

Динамика титров анти-А/В-антител в течение предоперационного кондиционирования и после АВ0-несовместимой трансплантации почки от живого донора

А.И. Сушков, Я.Г. Мойсюк

ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, Москва

Контакты: Александр Игоревич Сушков sushkov.transpl@gmail.com

Для преодоления барьера несовместимости групп крови между донором и реципиентом при трансплантации почки был разработан ряд протоколов предоперационного кондиционирования. Одной из последних была предложена комбинация анти-CD20-моноклональных антител (анти-CD20), специфической иммуноадсорбции (ИА) и сывороточного иммуноглобулина (ИГ). В статье представлен анализ динамики титров анти-А/В-антител 5 пациентов в течение кондиционирования и после АВ0-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора с использованием комбинации анти-CD20 + ИА + ИГ в качестве предтрансплантационного кондиционирования и 3-компонентной поддерживающей иммуносупрессии (такролимус + микофенолата мофетил + метилпреднизолон). Исходный титр антигрупповых антител лежал в пределах от 1:16 до 1:1024. Во всех наблюдениях удалось снизить титр анти-А/В-антител и выполнить успешную трансплантацию.

Ключевые слова: трансплантация почки, несовместимость по группе крови, ритуксимаб, иммуноадсорбция

Changes of circulating anti-A/B-antibody titers during the preparation period and after AB0-incompatible living donor kidney transplantation

A.I. Sushkov, Ya.G. Moisyuk

Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Several protocols have been developed to overcome the blood group barrier in renal transplantation. In the evolution of these protocols, one of the latest steps was the combination of anti-CD20 treatment with antigen-specific immunoabsorption (IA) and intravenous immunoglobulin (IvIg). This protocol has been widespread used for AB0-incompatible transplantation in Europe. We report our first experience of five successful AB0-incompatible kidney transplantation using anti-CD20 + IA + IvIg pretransplant conditioning protocol and tacrolimus + MMF + steroids as maintenance immunosuppression. Initial anti-A/B-antibody titers were 1:16 to 1:1024. The transplantation could be performed in all cases and the grafts showed primary function.

Key words: kidney transplantation, blood group incompatibility, rituximab, immunoabsorption

Введение

Выполнение АВ0-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора становится перспективным направлением в расширении донорского пула и преодолении дефицита органов [1, 2]. Подготовка реципиента к АВ0-несовместимой трансплантации имеет 2 цели: элиминировать анти-А/В-антитела и предотвратить их *de novo* образование. Для удаления антител с высокой эффективностью используются экстракорпоральные методы гемокоррекции: плазмаферез (ПФ), каскадный ПФ, специфическая иммуноадсорбция (ИА) [3, 4]. Угнетение *de novo* синтеза антител осуществляют фармакологически, назначая пациенту анти-CD20-моноклональные антитела (ритуксимаб), сывороточный человеческий иммуноглобулин (ИГ, Ig), такролимус (Тас), микофенолата мофетил (ММФ) и метилпреднизолон (МП) [5, 6]. Существуют альтернативные протоколы подготовки, предусматривающие выполнение спленэктомии вместо введения ритуксимаба [7].

Краткосрочные и долгосрочные результаты АВ0-несовместимых трансплантаций почки при использовании комбинации ритуксимаб + ИА + ИГ и стандартной 3-компонентной иммуносупрессии не отличаются от результатов АВ0-совместимых трансплантаций [8, 9].

В ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова программа трансплантации почки от живого родственного донора — одно из приоритетных направлений, которое реализуется с 1999 г. [10]. К настоящему моменту выполнено более 400 трансплантаций. С февраля 2011 г. программа была расширена за счет выполнения АВ0-несовместимых трансплантаций. В основу протокола предоперационного кондиционирования реципиентов легла схема, предложенная Стокгольмской группой под руководством G. Tyden [6]. Отличительной особенностью нашего протокола является проведение специфической ИА на колонках многократного использования АВ0 адсопак.

В статье проанализирована динамика титров антигрупповых антител в течение периода кондиционирования и в раннем послеоперационном периоде после АВ0-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора.

Материалы и методы

Реципиенты и доноры. С февраля по ноябрь 2011 г. 5 пациентов с хронической болезнью почек V стадии, получающие заместительную почечную терапию программным гемодиализом, были подготовлены к АВ0-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора. Возраст реципиентов варьировал от 19 до 45 лет. В 3 случаях причиной почечной недостаточности служил хронический гломерулонефрит, по 1 случаю – синдром Альпорта и врожденная аномалия развития мочевыводящей системы. Исходный титр анти-А/В-антител лежал в пределах от 1:16 до 1:1024 (IgM) и от 1:2 до 1:512 (IgG). В 4 случаях пересадка почки выполнялась впервые, в наблюдении 5 выполнена повторная трансплантация. В 3 случаях в качестве донора выступил один из родителей пациентов, по 1 случаю – родной брат и дядя. Возраст доноров колебался от 42 до 53 лет. Несовместимости по группе крови были следующие: А₁(II) в 0(I) – 1 случай, В(III) в 0(I) – 3 случая, А₂В(IV) в А₂(II) – 1 случай. Один пациент (наблюдение 5) имел исходно высокий уровень предсуществующих анти-HLA-антител – 60 %, что связано с многочисленными плазмо- и гемотрансфузиями и трансплантацией почки в анамнезе. Кросс-матч (микролимфоцитотоксический тест) во всех наблюдениях – отрицательный. Демографические и основные предтрансплантационные клинические данные представлены в табл. 1.

Протокол предоперационного кондиционирования и схема иммуносупрессивной терапии. Для проведения предоперационной подготовки за 25–30 дней до предполагаемой даты трансплантации реципиентам вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м². Далее, на «минус» 10-й день начинали сеансы специфической

ИА и назначали 3-компонентную иммуносупрессивную терапию: Тас, ММФ, МП. ИА проводили на отечественных колонках многократного использования адсопак. Объем профильтрованной плазмы за 1 процедуру варьировал от 3000 до 4000 мл. В качестве антикоагулянта использовали гепарин. Длительность 1 процедуры в среднем составила 200 мин. За сутки до операции внутривенно вводили сывороточный иммуноглобулин в дозе 0,5 г/кг. Целевой титр анти-А/В-антител ≤ 1:8 (для IgM и IgG).

В наблюдениях 4 и 5 схема кондиционирования была модифицирована. В наблюдении 4 в связи с исходно низким титром анти-В-антител (IgM 1:16, IgG 1:2) было проведено 2 сеанса ИА, а ритуксимаб вводили на «минус» 11-й день, одновременно с началом приема иммуносупрессивной терапии. В наблюдении 5, учитывая не только экстремально высокие титры анти-В-антител (IgG 1:1024, IgM 1:512), но и наличие предсуществующих анти-HLA-антител, ритуксимаб ввели на «минус» 30-й день, провели 6 сеансов ПФ с объемом замещения 3000 – 3500 мл плазмы и 4 сеанса специфической анти-В-ИА. С «минус» 24-го дня пациенту назначили 3-компонентную иммуносупрессивную терапию.

Во всех наблюдениях для индукции иммуносупрессии использовали МП (10 мг/кг внутривенно, интраоперационно, 250 мг внутривенно в первые сутки после трансплантации и 125 мг внутривенно на 2-е сутки) и базиликсимаб (20 мг интраоперационно перед реперфузией трансплантата и на 4-е сутки). Поддерживающую иммуносупрессию (Тас, ММФ и МП) продолжали в послеоперационном периоде. Целевая концентрация такролимуса в крови в течение первых 3 мес после пересадки 10–15 и 8–10 нг/мл далее. ММФ назначали в дозе 2,0 г/сут. При развитии таких побочных эффектов, как лейкопения или диарея, дозу ММФ снижали. Пероральный прием МП (0,5 мг/кг) возобновляли на 3-и послеоперационные сутки. Дозу МП ступенчато снижали до 20 мг/сут (к 30-му дню), 15 мг/сут (к 60-му дню), 10 мг/сут

Таблица 1. Демографическая характеристика и основные предтрансплантационные данные реципиентов почки от АВ0-несовместимого живого родственного донора

№ наблюдения	Возраст, лет	Пол	Диагноз	АВ0 (Д/Р)	Исходный титр анти-А/В-антител		PRA, %
					IgM	IgG	
1	45	Ж	ХГН	А ₁ /0	64	32	0
2	19	М	ХГН	В/0	128	64	0
3	24	Ж	ХГН	В/0	32	16	10
4	23	М	СА	А ₂ В/А ₂	16	2	0
5	25	М	ВАР	В/0	1024	512	60

Примечание. ХГН – хронический гломерулонефрит, СА – синдром Альпорта, ВАР – врожденная аномалия развития, Д – донор, Р – реципиент.

(с 90-го дня и далее). Кроме того, для профилактики инфекций пациентам назначали валганцикловир (900 мг/сут в течение первых 3 мес), ко-тримоксазол (480 мг/сут в течение первого месяца), флуконазол (50 мг/сут в течение первого месяца).

Определение титра анти-А/В-антител и статистический анализ. Для определения титров естественных изоагглютининов α и β (IgM) использовали общепринятый в лабораторной диагностике метод – изогемагглютинирующий тест серийных разведений в солевой среде на плоскости [11, 12]. Выявление иммунных антител (IgG) к системе АВ0 проводили с использованием унитиола и антиглобулинового теста методом прямой агглютинации с эритроцитами А и В при комнатной температуре на плоскости [13]. Сыворотку для определения титров анти-А/В-антител собирали по следующей схеме: при поступлении в клинику (исходный титр), перед введением ритуксимаба, перед каждым сеансом ИА или ПФ, через сутки после каждого сеанса ИА или ПФ, утром в день трансплантации, на 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28-е сутки посттрансплантационного периода, далее 1 раз в месяц.

Для статистической обработки титров антител дробные значения разведений масштабировались путем умножения каждого показателя на 1024 (максимальное разведение). Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения титров анти-А/В-антител до и после введения ритуксимаба или проведения сеанса ИА использовался непараметрический критерий Вилкоксона для сравнения 2 связанных групп. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Предоперационное кондиционирование реципиентов во всех 5 наблюдениях было эффективным: ко дню трансплантации титр анти-А/В-антител не превышал целевого значения 1:8. Операции донорской нефрэктомии и трансплантации проводили по стан-

дартной методике, функция всех трансплантатов не-медленная.

Для проведения анализа период кондиционирования был условно разделен на 2 этапа: а) от введения ритуксимаба до начала сеансов ИА или ПФ и б) от начала сеансов ИА или ПФ до дня трансплантации. Инфузию ритуксимаба каждый пациент ($n = 5$) получил однократно, 5 пациентам всего было проведено 18 сеансов специфической ИА ($n = 18$). Длительность периода кондиционирования составила от 11 до 30 дней. Серьезных побочных явлений или осложнений как во время экстракорпоральных процедур, так и при введении и приеме лекарственных препаратов отмечено не было. В наблюдении 5 через 14 дней приема пероральной иммуносупрессии у пациента развилась диарея, потребовавшая снижения дозы ММФ с 2 до 1 г/сут, после чего стул нормализовался (табл. 2).

На рис. 1а представлено изменение титров анти-АВ0-антител после введения ритуксимаба, на рисунке 1б – изменение титров после проведения сеанса специфической ИА.

После введения ритуксимаба снижение титра IgM анти-А/В-антител было отмечено в 4 наблюдениях, в 1 наблюдении титр не изменился; снижение титра IgG-антител зарегистрировано в 3 случаях, в 2 случаях титр не изменился. Достоверных различий в титрах антигрупповых антител до и после введения ритуксимаба не обнаружено; $p = 0,068$ для IgM и $p = 0,109$ для IgG.

Проведение специфической ИА статистически достоверно снижало титр как IgM- ($p = 0,006$), так и IgG- ($p = 0,013$) антител. Так, всего в 3 случаях из 18 титр IgM-антител не изменился, в остальных 15 случаях снизился. Титр IgG анти-А/В-антител в 1 случае не изменился, в 1 случае вырос и в 16 случаях снизился.

Еще одним ключевым моментом, во многом определяющим успешность кондиционирования, является скорость *de novo* синтеза анти-А/В-антител иммунной системой реципиента. В наблюдениях 1–4

Таблица 2. Характеристика и результаты предоперационного кондиционирования

№ наблюдения	Длительность подготовки, дни	Кол-во сеансов ИА	День начала приема Тас, ММФ и МП	Побочные явления или осложнения	Титр анти-А/В-антител в день трансплантации	
					IgM	IgG
1	25	4	- 10	Нет	4	0
2	25	5	- 10	Нет	4	0
3	27	3	- 10	Нет	4	2
4	11	2	- 10	Нет	2	0
5	30	4 (+6 ПФ)	- 24	Диарея	8	8

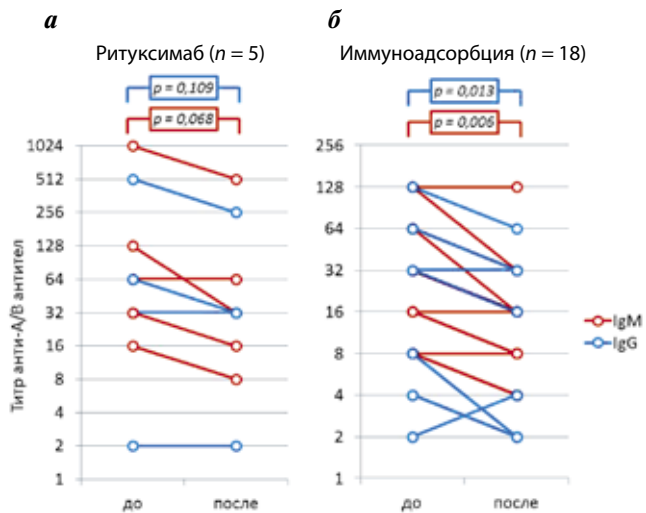


Рис. 1. Изменение титра анти-А/В-антител после введения ритуксимаба (а), после процедуры ИА (б)

мы не отмечали восстановления титра в промежутках между процедурами ИА, другими словами, титр антител перед последующей процедурой никогда не был выше, чем титр после предыдущей. Пример такого течения периода кондиционирования представлен на рис. 2а. В наблюдении 5 мы столкнулись с восстановлением титра антигрупповых антител в дни между процедурами ИА и ПФ (рис. 2б).

В течение месяца после трансплантации и далее ни в одном наблюдении мы не отмечали роста ни IgM-, ни IgG-классов антигрупповых антител. Согласно протоколу специфическая ИА в послеоперационном периоде выполняется только в случае, если титр анти-А/В-антител становится выше 1:8. В наблюдении 5, учитывая динамику титров в период кондиционирования, протокол был модифицирован, и на 4, 6 и 8-е сутки после трансплантации были проведены сеансы специфической ИА в упреждающем режиме.

В наблюдении 1 на 17-е сутки послеоперационного периода развился эпизод подтвержденного биопсией острого гуморального отторжения, про-

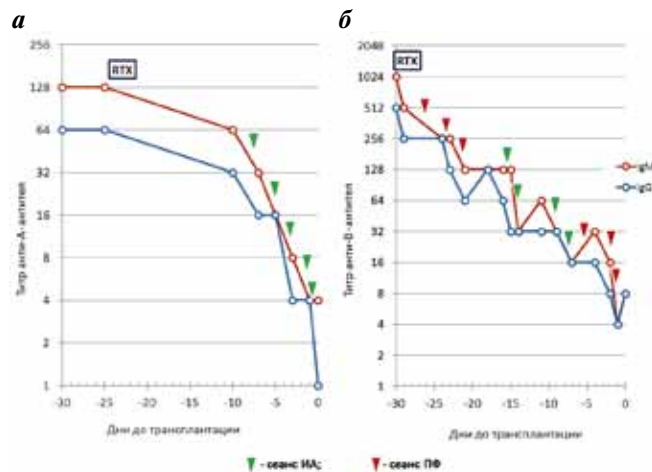


Рис. 2. Течение периода кондиционирования: а – ступенчатое снижение титра анти-А/В-антител (наблюдение 3); б – «пилообразная» динамика титра анти-А/В-антител (наблюдение 5). RTX – ритуксимаб

явившийся дисфункцией трансплантата. Больная получила комбинированное лечение отторжения: пульс-терапию МП, 3 сеанса ПФ, анти timocитарный кроличий иммуноглобулин в течение 5 сут по 200 мг и сывороточный человеческий иммуноглобулин внутривенно в дозе 1 г/кг. Отторжение купировано, уровень азотистых шлаков нормализовался к 30-м послеоперационным суткам.

В настоящий момент все реципиенты живы, трансплантаты функционируют удовлетворительно. Результаты первых 5 АВ0-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора приведены в табл. 3.

Обсуждение

Присутствие в крови реципиента антител против АВ0-антигенов донора является преградой к АВ0-несовместимой трансплантации почки. Комбинация анти-CD20-моноклональных антител (ритуксимаб), специфической ИА, сывороточного иммуноглобулина и поддерживающей иммуносупрессивной терапии Тас + ММФ + МП позволяет преодолеть

Таблица 3. Результаты АВ0-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора

№ наблюдения	Срок после трансплантации, мес	Сывороточный креатинин, мкмоль/л	СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	Острое отторжение	Текущий титр анти-А/В-антител	
					IgM	IgG
1	8	120	45,0	AMR (17-й день)	1	0
2	6,5	144	57,7	Нет	4	1
3	3,5	117	52,0	Нет	2	0
4	2	164	48,3	Нет	1	0
5	0,5	150	52,6	Нет	8	8

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; AMR – острое гуморальное отторжение.

барьер групповой несовместимости и выполнять АВ0-несовместимые трансплантации почки. ИА антител к антигенам групп крови – эффективный метод элиминации антител [14–16]. Проведенный нами анализ 18 процедур это подтвердил: после сеанса ИА статистически достоверно снижались и IgM- ($p = 0,006$), и IgG- ($p = 0,013$) антигрупповые антитела. Данный анализ не позволяет судить об изменении эффективности процедуры в зависимости от количества повторных использований колонки.

Успешность десенсибилизации в первую очередь зависит от скорости *de novo* синтеза анти-А/В-антител. Препарат анти-CD20-моноклональных антител (ритуксимаб) не оказывает прямого действия на уровень антител, а снижение титра, часто наблюдаемое после его введения, объясняется истощением пула периферических В-лимфоцитов и соответственно плазматических клеток – продуцентов антител. В своем исследовании в некоторых случаях мы наблюдали снижение титра антител к антигенам групп крови после введения ритуксимаба, однако за счет малой выборки статистически достоверных различий выявить не удалось. Препарат сывороточного иммуноглобулина за счет индукции антиидиотипических взаимодействий [17] и апоптоза В-лимфоцитов за счет активации Fas-рецепторов (CD95) [18] также уменьшает скорость продукции ауто- и аллоантител.

При анализе динамики титров анти-А/В-антител в течение периода кондиционирования можно выделить 2 типа пациентов: у одних титр ступенчато снижается от процедуры к процедуре (см. рис. 2а), у других имеет «пилообразный» характер (см. рис. 2б). Вероятно, это зависит от напряженности иммунитета пациента и не зависит от исходного титра антител. При «пилообразном» изменении титра в течение кондиционирования для достижения целевого титра требуется большее количество сеансов ИА и/или ПФ.

В наблюдении 4, учитывая исходно низкие титры анти-В-антител (IgM 1:16, IgG 1:2), мы сократили период кондиционирования до 11 дней за счет того, что период между введением ритуксимаба и началом сеансов ИА и приема комбинации Тас + ММФ + МП составил 3 дня вместо 15. Такую модификацию мы считаем уместной в случае, если исходный титр антигрупповых антител не превышает 1:32 и пациент относится к группе низкого иммунологического риска (первая трансплантация, отсутствие эпизодов переливания крови и/или плазмы, беременностей в анамнезе).

Во всех наблюдениях нами не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов и осложнений как при проведении экстракорпоральных процедур, так и при введении или пероральном приеме иммуносупрессивных препаратов. Диарея, возникающая у пациента в наблюдении 5, была, вероятно, связана с приемом ММФ, и после уменьшения суточной дозы препарата до 1 г стул нормализовался. Таким образом, представленные наблюдения демонстрируют

не только эффективность, но и безопасность комбинации анти-CD20 + ИА + ИГ при подготовке к АВ0-несовместимой трансплантации почки.

Срок наблюдения после трансплантации составляет от 0,5 до 8 мес. В связи с тем, что группа пациентов, перенесших АВ0-несовместимую трансплантацию почки, мала, в настоящее время отсутствует возможность адекватного статистического сравнения результатов трансплантации в этой группе с результатами в группе пациентов, получивших совместимую по АВ0 почку от родственного донора. Несмотря на это, в течение первого месяца после пересадки мы отчетливо наблюдали более медленное снижение сывороточного креатинина и мочевины в группе пациентов, несовместимых по АВ0 со своими донорами. Возможно, это связано с протекающей в трансплантате гуморальной реакцией, обусловленной присутствием анти-А/В-антител. Однако уже к началу 3-го месяца уровень азотистых шлаков стабилизируется на цифрах, характерных для реципиентов почек, совместимых по группе крови.

Несовместимость по системе АВ0 донора и реципиента служит фактором риска развития острого гуморального отторжения в раннем посттрансплантационном периоде. В наблюдении 1 мы столкнулись с этим иммунологическим осложнением, однако четкой причинно-следственной связи между АВ0-несовместимостью и эпизодом острого гуморального отторжения нам установить не удалось. До, во время и после отторжения титр анти-В-антител существенно не менялся, и в течение первого месяца после пересадки оставался в пределах 1:1 – 1:2 (IgM), анти-В-антитела класса IgG перестали определяться в сыворотке пациентки начиная с 7-го дня. При этом пациентка имела предоперационные иммунологические факторы риска: 2 беременности, многократные гемотрансфузии в анамнезе, однако ни с помощью микролимфоцитотоксического теста, ни с помощью высокочувствительной технологии Lumipex не было обнаружено предсуществующих анти-НЛА-антител. Таким образом, инициировать острое отторжение могли либо изоагглютинины, либо *de novo* анти-НЛА-антитела. Возможно, оба механизма имели место, однако выделить ведущий для нас не представляется возможным.

Заключение

Результаты подготовки первых 5 пациентов к АВ0-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора показали эффективность и безопасность комбинации анти-CD20 + ИА + ИГ. Время, необходимое для проведения подготовки к АВ0-несовместимой трансплантации почки, а также вид (ПФ или ИА) и количество процедур экстракорпоральной гемокоррекции во многом определяются скоростью восстановления титра анти-А/В-антител. В связи с этим протокол кондиционирования может и в некоторых случаях должен быть модифицирован

в процессе подготовки. Таким образом, дальнейшее накопление и анализ опыта подготовки к АВ0-несовместимым трансплантациям почки позволит выработать эффективные схемы предоперационного кондиционирования как для группы сенсibilизированных больных, так и для некомпromетированных в иммунологическом отношении пациентов.

В целом результаты первых 5 операций мы признаем обнадеживающими и полностью оправдывающими идею АВ0-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора, которая в условиях дефицита органов для многих пациентов может стать единственным доступным вариантом лечения.

Л и т е р а т у р а

1. Beimler J., Zeier M. AB0-incompatible transplantation – a safe way to perform renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):25–7.
2. Lipshutz G.S., McGuire S., Zhu Q. et al. AB0 blood type-incompatible kidney transplantation and access to organs. *Arch Surg* 2011;146(4):453–8.
3. Ishida H., Tanabe K., Toma H. et al. Therapeutic apheresis therapy for AB0-incompatible renal transplantations. *Ther Apher Dial* 2003;7(6):520–28.
4. Higgins R., Lowe D., Hathaway M. et al. Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation. *Ther Apher Dial* 2010;14(4):392–9.
5. Sonnenday C.J., Warren D.S., Cooper M. et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow AB0-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004;4(8):1315–22.
6. Tyden G., Kumlien G., Genberg H. et al. The Stockholm experience with AB0-incompatible kidney transplantations without splenectomy. *Xenotransplantation* 2006;13(2):105–7.
7. Tanabe K., Ishida H., Shimizu T. et al. Evaluation of two different preconditioning regimens for AB0-incompatible living kidney donor transplantation. A comparison of splenectomy vs. rituximab-treated non-splenectomy preconditioning regimens. *Contrib Nephrol* 2009;162:61–74.
8. Genberg H., Kumlien G., Wennberg L. et al. AB0-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008;85(12):1745–54.
9. Fuchinoue S., Ishii Y., Sawada T. et al. The 5-year outcome of AB0-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation* 2011; 91(8):853–7.
10. Шаршаткин А.В. Клинические и хирургические аспекты трансплантации почки от живого родственного донора. Дис. ... д-ра мед наук. М., 2009.
11. Kobayashi T., Saito K. A series of surveys on assay for anti-A/B antibody by Japanese AB0-incompatible Transplantation Committee. *Xenotransplantation* 2006; 13(2):136–40.
12. Приказ МЗ РФ № 2 от 09.01.1998 г.
13. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммунологии. СПб., 2005.
14. Genberg H., Kumlien G., Wennberg L., Tyden G. The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in AB0-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(7):2394–400.
15. Geyer M., Fischer K.G., Drognitz O. et al. AB0-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab—insights and uncertainties. *Contrib Nephrol* 2009;162:47–60.
16. Norden G., Briggs D., Cockwell P. et al. AB0-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoadsorption and anti-CD20 antibody treatment. *Xenotransplantation* 2006;13(2):148–53.
17. Ephrem A., Misra N., Hassan G. et al. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Med* 2005;5(4):135–40.
18. Jordan S.C., Tyan D., Stablein D. et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3256–62.