

Akutní humorální rejekce transplantované ledviny

J. Slatinská¹, E. Honsová², L. Lyerová¹, A. Slavčev³, O. Viklický¹

¹Klinika nefrologie, Transplantační centrum Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha, přednosta prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

²Oddělení klinické a transplantační patologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha, přednostka prim. MUDr. Eva Honsová

³Imunologické pracoviště Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha, přednosta doc. MUDr. Ilja Stříž, CSc.

Souhrn: Akutní humorální rejekce (AHR) představuje vzácnou komplikaci, která často vede ke ztrátě ledvinního štěpu. Cílem této retrospektivní monocentrické studie bylo zhodnotit 2 přístupy k léčbě AHR. Byla analyzována dokumentace 730 pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 2002–2005. V letech 2002–2003 byli pacienti s AHR léčeni 5 plazmaferézami (skupina PF, $n = 13$) a v letech 2004–2005 kombinací 5 PF a intravenózních imunoglobulinů (PF + IVIG, 0,5 g/kg, $n = 8$). Byla analyzována data z období 1 roku po transplantaci ledviny. AHR se vyskytla u 21 ze 730 pacientů (2,9 %). Přežití štěpů v 6. měsíci a v 1. roce bylo signifikantně vyšší ve skupině PF + IVIG než ve skupině PF ($p < 0,05$). Přežití nemocných bylo v obou skupinách podobné. Výskyt infekčních komplikací byl v obou skupinách podobný. V kontrolních rebiopsiích (prováděných pro zhoršení funkce štěpu nebo k ověření účinnosti léčby) byl ve skupině PF vyšší výskyt akutních celulárních rejekcí (46,2 vs 14,3 %). Závěrem lze konstatovat, že akutní humorální rejekce transplantované ledviny představuje vzácnou komplikaci, která je léčitelná kombinací plazmaferéz a intravenózních imunoglobulinů.

Klíčová slova: transplantace ledviny – humorální rejekce – léčba – plazmaferéza

Acute humoral rejection of renal transplant

Summary: Acute humoral rejection (AHR) is a rare complication which often results in the loss of kidney graft. The objective of this retrospective monocentric study was to evaluate two different approaches to AHR. Documentation of 730 patients was analysed, who underwent renal transplantation between 2002 and 2005. From 2002 to 2003, patients with AHR were treated with 5 plasmaphereses (PF group, $n = 13$), and from 2004 to 2005 with a combination of 5 PF and intravenous immunoglobulins (PF + IVIG, 0.5 g/kg, $n = 8$). Data for the period of one year post-transplant was analysed. AHR occurred in 21 out of 730 patients (2.9 %). Survival of grafts in the 6th month and in the 1st year was significantly higher for the PF + IVIG group than for the PF group only ($p < 0.05$). Patient survival was similar in both groups. The incidence of infectious complications was similar in both groups. There was a higher incidence of acute cellular rejections in the PF group (46.2 vs. 14.3 %) in control rebiopsies (performed due to deteriorated graft function or in order to check the efficiency of the treatment). It can be concluded that acute humoral rejection of transplanted kidney is a rare complication which can be treated by the combination of plasmaphereses and intravenous immunoglobulins.

Key words: kidney transplant – humoral rejection – treatment – plasmaferesis

Úvod

Dříve popisované primární afunkce transplantované ledviny s histologicky opakovaně ověřenou akutní tubulární nekrózou bez celulární rejekce nebo terapeuticky refrakterní celulární rejekce v sobě zahrnovaly i ty případy, v nichž byla přítomna nerozpoznaná

humorální rejekce. Dnes víme, že rejekce zprostředkovaná protilátkami proti aloantigenu představuje významnou příčinu ztráty transplantované ledviny. Depozice C4d složky komplexu, popsané poprvé Feuchtem et al v roce 1993 [1] v peritubulárních kapilárách má 95% senzitivitu a specifitu pro přítomnost cirkulujících protilátek proti HLA antigenům dárce, a je tak v současnosti považována za významnou pomůcku při diagnostice humorální rejekce.

Časná akutní humorální rejekce (AHR) představuje 5–10 % všech akutních rejekcí [2,3]. Riziko ztráty

štěpu je u nich vysoké a roční přežívání přes intenzivní imunosupresivní léčbu bylo omezené (15–50 %) [4,5]. Pro diagnózu je nezbytná histologická verifikace. Patologickými kritérii k průkazu AHR jsou depozita C4d složky komplexu v peritubulárních kapilárách, cirkulující dárcovsky specifické protilátky a alespoň 1 ze 3 kritérií – neutrofilů v peritubulárních kapilárách, arteriální fibrinoidní nekróza nebo akutní tubulární poškození [6]. Bylo prokázáno, že za rizikové faktory pro vznik AHR je možno považovat elevaci panel-reaktivních protilátek, předchozí transplantaci ledviny, pozitivní cross-



Tab. 1. Základní demografická data souboru.

	PF	PF + IVIG	P
AHR (n)	13	8	ns
věk (roky)	50±10,4	44±12,5	ns
pořadí transplantace I/II/III:	8/3/2	5/2/1	ns
pohlaví dárce (mužské %)	11/(84,6 %)	5/(62,5 %)	ns
neshoda v HLA-A	1,2 ± 0,7	1,3 ± 0,7	ns
neshoda v HLA-B	1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,7	ns
neshoda v HLA-DR	1,2 ± 0,7	1,1 ± 0,6	ns
PRA (%)	48 ± 34	29 ± 44	ns
trvání HD (měsíce)	44,4 ± 32,4	38,4 ± 57,6	ns
indukce ATG/OKT 3	7	3	ns
takrolimus	11	8	ns
cyklosporin A	2	0	ns
mykofenolát mofetil	12	8	ns
sirolimus	1	0	ns
diagnóza AHR (den)	9,2 ± 3,9	7,5 ± 1,5	ns
Cr při biopsii (mmol/l)	493 ± 197	412 ± 239	ns
CCr při biopsii (ml/s)	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,3	ns
C4d + (%)	100	100	ns
CDCXM + (%)	91,7	87,5	ns
FXCM + (%)	84,6	100	ns
MP při léčbě rejekce	5	3	ns
ATG/OKT3 při léčbě rejekce	4	3	ns

AHR – akutní humorální rejekce, ATG – antithymocytární globulin, CDCXM – complement-dependent-cross-match, CCr – clearance kreatininu, Cr – kreatinin, FXCM – flow-cytometry cross-match, MP – metylprednisolon, OKT3 – anti-CD3 monoklonální protilátka, PRA – protilátka proti panelu HLA

match, předchozí senzibilizace, ženské pohlaví, graviditu [7].

Bylo rovněž zjištěno, že osud štěpů postižených časnou akutní humorální rejekcí (do 14. dne) je lepší než v případě jejich pozdějšího výskytu, při němž se již jedná o chronickou rejekci v pravém slova smyslu, která je terapeuticky špatně ovlivnitelná. Jedná se pravděpodobně o dvě rozdílné patologické jednotky, které vyžadují rozdílný terapeutický přístup [8]. Každopádně nebyly dosavadní výsledky léčby akutní humorální rejekce příliš uspokojivé, a proto bylo cílem této retrospektivní práce porovnat 2 přístupy k léčbě akutní humorální rejekce od doby, kdy byla v našem centru zavedena technika barvení C4d složky komplementu.

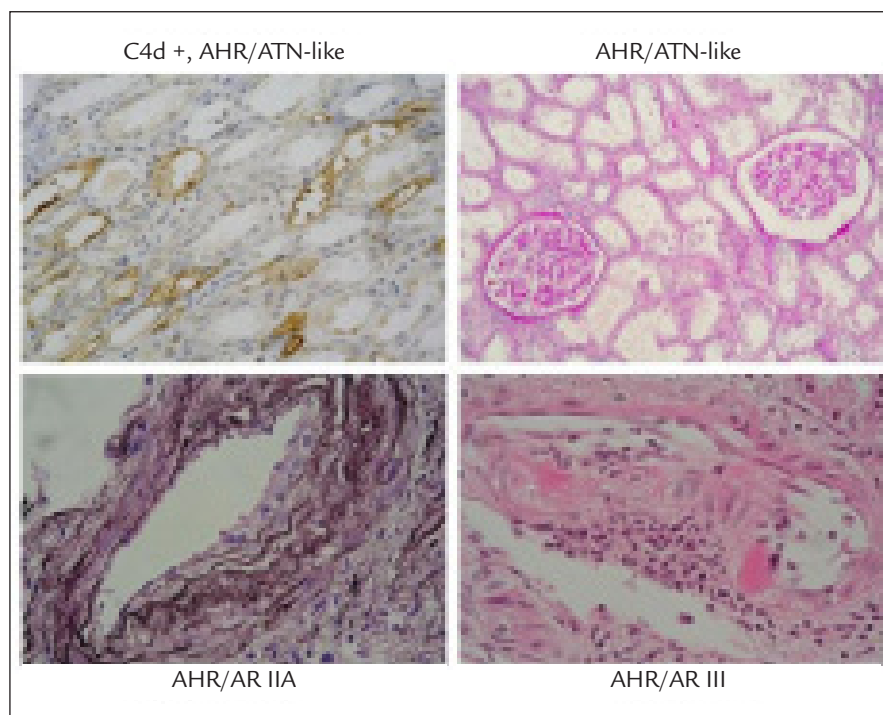
Nemocní a metody

Soubor nemocných

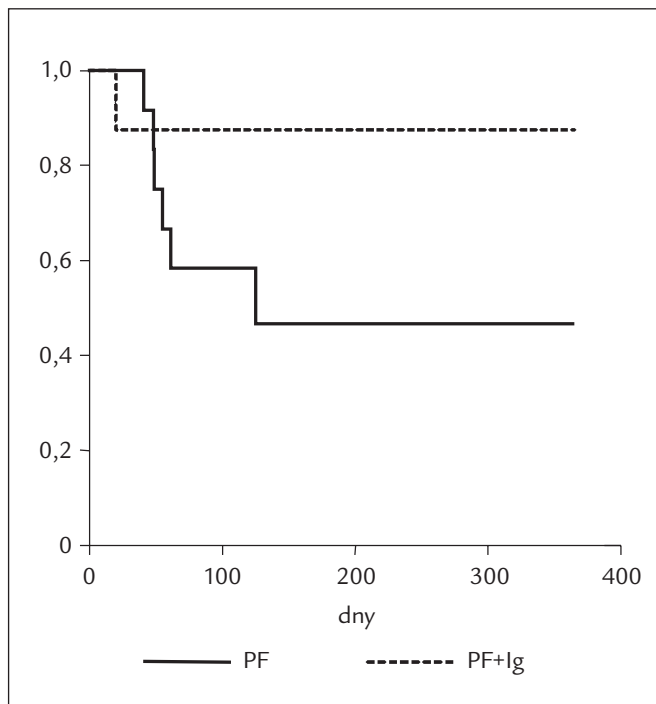
Od 1. 1. 2002 do 31. 10. 2005 bylo v našem centru provedeno 730 transplantací ledvin. U 21 nemocných (2,9 %) jsme diagnostikovali AHR. Jejich základní demografické parametry ve dvou sledovaných obdobích, které se lišily přístupem k léčbě, jsou popsány v tab. 1. Nemocní byli léčeni udržovací imunosupresí založenou na kombinaci kalcineurinového inhibitoru takrolimu nebo cyklosporinu A s mykofenolát mofetilem a s kortikoidy. V případě vyšší frekvence PRA (protilátek pro panelu HLA) před transplantací nemocní obdrželi indukci s ATG (antithymocytárním globulinem) nebo s OKT3 (anti-CD3 monoklonální protilátka). Přehled použité imunoprese je zaznamenán v tab. 1. V případě, v němž byla AHR doprovázena i celulární rejekcí, byli nemocní léčeni metylprednisolonom nebo ATG. Všichni nemocní byli sledováni v našem centru a byly zaznamenávány výsledky vyšetření a změny zdravotního stavu.

Histologické vyšetření

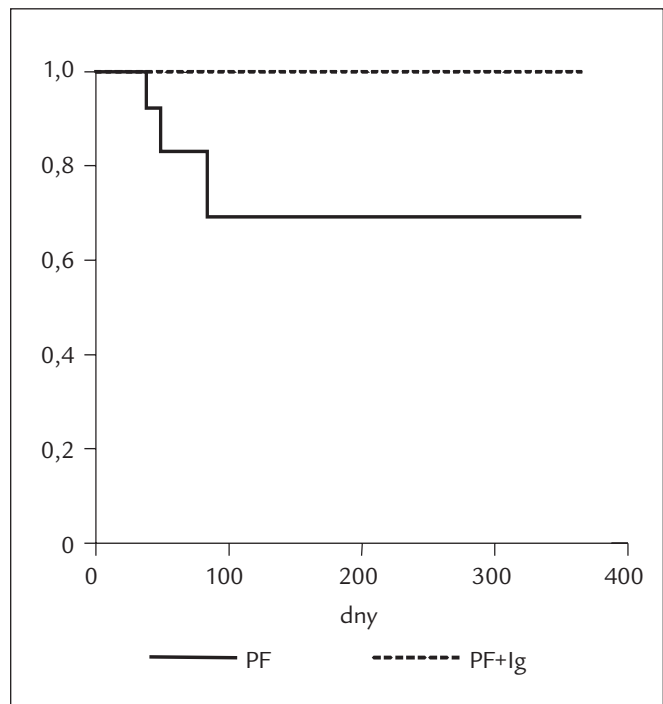
Biopsie byly indikovány buď při nerozvinutí funkce štěpu do 5.–7. dne,



Obr. Histologické nálezy při akutní humorální rejekci.



Graf 1. Kumulativní přežívání transplantovaných ledvin po léčbě akutní humorální rejekce.



Graf 2. Kumulativní přežívání pacientů po léčbě akutní humorální rejekce.

nebo při stagnaci rozvoje funkce štěpu nebo při zhoršení funkce štěpu. Před každou biopsií pacienti podepsali informovaný souhlas s výkonem. Biopsie byla provedena pod sonografickou kontrolou s použitím bioptické jehly o velikosti 14G. Diagnostika byla založena na základě histologické verifikace dle Banffské klasifikace z roku 1997 [9], respektive jejího doplnění z roku 2003 [10].

Diagnózu časně AHR jsme stanovili na základě histologického průkazu složky komplementu C4d v biopsiích (obr.) a rovněž průkazem protilátek proti HLA dárce. C4d byla prokazována pomocí monoklonální protilátky anti-C4d (Quidel Corp., CA, USA) na zmrzlých řezech nepřímou dvou-
stupňovou imunofluorescenční metodou nebo imunoperoxidázovou technikou na parafinových řezech, pomocí polyklonální protilátky anti-C4d (Biomedika, Rakousko).

Průkaz anti-HLA protilátek

Pro diagnostiku akutní humorální rejekce byl nezbytný průkaz protilátek

proti HLA dárce. Ty byly prokázány buď cytotoxickým cross-matchem (CDCXM) a nebo pomocí průtokové cytometrie (FCXM). Tyto testy byly provedeny vždy v době, když histologické vyšetření naznačilo podezření na AHR. Výhodou CDCXM je rychlá dostupnost, předností FCXM je přesnost analytické metody. Protilátky non-HLA proti endotelu nebyly stanovovány.

Léčba humorální rejekce

Cílem práce bylo posoudit účinnost léčby akutní humorální rejekce ve dvou obdobích, kdy se lišil přístup k léčbě AHR. V letech 2002–2003 bylo 13 nemocných léčeno pomocí 5 plazmaferéz a v letech 2004–2005 jsme 8 pacientů s diagnózou AHR léčili kombinací plazmaferéz (PF) a intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v dávce 0,5 g/kg tělesné hmotnosti. Plazmaferéza byla prováděna na přístroji Prisma (Hospal, Gambro Dasco, Itálie). Použili jsme plazmaferetický kapilární filtr s velkou permeabilitou. Oddělená plazma byla nahrazena průměrně 600 ml 20% lidského albuminu, 2 400 ml roztokem Ringer-lak-

tát s 40 ml calcium gluconicum. Formované elementy byly vráceny zpět nemocnému spolu s náhradním roztokem v mimotělním oběhu. Jako IVIG byl použit polyvalentní lidský lyofilizovaný imunoglobulin vyrobený z plazmy (Endobulin, Baxter-Immuno, SRN). V případě, kdy byla spolu s AHR zachycena i akutní celulární rejekce, byl nemocným podáván metylprednisolon a v případě rejekcí IIB a III dle Banffské klasifikace pak ATG.

Statistická analýza

Pro deskriptivní zpracování dat byly vypočteny základní statistické ukazatele, a to absolutní a relativní četnosti, průměr a směrodatná odchylka. Křivky přežívání byly odhadnuty pomocí metody Kaplan-Meierové. Shoda mezi skupinami byla testována pořadovým (log-rank) testem. Rozdíl skupin byl analyzován χ^2 testem pro diskrétní veličiny a t-testem pro spojitě veličiny. Všechny použité statistické testy byly oboustranné a data byla hodnocena na hladině významnosti $\alpha = 5\%$, takže $p < 0,05$ bylo považováno za statisticky významné.

Tab. 2. Infekční komplikace po léčbě akutní humorální rejekce.

	PF		PF + IVIG		p
	n	%	n	%	
CMV nemoc	1	7,7	1	12,5	ns
Pneumonie	3	23,1	1	12,5	ns
PN/IMC	3	23,1	1	12,5	ns
Herpes zoster	2	15,4	0	0	ns
Jiné	0	0	1	12,5	ns

CMV – cytomegalovirus, PN – pyelonefritida, IMC – infekce močových cest

Data jsou prezentována jako průměr ± směrodatná odchylka.

Výsledky

U 21 ze 730 nemocných (2,9 %) jsme diagnostikovali AHR. V letech 2002 až 2003 byla AHR zjištěna u 13 nemocných z 350 pacientů, kterým byla transplantována ledvina v našem centru, což činí 3,7 %. V období 2004 až 31. 10. 2005 to bylo 8 nemocných z 380 provedených transplantací ledvin, tj. 2,1 %.

Nemocní, kterým byla AHR léčena pomocí kombinace PF + IVIG, měli zjevně vyšší přežití transplantované ledviny v 6. měsíci i v 1. roce než ti, kteří byli léčeni původním režimem. V 1. roce bylo funkčních 7 (87,5 %) štěpů léčených pro AHR pomocí PF + IVIG, kdežto jen 4 (30,8 %) štěpy byly funkční ve skupině léčené PF na

konci 1. roku po transplantaci ($p = 0,038$). Při porovnání kumulativního přežívání pomocí testu Kaplan-Meierové nebylo pro malý počet jedinců v souboru dosaženo statistické významnosti (graf 1). Ve skupině léčené PF selhalo 6 štěpů, a ty byly následně explantovány, graftektomie byla provedena jen u 1 nemocného léčeného pomocí PF + IVIG.

Přežívání nemocných v obou skupinách bylo podobné, ale byla zaznamenána tendence k vyššímu přežití u nemocných po léčbě PF + IVIG než po PF samotných (graf 2). Všichni nemocní léčení PF + IVIG se dožili 1. roku, kdežto ve skupině léčené PF zemřeli během 1. roku 3 nemocní. Z nich 2 nemocní zemřeli na fulminantní bronchopneumonii a 1 nemocná zemřela doma s funkčním štěpem, pravděpodobně na kardiovaskulární kompli-

kace. Léčba AHR byla spojena s podobným výskytem infekčních komplikací (tab. 2).

Zajímalo nás rovněž, jak se liší histologické nálezy v rebiopsiích po ukončené léčbě. Zjistili jsme, že u nemocných léčených PF byly častěji zastoupeny celulární rejekce. Vzhledem k počtu nemocných však tyto rozdíly nedosáhly statistické významnosti (tab. 3). Zajímavé je, že výskyt C4d složky komplementu byl v rebiopsiích podobný. Vzhledem k dobrému klinickému efektu léčby PF + IVIG byly rebiopsie v této skupině provedeny později (17. vs 51. den po transplantaci).

Renální funkce vyjádřené hodnotou sérového kreatininu i měřenou kreatininovou clearance byly u nemocných s funkčním štěpem v prvním roce po transplantaci ledviny ve skupinách léčených PF a PF + IVIG podobné (sCr: 170 ± 41 vs 185 ± 45 $\mu\text{mol/l}$) a (CCr: $0,91 \pm 0,19$ vs $0,80 \pm 0,23$ ml/s).

Diskuse

Cílem této studie bylo retrospektivně porovnat 2 postupy při léčbě akutní humorální rejekce, kterými byli pacienti léčeni v našem centru v letech 2002–2005. Diagnóza byla založena na histologickém a imunohistochemickém průkazu a přítomnosti anti-HLA protilátek. Protože byly výsledky léčby AHR v letech 2002–2003 špat-

Tab. 3. Histologické nálezy v první biopsii prokazující akutní humorální rejekci a jejich změna v rebiopsiích po ukončení terapie.

Histologie	PF (1. biopsie)	PF (2. biopsie)	PF + IVIG (1. biopsie)	PF + IVIG (2. biopsie)	p
n	13	13	8	7	ns
den biopsie	$9,2 \pm 3,9$	$17,2 \pm 17,7$	$7,5 \pm 1,5$	$51,3 \pm 50,3$	ns
C4d pozit. (%)	100	69,2	100	71,4	ns
AHR/ATN	9/69,2 %	4/30,8 %	4/50 %	3/42,9 %	ns
AHR/ARIA	0/0 %	2/15,4 %	0/0 %	0/0 %	ns
AHR/ARIIA	2/15,4 %	1/7,7 %	2/25 %	1/14,3 %	ns
AHR/AR IIB	1/7,7 %	0/0 %	1/12,5 %	0/0	ns
AHR/AR III	1/7,7 %	2/15,4 %	1/12,5 %	0/0	ns
AR pozit. (%)	30,8	46,2	50	14,3	ns
AR II + III (%)	30,8	23,1	50	14,3	ns

PF – plazmaferéza, PF + IVIG – plazmaferéza a intravenózní imunoglobuliny, AR – akutní celulární rejekce, AHR – akutní humorální rejekce

né, změnili jsme v roce 2004 naši léčebnou strategii tím, že jsme plazmaferézy vždy doplnili o následné podání intravenózních imunoglobulinů. Celulární složka rejekce byla vždy léčena současně podle zvyklostí metylprednisolonem, případně s antilymfocytárními globuliny.

Léčba s kombinací PF + IVIG byla zjevně účinnější. Jedním z možných vysvětlení tohoto faktu je zastoupení pokračujících akutních celulárních rejekcí potvrzených v rebiopsiích ve skupině léčené pouze plazmaferézami. Je samozřejmé, že naše výsledky mohly být ovlivněny malými počty jedinců v obou skupinách. Přesto je naše studie jedna z největších provedených v jednom centru. Je to dáno skutečností, že je výskyt AHR při současné imunosupresi malý a většinou tato komplikace postihuje nemocné ve vysokém imunologickém riziku. V našem 21 členném souboru s AHR bylo 10 nemocných, kteří měli frekvenci PRA (protilátek proti panelu HLA) vyšší než 50 % a 8 nemocných již v minulosti podstoupilo transplantaci ledviny a nyní jim byla ledvina retransplantována.

V našem souboru jsme popsali výskyt AHR na 2,9 % (21 nemocných). Lechrich et al [11] zaznamenali výskyt AHR u 4,5 % (23 nemocných) a Roch et al [12] u 5,6 % (16 nemocných). V jejich studii bylo jednorozměrné přežívání štěpů 81 %. K podobným závěrům došli i Ibernón et al [13], kteří v letech 1999–2004 léčili AHR u 7 pacientů denními PF v kombinaci s IVIG u 3 pacientů, v 1 případě byla ke kombinované léčbě PF + IVIG přidána monoklonální protilátka anti-CD20 rituximab. Roční přežívání pacientů bylo 100 %, přežívání štěpů 70 % a průměrná hodnota sérového kreatininu po léčbě byla 201 $\mu\text{mol/l}$. Tato data jsou velmi podobná našim výsledkům. White et al [14] popisuje léčbu AHR u 9 pacientů léčených kombinací PF + IVIG i u nemocných, u kterých byla imunosupresivní léčba takrolimem, mykofen-

lát mofetilem a prednisonem posílena indukci basiliximabem (monoklonální protilátkou proti receptoru pro interleukin 2). Po 1 roce léčby měli tito nemocní funkci štěpu podobně sníženou jako v ostatních studiích (Cr 1,9 mg/dl).

Vývoj léčby AHR ukázal jako nejvhodnější terapeutický protokol kombinaci plazmaferéz a současnou aplikaci intravenózních imunoglobulinů (IVIG). Jaké je vysvětlení lepších výsledků při použití IVIG? Dosavadní studie u orgánových transplantací prokázaly, že léčba IVIG rychle, účinně a dlouhodobě snižuje hladinu anti-HLA protilátek [15]. Mechanismus účinku je komplexní, zahrnuje blokádu Fc-receptoru interferencí s aktivací komplementu a cytokinové aktivity a účinku antiidiotypových protilátek. Pro léčbu rejekce je významná i schopnost IVIG vychytávat komplement [1]. Kromě svého imunosupresivního účinku při vyšším dávkování (1–2 g/kg) používají někteří autoři malé dávky IVIG (0,1 g/kg) s cílem posílit nespecifickou obranyschopnost organismu při intenzivní imunosupresi. Protože je u nemocných s akutní humorální rejekcí vhodné podávat i gancyklovir jako profylaxi cytomegalovirové infekce, bývá v některých centrech podáván po plazmaferézách i hyperimunní gammaglobulin právě proti CMV. V našem souboru jsme podávali dávky IVIG vyšší než profylaktické, ale nižší než obvyklé imunosupresivní. Výskyt infekčních komplikací byl v obou skupinách podobný, přesto ve skupině, která byla léčena pouze plazmaferézami, zemřeli během sledovaného období 2 nemocní na bronchopneumonii, kdežto ve skupině navíc léčené IVIG se takovéto komplikace nevyskytly. Každopádně jsou s léčbou akutní humorální rejekce po transplantaci ledviny od zemřelého dárce stále malé zkušenosti. Většina současné literatury zatím spíše popisuje zkušenosti s kombinací léčby s PF + IVIG při přípravě nemocných před transplantací ledviny od žijícího dárce, kteří ovšem mají přítomné protilátky proti HLA dárce

(pozitivní cross-match) [16]. Tato léčba je často posilována i o rituximab a vlastní transplantaci umožní, i když je výskyt akutní humorální rejekce po transplantaci pochopitelně vyšší.

Závěr

Lze konstatovat, že akutní humorální rejekce představuje vzácnou imunologickou komplikaci transplantace ledviny s nejistou prognózou. Léčbu pomocí kombinace plazmaferéz a intravenózních imunoglobulinů lze považovat ve dvanáctiměsíčním horizontu za bezpečnou a účinnou. Role monoklonální protilátky anti-CD20 při léčbě této komplikace je zatím nejasná a vzhledem k velmi malému výskytu je i provedení kontrolovaných studií velmi nepravděpodobné. Proto budeme zřejmě i v budoucnu odkázáni spíše na popisy zkušeností než na kontrolovaná data.

Poděkování

Autoři děkují dr. V. Lánské za pomoc při statistickém zpracování dat.

Literatura

1. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993; 43: 1333–1348.
2. Feucht HE Complement C4d in graft capillaries – the missing link in the recognition of humoral alloreactivity. *Am J Transplant* 2003; 3: 646–652.
3. Connie L, Davis MD Core curriculum in nephrology, transplant immunology and treatment of rejection. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1116–1134.
4. Halloran PF, Waldygmars A, Ritchie S et al. The significance of the anti-class I antipody response. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplantation* 1990; 49: 85–91.
5. Halloran PF, Schlaut J, Solez K et al. The significance of the anti-class I antibody response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with antibody. *Transplantation* 1992; 53: 550–555.
6. Mauiyyedi S, Colvin RB Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 609–618.

7. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 779–787.
8. Sun Q, Liu ZH, Ji S et al. Late and early C4d-positive acute rejection: Different clinico-histopathological subentities in renal transplantation. *Kidney Int* 2006; 70: 377–383.
9. Racusen LC, Solez K, Colvin RB et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713–723.
10. Racusen LC, Halloran PF, Solez K Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant*. 2004; 4: 1562–1566.
11. Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol* 2005; 66: 350–358.
12. Rocha PN, Butterfly DW, Greenberg A et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft of patients with acute rejection. *Transplantation* 2003; 75: 1490–1495.
13. Ibern M, Gil-Vernet S, Carrera M et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3743–3745.
14. White NB, Greenstein SM, Cantafio AW et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation* 2004; 78: 772–774.
15. Jordan S, Cunningham-Rundles Ch, McEwan R Utility of Intravenous Immune Globulin in Kidney Transplantation: Efficacy, Safety, and Cost Implication. *Am J Transplant* 2003; 3: 653–664.
16. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000; 70: 887–895.

doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

MUDr. Janka Slatinská

www.ikem.cz

e-mail: ondrej.viklicky@medicon.cz

e-mail: janka.slatinska@ikem.cz

Doručeno do redakce: 7. 11. 2006

Přijato po recenzi: 9. 1. 2007