

O destino dos rins transplantados tratados com OKT3 para rejeição córtico-resistente¹

Francisco José V. Veronese², Luís Felipe S. Gonçalves^{2,3},
André Bussmann², Luciano Vilarinho⁴, Vanessa Macedo⁴,
Roberto C. Manfro^{2,3}

OBJETIVO: Avaliar o efeito do anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3), utilizado para tratamento de rejeição aguda córtico-resistente em pacientes transplantados renais, em relação à função do rim transplantado e à sobrevida do enxerto e do paciente a longo prazo.

PACIENTES E MÉTODOS: Foram estudados 231 pacientes transplantados renais de doador vivo e cadavérico, tendo como imunossupressão de base prednisona, azatioprina e ciclosporina. O diagnóstico de rejeição aguda baseou-se em critérios clínicos e laboratoriais. Sessenta e três (27,2%) pacientes não apresentaram rejeição aguda, 135 (58,4%) tiveram rejeição córtico-sensível e 33 (14,2%) receberam OKT3 para rejeição córtico-resistente. Foram avaliados dados demográficos, função do enxerto, sobrevida do enxerto e do paciente até o quinto ano de transplante, bem como as causas de perda do rim transplantado e de óbito.

RESULTADOS: O tempo de anastomose vascular e a prevalência de necrose tubular aguda foram significativamente maiores nos pacientes que receberam OKT3. A média da creatinina sérica do grupo OKT3 não diferiu do grupo com rejeição córtico-sensível. A sobrevida do enxerto no primeiro ano foi significativamente pior no grupo tratado com OKT3 em relação ao pacientes sem rejeição ($P = 0,001$) e com rejeição córtico-responsiva ($P = 0,04$), mas a sobrevida ao final do seguimento não diferiu. Nos transplantes cadavéricos, a diferença ocorreu apenas entre o grupo OKT3 e os pacientes sem rejeição. A sobrevida do paciente em 5 anos foi semelhante entre os 3 grupos. Não houve diferença nas causas de perda do enxerto, mas a proporção de óbitos associados à infecção foi maior nos pacientes que utilizaram OKT3.

CONCLUSÕES: O uso de OKT3 como terapia de resgate não esteve associado a uma pior função ou pior sobrevida do enxerto renal em 5 anos, mas no primeiro ano a sobrevida do enxerto foi significativamente menor nos pacientes tratados com OKT3. O emprego de uma imunossupressão mais potente não se refletiu em maior mortalidade até o 5º ano do transplante, mas o grupo que utilizou OKT3 apresentou uma maior incidência de óbitos associados à infecção.

Unitermos: Transplante renal; rejeição aguda córtico-resistente; OKT3; sobrevida do enxerto renal.

-
- 1 Este trabalho foi publicado parcialmente: Veronese FV, Goncalves LF, Vilarinho LL, Macedo VS, Manfro RC. The fate of renal allografts treated with OKT3 for steroid-resistant rejection. *Transplant Proc*1999;31(7):3016-8.
 - 2 Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: -55+51-3316.8295; e-mail: franvero@via-rs.net
 - 3 Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

The fate of renal allografts treated with OKT3 for steroid-resistant rejection

OBJECTIVE: To evaluate the long-term effects of the monoclonal antibody anti-CD3 (OKT3), used to treat steroid-resistant acute renal allograft rejection, on allograft function and long-term allograft and patient survival.

MATERIALS AND METHODS: We studied 231 kidney transplants from living and cadaver donors and with prednisone, azathioprine and cyclosporin used for baseline immunosuppression. Diagnosis of acute rejection was based on clinical and laboratory criteria. Sixty-three (27.2%) patients did not present acute rejection, 135 (58.4%) presented steroid-sensitive rejection, and 33 (14.2%) received OKT3 as a rescue therapy for steroid-resistant rejection. We evaluated demographic data, serum creatinine, and allograft and patient survival up to the 5th posttransplant year, as well as causes of graft loss and patient death.

RESULTS: Vascular anastomosis time and prevalence of acute tubular necrosis were significantly higher in OKT3-treated patients. Average serum creatinine was not different between steroid-sensitive and steroid-resistant patients. Graft survival in the first year was poorer in the OKT3 group as compared to the non-rejection ($P = 0.001$) and steroid-sensitive rejection ($P = 0.04$) groups; there was no difference, however, in the survival up to the 5th posttransplant year. In transplants from cadaver donors, graft survival was statistically different only between OKT3 and non-rejection patients. Patient survival did not differ between the 3 groups up to the end of the follow-up. There were no differences in causes of graft loss, but the proportion of deaths associated with infection was greater in patients treated with OKT3.

CONCLUSIONS: OKT3 used for rescue therapy in steroid-resistant acute rejection was not associated with poorer renal graft function or survival over the 5-year follow-up period. However, graft survival in the first year was significantly poorer in patients that needed OKT3. The use of a more potent immunosuppression did not result in higher mortality rates up to the 5th year of posttransplant, but OKT3-treated recipients presented a higher incidence of deaths related to infection.

Key-words: Renal transplantation; steroid-resistant acute rejection; OKT3; kidney graft survival.

Revista HCPA 2000;20(3):231-239

Introdução

Com os protocolos atuais de imunossupressão, a rejeição aguda (RA) ocorre em 30% a 60% dos pacientes transplantados renais. Diversos estudos sugerem que um ou mais episódios de RA, assim como a maior severidade da rejeição, são deletérios para a função e a sobrevida do rim transplantado (1-3). A RA córtico-resistente, mesmo que responsiva a outras medidas como o uso de anticorpos antilinfocitários, parece também estar associada a uma sobrevida menor do

enxerto (4,5), embora outros estudos não tenham mostrado esta diferença (6,7).

O anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3®) tem sido amplamente utilizado para prevenção e tratamento de RA em transplante renal. Em um estudo multicêntrico (8), o OKT3 como tratamento inicial de RA reverteu a rejeição em 94% das vezes, contra 75% do tratamento convencional com corticosteróides. Em relação ao tratamento de RA córtico-resistente, cuja incidência no transplante renal varia de 20% a 40%, está demonstrado que o OKT3 reverte 80% a 90% deste tipo de rejeição

(9,10). Entretanto, apesar de sua eficácia a curto prazo, a sobrevida tardia do enxerto e do paciente não estão bem estabelecidas.

Neste estudo foram avaliadas a função renal e a sobrevida do enxerto e do paciente em 5 anos em pacientes transplantados renais de doador vivo e cadavérico, comparando-se pacientes que nunca apresentaram RA, com RA responsiva a corticosteróides e com rejeição córtico-resistente tratados com OKT3.

Pacientes e métodos

Duzentos e noventa e um pacientes foram transplantados na Unidade de Transplante Renal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 1989 e julho de 1996. Foram excluídos 60 pacientes por perda do rim no primeiro mês, uso profilático de OKT3 ou por encaminhamento para outro centro. Dos 231 pacientes incluídos, 168 (72,7%) apresentaram pelo menos um episódio de RA. Foram então categorizados 3 grupos: 1) pacientes sem RA (SR), $n = 63$ (27,2%); 2) pacientes com RA córtico-sensível (RCS), $n = 135$ (58,4%); 3) pacientes com RA córtico-resistente que receberam OKT3 (OKT3), $n = 33$ (14,2%).

Os dados demográficos e clínicos incluídos nesta análise retrospectiva foram idade, sexo, número de transfusões e transplantes prévios, tempo de diálise, tipo de doador, tempo de isquemia fria e de anastomose vascular, necrose tubular aguda (NTA) e rejeição pós-transplante. A creatinina sérica (Cr_s) e as sobrevidas de enxerto e paciente foram analisadas até o quinto ano pós-transplante.

O critério de perda do enxerto foi retorno à diálise, nefrectomia do enxerto ou óbito com rim funcional. A imunossupressão de base consistiu de prednisona, azatioprina e ciclosporina em todos os casos, exceto nos pacientes HLA-identícos em que se utilizou terapia dupla com prednisona e azatioprina.

O diagnóstico da RA foi estabelecido por dados clínicos, aumento da Cr_s de 20% sobre o valor basal, ecografia e cintilografia renal com DTPA. Punção aspirativa com agulha fina e biópsia renal percutânea foram realizados nos casos com disfunção primária do enxerto ou por indefinição do diagnóstico. Todos os

pacientes com RA córtico-resistente foram biopsiados antes do OKT3 para confirmação histológica de rejeição em curso. O critério definitivo de RA foi resposta ao tratamento com queda da creatinemia. O tratamento inicial da RA foi pulsoterapia com metilprednisolona (7 mg/kg x 3 a 5 dias), e nos casos córtico-resistentes OKT3 (5 mg/dia x 10 a 14 dias).

Na análise estatística foi utilizado o teste de χ^2 ou exato de Fisher para variáveis categóricas. Análise de variância (ANOVA) ou teste de Kruskal-Wallis foram empregados para variáveis contínuas. A sobrevida atuarial do enxerto e do paciente foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier, e as diferenças entre grupos pelo *log-rank test*. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos em relação às variáveis idade, sexo, transfusões e transplantes prévios, tipo de doador e tempo de isquemia fria (tabela 1). Entretanto, o tempo de anastomose e a proporção de pacientes com NTA foi significativamente maior no grupo OKT3, quando comparado aos grupos SR e RCS. Não houve diferença entre os grupos SR e RCS.

Analisando os mesmos parâmetros globalmente por tipo de doador, verificou-se que a proporção de pacientes que utilizou OKT3 nos transplantes de doador cadavérico e de doador vivo foi semelhante (21,6% x 14,5%, respectivamente, $P = 0,20$). Os receptores de rim cadavérico, entretanto, eram mais idosos (41 ± 10 x 35 ± 10 anos, $P = 0,0002$), com tempo de anastomose mais prolongado (49 ± 19 x 43 ± 13 min, $P = 0,04$) e maior prevalência de NTA (51% x 20%, $P = 0,0001$), como mostra a tabela 1.

A creatinina sérica foi significativamente maior nos pacientes com rejeição córtico-resistente em relação ao grupo sem rejeição no primeiro e no quinto ano pós-transplante, e mostrou uma tendência a ser também superior no segundo ano (tabela 2). Não houve diferença na função do enxerto em nenhum período entre os grupos SR e RCS, e entre os grupos RCS e OKT3. Analisando separadamente os transplantes cadavéricos, o grupo que utilizou

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos grupos sem rejeição (SR), rejeição córtico-sensível (RCS) e rejeição córtico-resistente (OKT3)

	SR	RCS	OKT3
	(n = 63)	(n = 135)	(n = 33)
Idade (anos)	37,2 ± 11,5	38,3 ± 10,5	38,9 ± 12,0
Sexo (M/F)	38/25	83/52	18/15
Transfusões	2,6 ± 5,1	2,8 ± 7,3	2,8 ± 4,5
Retransplantes (%)	4(6,3)	6(4,4)	3(9,1)
Doador (cadaver/vivo)	34/29	80/55	20/13
Isquemia fria (horas)	17,6 ± 4,7	18,3 ± 5,9	19,6 ± 5,0
Anastomose (minutos)	43,2 ± 18,4	45,5 ± 16,7	56,4 ± 23,5 ^a
Necrose tubular aguda (NTA, %)	27(42,8)	55(40,7)	19(57,5) ^b

^a OKT3 x SR, $P = 0,003$; OKT3 x RCS, $P = 0,009$; ^b OKT3 x SR, $P = 0,04$; OKT3 x RCS, $P = 0,02$.

Tabela 2. Função do enxerto renal medida pela creatinina sérica até o quinto ano de transplante

Ano	Creatinina sérica (mg/dl)					
	SR	(n)	RCS	(n)	OKT3	(n)
1	1,30 ± 0,24	(63)	1,65 ± 0,48	(135)	1,84 ± 0,72 ^a	(33)
2	1,36 ± 0,41	(46)	1,63 ± 0,64	(98)	1,96 ± 1,15 ^b	(15)
3	1,52 ± 1,03	(28)	1,80 ± 0,89	(53)	1,99 ± 0,97	(11)
4	1,42 ± 0,53	(18)	1,59 ± 0,67	(34)	1,97 ± 1,26	(9)
5	1,24 ± 0,49	(14)	1,79 ± 0,48	(25)	2,26 ± 2,42 ^c	(8)

^a OKT3 x SR, $P = 0,003$; ^b OKT3 x SR, $P = 0,06$; ^c OKT3 x SR, $P = 0,048$.

OKT3 também mostrou uma pior função do enxerto, sendo a creatinina sérica significativamente maior já ao final do primeiro ano do transplante ($2,05 \pm 0,77$ x $1,47 \pm 0,36$ mg/dl, $P = 0,009$).

A análise da sobrevida atuarial do enxerto de forma global mostrou não haver uma diferença estatisticamente significativa até o quinto ano de transplante entre os grupos SR, RCS e OKT3, como mostra a figura 1. A sobrevida do paciente em 5 anos também não diferiu (figuras 1 e 2). Entretanto, considerando a sobrevida do enxerto no primeiro ano, verificou-se que foi significativamente pior nos pacientes que receberam OKT3, em relação

ao grupo sem rejeição ($64,5\% \times 93,7\%$, $P = 0,001$) e com rejeição córtico-sensível ($64,5\% \times 82,8\%$, $P = 0,04$). No segundo ano de transplante, a diferença se manteve, mas apenas entre o grupo OKT3 e o grupo sem rejeição ($61,9\% \times 91,6\%$, $P = 0,002$, respectivamente). A sobrevida do paciente até o quinto ano de transplante não diferiu entre os 3 grupos.

Analisando separadamente os transplantes de doador cadáver, a sobrevida global do enxerto em 5 anos no grupo OKT3 foi significativamente pior do que no grupo sem rejeição ($P = 0,02$), mas sem diferença do grupo com rejeição córtico-sensível (figura 3).

A mortalidade foi semelhante nos 3 grupos, até o final do período, como mostra a figura 4.

No final do primeiro ano, a sobrevida do enxerto nos transplantes cadavéricos foi 86,3%, 73,9% e 61,1% para os grupos SR, RCS e OKT3, respectivamente, mostrando tendência a um pior desempenho do rim transplantado nos pacientes tratados com OKT3 quando comparados aos pacientes sem rejeição ($P = 0,06$).

As causas de perda do enxerto em 5 anos para os 3 grupos são apresentadas na tabela 3. A análise global não mostrou diferença significativa na proporção de perdas por rejeição aguda, rejeição crônica ou óbito com rim funcional. Na comparação entre 2 grupos (SR x RCS, SR x OKT3 e RCS x OKT3), também não houve diferença estatística, sendo a perda por rejeição aguda semelhante entre os grupos RCS e OKT3 (8,1% x 12,1%, respectivamente, $P = NS$).

As causas de óbito até o quinto ano constam na tabela 4. Comparando os casos de rejeição córtico-sensível com os pacientes que necessitaram de OKT3, verificou-se que a

proporção de óbitos (9,0% x 21,2%, $P = 0,04$) e de óbitos associados à sepse (5,3% x 15,2%, $P = 0,04$) foi significativamente maior nos pacientes tratados com OKT3. Não houve diferença estatística entre os demais grupos na proporção de total de óbitos e de suas diferentes causas.

Discussão

No transplante renal, a terapia anti-linfocitária usada para o tratamento de rejeição aguda severa resistente aos corticosteróides, tem sido empregada em 20% a 40% dos pacientes tratados com ciclosporina (9,11-13). Neste estudo, 19,6% dos pacientes que tiveram rejeição aguda necessitaram OKT3 como terapia de resgate.

Na comparação entre os grupos, o tempo de anastomose vascular e a prevalência de necrose tubular aguda foram significativamente maiores no grupo OKT3. É importante comentar que a presença de NTA é um fator de risco para rejeição, possivelmente devido a maior expressão de antígenos HLA

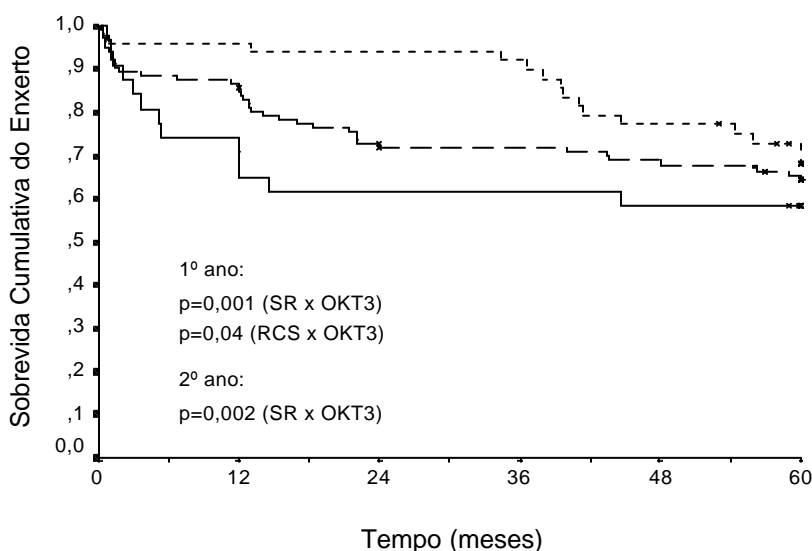


Figura 1. Sobrevida cumulativa do enxerto em 5 anos.

Legenda: ----- SR; - - - RCS; ____ OKT3

Tabela 3. Causas de perda do enxerto até o quinto ano pós-transplante

	SR (n = 63)	RCS (n = 135)	OKT3 (n = 33)
Rejeição aguda	---	11 (8,1) ^a	4 (12,1)
Rejeição crônica	6 (9,5)	11 (8,1)	3 (9,1)
Óbito c/ rim funcionante	6 (9,5)	11 (8,1)	3 (9,1)
Outras ^b	2 (3,2)	2 (1,6)	2 (6,0)
Total	14 (22,2)	35 (25,9)	12 (36,3)

^a n (%); ^b urológicas, recidiva da doença de base.

Tabela 4. Causas de óbito até o quinto ano pós-transplante

	SR (n = 63)	RCS (n = 135)	OKT3 (n = 33)
Infecção	5(7,9)	7(5,3)	5(15,2)
Cardiovascular	3(4,7)	4(3,0)	1(3,0)
Outras ^b	2(3,2)	1(0,7)	1(3,0)
Total ^c	10(15,8)	12(9,0)	7(21,2)

^a RCS x OKT3, $P = 0,04$; ^b neoplasia, embolia pulmonar; ^c RCS x OKT3, $P = 0,04$.

de classe II intraenxerto (14), e também está associada a uma menor sobrevida do enxerto a longo prazo (15). Em outros estudos, um maior número de incompatibilidades nos *loci* HLA (6) e uma maior creatinina sérica pré-tratamento (12) foram descritos em pacientes que necessitaram de OKT3 para RA córtico-resistente.

No presente estudo, a análise de sobrevida atuarial do enxerto do grupo OKT3 ao final do primeiro ano (64,5%) evidenciou um maior número de perdas neste grupo, mas no final do seguimento a sobrevida não diferiu dos demais pacientes. Monaco et al. (16), avaliando transplantes renais de doadores vivos e cadavéricos, também observaram uma sobrevida pobre do enxerto em 12 meses, 61%. Em outros estudos a sobrevida do enxerto em 1 ano nos pacientes com RA córtico-resistente tratados com OKT3 variou de 42% (5) a 69% (11), em acordo com os resultados descritos. Entretanto, outras séries mostraram sobrevidas melhores quando o OKT3 resgatou mais de

80% das rejeições, como 77% em 1 ano (9), 66% em 4 anos (17), 61% em 5 anos (11) e 60% em 7 anos (7).

A sobrevida do paciente não diferiu em nenhum período entre os grupos, tanto na análise global quanto nos transplantes cadavéricos isoladamente. Sobrevidas do paciente de 80% (11), 88% (5) e 90% (7) em 5 anos são descritas nos casos em que foi empregado OKT3 como terapia de resgate para RA córtico-resistente. Estes dados corroboram os achados deste estudo, demonstrando que, apesar da imunossupressão mais agressiva, o uso de OKT3 não esteve associado a uma maior mortalidade a longo prazo.

Considerando a evolução dos transplantes cadavéricos, a sobrevida do enxerto em 5 anos do grupo OKT3 não foi diferente dos pacientes com rejeição córtico-responsiva, embora tenha sido pior do que no grupo sem rejeição pós-transplante. Hariharan et al. (6), em estudo com desenho semelhante, observaram uma tendência à melhor sobrevida

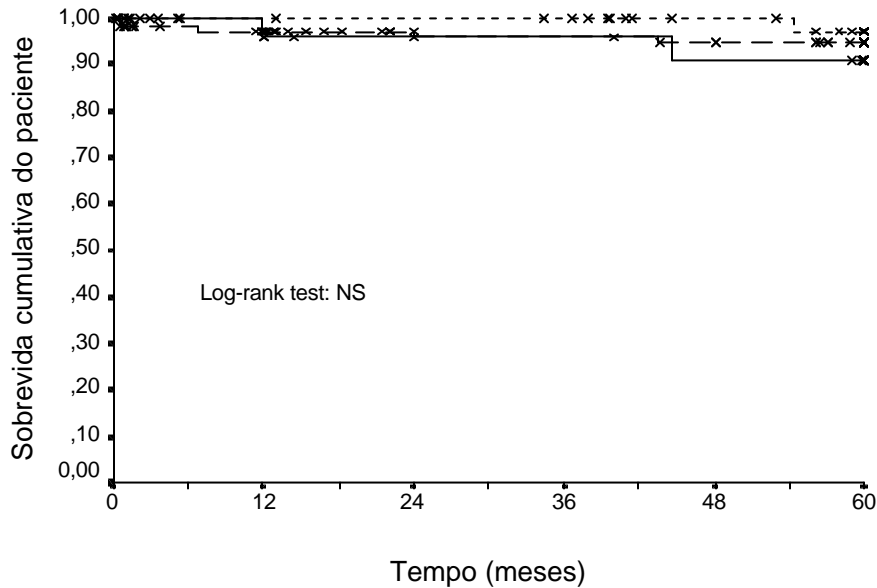


Figura 2. Sobrevida cumulativa do paciente em 5 anos.

Legenda: ----- SR; ____ RCS; _____ OKT3

do enxerto nos pacientes que receberam OKT3 ou anticorpos policlonais, quando comparados ao grupo com rejeição córtico-sensível. Os autores sugerem que o diagnóstico e o tratamento precoces da rejeição aguda, associados ao uso de antilinfocitários, pode resultar em melhor sobrevida do enxerto a longo prazo, sem aumento da morbi-mortalidade.

A mortalidade global e os óbitos associados à sepse foram mais elevados nos pacientes imunossuprimidos com OKT3 na fase inicial do transplante, em relação aos casos em que foram utilizados apenas corticosteróides para controle da rejeição. As infecções associadas ao uso de OKT3 usualmente são de etiologia viral, principalmente citomegalovirus (CMV), e bacterianas, como a pneumocistose (9-11, 13, 18). Jagose et al. (11) relataram 24% de óbitos em 5 anos nos pacientes que receberam OKT3, sendo infecção por imunossupressão excessiva a causa do óbito em 16% dos casos, em acordo com o presente estudo. Outras séries mostraram resultados semelhantes (5,9,10). Quando à incidência de infecção, foi comparada antes e depois do uso de OKT3 para RA córtico-resistente (9,11).

Torna-se evidente que esta complicação pode ser minimizada com a introdução de quimioprofilaxias e tratamento precoce das infecções com drogas mais potentes, como ganciclovir para CMV e trimetropim-sulfametoxazol e pentamidina para pneumocistose.

Apesar das limitações deste estudo, pelo fato de ser retrospectivo, pode-se concluir que o uso de OKT3 para tratamento de rejeição aguda córtico-resistente, quando comparado à rejeição responsiva aos corticosteróides, não esteve associado a uma pior função inicial e tardia do rim transplantado. A sobrevida do enxerto no primeiro ano, entretanto, foi significativamente menor nos pacientes tratados com OKT3, mas não diferiu ao final do seguimento. O emprego de uma imunossupressão mais potente não se refletiu em maior mortalidade até o quinto ano do transplante. No entanto, este estudo não permite concluir se o maior número de óbitos relacionados à infecção, principalmente sepse, está diretamente associado a um estado de imunossupressão excessiva, produzido pelo OKT3.

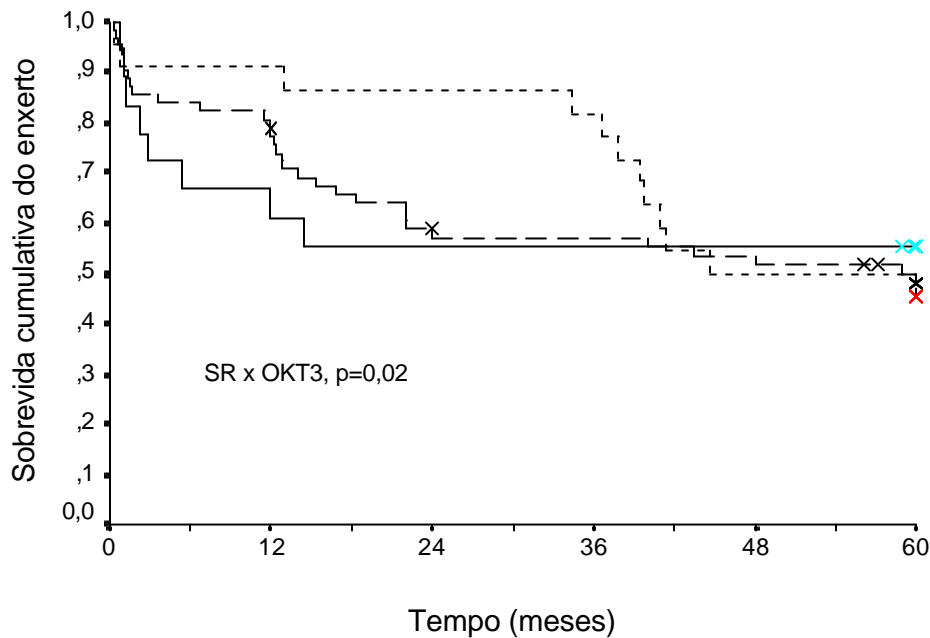


Figura 3: Sobrevida do enxerto em transplantes cadavéricos, em 5 anos. Legenda: ----- SR; RCS; _____ OKT3

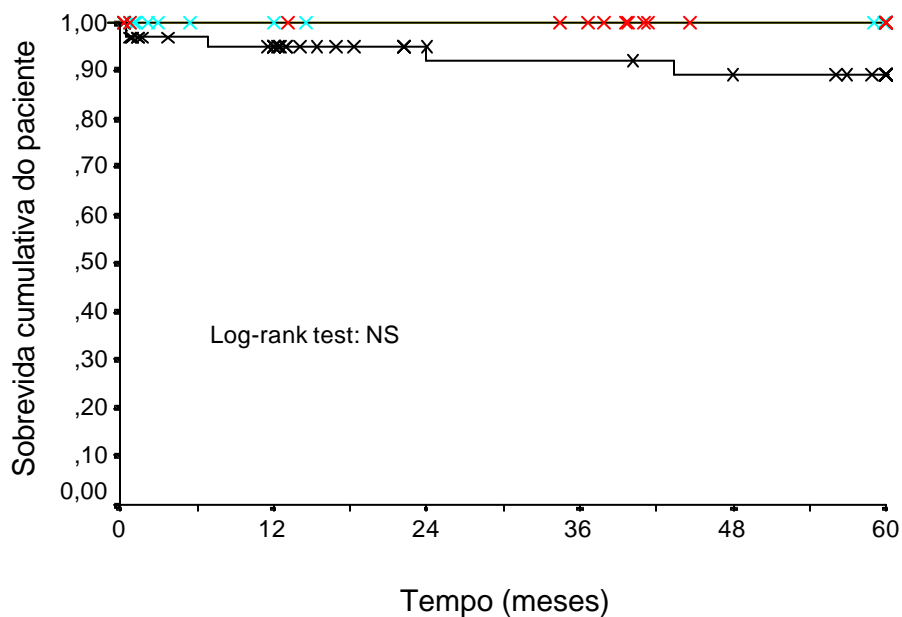


Figura 4. Sobrevida do paciente em transplantes cadavéricos, em 5 anos. Legenda: ----- SR; RCS; _____ OKT3

Referências

1. Gulanikar AC, MacDonald AS, Sungertekin U, Belitsky P. The incidence and impact of early rejection episodes of graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1992;53:323-8.
2. Matas AJ, Gillingham K, Payne WD, Najarian, JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (T1/2). *Transplantation* 1994;57(6):857-9.
3. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER, et al. Early vs late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993;55:993-5.
4. Cole E, Naimark D, Aprile M, Wade J, Cattran D, Pei Y, et al. An analysis of predictors of long-term cadaveric renal allograft survival. *Clin Transplantation* 1995;9:282-8.
5. Rowe PA, Fan KS, Gardiner DS, Macpherson SG, Bradley JA, Rodger RS, et al. Long-term outcome of the use of OKT3 to treat steroid-resistant acute renal allograft rejection. *Transplant Int* 1994;7:278-83.
6. Hariharan S, Alexander JW, Schroeder TJ, First MR. Impact of first acute rejection episode and severity of rejection on cadaveric renal allograft survival. *Clin Transplantation* 1996;10:538-41.
7. Tanabe K, Takahashi K, Sonda T, Tokumoto T, Koga S, Nakazawa H, et al. Long-term results of OKT3-treated transplant recipients. *Transplant Proc* 1996;28(3):1350-1.
8. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *New Engl J Med* 1985;313(6):337-42.
9. Petrie JJ, Russel JR, Hawley CM, Suranyl MG, Whitby M, Wall D, et al. Effect of OKT3 in steroid-resistant renal transplant rejection. *Transplantation* 1995;59(3):347-52.
10. Thistlethwaite JR, Gaber AO, Haag BW, Aronson AJ, Broelsch CE, Stuart JK, et al. OKT3 treatment of steroid-resistant renal allograft rejection. *Transplantation* 1987;43(2):176-84.
11. Jagose JT, Bailey RR, Lynn KL, Robson RA, Wells JE. OKT3 for the treatment of steroid-resistant acute renal allograft-rejection. *Nephron* 1997;77:298-303.
12. Kumano K, Irie A, Mashimo S, Endo T, Koshiba K. Long-term efficacy of OKY3 for steroid-resistant acute rejection in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1996;28(3):1354-5.
13. Kehinde EO, Feehally J, Scriven SD, Veitch OS, Bell PF. Treatment of steroid resistant rejection following renal transplantation: benefits of OKT3 therapy. *Transplant Proc* 1996;28(3):1449-50.
14. Goes N, Urmson J, Vicent D, Ramassar V, Halloran PF. Induction of major histocompatibility complex and inflammatory cytokines after ischemic injury to the kidney: lessons from the interferon- γ gene knockout mice. *Transplant Proc* 1995;27:771-3.
15. Halloran PF, Homik J, Goes N. The "injury response": a concept linking non-specific injury, acute rejection, and long term transplant outcomes. *Transplant Proc* 1997;29:79-81.
16. Monaco A, Goldstein G, Barnes L. Use of Orthoclone OKT3 monoclonal antibody to reverse acute renal allograft rejection unresponsive to treatment with conventional immunosuppressive regimens. *Transplant Proc* 1987;19(2 Suppl 1):28-31.
17. Norman DJ, Barry JM, Bennett WM, Leone M, Henell K, Funnell B, et al. The use of OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional anti-rejection therapy. *Am J Kidney Dis* 1988;11(2):90-3.
18. Uchida K, Namii Y, Tominaga Y, Taba T, Tanaka H, Ichimori T, et al. OKT3 rescue therapy for 63 refractory rejections in 495 renal allografts. *Transplant Proc* 1996; 28(3):1358-9.
19. Veronese FV, Vilarinho LL, Macedo VS, Gonçalves LF, Manfro RC. The fate of the renal allograft treated with OKT3 for steroid-resistant rejection. *Transplant Proc* 1999;31(7):3016-8.