



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Guidelines SFGM-TC

## Impact des anticorps anti-HLA sur le devenir de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : un rapport par la SFGM-TC



### *Impact of anti-HLA antibodies on outcomes of allogeneic stem cell transplantation: A report by the SFGM-TC*

P. Loiseau<sup>a</sup>, V. Dubois<sup>b</sup>, B. Bonafoux<sup>c</sup>, C.-E. Bulabois<sup>d</sup>, V. Coiteux<sup>e</sup>, J.-F. Eliaou<sup>f</sup>, M. Labaky<sup>g</sup>, M. Michallet<sup>h</sup>, V. Renac<sup>i</sup>, F. Delbos<sup>g</sup>, A. Kennel<sup>j</sup>, M. Detrait<sup>h</sup>, A. Devys<sup>k</sup>, C. Galambrun<sup>l</sup>, I. Yakoub-Agha<sup>e,\*</sup>

<sup>a</sup> Centre receveur/greffe de moelle, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

<sup>b</sup> Laboratoire HLA, EFS Rhône-Alpes, 1 et 3, rue du Vercors, 69007 Lyon, France

<sup>c</sup> Laboratoire d'immunologie, CHU de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex, France

<sup>d</sup> Service d'hématologie, hôpital Albert-Michallon, BP 210, 38043 Grenoble cedex 09, France

<sup>e</sup> Maladies du sang, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France

<sup>f</sup> Laboratoire d'immunologie, hôpital Saint-Éloi, 2, avenue Bertin-Sans, 34295 Montpellier cedex 5, France

<sup>g</sup> Laboratoire HLA-ILP, EFS Île-de-France, 1, voie Félix-Eboué, 94000 Créteil, France

<sup>h</sup> Service d'hématologie secteur 1G, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Benite, France

<sup>i</sup> Histocompatibilité et immunogénétique, EFS Bretagne, site de Rennes, rue Pierre-Jean-Gineste, 35016 Rennes cedex, France

<sup>j</sup> Laboratoire d'histocompatibilité, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

<sup>k</sup> Laboratoire HLA-EFS, pays de la Loire, 34, rue Jean-Monnet, BP 91115, 44011 Nantes cedex 1, France

<sup>l</sup> Service d'hématologie pédiatrique, hôpital d'enfants de la Timone, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 27 avril 2014

Accepté le 14 mai 2014

Disponible sur Internet le 25 juin 2014

Mots clés :

Anticorps anti-HLA

Allogreffe de cellules souches

hématopoïétiques

Anticorps spécifique anti-HLA du donneur

Keywords:

Anti-HLA antibodies

Allogeneic stem cell transplantation

Donor-specific antibody

#### RÉSUMÉ

Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) a organisé les quatrièmes ateliers d'harmonisation des pratiques en septembre 2013 à Lille. Dans cet article, nous proposons nos recommandations concernant l'impact des anticorps anti-HLA sur le devenir de l'allogreffe.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

The role of anti-HLA antibodies in allogeneic stem cell transplantation setting is still unclear. In the attempt to harmonize clinical practices between different French transplantation centers, the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGM-TC) set up its fourth annual series of workshops which brought together practitioners from all of its member centers. These workshops took place in September 2013 in Lille. This article offers the recommendations of the group that considered the impact that have anti-HLA antibodies on outcomes in allogeneic stem cell transplantation.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

#### 1. Questions posées

1. Faut-il rechercher systématiquement les anticorps anti-HLA Classe I et II chez le receveur en pré-greffe ?

2. Faut-il rechercher systématiquement les anticorps anti-HLA Classe I et II chez le donneur en pré-greffe ?

3. Quel est le seuil optimal de positivité pour la détection et l'identification des anticorps chez le receveur et le donneur ?

4. Faut-il prendre en compte la valeur de *mean fluorescence intensity* (MFI) du *donor-specific antibody* (DSA) ?

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [sfgm-tc-lya@live.fr](mailto:sfgm-tc-lya@live.fr) (I. Yakoub-Agha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.007>

0369-8114/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

5. La présence d'anticorps anti-*human leukocyte antigen* (HLA) doit-elle influencer le choix du greffon ?
6. La présence d'anticorps anti-HLA de type DSA doit-elle être décisionnelle pour la réalisation de la greffe et ses modalités ?
7. La présence d'anticorps anti-HLA doit-elle impliquer une prise en charge spécifique ?
8. Faut-il rechercher systématiquement les anticorps anti-HLA Classe I et II chez le receveur en post-greffe et avec quelle fréquence ?

## 2. État actuel de la question

### 2.1. Avant la greffe

Des anticorps anti-HLA sont retrouvés chez les receveurs potentiels d'allogreffe de CSH dans 23,5 % des cas (16 à 40 % selon les études rapportées dans la littérature) [1–9].

Les allogreffes avec donneur volontaire de moelle non apparentées (DVM) sont réalisées dans 50 % des cas avec au moins un *mismatch* A, B, C ou DRB1 et 88 % avec un *mismatch* DPB1 [10,11].

Le nombre d'allogreffes avec incompatibilités HLA réalisées à partir de donneurs alternatifs (unités de sang placentaires ou USP et donneurs haplo-identiques) est en progression. Il est décrit une corrélation entre le nombre de disparités HLA entre donneur et receveur et la non-prise et le rejet de greffe [12–14].

Les anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes incompatibles du greffon DSA sont mis en cause dans plusieurs études concernant les DVM [2,3,5,7,14–18] et les USP [1,8,19]. L'effet négatif de l'immunisation anti-HLA pourrait être compensé par l'infusion d'un nombre plus important de cellules souches [6,20,21].

L'impact des DSA dans les greffes à partir d'USP pourrait être lié au MFI des anticorps identifiés [8,19].

De plus, une étude suggère que la présence d'anticorps anti-HLA non DSA pourrait avoir un effet délétère sur le devenir du patient après greffe [22].

### 2.2. Après la greffe

Les anticorps anti-HLA (DSA ou non) peuvent persister, ou apparaître, plus fréquemment en cas de conditionnements atténués et d'utilisation de cellules souches périphériques [18,23,24]. Ces conditions de greffes sont par ailleurs de plus en plus fréquentes (Tableaux 1 et 2).

### 2.3. Stratégies thérapeutiques proposées en cas d'allo-immunisation anti-HLA de type DSA [3,5,25–27]

En cas d'immunisation avec présence de DSA, la recherche d'un greffon alternatif est réalisée en pratique. Les stratégies décrites comportent la transfusion de plaquettes phénotypées à forte dose pour adsorber les AC anti-HLA de classe I, associée à l'injection d'anti-CD20 [26]. Ont été également utilisés, les plasmaphères, les immunoglobulines intraveineuses, les inhibiteurs de protéasomes et enfin, l'augmentation du nombre de cellules injectées. Il s'agit de données à partir de cas cliniques isolés.

### 2.4. Méthode de détection des anti-HLA

L'enquête nationale (SFHI/SFGM-TC) a conclu en l'utilisation préférentielle depuis 2008 de techniques sensibles, essentiellement la technique Luminex qui a fait ses preuves en greffe d'organe. Les tests Single Antigen permettent d'identifier précisément chaque spécificité d'anticorps présents chez le receveur.

### 2.5. Anti-HLA chez le donneur

On retrouve quelques références récentes étudiant la présence des anticorps anti-HLA chez le donneur mais leur impact sur le devenir de la greffe reste encore inconnu [24,28,29].

L'incidence est de 22 % chez les donneuses avec antécédent de grossesse. Ces anticorps peuvent être retrouvés chez le receveur après greffe avec une cinétique variable : diminution ou persistance ou augmentation. Une incidence sur l'efficacité transfusionnelle plaquettaire est reconnue.

## 3. Méthode de travail

Nous avons effectué une revue de la littérature et une enquête nationale sur les pratiques de chaque centre greffeur. Nous avons pris en considération la pertinence de chaque article, évaluée en fonction du nombre de patients inclus, du caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, de l'homogénéité de la population étudiée des modalités de la greffe et enfin, des techniques de détection utilisées.

Les questions posées sont notées ci-dessous avec les recommandations proposées par l'atelier.

**Tableau 1**

Les principaux articles étudiant l'impact des AC anti-HLA sur l'évolution des greffes de cellules souches hématopoïétiques.

	Nombre de patients	Simple ou double	Conditionnement	DSA	Technique et seuil	Clinique	Corrélation MFI/Prise
Takanashi et al. [4]	386	Simple	Myéloablatif	5 % (n=20)	Luminex SA OL MFI > 1000	<u>IC neutrophiles à 60j</u> 83 % vs 32 % p < 0,0001 <u>Event free survival</u> 43 % vs 15 % p < 0,0001	NF
Brunstein et al. [6]	126	Double	RIC 65 %	9 % (n=12)	Luminex SA OL MFI > 500	<u>Prise de greffe</u> 83 % vs 78 % (NS)	<u>MFI/Prise</u> < 1000 = 7 (6 prises) 1000–4000 = 3 (1 prise) > 4000 = 2 (1 prise)
Ruggeri et al. [8]	294	Simple et double	RIC 100 %	5 % (n=14)	Luminex SA OL MFI > 1000	<u>IC neutrophiles à 60j</u> 81 % vs 44 % p < 0,006 <u>TRM</u> 32 % vs 46 %	<u>Corrélation MFI/non-prise</u> Médianes des MFI avec/sans prise : 2474 vs 7750
Cutler et al. [19]	73	Double	RIC 72 %	24 % (n=18)	Luminex SA OL MFI > 1000	<u>Non-prise dans les greffes avec AC, avec AC contre 1USP ou 2USP</u> 5,5 % vs 18 % vs 57 %	<u>Corrélation MFI/non-prise</u> 5/6 DSA avec non-prise ont une MFI > 7000

DSA : donor-specific antibody ; MFI : mean fluorescence intensity ; NF : non fait ; RIC : reduced intensity conditioning ; NS : non significatif ; AC : anticorps ; USP : unité de sang placentaire.

**Tableau 2**

Les principaux articles étudiant l'impact des AC anti-HLA sur l'évolution des greffes de cellules souches hématopoïétiques.

1 <sup>er</sup> auteur	Nombre de patients	Type d'étude	Modalités de la greffe (nombre de patients)	Conditionnement	DSA	Technique et seuil	Rejet en présence de DSA	Rejet en l'absence de DSA
Spellman [2]	115	Rétrospective	MO DVM	Myéloablatif (98 %)	9 %			
Ciurea [3]	24	Prospective	Haplo T déplétée CSP	RIC	21 %			
Yoshihara [5]	79	Prospective	Haplo non T-déplété CSP (61) ou MO (18)	Myéloablatif (28 %) et RIC (72 %)	14 %			
Ciurea [7]	592	Prospective	MO (234) ou CSP (358) Non apparenté	Myéloablatif (41 %) et RIC (59 %)	1,4 % (anti-DP)	Luminex SA MIF > 2000	90 %	21 %
Mickelson [15]	522	Rétrospective	MO D apparenté avec 1 à 2 MM	Myéloablatif	4 %	Cross Match LCT	62 %	6 %
Ottinger [17]	60	Rétrospective	MO Apparenté et DVM MM±	Myéloablatif	NA	Cross Match LCT	Risque relatif 60	Risque relatif 5
Leffel [19]	140	Prospective	USP (40) CSP (38) MO (62) Apparenté (13)/DVM (76)/haplo (51)	Myéloablatif et RIC	2,1 %	Luminex SA MIF > 1000	66 %	ND

DSA : *donor-specific antibody* ; MO : moelle osseuse ; D : donneur ; MM : *mismatch* ; DVM : donneur volontaire de moelle (non apparenté) ; CSP : cellules souches périphériques ; Haplo : haploidentique ; RIC : *reduced intensity conditioning*.

#### 4. Recommandations

La problématique de la présence d'anti-HLA dans le contexte d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire est prise en charge selon les recommandations habituelles, indépendamment de la greffe.

1. *Faut-il rechercher systématiquement les anticorps anti-HLA Classe I et II chez le receveur en pré-greffe ?*

L'atelier recommande la réalisation systématique de cet examen dès l'initiation de la recherche d'un donneur non génoidentique (DVM ou USP) en technique Luminex.

2. *Faut-il rechercher systématiquement les anticorps anti-HLA Classe I et II chez le donneur en pré-greffe ?*

L'atelier propose en l'absence de donnée validée sur l'évolution de la greffe, cet atelier propose de ne pas recommander systématiquement la réalisation de cet examen et de mettre en place une étude prospective nationale sur l'exploration des donneurs.

3. *Quel est le seuil optimal de positivité pour la détection et l'identification des anticorps chez le receveur et le donneur ?*

L'atelier recommande la réalisation d'un dépistage en Luminex (détection) et une identification par Single Antigen en classe I et classe II en cas de positivité.

La question des seuils sera résolue par la SFHI.

4. *Faut-il prendre en compte la valeur de MFI du DSA ?*

L'atelier recommande de définir un score d'intensité (faible, moyen, fort ?) selon les MFI par la SFHI.

Il existe un consensus national pour définir la négativité en Single Antigen sous le seuil de 500 de MFI.

5. *La présence d'anticorps anti-HLA doit-elle influencer le choix du greffon ?*

L'atelier recommande de définir un choix du greffon selon l'algorithme suivant :

- si présence de DSA : recherche d'un greffon alternatif ;
- si DSA avec MFI forte ou très forte : greffon exclu [8,19] dans la mesure où il est possible de trouver d'autres greffons et/ou de proposer un traitement associé.

Le seuil optimal de relevance clinique est à déterminer par de futures études.

6. *La présence d'anticorps anti-HLA de type DSA doit-elle être décisionnelle pour la réalisation de la greffe et les modalités de celles-ci ?*

L'atelier recommande d'augmenter dans la mesure du possible le nombre de cellules et de discuter des modalités de conditionnement et d'immunosuppression.

7. *La présence d'anticorps anti-HLA doit-elle impliquer une prise charge spécifique ?*

En cas de DSA positif, l'atelier recommande de discuter au cas par cas une prise en charge thérapeutique spécifique (plasmaphérèse, anti-CD20, immunoglobuline polyvalente en intraveineux...).

En cas d'anti-HLA non DSA, l'atelier n'émet pas de recommandation.

8. *Faut-il rechercher systématiquement les anticorps anti-HLA Classe I et II chez le receveur en post-greffe et avec quelle fréquence ?*

En l'absence de données validées sur l'évolution de la greffe, l'atelier propose de ne pas recommander systématiquement la réalisation de cet examen et de mettre en place une étude prospective nationale sur l'exploration systématique des receveurs post-greffe.

En cas de greffe avec présence de DSA, l'atelier est en faveur de la mise en place au cas par cas d'un suivi spécifique.

#### 5. Questions résiduelles à explorer

De nombreuses questions restent en suspens. L'atelier juge indispensable de finaliser les études rétrospectives en cours et de mettre en place des études prospectives évaluant :

- l'importance des anti-HLA chez le donneur ;
- l'importance des anti-HLA non DSA sur la greffe ;
- la pertinence du suivi systématique du receveur post-greffe.

Dans ce contexte d'immunisation, doit-on se reposer la question de l'utilité du *cross match* dans des situations de greffe à risque ?

## Déclaration d'intérêts

La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Eusapharma, Gentium, Sanofi, Gilead, Janssen, Macopharma, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

## Références

- [1] Takanashi M, Fujiwara K, Tanaka H, Satake M, Nakajima K. The impact of HLA antibodies on engraftment of unrelated cord blood transplants. *Transfusion* 2008;48:791–3.
- [2] Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood* 2010;115:2704–8.
- [3] Ciurea SO, de Lima M, Cano P, Korbling M, Giralt S, Shpall EJ, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation* 2009;88:1019–24.
- [4] Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, Kodo H, Kai S, Sato H, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood* 2010;116:2839–46.
- [5] Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:508–15.
- [6] Brunstein CG, Noreen H, DeFor TE, Maurer D, Miller JS, Wagner JE. Anti-HLA antibodies in double umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1704–8.
- [7] Ciurea SO, Thall PF, Wang X, Wang SA, Hu Y, Cano P, et al. Donor-specific anti-HLA abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:5957–64.
- [8] Ruggeri A, Rocha V, Masson E, Labopin M, Cunha R, Absi L, et al. Impact of donor-specific anti-HLA antibodies on graft failure and survival after reduced intensity conditioning-unrelated cord blood transplantation: a eurocord, Société francophone d'histocompatibilité et d'immunogénétique (SFHI) and Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) analysis. *Haematologica* 2012;98:1154–60.
- [9] Gutman JA, McKinney SK, Pereira S, Warnock SL, Smith AG, Woolfrey AE, et al. Prospective monitoring for alloimmunization in cord blood transplantation: "Virtual crossmatch" can be used to demonstrate donor-directed antibodies. *Transplantation* 2009;87:415–8.
- [10] Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110:4576–83.
- [11] Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-c mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004;104:1923–30.
- [12] Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985;313:765–71.
- [13] Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, Woolfrey A, Malkki M, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2001;345:1794–800.
- [14] Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 1989;320:197–204.
- [15] Mickelson EM, Petersdorf E, Anasetti C, Martin P, Woolfrey A, Hansen JA. HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Hum Immunol* 2000;61:92–100.
- [16] Ottinger HD, Rebmann V, Pfeiffer KA, Beelen DW, Kremens B, Runde V, et al. Positive serum crossmatch as predictor for graft failure in HLA-mismatched allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplantation* 2002;73:1280–5.
- [17] Mattsson J, Nordlander A, Remberger M, Uhlin M, Holgersson J, Ringden O, et al. Cytotoxic crossmatch analysis before allo-SCT is a poor diagnostic tool for prediction of rejection. *Bone Marrow Transplant* 2009;45:235–8.
- [18] Leffell MS, Cao K, Coppage M, Hansen JA, Hart JM, Pereira N, et al. Incidence of humoral sensitization in HLA partially mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Tissue Antigens* 2009;74:494–8.
- [19] Cutler C, Kim HT, Sun L, Sese D, Glatzbecker B, Armand P, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2011;118:6691–7.
- [20] Xu H, Chilton PM, Tanner MK, Huang Y, Schanie CL, Dy-Liacco M, et al. Humoral immunity is the dominant barrier for allogeneic bone marrow engraftment in sensitized recipients. *Blood* 2006;108:3611–9.
- [21] Taylor PA, Ehrhardt MJ, Roforth MM, Swedin JM, Panoskaltis-Mortari A, Serody JS, et al. Preformed antibody, not primed T cells, is the initial and major barrier to bone marrow engraftment in allosensitized recipients. *Blood* 2007;109:1307–15.
- [22] Detrait M, Dubois V, Sobh M, Morisset S, Tedone N, Labussiere H, et al. Impact of anti-HLA antibodies on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes after reduced-intensity conditioning regimens. *Exp Hematol* 2012;40:792–9.
- [23] Koclega A, Markiewicz M, Siekiera U, Dobrowolska A, Sylwia M, Dzierzak-Mietla M, et al. The presence of anti-HLA antibodies before and after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation from HLA-mismatched unrelated donors. *Bone Marrow Res* 2012;2012:539825.
- [24] Lapiere V, Auperin A, Tayebi H, Chabod J, Saas P, Michalet M, et al. Increased presence of anti-HLA antibodies early after allogeneic granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation compared with bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:1484–9.
- [25] Maruta A, Fukawa H, Kanamori H, Harano H, Noguchi T, Kodama F, et al. Donor-HLA-incompatible marrow transplantation with an anti-donor cytotoxic antibody in the serum of the patient. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:397–400.
- [26] Narimatsu H, Wake A, Miura Y, Tanaka H, Matsumura T, Takagi S, et al. Successful engraftment in crossmatch-positive HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation after depletion of antidonor cytotoxic HLA antibodies with rituximab and donor platelet infusion. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:555–6.
- [27] Costa LJ, Moussa O, Bray RA, Stuart RK. Overcoming HLA-DPB1 donor specific antibody-mediated haematopoietic graft failure. *Br J Haematol* 2010;151:94–6.
- [28] Taniguchi K, Yoshihara S, Maruya E, Ikegami K, Kaida K, Hayashi K, et al. Donor-derived HLA antibody production in patients undergoing SCT from HLA antibody-positive donors. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1338–42.
- [29] Hatakeyama N, Hori T, Yamamoto M, Inazawa N, Iesato K, Miyazaki T, et al. Platelet transfusion refractoriness attributable to HLA antibodies produced by donor-derived cells after allogeneic bone marrow transplantation from one HLA-antigen-mismatched mother. *Pediatr Transplant* 2010;15:E177–82.