
New Adjunctive Therapy for Antibody-Mediated Rejection

Pongpon Suttiruk, Kampantong Tangweerapong, Piyavadee Homkrailas

Division of Nephrology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital,

Royal Thai Air Force, Bangkok, Thailand.

Abstract

Antibody-mediated rejection is one of the most serious complications after kidney transplantation. Rejection is the second most common cause of graft lost following death with functioning graft. The current standard treatment consists of combined plasmapheresis and intravenous immunoglobulin, which aims at removing alloantibody. The recent systematic review revealed variable responses among different studies ranging between 0 - 83%. With better understanding of the complex mechanisms underlying antibody-mediated rejection, other novel adjunctive therapy has been increasingly used in addition to the standard treatment. Current promising adjunctive therapies are rituximab which targets B-cells, bortezomib which targets plasma cells and eculizumab which targets the complement system. Alkylating agents and anti-thymocyte globulin have been proven ineffective. Other treatments that may add benefits to the standard treatment include imlifidase, interleukin-6 receptor antagonist, interleukin-6 antibody, and CD-38 monoclonal inhibitor.

Keywords: ABMR; treatment; kidney transplant; kidney allograft; rejection

Corresponding author: Pongpon Suttiruk

Email: oou_70@hotmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

การรักษาเสริมใหม่สำหรับภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

พงศ์พล สุทธิรักษ์, กำปันทอง ตั้งวิระพงษ์, ปิยะวดี หอมไกรลาศ

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต และเป็นสาเหตุอันดับที่สองของการสูญเสียไต รองลงมาจากการเสียชีวิตในขณะที่ไตที่ได้รับการปลูกถ่ายยังสามารถทำงานได้ การรักษาที่เป็นมาตรฐานของภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีในปัจจุบัน คือ การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ร่วมกับการให้อิมมูโนโกลบูลิน จากการศึกษาแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่ามีการตอบสนองที่แตกต่างกัน ตั้งแต่ร้อยละ 0 ถึง ร้อยละ 83 เนื่องจากความเข้าใจที่เกี่ยวกับพยาธิกำเนิดที่ซับซ้อนของภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีมีเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน ทำให้มีการนำวิธีการรักษาใหม่ ๆ มาใช้ร่วมกับการรักษาโดยวิธีมาตรฐาน การรักษาเสริมที่พบว่าสามารถช่วยภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีได้ คือ rituximab ซึ่งออกฤทธิ์ที่เซลล์ B-lymphocyte เป็นหลัก bortezomib ที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อพลาสมาเซลล์ และ eculizumab ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของคอมพลีเมนต์ ส่วนการรักษาเสริมที่พบว่าไม่ได้ผล ได้แก่ alkylating agents และ anti-thymocyte globulin การรักษาเสริมอื่นที่พบว่าอาจจะมีประโยชน์ คือ imlifidase, interleukin-6 receptor antagonist, interleukin-6 antibody และ CD-38 monoclonal inhibitor เป็นต้น

คำสำคัญ: สลัดไต; สลัดไตจากแอนติบอดี; เปลี่ยนไต; ปลูกถ่ายไต

บทนำ

การปลูกถ่ายไตเป็นการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุดในปัจจุบัน สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเนื่องจากมีอัตราการรอดชีวิตใกล้เคียงกับประชากรปกติซึ่งสูงกว่าการบำบัดทดแทนไตโดยวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้อง¹ ปัจจุบันมีผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 จำนวน 6,212 ราย จาก 31 สถาบัน โดยจำนวนนี้มีอัตราการรอดของไตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 93.2 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (Living Donor) และ ร้อยละ 83.3 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมอตาย (Deceased Donor)² ภาวะปฏิเสธไต (Rejection) เป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งของการสูญเสียไตในทุกช่วงเวลาโดยพบเป็นสาเหตุอันดับสองคือร้อยละ 14.9 รองจากการเสียชีวิตโดยที่ไตปลูกถ่ายยังสามารถทำงานได้ (Death with functioning graft) ซึ่งมีร้อยละ 41.7² แม้จะมีการรักษาที่เป็นมาตรฐานแต่ภาวะปฏิเสธไต โดยเฉพาะภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี (antibody-mediated rejection; AMR) ยังคงเป็นสาเหตุอันดับต้น ๆ ของการสูญเสียไต

ซึ่งทำให้ยังมีการค้นหาการรักษาเสริม (adjunctive treatment) อีกมากมายในปัจจุบัน

รูปแบบของภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

ปัจจุบัน AMR สามารถจำแนกตามลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Banff 2019 Classification criteria โดยจะต้องประกอบด้วย 1) หลักฐานของการมีแอนติบอดีต่อไตจากผู้บริจาค (donor-specific antibody; DSA) ในกระแสเลือด 2) หลักฐานของการมีหรือเคยมีอันตรกิริยาระหว่างแอนติบอดีกับผนังหลอดเลือดในไต และ 3) หลักฐานของการบาดเจ็บของเนื้อไต^{3,4} โดยสามารถแบ่งชนิดของการเกิด AMR ได้ดังนี้

1. ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบฉับพลัน (Active antibody-mediated rejection)

ภาวะการปฏิเสธเนื้อเยื่อไตอย่างฉับพลัน โดยส่วนใหญ่จะเกิดในระยะเวลาหลายวันจนถึงสัปดาห์หลังปลูกถ่ายไตและสามารถเกิดในช่วงใดก็ได้ ซึ่งพบว่าหากเกิดในช่วงระยะเวลาหลังจาก 1 ปี มักเกิดร่วมกับภาวะปฏิเสธไตจากเซลล์ (T cell-mediated

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: พงศ์พล สุทธิรักษ์

อีเมล: oou_70@hotmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

rejection; TCMR)⁵

2. ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรังต่อเนื่อง (Chronic active antibody-mediated rejection)

ภาวะการปฏิเสธเนื้อเยื่อไตอย่างเล็กน้อยเป็นระยะเวลานาน ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียการทำงานของไตแบบเรื้อรัง (Chronic allograft dysfunction) โดยส่วนใหญ่ไม่สามารถแก้ไขให้กลับเป็นปกติได้แม้จะได้รับการรักษาและสัมพันธ์กับอัตราการสูญเสียไตที่สูง⁶

3. ภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีแบบเรื้อรัง (Chronic antibody-mediated rejection)

ภาวะการปฏิเสธไตที่สามารถบ่งบอกได้จากจุลกายวิภาคแต่ไม่พบหลักฐานของอันตรกิริยาระหว่างแอนติบอดีและหลอดเลือดไต ซึ่งไม่พบหลักฐานการได้ประโยชน์จากการรักษาภาวะปฏิเสธไตในระยะนี้^{6,7}

การรักษา AMR จะมีประโยชน์ในระยะที่มีการกำเริบหรือมีหลักฐานของอันตรกิริยาระหว่างแอนติบอดีกับไต ซึ่งพบได้ใน active AMR และ chronic active AMR เท่านั้น

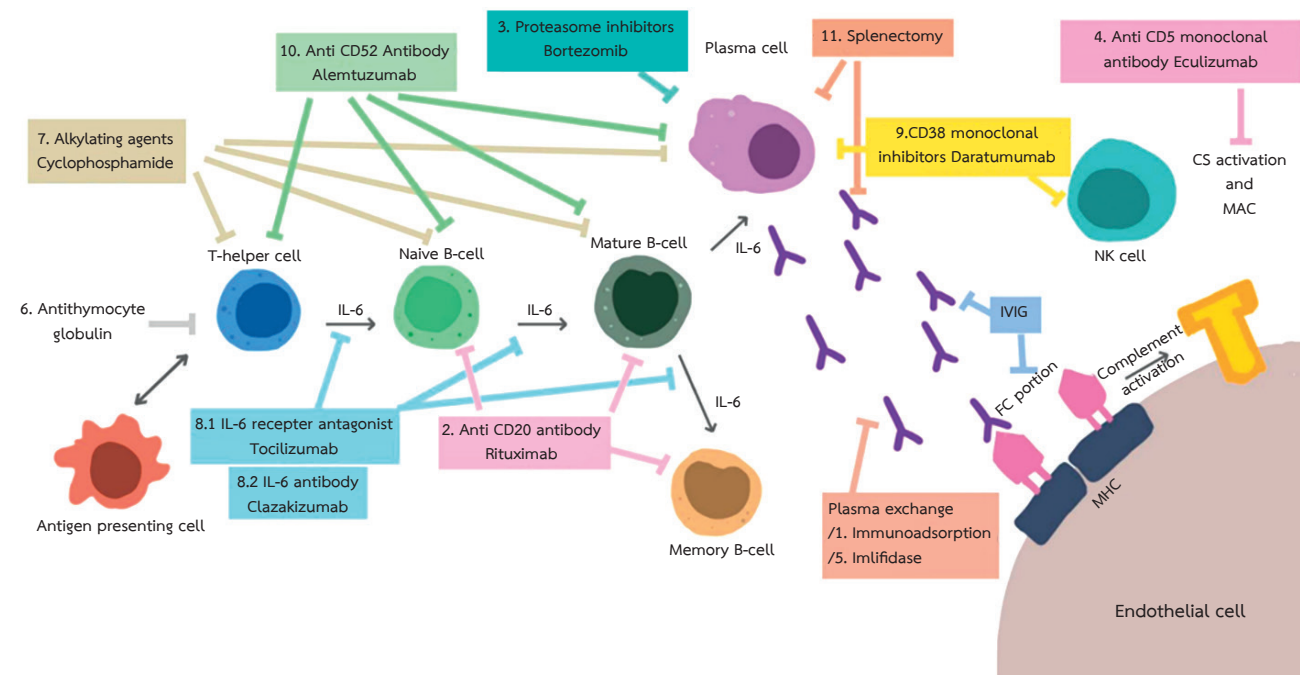
การรักษาพื้นฐานในภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

หลักการทางพยาธิสรีรวิทยาพื้นฐานในการรักษา AMR มุ่งเน้นกำจัด DSA ในกระแสเลือดด้วยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (Therapeutic plasma exchange; TPE) และการลดการกระตุ้นหรือการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันจาก B-lymphocyte โดยการให้

Intravenous immunoglobulin (IVIg) เพื่อยับยั้งการตอบสนองของ B-cell ผ่าน Fc portion โดย Immunoglobulin จะทำหน้าที่จับกับส่วนที่ใช้ในการจับ Fc fragment และกระตุ้นให้เกิดการตายของ B-cell ตามมา⁸ ในปี 2009 Lefaucheur C. และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการทำ TPE ร่วมกับให้ IVIg เทียบกับการให้ IVIg ขนาดสูงเพียงอย่างเดียว พบว่าการรักษาร่วมกันมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าและอัตราการรอดของไตที่ 36 เดือนสูงกว่าการให้ IVIg เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (91.7% vs 50%)⁹ อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) พบความขัดแย้งในผลลัพธ์โดยมีอัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 0 ถึง 93 โดยสาเหตุที่ทำให้แต่ละรายงานมีความแตกต่างกันเกิดจากคำจำกัดความในการวินิจฉัย AMR ระยะเวลาในการเกิดภาวะปฏิเสธไต และจำนวนครั้งรวมถึงปริมาณ IVIg ที่ใช้ในการรักษา¹⁰ แม้จะยังไม่มีหลักฐานชัดเจนแต่การรักษาดังกล่าวยังคงแนะนำเป็นทางเลือกหลัก ทั้งใน FDA public workshop: antibody mediated rejection in renal transplant patient¹¹ และ KDIGO guideline 2009¹² โดยยังคงต้องติดตามผลการรักษาระยะยาวและเน้นย้ำความสำคัญในการหาการรักษาด้วยยาทางเลือกใหม่ ๆ เพื่อให้ได้ผลที่ดีที่สุด

การรักษาเสริมสำหรับภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

การรักษาเสริมสำหรับภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี อาจแบ่งได้ตามวิธีและกลไกการออกฤทธิ์ดังนี้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาสำหรับการรักษาเสริมในภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

ดัดแปลงมาจาก Böhmig GA et al. *Transplant International* 2019; 32: 775-788¹³

IL-6, interleukin 6; IVIg, intravenous immunoglobulin; MHC, major histocompatibility complex; MAC, membrane attack complex

การกำจัดแอนติบอดีด้วยวิธี Immunoadsorption (IA)

การรักษาหลักการเช่นเดียวกับ TPE โดยมีการกรองพลาสมาในลำดับแรก ตามด้วยการนำพลาสมาผ่านตัวกรอง immuno-adsorption อีกครั้งหนึ่ง ทำให้สามารถลดระดับแอนติบอดีได้ปริมาณมากและจำเพาะมากขึ้น¹⁴ Hamilton P. และคณะ ได้ศึกษาวิธีรักษา AMR ด้วยวิธี IA โดยการทดลองแบบสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled study; RCT) กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและมีการปฏิเสธไตอย่างรุนแรงจนต้องได้รับการฟอกไต 10 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่นำมารักษาด้วยวิธี IA เพิ่มเติมสามารถหยุดฟอกไตได้ 4 ราย เปรียบเทียบกับ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาพื้นฐานด้วยการปรับยาควบคุมคุ้มกันเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวพบไม่ได้ผลในผู้ป่วยที่มี chronic AMR¹⁵ Doberer K. และคณะ ได้รายงานผลการรักษาด้วยวิธี IA ร่วมกับ TPE ในผู้ป่วย AMR ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจำนวน 4 ราย พบว่าสามารถลด DSA ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วย 3 รายมีการทำงานของไตคงที่ และ 1 รายสูญเสียไต¹⁶

ยาแอนติบอดีต่อ CD20 (Anti-CD20 antibody)

Rituximab เป็น Chimeric anti-CD20 antibody ต่อแอนติเจนที่ผิวเซลล์ของ B-lymphocyte ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นให้เกิดการทำลายของ B-cell ผ่านทางกลไกคอมพลีเมนต์และยับยั้งการเติบโตของ B-cell ไปสู่พลาสมาเซลล์เพื่อป้องกันการสร้างแอนติบอดีซึ่งจะก่อให้เกิดภาวะปฏิเสธไตในเวลาต่อมา Rituximab ไม่มีฤทธิ์ต่อพลาสมาเซลล์เนื่องจากไม่มีการแสดง CD20 antigen ที่ผิวเซลล์⁶ หลักฐานของการใช้ Rituximab ปรากฏเป็นระดับการรายงานผลผู้ป่วย โดยใช้ Rituximab 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในผู้ป่วย 8 ราย¹⁶ และให้ Rituximab ขนาด 500 มิลลิกรัมในผู้ป่วย 7 ราย¹⁷ ร่วมกับ TPE และ IVIg พบอัตราการรอดของไตอยู่ที่ร้อยละ 75-100 ต่อมาการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Study) พบหลักฐานการรอดของไตที่ 2 ปี อยู่ที่ร้อยละ 90-92 ในกลุ่มที่ได้รับ Rituximab 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตรร่วมกับ TPE และ IVIg เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ Rituximab อยู่ที่ร้อยละ 50-60^{9,18}

อย่างไรก็ตามผลการตอบสนองของ Rituximab ต่อ AMR กลับเป็นตรงกันข้ามในการศึกษาแบบ RCT 3 การศึกษาโดยในการศึกษาของ Zarkhin V. และคณะ ในผู้ป่วยเด็ก 20 รายที่ได้รับการวินิจฉัย active AMR ซึ่งนับเป็นปริมาณผู้ป่วยที่น้อยและมีความแตกต่างกันในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยค่อนข้างมาก โดยให้ Rituximab 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์เพิ่มเติมเปรียบเทียบกับให้ Corticosteroids และปรับยากดภูมิคุ้มกัน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ Rituximab มีปริมาณ B-cell ในเลือดและเนื้อเยื่อไตบริจาคลดลงอย่างรวดเร็วแต่ไม่มีความแตกต่างของการรอดของไต

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁹ ส่วนในการศึกษา RITUX-ERAH ในผู้ป่วย 38 รายที่มีภาวะ AMR ในปีแรกของการปลูกถ่ายไต โดยเปรียบเทียบการให้ยา Rituximab 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในวันที่ 5 ของการรักษา ร่วมกับ Corticosteroids/IVIg/TPE เปรียบเทียบกับการไม่ได้ยา Rituximab พบว่าไม่มีความแตกต่างของการสูญเสียไตอย่างมีนัยสำคัญ²⁰ ซึ่งมีลักษณะที่คล้ายกันในการศึกษาวิจัยของ Moreso F. และคณะ ที่ศึกษาในผู้ป่วย Chronic active AMR จำนวน 25 ราย ไม่พบความแตกต่างของค่าอัตราการกรองของไต (Glomerular filtration rate, GFR), ระดับโปรตีนในปัสสาวะ, Banff score และระดับ DSA²¹

จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นพบว่าผลข้างเคียงจากการได้ยา Rituximab ร้อยละ 50 มีการติดเชื้อฉวยโอกาสได้แก่ Cytomegalovirus, Polyomavirus, อีสุกอีใส และเชื้อรา รวมถึงอาจจะต้องระวังในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย⁶ แม้หลักฐานยังคงมีความขัดแย้งแต่ Rituximab ก็ได้รับการแนะนำให้เป็นหนึ่งในยารักษาทางเลือกจากแนวทางการรักษาภาวะปฏิเสธไตของ KDIGO 2009¹² สำหรับประเทศไทยมีการเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี ค.ศ. 2005-2012 ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย AMR และได้รับ Rituximab 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับการทำ TPE และให้ IVIg 16 ราย พบว่า ร้อยละ 80 มีการตอบสนองที่ดีและมีการทำงานของไตปลูกถ่ายที่คงที่ ซึ่งข้อมูลในส่วนของประสิทธิภาพอย่างชัดเจน, จำนวนครั้งและขนาดของยา, อาการข้างเคียง และผลการรักษาในระยะยาวยังต้องอาศัยการติดตามต่อไป

กลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรติโอโซม (Proteasome Inhibitors)

เมื่อพิจารณาจากพยาธิสรีรวิทยาของ AMR แล้ว กลไกหนึ่งที่จะเป็นไปได้ในการรักษาภาวะนี้ คือ การขัดขวางพลาสมาเซลล์ ซึ่งมีผลโดยตรงต่อการสร้างแอนติบอดี Bortezomib เป็นยาที่อนุมัติใช้ในการรักษา multiple myeloma โดยมีกลไกหลักคือออกฤทธิ์ยับยั้ง proteasome ซึ่งมีหน้าที่โดยตรงในการสลายโปรตีนที่ผิดปกติภายในเซลล์²² จึงทำให้พลาสมาเซลล์ที่มีการสร้างโปรตีนชนิดแอนติบอดีตลอดเวลามีการคั่งของโปรตีนที่ผิดปกติจำนวนมากและส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตในที่สุดซึ่งจะยับยั้งการสร้างแอนติบอดีต่อไตบริจาคได้²³ Bortezomib แสดงผลการตอบสนองที่ดีอย่างชัดเจนในระดับการรายงานผลของ Walsh RC. และคณะ ซึ่งได้มีการนำ Bortezomib ขนาด 1.3 มิลลิกรัม/ตารางเมตรมาใช้รักษา AMR ในวันที่ 1 4 8 และ 11 ในผู้ป่วย 2 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการรักษาพื้นฐานร่วมกับ Rituximab หลังให้การรักษาพบว่าสามารถยับยั้งภาวะปฏิเสธไตได้ร้อยละ 100 และสามารถกำจัด DSA ได้ภายใน 14 วัน โดยเมื่อ Walsh RC. และคณะนำ Bortezomib ไปใช้ในการรักษาผู้ป่วย 13 รายที่มีภาวะปฏิเสธไตในช่วงต้น (ภายใน 6 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต) และ

ในผู้ป่วย 17 รายที่มีภาวะปฏิเสธไตในช่วงหลัง (ภายหลัง 6 เดือน หลังปลูกถ่ายไต) ร่วมกับการรักษาพื้นฐานและ Rituximab พบว่า สามารถยับยั้งภาวะปฏิเสธไตได้ถึงร้อยละ 87.5 และ 53.8 ตามลำดับ²⁴

นอกจากนี้ Waiser J. และคณะได้ศึกษาแบบเปรียบเทียบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับ Bortezomib ร่วมกับการให้ Corticosteroids/IVIg/TPE 10 รายพบว่าอัตราการรอดของไตอยู่ที่ร้อยละ 60 เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย Rituximab ร่วมกับ Corticosteroids/IVIg/TPE ที่มีอัตราการรอดของไตอยู่เพียงร้อยละ 11 แสดงให้เห็นผลลัพธ์ที่ดีกว่าอย่างชัดเจน²⁵ ส่วนในระดับ RCT จากงานวิจัย BORTEJECT ได้มีการนำผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะปฏิเสธไตหลังจากปลูกถ่าย 180 วัน (late-antibody-mediated rejection) โดยแบ่งผู้ป่วย 21 รายเป็นกลุ่มที่ได้รับ Bortezomib ขนาด 1.3 มิลลิกรัม/ตารางเมตรในวันที่ 1 4 8 และ 11 ต่อรอบ เป็นจำนวน 2 รอบและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 23 ราย ยังไม่พบความแตกต่างของการลดลงของการทำงานของไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁶ ผลข้างเคียงที่สำคัญของ Bortezomib ได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 32 โดยมีค่าต่ำสุดอยู่ที่ร้อยละ 40 ของค่าปกติและสามารถหายไปได้เองในเวลา 10 วัน เส้นประสาทเสื่อมซึ่งสัมพันธ์กับการให้ยาในปริมาณที่มากและอาจจะต้องพิจารณาหยุดยาในกรณีที่มีอาการรุนแรง การให้ Bortezomib อาจจะต้องพิจารณาลดขนาดของยาในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับบกพร่องเนื่องจากมีการกำจัดยาผ่านทางเอนไซม์ Cytochrome P450²⁷

กลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของคอมพลีเมนต์ (Complement Inhibitor)

ในกระบวนการเกิด AMR ต้องใช้คอมพลีเมนต์ (Complement) เป็นขั้นตอนสุดท้ายในการทำลายเซลล์ของอวัยวะปลูกถ่าย Eculizumab เป็นยาที่มีฤทธิ์เป็นแอนติบอดีต่อคอมพลีเมนต์ C5 ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในขั้นตอนสุดท้ายของการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ทุกเส้นทาง^{6,28} เบื้องต้นมีข้อบ่งชี้ในการใช้รักษาภาวะ Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria และ Atypical hemolytic uremic syndrome ข้อมูลการนำ Eculizumab มาใช้รักษา AMR เริ่มแรกในระดับรายงานผู้ป่วย โดยศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย AMR จำนวน 15 รายซึ่งได้รับการวินิจฉัยในช่วงแรกของการปลูกถ่ายไต (Early post-transplantation period) และได้รับยา Eculizumab ขนาด 900 มิลลิกรัมภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับการวินิจฉัย ร่วมกับการให้ IVIg/TPE พบผลการตอบสนองภายใน 1 สัปดาห์ของการรักษาโดยมีค่ามัธยฐานของ GFR สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 21 มิลลิตร/นาที่ เพิ่มขึ้นเป็น 34 มิลลิตร/นาที่ นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยเพียงร้อยละ 16.7 ยังคงมีการปฏิเสธไตที่ 6 เดือนและไม่พบการสูญเสียของไตเมื่อติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 1 ปี 6 เดือน²⁹

Eculizumab ยังถูกนำมาใช้สำหรับป้องกัน AMR ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตที่ไม่มีความเข้ากันของไตปลูกถ่าย (Cross-match positive patients) โดยมีการเปรียบเทียบระหว่างการให้ TPE 40 ราย และการให้ TPE ร่วมกับให้ยา Eculizumab 30 ราย ด้วยขนาดยา 1200 มิลลิกรัมก่อนผ่าตัด และขนาดยา 600 มิลลิกรัม หลังผ่าตัดวันแรกและทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบอัตราการเกิด AMR ในระยะเวลา 1 ปีแรกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 43.8 และ ร้อยละ 6.7 ตามลำดับ³⁰ แม้จะมีผลการตอบสนองที่ค่อนข้างเป็นที่น่าพอใจ Eculizumab ยังมีผลข้างเคียงที่ต้องเฝ้าระวัง ได้แก่ ปฏิกิริยาตอบสนองรุนแรงให้ยา (Infusion reaction) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (Fatal meningococcal infection) ซึ่งอาจมีความจำเป็นต้องได้รับวัคซีนก่อนให้ยา การประเมินความปลอดภัยและการตอบสนองของยาในระยะยาว และราคาของยาที่สูงอีกด้วย⁶

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งสลายอิมมูโนโกลบูลิน

Imilfidase เป็นเอนไซม์ยับยั้งสลายโปรตีนโดยทำหน้าที่ยับยั้งสลายอิมมูโนโกลบูลินเป็นหลักซึ่งได้จากการสกัดเอนไซม์จากเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pyogenes* โดยจะทำหน้าที่ยับยั้งสลายอิมมูโนโกลบูลินที่ลำดับกรดอะมิโนจำเพาะบริเวณ Hinge region ซึ่งเป็นตำแหน่งสำคัญของ Fc portion ของอิมมูโนโกลบูลิน ทำให้มีการลดลงของแอนติบอดีจำเพาะต่อเนื้อไตบริจาค³¹ หลังจากการศึกษาระยะที่ 2 ในผู้ป่วยรอรับการปลูกถ่ายไต 25 รายที่มีความเสี่ยงต่อการปฏิเสธไตปลูกถ่ายสูงคือมี panel-reactive antibody ร้อยละ 95 และ/หรือมีความไม่เข้ากันของไตปลูกถ่าย พบผู้ป่วย 10 รายเกิดภาวะ AMR ในช่วง 2 สัปดาห์ ถึง 5 เดือนแรกหลังการปลูกถ่าย โดยมีเพียง 1 รายที่มีการสูญเสียการทำงานของไตปลูกถ่ายอย่างถาวร³² ปัจจุบันได้มีการนำ Imilfidase มาศึกษาทดลองแบบ RCT ในภาวะ AMR โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Imilfidase กับ TPE โดยในทั้งสองกลุ่มได้ยาในกลุ่ม Corticosteroids IVIg และ Rituximab ซึ่งผลการศึกษายังอยู่ระหว่างการวิจัย (NCT03897205)

Anti-thymocyte globulin (ATG)

กลไกหลักของการสร้างแอนติบอดีต่อไตบริจาคจำเป็นจะต้องมี T-lymphocyte เพื่อส่งสัญญาณให้ B-lymphocyte เปลี่ยนแปลงเป็น Plasma cell เพื่อสร้างแอนติบอดี ATG เป็นยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของ T-cell โดยเป็นแอนติบอดีต่อแอนติเจน CD2 CD3 และ CD45 ซึ่งอยู่บนผิวเซลล์ ตัวยาจะกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์ผ่านทางกระบวนการที่ใช้คอมพลีเมนต์ และ Apoptosis แม้ใน KDIGO 2009 จะแนะนำการใช้ ATG เป็นยาทางเลือกชนิดหนึ่งในการรักษา AMR แต่จากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังของ Lefaucheur C. และคณะ³³ พบว่าการให้ Corticosteroids ร่วมกับ ATG เปรียบเทียบกับการให้ Corticosteroids ร่วมกับ IVIg ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของการ

สูญเสียไตปลูกถ่าย นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม หรือรายงานผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จากการให้ ATG นอกจากนั้นผลข้างเคียงที่สำคัญของยาดังกล่าว คือ การลดลงของเซลล์เม็ดเลือดขาวจนอาจจะทำให้เกิดการติดเชื้อที่อันตรายถึงชีวิตและการติดเชื้อฉวยโอกาสต่าง ๆ ได้มาก จึงไม่นิยมนำ ATG มาใช้รักษา AMR ในปัจจุบัน

Alkylating agents

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ทำลาย DNA ของเซลล์ที่ยังมีการแบ่งตัวโดยเฉพาะเซลล์ในกลุ่มของระบบภูมิคุ้มกัน โดยการใช้ cyclophosphamide ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบกับยาชนิดอื่น ๆ หรือยาหลอกในแง่ของการรักษาทางเลือกร้อยละ 34 สำหรับหลักฐานที่พบเป็นการรายงานการรักษาผู้ป่วยของ Waiser J. และคณะ³⁴ ที่มีการให้ยา Cyclophosphamide ร่วมกับการทำ TPE และการให้ IVIg ในผู้ป่วย 13 ราย พบว่ามีอัตราการรอดของไตร้อยละ 77 ซึ่งไม่แตกต่างกับการรักษาด้วยการทำ TPE ร่วมกับการให้ IVIg โดยไม่ให้ยา Cyclophosphamide ในการศึกษาอื่นๆ แม้ Cyclophosphamide จะเป็นยาที่มีราคาไม่แพง แต่เมื่อพิจารณาจากผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่การติดเชื้อรุนแรง อันตรายต่อระบบสืบพันธุ์และโอกาสการเกิดมะเร็งในอนาคต ร่วมกับยังไม่มีหลักฐานที่สนับสนุนประโยชน์จากการได้ยา ทำให้ Cyclophosphamide ไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน²⁸

Interleukin-6 receptor antagonists

Tocilizumab เป็นยาแอนติบอดีต่อ Interleukin-6 receptor โดยกลไกออกฤทธิ์ คือ การจับกับ receptor ดังกล่าวเพื่อยับยั้งการถ่ายทอดสัญญาณการตอบสนองของภูมิคุ้มกันผ่านทาง Interleukin-6 ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการกระตุ้นการตอบสนองต่อ B-cell และ T-cell³⁵ ในการรักษา AMR ได้มีการนำมาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย chronic AMR จำนวน 36 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIg และ TPE ร่วมกับการให้ยา Rituximab โดยให้ยาในขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดสูงสุด 800 มิลลิกรัม) ทางหลอดเลือดดำทุกเดือนเป็นเวลา 6-25 เดือน พบอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 91 และอัตราการอยู่รอดของไตร้อยละ 80 ซึ่งสูงกว่าการรายงานอื่น ๆ ในงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ไม่ได้รับยา³⁶ นอกจากนี้ยังพบการลดลงของแอนติบอดีต่อเนื้อไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย สำหรับผลข้างเคียงที่สำคัญในยาในกลุ่มนี้คือการติดเชื้อฉวยโอกาส ได้แก่ Polyoma virus และ Cytomegalovirus จนเป็นเหตุทำให้ต้องหยุดการรักษา รวมถึงมีการรายงานโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ โรคสมองขาดเลือดและโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วย 3 รายจากการรายงานการรักษาข้างต้น³⁶ ซึ่งอาจต้องสืบค้นเพิ่มเติมและเฝ้าระวังต่อไป

Clazakizumab ได้ถูกทดลองในระยะที่ 2 เพื่อสังเกตความปลอดภัยของยาเป็นวัตถุประสงค์หลัก และประสิทธิภาพของยา

เป็นวัตถุประสงค์รอง โดยดำเนินการวิจัยในผู้ป่วย 20 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น active AMR หรือ chronic active AMR ที่ระยะเวลา 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้ Clazakizumab 25 มิลลิกรัมฉีดใต้ผิวหนัง 3 ครั้งคือ วันแรก สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 8 จำนวน 10 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 10 ราย พบอัตราการหายจากภาวะปฏิเสธไตหลังการรักษา 1 ปีสูงถึงร้อยละ 38.9 และมีอัตราการลดลงของการทำงานของไตปลูกถ่ายน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีผลข้างเคียงสำคัญคือภาวะติดเชื้อรุนแรงร้อยละ 25 ซึ่งยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป³⁷

ยาที่ยับยั้งการทำงานของ CD38

(CD-38 monoclonal inhibitors)

พลาสมาเซลล์มีหน้าที่สร้างแอนติบอดีซึ่งเป็นกลไกสำคัญใน AMR ยา Daratumumab เป็นแอนติบอดีต่อ CD-38 ซึ่งพบอยู่บนผิวเซลล์ของพลาสมาเซลล์ โดยเมื่อมีการจับกับแอนติเจน CD-38 แล้วจะทำหน้าที่กระตุ้นคอมพลีเมนต์เพื่อสลายพลาสมาเซลล์และยับยั้งการสร้างแอนติบอดีได้ Daratumumab ได้มีการนำมาใช้รักษา AMR เป็นจำนวนไม่มาก จากการรายงานผู้ป่วยพบการใช้ยาดังกล่าวรักษาผู้ป่วย AMR ที่รุนแรงหลังจากปลูกถ่ายไตที่รักษาด้วย IVIg, TPE, Rituximab และ Eculizumab แล้วไม่ตอบสนอง เมื่อได้รับ Daratumumab ขนาด 16 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ามีแอนติบอดีจำเพาะต่ออวัยวะปลูกถ่ายลดลงร้อยละ 33 และหลังจากเจาะตรวจชิ้นเนื้อซ้ำหลังการให้ยาครบสุดท้ายไม่พบภาวะปฏิเสธไตเช่นก่อนการรักษา³⁸

ยาแอนติบอดีต่อ CD52 (Anti CD52 antibody)

Alemtuzumab เป็นแอนติบอดีต่อแอนติเจน CD52 ซึ่งพบอยู่บนผิวเซลล์ของ B-cell และ T-cell โดยเมื่อจับกับแอนติเจนดังกล่าวบนผิวเซลล์แล้วจะส่งผลให้มีการทำลายเซลล์ดังกล่าวผ่านทางระบบคอมพลีเมนต์และแอนติบอดี³⁹ ทำให้มีการลดลงของทั้ง B-cell และ T-cell อย่างรวดเร็ว โดยใช้ระยะเวลา 6-12 เดือนสำหรับ T cell และ 6 เดือนสำหรับ B cell สำหรับการฟื้นฟูกลับสู่ระดับเดิม มีรายงานการนำ Alemtuzumab มาใช้ในการรักษา AMR จำนวนหนึ่ง โดยในรายงานการรักษาผู้ป่วยของ Thomas PG. และคณะ⁴⁰ มีการนำ Alemtuzumab มาใช้ในผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งที่ 4 ที่วินิจฉัย AMR ได้รับ Alemtuzumab 30 มิลลิกรัม 2 ครั้ง พบการหายจากภาวะปฏิเสธไตจากชิ้นเนื้อไตปลูกถ่าย อย่างไรก็ตามพบการกลับเป็นซ้ำที่ 3 เดือนและส่งผลต่อการสูญเสียไตในเวลาถัดมา สำหรับอีกรายงานหนึ่งของ Jirasiritham S. และคณะ⁴¹ นำ Alemtuzumab มาใช้ในผู้ป่วยที่ AMR ร่วมกับ TCMR ในวันที่สองหลังปลูกถ่ายไตและไม่ตอบสนองต่อการทำ TPE ร่วมกับการให้ IVIg โดยให้ Alemtuzumab ฉีดใต้ผิวหนัง 30 มิลลิกรัมพบสามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้ใน 48 ชั่วโมงและไม่มีการกลับเป็นซ้ำที่ 8 เดือน เนื่องจากยังไม่มีผลการทดลอง

เปรียบเทียบอย่างชัดเจน รวมถึงการใช้ยาในการรักษา AMR เป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ซึ่งมีผลในทางกฎหมายของหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป Alemtuzumab จึงยังไม่ได้นำมาใช้รักษาภาวะดังกล่าวในปัจจุบัน

การตัดม้าม

พลาสมาเซลล์เป็นเซลล์ที่พบมากในม้ามโดยเมื่อมีการกระตุ้นทางภูมิคุ้มกันจะมีการปล่อยแอนติบอดีออกมาปริมาณมาก การตัดม้ามเป็นวิธีหนึ่งซึ่งใช้ในการกำจัดพลาสมาเซลล์จำนวนมากอย่างรวดเร็วซึ่งมีส่วนช่วยในการขจัดแอนติบอดีในกรณีที่มีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรงจนการทำ TPE และ/หรือ IVIg ไม่สามารถกำจัดแอนติบอดีได้ทัน หรือการให้ Anti-CD20 ซึ่งไม่สามารถยับยั้งการทำงานของพลาสมาเซลล์ได้ การรักษา AMR โดยการตัดม้ามพบในรายงานผู้ป่วย 5 ราย⁴² โดยเมื่อได้รับการวินิจฉัย AMR แล้วได้มีการเริ่มทำ TPE และให้ IVIg ภายใน 24 ชั่วโมงและดำเนินการตัดม้ามภายใน 48 ชั่วโมง พบว่าการทำงานของไตปลูกถ่ายดีขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงและเห็นผลชัดเจนที่ 1 เดือน และยังพบการลดลงของแอนติบอดีต่อไตปลูกถ่ายมากกว่าร้อยละ 50 อย่างไร

ก็ตามวิธีการดังกล่าวมีข้อจำกัดคือระยะเวลาที่ต้องดำเนินการอย่างรวดเร็ว สำหรับผลข้างเคียงสำคัญของการตัดม้าม คือ ภาวะติดเชื้อรุนแรงโดยเฉพาะแบคทีเรียที่มีแคปซูล ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* และ *Staphylococcus aureus* รวมถึงอาจจะพบอุบัติการณ์ของความดันหลอดเลือดในปอดสูงได้

แนวทางการใช้ยาเพื่อเป็นการรักษาเสริมในภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดี

ในปัจจุบันได้มีข้อตกลงแนวทางการใช้ยาในการรักษาเสริมสำหรับ AMR จาก Transplantation Society Working Group ปี ค.ศ.2019²⁸ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นภาวะปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันจากแอนติบอดีในช่วงแรก (ภายใน 30 วันหลังปลูกถ่ายไต) ภาวะปฏิเสธไตเฉียบพลันจากแอนติบอดีในช่วงหลัง (ภายหลัง 30 วันหลังปลูกถ่ายไต) และภาวะปฏิเสธไตแบบเรื้อรังต่อเนื่องดังนี้ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อตกลงคำแนะนำการรักษาภาวะปฏิเสธไตจากแอนติบอดีจากหลักฐานที่มีในปัจจุบันและคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ

ระยะเวลา	แอนติบอดีต่อไตปลูกถ่าย (DSA)	ลักษณะทางพยาธิวิทยา	การรักษาพื้นฐาน	การรักษาเสริม
ภาวะปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันในช่วงแรก (Early active antibody-mediated rejection)	มีหรือไม่มีแอนติบอดีต่อไตปลูกถ่ายอยู่ก่อน	active antibody-mediated rejection	TPE (ทุกวันหรือวันเว้นวัน 6 ครั้ง) IVIg 100 มก./กก หลังทำ TPE ทุกครั้ง หรือ IVIg 2 ก./กก. หลัง TPE ครั้งสุดท้าย Corticosteroids	Complement inhibitors Rituximab 375 มก./ม ² Splenectomy
ภาวะปฏิเสธไตเฉียบพลันจากแอนติบอดีในช่วงหลัง (Late active antibody-mediated rejection)	มีแอนติบอดีต่อไตปลูกถ่ายอยู่ก่อน	active antibody-mediated rejection	TPE (ทุกวันหรือวันเว้นวัน 6 ครั้ง) IVIg 100 มก./กก หลังทำ TPE ทุกครั้ง หรือ IVIg 2 ก./กก. หลัง TPE ครั้งสุดท้าย Corticosteroids	Rituximab 375 มก./ม ²
		Chronic active antibody-mediated rejection	ปรับระดับยากดภูมิคุ้มกันในระดับที่เหมาะสม	IVIg
	แอนติบอดีต่อไตปลูกถ่ายเกิดขึ้นใหม่	active antibody-mediated rejection	ปรับระดับยากดภูมิคุ้มกันในระดับที่เหมาะสม ตรวจสอบการรับประทานยา	TPE/IVIg Rituximab
		Chronic active antibody-mediated rejection	ปรับระดับยากดภูมิคุ้มกันในระดับที่เหมาะสม	IVIg

ดัดแปลงจาก Schinstock CA, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus from the Transplantation Society Working Group. Transplantation. 2020 May;104(5):911–22.²⁸

ภาวะปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันในช่วงแรก**(Early active antibody-mediated rejection)**

จากหลักฐานในปัจจุบันแนะนำให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับการทำ TPE/IVIg เป็นการรักษหลัก ส่วนการรักษาเสริมยังคงแนะนำให้ 1) Rituximab แม้จะมีการทดลองแบบสุ่ม 3 การทดลองที่ยังไม่สามารถสรุปประโยชน์ของยาได้เนื่องจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไป¹⁹⁻²¹ 2) ยาในกลุ่ม Complement inhibitors ได้แก่ Eculizumab ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพในการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง²⁹ และ 3) การตัดม้ามที่พบว่าได้ประโยชน์ในช่วงแรกของการปลูกถ่ายไต⁴¹

ภาวะปฏิเสธไตเฉียบพลันจากแอนติบอดีในช่วงหลัง**(Late active antibody-mediated rejection)**

การรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มุ่งเน้นการปรับยากดภูมิคุ้มกันให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม ส่วนการรักษาเสริมพิจารณาตามการกำเริบของแอนติบอดีต่อไตของผู้บริจาค โดยหากผู้ป่วยมีแอนติบอดีต่อไตของผู้บริจาคอยู่ก่อน (Preexisting DSA) และมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่บ่งชี้ไปถึงภาวะปฏิเสธไตแบบเรื้อรังต่อเนื่อง แนะนำให้ Rituximab ตามการศึกษาของ Moreso F. และคณะ²¹ แต่หากเป็นการเกิดขึ้นใหม่ของแอนติบอดีต่อไตของผู้บริจาค (De novo DSA) ร่วมกับมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่บ่งชี้ไปถึงการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลัน แนะนำให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับการทำ TPE/IVIg โดยอาจจะพิจารณาให้ Rituximab ร่วมด้วย

ภาวะปฏิเสธไตแบบเรื้อรังต่อเนื่อง**(Chronic active antibody-mediated rejection)**

เป้าหมายของการรักษาภาวะปฏิเสธไตแบบเรื้อรังต่อเนื่องมุ่งเน้นที่การชะลอของการลดลงของ GFR และลดปริมาณแอนติบอดีต่อไตปลูกถ่าย โดยคำนึงถึงความสมดุลกับผลข้างเคียงจากยากดภูมิคุ้มกัน โดยไม่พบหลักฐานว่ามีประโยชน์สำหรับยาที่นำมาใช้ในการรักษาทั้งหลักและเสริมในภาวะนี้

สรุป

การตอบสนองต่อการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันส่งผลให้มีแอนติบอดีต่อไตจากผู้บริจาคอันเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดการปฏิเสธไต การรักษา AMR ยังมีความแตกต่างของผลการรักษาซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยของผู้ป่วยแต่ละราย ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีทางเลือกของการรักษาเพิ่มขึ้นแต่การรักษาส่วนใหญ่ยังคงใช้ TPE และ IVIg เป็นหลัก ส่วนการรักษาเสริมต่าง ๆ ยังมีข้อจำกัดที่จำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา AMR

เอกสารอ้างอิง

1. System USRD. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology

of kidney disease in the United States [Internet]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD %8, 2020; Available from: <https://adr.usrds.org/2020>

2. สุรสิทธิ์ พรหมมูล. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ.2562. Bangkok Medical Publisher Ltd. Part.; 2563.
3. Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW. Brenner & Rector's the kidney [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20161038580>
4. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2020 Sep;20(9):2318–31.
5. Racusen LC, Haas M. Antibody-Mediated Rejection in Renal Allografts: Lessons from Pathology. CJASN. 2006 May;1(3):415–20.
6. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Options. Pharmacotherapy. 2014 Jul;34(7):733–44.
7. Sablik KA, Clahsen-van Groningen MC, Looman CWN, Damman J, Roelen DL, van Agteren M, et al. Chronic-active antibody-mediated rejection with or without donor-specific antibodies has similar histomorphology and clinical outcome - a retrospective study. Transpl Int. 2018 Aug;31(8):900–8.
8. Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. Transpl Int. 2012 Jun;25(6):623–32.
9. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of Combination Plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 Versus High-Dose IVIg in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection. American Journal of Transplantation. 2009 May;9(5):1099–107.
10. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients—A Systematic Review. Transplantation. 2012 Oct 27;94(8):775–83.
11. Velidedeoglu E, Cavaill  -Coll MW, Bala S, Belen OA, Wang Y, Albrecht R. Summary of 2017 FDA Public Workshop: Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. Transplantation. 2018 Jun;102(6):e257–64.
12. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. American Journal of

- Transplantation. 2009 Nov;9:S1–155
13. Böhmig GA, Eskandary F, Doberer K, Halloran PF. The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplant International*. 2019 Aug;32(8):775-88.
14. Hamilton P, Harris R, Mitra S. Immunoabsorption Techniques and Its Current Role in the Intensive Care Unit. In: Karkar A, editor. *Aspects in Continuous Renal Replacement Therapy* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cited 2021 Aug 28]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/aspects-in-continuous-renal-replacement-therapy/immunoabsorption-techniques-and-its-current-role-in-the-intensive-care-unit>
15. Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, et al. Immunoabsorption in Severe C4d-Positive Acute Kidney Allograft Rejection: A Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2007 Jan;7(1):117–21.
16. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, et al. Rituximab Therapy for Acute Humoral Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2007 May 15;83(9):1277–80.
17. Mulley WR, Hudson FJ, Tait BD, Skene AM, Dowling JP, Kerr PG, et al. A Single Low-Fixed Dose of Rituximab to Salvage Renal Transplants From Refractory Antibody-Mediated Rejection. *Transplantation*. 2009 Jan 27;87(2):286–9.
18. Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, Illoh O, Kerman R, Reyes M, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clinical Transplantation*. 2009 Jan;23(1):63–73.
19. Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A Randomized, Prospective Trial of Rituximab for Acute Rejection in Pediatric Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2008 Dec;8(12):2607–17.
20. Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation*. 2016 Feb;100(2):391–9.
21. Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A, et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant*. 2018 Apr;18(4):927–35.
22. Enna SJ, Bylund DB, Elsevier Science (Firm). *XPharm: the comprehensive pharmacology reference* [Internet]. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2008 [cited 2021 Aug 29]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/referenceworks/9780080552323>
23. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, Amiot BP, Gloor JM, Gores GJ, et al. Proteasome Inhibition Causes Apoptosis of Normal Human Plasma Cells Preventing Alloantibody Production: Proteasome Inhibition of Alloantibody Production. *American Journal of Transplantation*. 2008 Oct 31;9(1):201–9.
24. Walsh RC, Brailey P, Girnita A, Alloway RR, Shields AR, Wall GE, et al. Early and Late Acute Antibody-Mediated Rejection Differ Immunologically and in Response to Proteasome Inhibition. *Transplantation*. 2011 Jun 15;91(11):1218–26.
25. Waiser J, Budde K, Schutz M, Liefeldt L, Rudolph B, Schonemann C, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012 Mar 1;27(3):1246–51.
26. Eskandary F, Regele H, Baumann L, Bond G, Kozakowski N, Wahrmann M, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *JASN*. 2018 Feb;29(2):591–605.
27. Schwartz R, Davidson T. Pharmacology, pharmacokinetics, and practical applications of bortezomib. *Oncology (Williston Park)*. 2004 Dec;18(14 Suppl 11):14–21.
28. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*. 2020 May;104(5):911–22.
29. Tan EK, Bentall A, Dean PG, Shaheen MF, Stegall MD, Schinstock CA. Use of Eculizumab for Active Antibody-mediated Rejection That Occurs Early Post-kidney Transplantation: A Consecutive Series of 15 Cases. *Transplantation*. 2019 Nov;103(11):2397–404.
30. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, Kremers WK, Stegall MD. Positive Crossmatch Kidney Transplant Recipients Treated With Eculizumab: Outcomes Beyond 1 Year: Late Outcomes After Eculizumab. *American Journal of Transplantation*. 2015 May;15(5):1293–302.
31. Huang E, Jordan SC. Imlifidase as a Potential Treatment

- for Antibody-Mediated Rejection. *Curr Transpl Rep*. 2021 Jun;8(2):157–61.
32. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):442–53.
 33. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen J-P, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *The Lancet*. 2013 Jan;381(9863):313–9.
 34. Waiser J, Duerr M, Budde K, Rudolph B, Wu K, Bachmann F, et al. Treatment of Acute Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection With Cyclophosphamide. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2545–52.
 35. Sebba A. Tocilizumab: The first interleukin-6-receptor inhibitor. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008 Aug 1;65(15):1413–8.
 36. Choi J, Aubert O, Vo A, Loupy A, Haas M, Puliya D, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant*. 2017 Sep;17(9):2381–9.
 37. Doberer K, Duerr M, Halloran PF, Eskandary F, Budde K, Regele H, et al. A Randomized Clinical Trial of Anti-IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *JASN*. 2021 Mar;32(3):708–22.
 38. Jordan S, Vescio R, Toyoda M, Ammerman N, Huang E, Peng A, et al. Daratumumab for Treatment of Antibody-Mediated Rejection in a Kidney Transplant Recipient. *Am J Transplant*. 2019;19.
 39. Hu Y, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL, et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*. 2009 Oct;128(2):260–70.
 40. Thomas PG, Ishihara K, Vaidya S, Gugliuzza KK. Campath and renal transplant rejection. *Clin Transplant*. 2004 Dec;18(6):759–61.
 41. Jirasiritham S, Khunprakant R, Techawathanawanna N, Jirasiritham Si, Mavichak V. Treatment of Simultaneous Acute Antibody-Mediated Rejection and Acute Cellular Rejection With Alemtuzumab in Kidney Transplantation: A Case Report. *Transplantation Proceedings*. 2010 Apr;42(3):987–9.
 42. Locke JE, Zachary AA, Haas M, Melancon JK, Warren DS, Simpkins CE, et al. The Utility of Splenectomy as Rescue Treatment for Severe Acute Antibody Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2007 Apr;7(4):842–6.