz immüngobulin ve rituksimabın yararı gösterilememiştir. Bu hastalarda plazmaferez tedavisi ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Biz kliniğimizde 5 KHR vakasının 4'üne ortalama 4 seans plazma değişimi ve 1 hastaya 7 seans ÇFPF tedavisi uyguladık ve sadece 1 hastada başarılı sonuç alabildik ve 4 hastamızda greft kaybı gelişti (26). Kronik humoral rejeksiyonlarda hangi tip plazmaferez tedavisinin uygulanması gerektiği ve ne zaman başlanması konusunda bir bilgi bulunmamaktadır. Biz hastalarımıza steroid ve ATG tedavisi uyguladıktan sonra plazmaferez tedavisini başlattık. Plazmaferez tedavisinin bu hastalardaki sonuçlarıyla ilgili bilgilerimiz sınırlıdır ve geniş hasta sayılı verilere ihtiyaç bulunmaktadır.

d) Rekküren glomerülo nefritlerde plazmaferez uygulaması: Kronik glomerülo nefritler gerek ülkemizde gerekse tüm dünyada halen kronik böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Bu hastalara başarılı bir şekilde böbrek nakli yapılabilir ancak nakil sonrası herhangi bir dönemde rekküren glomerülo nefrit tablosu karşımıza çıkabilir. İGA nefropatisinin transplant sonrası dönemde tekrarlaması riski daha yüksek gibi görünse de fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) tekrarladığı takdirde daha yüksek oranda greft kaybına neden olmaktadır. FSGS hastalarında dolaşımda bulunan permeabilite faktörünün hastalık patogenezinin sorumlu olduğu ve plazmaferez tedavisinin bu faktörü dolaşımdan uzaklaştırarak etkili olduğu düşünülmektedir (33). Transplant sonrası tekrarlaması riski yüksek olan hastalar (özellikle Kollapsing FSGS) transplantın hemen öncesi (genel-

likle 2 seans) ve sonrası dönemde (ortalama 5 seans) uygulanan plazma değişimi tedavisinden yarar görmektedirler. Literatürde rekküren FSGS olgularına uygulanan plazmaferez tedavisinin olumlu sonuçlarının bildirildiği yayınlar bulunmaktadır. Tsagalıs ve ark. 4 rekküren FSGS olgusuna plazmaferez+rituksimab tedavisi uygulamış ve 2 hastada tam, 2 hastada kısmi remisyona elde etmişlerdir (34). Davenport ve ark.nın serisinde 44 rekküren FSGS hastasının 32 si (%72) si plazmaferez tedavisine cevap vermiştir ve bu yanıt oldukça yüksektir (35). Bizim plazmaferez yaptığımız 8 hastanın sadece 4'ü tedaviye iyi yanıt vermiştir, diğerlerinde greft kaybı gelişmiştir (26).

e) Trombotik mikroanjyopati: Trombotik mikroanjyopati (TMA) genel olarak mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Histopatolojik olarak arteriyoller intimal hücre çoğalması, damar duvarında kalınlaşma, nekroz ve lümen trombozu ve daralma ile karakterizedir. TMA rekküren ya da de novo olmak üzere iki şekilde karşımıza çıkabilir (36). Rekküren TMA; otozomal resesif yada dominant hemolitik üremik sendrom'un özellikle 'faktör H' gen mutasyonu olan kişilerde tekrarlaması sonucu görülür (37). Hastaların çoğunda greft kaybı gelişir. Plazmaferez tedavisi kısmen faydalıdır. De novo TMA ise genellikle enfeksiyon ya da ilaçlarla (kalsinörin inhibitörleri) ilişkilidir. Prognozu rekküren TMA'ya göre daha iyidir. Plazmaferez tedavisinden hastaların %80 i fayda görmektedir. Goplani ve ark.nın çalışmasında 10 TMA hastasının 8'i plazmaferez tedavisinden fayda görmüştür (38). Bizim çalışmamızda ise 6 hastanın 3'ü plazmaferez tedavisinden fayda görmüştür (26). Ancak konu ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır.

Sonuç olarak; plazmaferez tedavisi böbrek nakli hastalarında ABO uyumsuzluğu durumunda, yüksek sensitize hastalarda transplant öncesi dönemde, akut humoral rejeksiyonlarda, rekküren FSGS ve TMA olgularında diğer tedavilere ek olarak başarılı bir şekilde uygulanabilir. Kronik humoral rejeksiyonlarda ise henüz etkinliği gösterilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Sanchez AP, Ward DM: Therapeutic apheresis for renal disorders. *Semin Dial* 2012; 25: 119-131
2. Pusey CD, Levy JB: Plasmapheresis in immunologic renal disease. *Blood Purif* 2012; 33: 190-198
3. Dittrich E, Schmaldienst S, Derfler K: Plasma exchange and immunoadsorption. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 39-53
4. Fukatsu A, Tanaka Y, Iehara N: Double filtration plasmapheresis for therapy of hyperlipidemia. *Nihon Rinsho* 2004; 62: 595-598
5. Hershko AY, Naparstek Y: Removal of pathogenic autoantibodies by immunoadsorption. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 635-646
6. Ichimaru N, Takahara S: Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 682-692
7. Shin M, Kim SJ: ABO Incompatible kidney transplantation-current status and uncertainties. *J Transplant* 2011; 2011: 970421
8. Flint SM, Walker RG, Hogan C, Haeusler MN, Robertson A, Francis DM, Millar R, Finlay M, Landgren A, Cohn SJ: Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression. *Am J Transplant* 2011; 11: 1016-1024
9. Higgins R, Lowe D, Hathaway M, Lam FT, Kashi H, Tan LC, Imray C, Fletcher S, Chen K, Krishnan N, Hamer R, Zehnder D, Briggs D: Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation. *Ther Apher Dial* 2010 ; 14: 392-399
10. Biglarnia AR, Nilsson B, Nilsson Ekdahl K, Tufveson G, Nilsson T, Larsson E, Wadström J: Desensitization with antigen-specific immunoadsorption interferes with complement in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 87-92
11. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Ness PM, King KE: The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2008; 48: 2453-2460
12. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Tisch DJ, Ness PM, King KE: Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2010; 49:1248-1254
13. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, Shirey RS, Simpkins CE, Montgomery RA: Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004; 4: 1315-1322
14. Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehman I: ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005; 5: 145-148
15. Kumlien G, Ullström L, Losvall A, Persson LG, Tydén G: Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion* 2006; 46: 1568-1575
16. Beimler JH, Morath C, Schmidt J, Ovens J, Opelz G, Rahmel A, Zeier M, Süsal C: Successful deceased-donor kidney transplantation in crossmatch-positive patients with peritransplant plasma exchange and Rituximab. *Transplantation* 2009; 87: 668-671
17. Higgins RM, Bevan DJ, Vaughan RW, Phillips AO, Snowden S, Bewick M, Scoble JE, Hendry BM: 5-year follow-up of patients successfully transplanted after immunoadsorption to remove anti-HLA antibodies. *Nephron* 1996; 74:53-57
18. Haas M, Böhmig GA, Leko-Mohr Z, Exner M, Regele H, Derfler K, Hörl WH, Druml W: Peri-operative immunoadsorption in sensitized renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ;17: 1503-1508
19. Lorenz M, Regele H, Schillinger M, Kletzmayer J, Haidbauer B, Derfler K, Druml W, Böhmig GA: Peritransplant immunoadsorption: A strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation* 2005; 79: 696-701
20. Wang W, Liu H, Yin H, Li XB, Yang XY, Ren L, Hu XP, Wang Y, Zhang XD: Immunoadsorption in highly sensitized renal transplant recipients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90: 2532-2535
21. Yin H, Hu XP, Li XB, Liu H, Wang W, Ren L, Wang Y, Zhang XD: Protein A immunoadsorption combined with rituximab in highly sensitized kidney transplant recipients. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 2752-2756
22. Archdeacon P, Chan M, Neuland C, Velidedeoglu E, Meyer J, Tracy L, Cavaille-Coll M, Bala S, Hernandez A, Albrecht R: Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop. *Am J Transplant* 2011; 11: 896-906
23. Böhmig GA, Regele H, Exner M, Derhartunian V, Kletzmayer J, Säemann MD, Hörl WH, Druml W, Watschinger B: C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: Effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2482-2489
24. Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, Soliman T, Bauer P, Müllner M, Druml W: Immunoadsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: A randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2007;7:117-121
25. Gomes AM, Pedroso S, Martins LS, Malheiro J, Viscayno JR, Santos J, Dias L, Henriques AC, Sarmento AM, Cabrita A: Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection. *Transplant*

- Proc 2009; 41: 855-858
26. Gungor O, Sen S, Kircelli F, Yilmaz M, Sarsik B, Ozkahya M, Hoscoskun C, Ok E, Toz H: Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: Five-year experience. *Transplant Proc* 2011; 43: 853-857
27. Ibernón M, Gil-Vernet S, Carrera M, Serón D, Moreso F, Bestard O, Cruzado JM, Grinyó JM: Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3743-3745
28. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, Kuo PC, Reinsmoen N, Fields T, Howell DN, Smith SR: Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 2003; 75: 1490-1495
29. White NB, Greenstein SM, Cantafio AW, Schechner R, Glicklich D, McDonough P, Pullman J, Mohandas K, Boctor F, Uehlinger J, Tellis V: Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation* 2004; 78: 772-774
30. Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN, Smith SR: Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: Experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol* 2005; 66: 350-358
31. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, Hill GS, Glotz D, Suberbielle-Boissel C: Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009; 9: 1099-1107
32. Liu M, Ji SM, Tang Zh, Ji DX, Chen HP, Liu ZH, Li LS: C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: Rescue therapy by immunoadsorption in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2004; 36: 2101-2103
33. Ulinski T: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Strategies and outcome. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 628-632
34. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, Laggouranis A: Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs* 2011; 35: 420-425
35. Davenport RD: Apheresis treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Re-analysis of published case-reports and case-series. *J Clin Apher* 2001; 16: 175-178
36. Ponticelli C, Banfi G: Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2006; 19: 789-794
37. Chiurciu C, Ruggenti P, Remuzzi G: Thrombotic microangiopathy in renal transplantation. *Ann Transplant* 2002; 7: 28-33
38. Goplani KR, Vanikar AV, Shah PR, Gumber M, Feroz A, Patel HV, Kasat P, Falodia J, Saboo D, Kaswaan K, Geerish MS, Pandya T, Trivedi HL: Postrenal transplant hemolytic uremic syndrome/thrombotic microangiopathy: Ahmedabad experience. *Transplant Proc* 2008; 40: 1114-1116