

Vericiye Özgü Antikor Pozitif Olgularda Böbrek Nakli: Tek Merkez Deneyimi

Renal Transplantation in Donor Specific Antibody Positive Sensitized Patients: Single Center Experience

ÖZ

Son yıllarda böbrek nakillerinde (BN) duyarlılaşmış hastaların artması ile vericiye özgü antikor (DSA) pozitif ancak lenfosit çapraz karşılaştırma (LÇK) negatif olgular dikkati çeker oranda gözlenmektedir. Biz bu çalışmamızda, LÇK (-) ve DSA (+) olan olgularımızda canlıdan BN uygulamamızı sunuyoruz.

Çalışmamıza BN olması planlanan, kompleman bağımlı sitotoksikite (CDC) LÇK negatif ancak panel reaktif antikor (PRA) pozitif olup tanımlama PRA testinde vericiye HLA antijenlerine karşı özgül antikor (klas I veya II) saptanan canlı vericili 4 hasta (ortalama floresan şiddeti; MFI > 1000) dahil edildi. Hastaların 2'si daha önce BN uygulanmış olan hastalardı. Hastalara duyarsızlaştırma amaçlı BN öncesi -6. günde mikofenolat mofetil (2gr/gün), takrolimus 0,01 mg/kg, prednisolon 0,5 mg/kg olarak başlandı. 2 seans plazmaferez (PP) ve 5 gr/gün 2 doz IVIG verildi. Daha sonra -1. günde 200 mg rituximab ve operasyon günü basiliximab uygulandı. Hastaların tümünden -6, 0, 30. günlerde serum örnekleri alındı.

Tüm hastalara BN gerçekleştirildi. Hastaların tümünde greft işlevi saptanırken iki olguda ilk 1 ay içinde akut rejeksiyon saptandı. Hastaların ortalama takip süreleri 4 ay olup kreatinin düzeyleri 0,7-1,3 mg arasında gözlemlendi.

Sonuç olarak DSA (+) ve LÇK negatif olgularda duyarsızlaştırma uygulaması ile başarılı BN uygulaması yapılabilir. Ancak artmış akut rejeksiyon riski göz önüne alınmalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Vericiye özgü antikor, Böbrek nakli, Rituximab

ABSTRACT

In recent years, there are increasing number of sensitized patients waiting for renal transplantation (RTx) who are donor specific antibody (DSA) positive and lymphocyte crossmatch (LCM) negative. In this study, we present our transplantation experience in patients with LCM (-) and DSA (+).

We enrolled 4 LCM (-) and panel reactive antibody (PRA) screening positive patients who had a living kidney donor. We evaluated antibodies to determine whether they were DSA or not. If they were DSA, we included these patients in our protocol (DSA level: mean fluorescein intensity >1000). Two had previous RTx. In our protocol, we started MMF (2gr/day), tacrolimus 0.01 mg/kg, and prednisolone 0.5 mg/kg on day -6. We performed 2 sessions of plasmapheresis (PP) and gave 2 doses of 5 gr/day IVIG. On day -1, 200 mg rituximab was given. On the operation day, the patients received basiliximab. Serum samples were taken on days -6, 0, and 30.

All patients had immediate graft function after RTx. Two patients had acute rejection (AR). Average follow up was 4 months and creatinine levels are 0.7-1.3 mg/dl.

In conclusion, RTx can be successfully performed in sensitized patients with DSA. However, there seems to be higher acute rejection risk in these patients.

KEY WORDS: Donor specific antibody, Renal transplantation, Rituximab

Kenan KEVEN¹
Şule ŞENGÜL¹
Acar TÜZÜNER²
Funda YALÇIN¹
Hüseyin TUTKAK³

- 1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 02.04.2011

Kabul Tarihi: 09.05.2011

Yazışma Adresi:

Kenan KEVEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel : 0 312 311 43 37

E-posta : keven@medicine.ankara.edu.tr

GİRİŞ

Son yıllarda böbrek nakli (BN) uygulamalarının artması ile greft kaybı ile tekrar böbrek nakli bekleme listelerine giren hasta sayısı artmakta ve bu hastaların büyük kısmı ise duyarlaşmış hastalar olmaktadır (1). BN bekleme listesine alınan veya canlıdan BN planlanan hastalar için immünolojik riskin ortaya konulması amacı ile; doku testleri yapılarak verici ile ne kadar doku uyumsuzluğu olduğu (uyuşmazlık sayısı), panel reaktif antikor (PRA) testi ile panel hücre havuzunda HLA antijenlerine yönelik ne kadar antikor bulunduğu ortaya konulması, son olarak lenfosit çapraz karşılaştırma testi ile (LÇK) varolan antikorların HLA'ya özgül antikorlar olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Bunlardan LÇK testi için B lenfosit LÇK testi Klas II HLA antikorların, T lenfosit LÇK testi ise Klas I HLA antijenlerine karşı antikor varlığının göstergesi olarak değerlendirilmektedir (2). Transplantasyon öncesinde LÇK testinde gözlenen pozitif sonuçlar hiperakut rejeksiyon için risk taşımakta ve bu nedenle BN için kontrendikasyon oluşturmaktadır (2). LÇK testleri ise kompleman bağımlı sitotoksiste yöntemi (CDC) ile yapılabildiği gibi son yıllarda daha düşük düzeyde antikorların ortaya konulmasına olanak sağlayan daha duyarlı testler olan akım sitometri (FC-CM) testi ile de yapılabilmektedir (3). Ancak testin duyarlılığının artışı klinik olarak anlamsız olabilecek düzeyde düşük antikorların pozitif sonuç vermesi ile başarılı olabilecek bir BN uygulamasını engellerken, daha kaba testler ise hiperakut olmasa bile akut humoral rejeksiyonun bir formu olan akut hızlanmış rejeksiyonun görülmesine neden olabilecektir (4).

Yüksek PRA varlığı BN sonrasında akut rejeksiyon gelişimi için risk olarak kabul edilmektedir (5). Ancak PRA antikorlarının içeriğinin vericiye özgü antikor (DSA) veya vericiye özgül olmayan antikor olup olmadığının değerlendirilmesi giderek önem kazanmaktadır. Son yıllarda Luminex yönteminin yaygınlaşması ile PRA tarama ve tanımlamaları rutin olarak uygulamaya girmektedir. Bu uygulamalar bir kısım hastada DSA varlığını ortaya koyarken, LÇK testlerinin negatif olması transplantasyon ekibinin risk algısını değiştirebilmektedir.

Bu çalışmamızda merkezimizde canlıdan BN yapılması planlanan, CDC LÇK testi negatif olan ancak PRA tarama testi pozitif ve tanımlama ile özgül DSA pozitif olgularımızda uyguladığımız protokolü ve erken sonuçlarımızı değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Hastalarımızın tümü canlıdan BN hazırlığı yapılan olgulardı. Yapılan değerlendirmeler sonucunda genel olarak BN uygulamasına engel teşkil edecek bir durum saptanmayan olgulara BN planlandı.

- CDC LÇK (-)
- PRA klas I veya II pozitif
- PRA tanımlama testinde ise DSA (+) olgulardı. Antikor düzeyleri > 1000 ortalama floresan şiddeti (MFI)

Tüm olgulara kan grubu uygun vericilerden BN planlandı. LÇK testi (+) olan olgulara ise böbrek nakli uygulaması planlanmadı.

CDC LÇK

Kompleman bağımlı mikrositotoksiste testi ile yapıldı. Terasaki plağındaki kuyucuklara alıcının serumu ve vericinin T ve B lenfositleri yerleştirildi. Ortama tavşan komplemanı eklendi. Bu uygulama sonrasında verici lenfositlerine (HLA klas I antikorları T lenfositleri ve klas II antikorların varlığı B lenfositler için yorumlanır) karşı antikor varlığında kompleman aktivasyonu sonucunda lenfositler ölür ve kırmızı renkte görülürken (test pozitif) eğer hücreler yaşıyorsa yeşil renkte görünürler (test negatif).

Çalışmamızda DSA varlığı önce tarama ve sonrasında tanımlama olarak Luminex yöntemi ile yapıldı (GEN-PROBE). Tanımlamada saptanan antikorların vericiye özgü olup olmamasına; çalışılan verici HLA antijenlerine karşı klas I veya klas II antikor varlığı (DQ antikorları da araştırıldı) ile karar verildi.

Bağışıklığın Baskılanması Uygulaması

Hastalara duyarsızlaştırma amaçlı BN öncesi -6. günde mikofenolat mofetil (2gr/gün), takrolimus 0.01 mg/kg, prednisolon 0.5 mg/kg olarak başlandı. -5 ve -4. günde 2 seans plazmaferez (PP) ve -3 ve -2. günde 5 gr 2 doz IVIG verildi. Daha sonra -1. günde 200 mg rituximab ve operasyon günü basiliximab uygulandı. Hastaların tümünden -6, 0, 30. günlerde serum örnekleri alındı. Operasyon günü dahil olmak üzere 3 gün 500 mg metil prednisolon verildi ve 4. gün 2. doz basiliximab verildi. Daha sonra takrolimus dozu kan düzeyine göre ayarlanırken prednisolon dozu ise hızla ilk ay sonunda 16 mg'a, 3. ay sonunda ise 8 mg düzeyine inilmesi planlandı. Hastalara profilaksi olarak oral valgansiklovir, trimetoprim/sülfametaksazol, flukonazol tedavisi 3 ay olarak planlandı.

SONUÇLAR

Demografik özellikleri Tablo I'de verilen toplam 4 hasta LÇK (-) ancak DSA (+) olgu çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri ve klinik verileri Tablo I'de sunulmaktadır. Görüldüğü gibi iki hastanın ikinci BN uygulaması iken diğer iki hastanın ilk BN uygulaması idi. H1 ve H3'e eşlerinden BN yapıldı, diğer iki olguda ise vericiler H2 için baba, H4 için anne idi. Eşler ile alıcılar arasında doku uyumu yoktu. İlk BN yapılan olgulardan H1 ve H3'te kan nakli öyküsü varken H1 ve H2 daha önce doğum yapmıştı.

H2 ve H4 vericileri hepatit B yüzey antijeni pozitif (HBsAg) vericiler olup HBVDNA düzeyleri negatif ve anti-HBe düzeyleri de negatif olan hepatiti B taşıyıcısı olgulardı. H2 ve H4'ün her ikisi de hepatit B için aşıllı olup anti-HBs (+) olgulardı. Anti-HBs titresi H2 olguda 1000 düzeyinde iken H4 olguda 60 idi. Bu nedenle operasyon günü düşük anti-HBs titresine sahip

Tablo I: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	H1	H2	H3	H4
Yaş	50	36	25	27
Cinsiyet	K	K	K	K
Diyaliz süre (ay)	145	25	28	6
Kan Tx	(+)	(+)	(+)	(-)
Doğum sayısı	2	1	0	0
BN sayı	1.	2.	1.	2.
Primer tanı	Bilinmiyor	Kr. TIN	SLE	VUR
HD/SAPD	HD	CAPD	CAPD	HD

HD: Hemodiyaliz, **SAPD:** Sürekli ayaktan periton diyalizi, **VUR:** Veziköüretal reflü, **Kr TIN:** Kronik tubulointerstisyel nefrit, **SLE:** Sistemik lupus eritematozus.

alıcıya hepatiti B Ig verildi. Her iki olguya BN öncesi lamivudin verilerek profilaksisi yapıldı.

Hastaların immünolojik verileri ve sonuçları Tablo II'de sunulmaktadır. Hastaların 3'ünde Klas II DSA saptanırken H2'de Klas I DSA varolmuştu. DSA düzeyleri değişik düzeyde gözlenirken 3 olguda (H1, H3 ve H4) DSA düzeylerinde BN anında ve 1. ayda düşme gözlemlendi. İlginç olarak H2'de DSA düzeyi BN anında bir miktar azalırken 1. ay düzeyi yeniden yükselmişti. Bu olguda ise akut rejeksiyon gözlenmedi.

Tablo II: Hastalara ait immünolojik veriler ve sonuçlar.

	H1	H2*	H3	H4*
MM sayısı	6 MM	3MM	6MM	3MM
PRA Klas I	%10	%64	(-)	(-)
PRA Klas 2	%26	(-)	%50	%76
DSA tip	DR10-DQ7	B35	DQ7 ve DQ2	DR16 ve DQ7
Bazal MFI değeri	1750-1750	5719	4210-4448	3600-2358
Tx anında MFI	1235-0	4531	800-3500	1885-1224
1. ay MFI	696-0	6496	403-522	2744-1713
AR	(+), AHR PP+IVIG+ATG (200 mg)	(-)	(+), ACR Steroid Rezistan, ATG (300 mg)	(-)
Çıkış Kreatinin	1.5	1.0	0.7	1.1
CMV	Yok	Yok	Yok	Yok
Üriner infeksiyon	(-)	(-)	(+)	(-)

*Vericiler HBsAg (+), alıcılar AntiHBsAg(+), P2 Hepatit B Ig + Lamivudin, P4 sadece lamivudin ile profilaksi yapıldı.

Görüldüğü gibi hastalara eşlerden BN yapılan olgularda akut rejeksiyon gelişimi gözlemlendi. Bu rejeksiyonlardan H1'deki akut humoral rejeksiyon olup nakil sonrası 5. günde akut rejeksiyon tablosu ortaya çıktı. Böbrek biyopsisinde C4d pozitif boyanma gözlemlendi. Greft işlevi bozulan hastada oligüri gelişti ve hemodiyalize başlandı. Hastaya 3 seans daha PP uygulaması yapılırken ATG 200 mg verildi. Daha sonra izleme alınan hastanın böbrek işlevi düzeldi ve taburcu edildi. Diğer olguda ise kreatinin düzeyi normale inen hasta da 12. günde ani başlayan greft işlev bozukluğu gözlemlendi. Böbrek biyopsisinde Banff grade 1 akut hücrel rejeksiyon gözlemlendi. C4d negatif olan hastaya 2 doz 500 mg steroid verilmesine karşın kreatinin düzeyi düşmeyince ATG 300 mg verildi. Kreatinin düzeyi normale inen hasta taburcu edildi.

Diğer iki olguda ise ikinci BN olmasına karşın herhangi bir akut rejeksiyon atağı gözlenmedi. Hastalar ortalama nakil sonrası 3. aylarında olup H4'de üriner sistem enfeksiyonu saptandı ve tüm olgularda CMV DNA izlemi negatif idi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda DSA pozitif olgularda CDC LÇK (-) saptandığında BN uygulamasının başarılı bir şekilde olabileceği gözlenmektedir. Ancak akut rejeksiyonun 2 olguda dikkati (%50) çekmesi bu olgularda halen artmış immünolojik riski ortaya koymaktadır. Görüldüğü gibi her ne kadar plazmaferez ve indüksiyon amacı ile rituximab uygulansa da antikor düzeyleri istenen (MFI<1000) titrelere ulaşamamaktadır.

Yapılan çalışmalarda özellikle FC CM ile çok düşük düzeyde anti-HLA antikorlarının saptanabilmesi transplantasyon ile

uğraşanları ciddi sıkıntıya sokmuştur. Bu varolan düşük titre antikorların klinik anlamlı olup olmadığı en önemli konulardan birisidir (6). CDC LÇK negatif bulunan olgularda daha ayrıntılı incelemeler ile saptanan düşük antikorların komplemanı etkinleştirmemesi, in vitro saptanırken in vivo anlamlı bir etki oluşturmaması, doğası bozulmuş antikorların ortaya konmuş olabilemesi olasılıkları halen üzerinde araştırılan konulardır (6).

CDCLÇK testi negatif olup FCCM testi pozitif olan olgularda akut rejeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu özellikle 2. BN olgularında dikkati çeken bir durum olarak gözlenmektedir (7). Bu nedenle immünolojik risk (doğum, kan nakli, daha önceki BN) taşıyan hastalarda CDC LÇK yanı sıra FC CM testinin de yapılması önerilmekte ve daha düşük düzeyde saptanabilen antikorların klinik anlamlı olabileceği düşünülmelidir (8). Son dönemde yapılan bir çalışmada DSA pozitif olan olguların değerlendirilmesinde; CDC LÇK testi pozitif olan olgularda DSA düzeyinin ortalama 7000 MFI düzeyinde olduğu, negatif olan olgularda ise daha düşük MFI değerlerine sahip antikorların saptandığı ortaya konulmuştur. Buradan çıkan sonuç CDC LÇK testini pozitifleşmesini sağlayacak olan DSA miktarının belli bir düzeye ulaşması gerektiridir (9).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Luminex yöntemi ile vericiye özgü anti-HLA antikorları oldukça duyarlı olarak saptanabilmektedir. Bu yöntemin bir diğer üstünlüğü ise antikor miktarınıdasaptanabilmesidir(10).Bu vericiye özgü antikorların BN öncesinde varlığı nakil sonrasında oluşturabileceği klinik tablonun öngörülmesi için önemlidir. Bilindiği gibi yüksek düzeyde vericiye özgü anti-HLA antikor varlığında hiperakut rejeksiyon gözlenirken daha düşük düzeyde antikor varlığı genelde BN sonrası 1. hafta dolaylarında akut hızlanmış rejeksiyona neden olabilmektedir. Nakil sonrasında özellikle memory B hücreleri tarafından antijenle karşılaşma sonrasında gözlenen çoğalma ve plazma hücre artışı antikor oluşumunu hızlandırmakta ve akut rejeksiyonu tetikleyebilmektedir. Bu tür rejeksiyonların önlenmesinde ise; dolaşan antikorların temizlenmesi için plazmaferez, yeni antikorların oluşumunu engellemek için MMF+prednisolon ve rituximab, kalan düşük titredeki antikorları engellemek için IVIG uygulamaları yaygın olarak seçilen uygulamalar olmaktadır (11). Son zamanlarda ise bortezomib ile vericiye özgü antikor oluşumuna neden olan plazma hücrelerinin ortadan kaldırılmasına yönelik protokoller uygulanmaya başlanmıştır (12). Biz çalışmamızda 2 seans plazmaferez uygularken rituximab ve IVIG dozlarını düşük düzeylerde tuttuk. Son dönemde özellikle Japonya’da yapılan çalışmalarda hem IVIG hem de rituximab uygulamalarında daha düşük dozlar etkin olarak bulunmuş ve bizim protokolümüzde uygulanan dozlar kullanılmaktadır (13). Rituximab için özellikle ABO uyumsuz BN uygulamalarında ciddi bir deneyim oluşmuş ve bugün bu olguların hemen hemen 5 yıllık sonuçları bildirilmektedir (14).

Ayrıca yapılan çalışmalarda varolan antikorun IgG’nin hangi alt tipi olduğu bile anlamlı olabilmektedir. Bu durum farklı alt

tiplerin farklı düzeyde kompleman etkinliğine neden olmasıdır. En fazla kompleman etkinleşmesine G1 ve G3 alt tipi yol açarken iken G2 ve G4 alt tipler belirgin kompleman etkinleşmesine yol açmamaktadır (15).

Çalışmamızın bir diğer önemli noktası ise HBsAg (+) taşıyıcı 2 vericiden anti-HBsAg(+) alıcıya erken dönemde sorunsuz BN yapılabilmesidir. Bu konuda literatürde değişik çalışmalarda hepatit bulaşı olmadan yapılan BN olguları bildirilmiştir. Bizim merkezimizde de bu olgular dışında 4 yıl önce ve 1 yıl önce BN yapılan 2 ek olgu daha bulunmaktadır ve bu olgularda lamivudin profilaksisi ile hepatit B bulaşı olmadan başarılı bir şekilde BN uygulanmıştır (16,17).

Çalışmamızda dikkati çeken bir diğer konu her 2 akut rejeksiyon olgusunun 6 MM vericisi eşleri olan olgulardan gerçekleşen nakiller olmasıdır. Özellikle DSA pozitif olgularda daha iyi doku uyumu aranması gerektiği bu çalışma ile de vurgulanabilir. Heidelberg yaklaşımında olduğu gibi Klas I ve II PRA pozitif olgularda 1 veya 0 MM BN sonuçları oldukça iyi iken MM sayısı arttığında sonuçlar kötüleşmektedir. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda daha iyi doku uyumu aranması artık günlük rutine girmektedir (18).

Yüksek riskli hastalarda bizim çalışmamızda da sunulduğu gibi transplantasyon sonrasında her ne kadar hiperakut rejeksiyon ortaya çıkmasa da akut hızlanmış ve akut humoral veya humoral+akut hücresel karışık tip rejeksiyonların oranı artabilmektedir. Vo %37 akut rejeksiyon saptarken, Mao yaptığı çalışmada bu oranı %50 oranında vermektedir (10-11). Bu nedenle yüksek risk hasta grubunda transplantasyon sonrası akut rejeksiyon yönünden dikkatli takip yapılmalı ve rejeksiyon tipi ve tedavisi etkin olmalıdır. Bizim çalışmamızda da 4 hastada ikisinde akut rejeksiyon saptanmıştır (%50).

Çalışmamızda, özellikle H3 olguda 1. ayda DSA düzeyinin artması ile neden akut rejeksiyon gelişmediği önemli bir soru olarak kalmaktadır. Bu durum uyum (“accomodation”) ile açıklanabilir. Özellikle ABO uyumsuz nakillerde görüldüğü gibi anti A veya anti B titresinde nakil sonrasında artış gözlenmesine karşın greft işlev bozukluğunun olmaması ile benzer bir durum oluşturmaktadır. Burada antijen var özgül antikor var ancak antijen-antikor reaksiyonu ile hasar oluşmaması dikkat çekici bir araştırma konusudur.

Sonuç olarak DSA (+) ve LÇK negatif olgularda duyarsızlaştırma uygulaması ile başarılı BN uygulaması yapılabilir. Ancak artmış akut rejeksiyon riski göz önüne alınmalıdır. PP ve IG dozu ve BN anında hedef antikor titresinin ne olması gerektiği halen araştırılması gereken konulardır.

KAYNAKLAR

1. Meier-Kriesche HU, Scornik JC, Susskind B, Rehman S, Schold JD: A lifetime versus a graft life approach redefines the importance of HLA matching in kidney transplant patients. *Transplantation* 2008; 88(1): 23-29
2. Patel R, Terasaki PI: Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969; 280(14): 735-739
3. Sumitran-Karuppan S: The clinical importance of choosing the right assay for detection of HLA-specific donor-reactive antibodies. *Transplantation* 1999; 68(4): 502-509
4. Singh N, Djamali A, Lorentzen D, Pirsch JD, Levenson G, Neidlinger N, Voss B, Torrealba JR, Hofmann RM, Odorico J, Fernandez LA, Sollinger HW, Samaniego M: Pretransplant donor-specific antibodies detected by single-antigen bead flow cytometry are associated with inferior kidney transplant outcomes. *Transplantation* 2010; 90(10): 1079-1084
5. Cecka JM: Calculated PRA (CPRA): The new measure of sensitization for transplant candidates. *Am J Transplant* 2010; 10(1): 26-29
6. Süsal C, Ovens J, Mahmoud K, Döhler B, Scherer S, Ruhlenstroth A, Tran TH, Heinold A, Opelz G: No association of kidney graft loss with human leukocyte antigen antibodies detected exclusively by sensitive luminex single-antigen testing: A collaborative transplant study report. *Transplantation* 2011; 91(8) :883-887
7. Bryan CF, Baier KA, Nelson PW, Luger AM, Martinez J, Pierce GE, Ross G, Shield CF 3rd, Warady BA, Aeder MI, Helling TS, Muruve N: Long-term graft survival is improved in cadaveric renal retransplantation by flow cytometric crossmatching. *Transplantation* 1998; 66(12): 1827-1832
8. Couzi L, Araujo C, Guidicelli G, Bachelet T, Moreau K, Morel D, Robert G, Wallerand H, Moreau JF, Taupin JL, Merville P: Interpretation of positive flow cytometric crossmatch in the era of the single-antigen bead assay. *Transplantation* 2011; 91(5): 527-535
9. Batal I, Zeevi A, Lunz JG, Aggarwal N, Shapiro R, Randhawa P, Gimita A: Antihuman leukocyte antigen-specific antibody strength determined by complement-dependent or solid-phase assays can predict positive donor-specific crossmatches. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(10): 1534-1540
10. Mao Q, Terasaki PI, Cai J, Briley K, Catrou P, Haisch C, Rebellato L: Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am J Transplant* 2007; 7(4): 864-871
11. Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, Reinsmoen NL, Villicana R, Jordan SC: Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89(9): 1095-1102
12. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E: Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011
13. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA: Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11(2): 196-202
14. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A, Koyama I, Kubota K, Tojimbara T, Nakajima I, Teraoka S: The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation* 2011; 91(8): 853-857
15. Lobashevsky A, Rosner K, Goggins W, Higgins N: Subtypes of immunoglobulin (Ig)-G antibodies against donor class II HLA and cross-match results in three kidney transplant candidates. *Transpl Immunol* 2010; 23(1-2): 81-85
16. Mohrbach J, Janssen MW, Heine GH, Gärtner BC, Fliser D, Sester M, Sester U: Successful outcome of kidney transplantation from a HBV-DNA positive donor into recipients with cleared HBV-infection using a pre-emptive therapy approach. *J Clin Virol* 2010; 49(1): 53-57
17. Jiang H, Wu J, Zhang X, Wu D, Huang H, He Q, Wang R, Wang Y, Zhang J, Chen J: Kidney transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors into hepatitis B surface antibody positive recipients: A prospective nonrandomized controlled study from a single center. *Am J Transplant* 2009; 9(8): 1853-1858
18. Morath C, Beimler J, Opelz G, Ovens J, Scherer S, Schmidt J, Schmied B, Gross ML, Schwenger V, Zeier M, Süsal C: An integrative approach for the transplantation of high-risk sensitized patients. *Transplantation* 2010; 90(6): 645-653