



Induction therapy ในการปลูกถ่ายไต

สุมงคล แตงกลับ พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์), วว. (อายุรศาสตร์โรคไต)¹

สุรสิทธิ์ พร้อมมูล พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์), วว. (อายุรศาสตร์โรคไต)²

ภัทรา คุระทอง พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์), วว. (อายุรศาสตร์โรคไต)²

สาธิต คุระทอง พ.บ., อว. (อายุรศาสตร์), อว. (อายุรศาสตร์โรคไต), อว. (เวชศาสตร์ครอบครัว)^{2*}

¹ หน่วยไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชบุรี

² หน่วยโรคไต คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: sathit@edu.vajira.ac.th

บทคัดย่อ

การให้ยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงในช่วงแรกของการปลูกถ่ายไต (induction therapy) เป็นหนึ่งแผนในการรักษาเพื่อลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธสิ่งปลูกถ่ายเฉียบพลัน (acute rejection) ในช่วงแรกซึ่งส่งผลให้อัตราการรอดของไตที่ได้รับปลูกถ่ายและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ปัจจุบันการให้ induction therapy ถือเป็นส่วนหนึ่งของแผนการรักษาในการปลูกถ่ายไตซึ่งมีการใช้เพิ่มมากขึ้น ยาที่ใช้สำหรับ induction therapy เป็นหลักในเวชปฏิบัติปัจจุบัน คือ rabbit antithymocyte globulin (rabbit ATG) และ basiliximab โดยที่ rabbit ATG มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด acute rejection ได้ดีในทุกกรณีของการปลูกถ่ายไต แต่มีข้อเสียในแง่ของการเกิดผลข้างเคียงที่สำคัญ เช่น การติดเชื้อและการเกิดมะเร็ง ส่วน basiliximab นั้นมีประสิทธิภาพด้อยกว่าแต่ให้ความปลอดภัยสูง การเลือกใช้ยาตัวใดในการให้ induction therapy นั้นยังไม่มีเกณฑ์การตัดสินใจที่ชัดเจนแต่โดยทั่วไปพิจารณาจากความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสำคัญ



Induction therapy in kidney transplantation

Sumongkol Tangglab MD, FRCPT^{1*}

Surazee Prommool MD, FRCPT^{2*}

Pathra Kurathong MD, FRCPT^{2*}

Sathit Kurathong MD, FRCPT^{2*}

¹ Renal unit, Internal Medicine Department, Ratchaburi Hospital

² Renal Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital. Navamindradhiraj University.

* Corresponding author, email address: sathit@edu.vajira.ac.th

Abstract

Induction therapy in kidney transplantation is one of the strategies in order to prevent acute allograft rejection which contributed to better graft and patient survival. In the present, induction therapy is part of the standard kidney transplant protocol with increasing uses. Induction agents used mainly in clinical practice nowadays are rabbit antithymocyte globulin (rabbit ATG) and basiliximab. Rabbit ATG had the potent efficacy for acute allograft prevention in all circumstances but hampered with serious adverse effects especially infection and malignancy. In contrast, basiliximab was inferior to rabbit ATG in efficacy but provided satisfactory safety profiles. There is no definitive consensus on selection of induction agents in induction therapy but generally focused on the basis of risk-benefit considerations for each patient.

Keywords: antibody induction therapy, induction immunosuppression, kidney transplantation, acute rejection, antithymocyte globulin, basiliximab

บทนำ (Introduction)

การให้ยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงในระยะแรกของการปลูกถ่ายอวัยวะ (induction therapy) เป็นแนวทางการรักษาหนึ่งที่ช่วยเพิ่มความสำเร็จในการปลูกถ่ายไต โดยการลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธสิ่งปลูกถ่ายเฉียบพลัน (acute rejection) ซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญในช่วงแรกส่งผลให้อัตราการรอดของไตที่ได้รับปลูกถ่าย (graft survival) และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (patient survival) ดีขึ้น^{1, 2}

การใช้ induction therapy ในการปลูกถ่ายไตมีแนวโน้มการใช้เพิ่มมากขึ้น เห็นได้จากทั้งจากข้อมูลการปลูกถ่ายไตในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2555 มีการให้ induction therapy สูงถึงร้อยละ 85-90 และจากข้อมูลการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยปี พ.ศ. 2555 มีการให้ induction therapy เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 55 ซึ่งอาจสืบเนื่องมาจากการเพิ่มขึ้นของการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมอตาย (deceased donor kidney transplantation) และการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิต (living donor kidney transplantation) ที่มีความเสี่ยงสูงมากขึ้น ทั้งสองกลุ่มนี้ล้วนเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด acute rejection โดยยาที่ใช้สำหรับ induction therapy มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ สถาบันที่ทำการปลูกถ่ายไต ปัจจัยจากผู้รับและผู้บริจาคอวัยวะแต่ละราย รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งส่งผลให้เกิดความหลากหลายของการเลือกใช้ยาและยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในการเลือกใช้ยา

การทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้จึงมีจุดมุ่งหมายในการรวบรวมข้อมูลของการใช้ยาสำหรับ induction therapy ที่ใช้ในการปลูกถ่ายไต โดยจะครอบคลุมเฉพาะข้อมูลของยาที่ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษา (first-line agents) และยังมีใช้ในเวชปฏิบัติปัจจุบันเท่านั้น รวมถึงเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างการใช้ยาแต่ละชนิดในด้านต่าง ๆ โดยเน้นข้อมูลจากการศึกษาที่เป็น randomized controlled study เพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกใช้ยาสำหรับ induction therapy ในเวชปฏิบัติ

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด acute rejection (risk of acute rejection)

การเลือกใช้ยาสำหรับ induction therapy โดย

ทั่วไปพิจารณาจากความเสี่ยงในการเกิด acute rejection โดยมีทั้งปัจจัยจากผู้รับอวัยวะ ณ เวลาที่จะทำการปลูกถ่ายไต (recipient factors) , ปัจจัยจากผู้บริจาคอวัยวะ (donor factors) และปัจจัยจากการปลูกถ่ายอวัยวะ (transplant related factors) จุดมุ่งหมายเพื่อลดการเกิด acute rejection และการเกิดผลข้างเคียงของยาและภาวะแทรกซ้อนจากการกดภูมิคุ้มกันที่มากเกินไป ซึ่งส่งผลให้เกิดการติดเชื้อ (infection) หรือการเกิดมะเร็ง (malignancy)

ปัจจุบันยังไม่มีคำจำกัดความของความเสี่ยงที่สูงในการเกิด acute rejection ที่ชัดเจนและมีความแตกต่างกันในระหว่างการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 1 แต่จากคำแนะนำของการดูแลผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตล่าสุดจาก Kidney Disease Improving Global Outcomes พ.ศ. 2552³ (KDIGO: clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients 2009) ถือว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด acute rejection สูง ถ้ามีปัจจัยดังต่อไปนี้

1. มีความไม่เข้ากันของแอนติเจนบนเม็ดเลือดขาวของมนุษย์ (human leukocyte antigen; HLA) จำนวนมาก
2. ผู้รับอวัยวะอายุน้อย
3. ผู้บริจาคอวัยวะอายุมาก
4. ผู้รับอวัยวะชาวผิวดำ (African-American ethnicity)
5. ตรวจพบ panel reactive antibody (PRA > 0%)
6. ตรวจพบ donor-specific antibody (positive DSA)
7. หมู่เลือดของผู้รับและผู้ให้อวัยวะไม่ตรงกัน (blood group incompatibility)
8. ผู้ป่วยที่มีการเริ่มการทำงานของไตที่ได้รับการปลูกถ่ายช้า (delayed onset of graft function; DGF)
9. สภาวะขาดเลือดที่อุณหภูมิต่ำ (cold ischemic time; CIT) มากกว่า 24 ชั่วโมง

ยาที่ใช้ใน Induction therapy (Induction agents)

ยาที่ใช้สำหรับ induction therapy ในบทความนี้จะ

หมายถึงเฉพาะยาในกลุ่มแอนติบอดี (antibody agents) โดยสามารถแบ่งยาออกตามเภสัชจลนศาสตร์ของการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) หลังการได้รับยาเป็น 2 ชนิดคือ⁴

1) ยาที่ทำให้มีการลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte depleting agents) ได้แก่ muromonab-CD3 (OKT3; Orthoclone®), equine antithymocyte globulin (Atgam®), rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin®/ ATG-Fresenius®), alemtuzumab (Campath-1H®) และ rituximab (Rituxan®/Mabthera®)

2) ยาที่ไม่ทำให้เกิดการลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์หลังการได้รับยา (lymphocyte non-depleting agents) ได้แก่ basiliximab (Simulect®) และ daclizumab (Zenapax®)

ในปัจจุบันยาในกลุ่มแอนติบอดีหลายตัว เช่น muromonab-CD3 และ daclizumab ไม่มีการใช้ในเวชปฏิบัติอีกต่อไป เนื่องจากทางบริษัทผู้ผลิตได้หยุดทำการผลิตไป ส่วน equine ATG ได้รับการใช้น้อยลงเนื่องจากมีการศึกษาเปรียบเทียบกับ rabbit ATG ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกันพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าและมีผลข้างเคียงมากกว่า⁵ รวมถึง alemtuzumab ที่ได้หยุดการจำหน่ายทางการค้าสำหรับการใช้ในการปลูกถ่ายไตไปแล้วตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 ดังนั้นยาที่สามารถใช้สำหรับ induction therapy ในการปลูกถ่ายไตปัจจุบันจึงมีเพียง rabbit antithymocyte globulin และ basiliximab เท่านั้น ส่วน rituximab นั้นยังไม่ได้รับข้อบ่งชี้ในการใช้เป็นยาตัวแรกสำหรับ induction therapy แต่ใช้ร่วมเพิ่มเติม (additional therapy) ในบางกรณีเท่านั้น เช่น หมู่เลือดของผู้รับและผู้ให้อยู่ไม่ตรงกัน (ABO-incompatible kidney transplantation) จึงไม่ขอกล่าวถึงในบทความนี้

1 Rabbit antithymocyte globulin (rabbit ATG; Thymoglobulin®)

Rabbit ATG เป็นอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ที่ได้จากการฉีดเนื้อเยื่อต่อมไทมัสของมนุษย์เข้าไปในกระต่าย ทำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีที่มีลักษณะเป็น polyclonal

ต่อเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดที (T-lymphocyte) ของมนุษย์ โดยกลไกการออกฤทธิ์หลักของยาคือการทำให้เกิดการลดลงของ T-lymphocyte ผ่านทาง complement-dependent cell lysis ในกระแสเลือดและเกิด apoptotic cell death ในเนื้อเยื่อน้ำเหลือง นอกจากนั้นยังมีกลไกการออกฤทธิ์อื่นโดยผ่านทาง การจับกับแอนติเจนบนผิวของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่าง ๆ ส่งผลทำให้มีการยับยั้ง intercellular adhesion molecules, cytokines และ chemokines หลายชนิด ทำให้ลดการเกิด ischemic reperfusion injury ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด acute cellular rejection นอกจากนี้ยังมีผลทางอ้อมต่อการยับยั้งการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดบี (B-lymphocyte) อีกด้วย⁶

ขนาดยาและระยะเวลาของการให้ยาที่ใช้ใน induction therapy มีความหลากหลาย โดยขนาดที่ใช้รักษาทั่วไปอยู่ที่ 1-1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยให้วันละครั้ง เป็นเวลา 3-5 วันหลังการผ่าตัด คิดเป็นขนาดสะสม (cumulative dose) อยู่ที่ 4.5-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แต่จากการศึกษาในภายหลังพบว่าขนาดสะสมที่ได้ประสิทธิภาพในการรักษาและมีความปลอดภัยเหมาะสมอยู่ที่ประมาณ 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือสามารถให้ยาตามจำนวนระดับเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ที่พบ CD3 (CD3+ lymphocyte count) โดยให้ยาซ้ำหลังจากการให้ครั้งแรก (intermittent administration) เมื่อมีระดับ CD3+ lymphocyte count มากกว่า 20 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรในการตรวจผลเลือดแต่ละวัน พบว่าได้ประสิทธิภาพดีเช่นเดียวกับการบริหารยาทุกวัน ทำให้สามารถลดขนาดสะสมของยาและค่าใช้จ่ายลงได้มากกว่า⁷

ควรเริ่มบริหารยาครั้งแรกตั้งแต่ขณะเข้าทำการผ่าตัด ก่อนการต่อเส้นเลือดไตและระบบทางเดินปัสสาวะ (intraoperative) เนื่องจากให้ผลการรักษาดีกว่าการให้หลังผ่าตัด⁸ โดยมีอัตราการเกิด delayed graft function (DGF) น้อยกว่า (ร้อยละ 14.8 เทียบกับ 35.5; $p < 0.05$) , ระดับครีเอตินินในซีรัม (serum creatinine) ต่ำกว่าที่หลังผ่าตัด 14 วัน (1.81 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับ 2.81 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร; $p=0.04$) และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลสั้นกว่า คือ 7.5 วัน เทียบกับ 11 วัน ($p=0.02$) การบริหารยา

ทำได้โดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำที่มีการไหลเวียนของเลือดสูง เช่น สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheter) หรือ arteriovenous fistula ตามคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิต แต่หากไม่มีอาจใช้การบริหารผ่านทางหลอดเลือดดำส่วนปลายได้เนื่องจากมีการศึกษาที่รองรับว่าสามารถบริหารยาได้อย่างปลอดภัย โดยก่อนการบริหารยาควรได้รับยาในกลุ่มสารต้านฮิสตามีน (antihistamine), คอร์ติโคสเตอรอยด์ (corticosteroid) และพาราเซตามอล (paracetamol) ก่อนการบริหารยาเพื่อลดการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงในการบริหารยา (infusion-related reactions) เช่น ไข้ หนาวสั่น ผื่นผื่นหนัง หลอดเลือดดำอักเสบอุดตัน สำหรับระยะเวลาที่ใช้ในการบริหารยาควรใช้เวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมงในการบริหารครั้งแรกและอย่างน้อย 4 ชั่วโมงสำหรับการบริหารครั้งต่อไป ผลข้างเคียงจากยาที่ไม่รุนแรงแต่เกิดได้บ่อย ได้แก่ cytokine release syndrome, เม็ดเลือดขาวต่ำ, เกล็ดเลือดต่ำ ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิด serum sickness และปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis) นั้นพบได้แต่ไม่บ่อย หลังการบริหารยาหากพบว่าเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) อยู่ระหว่าง 2,000–3,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรหรือเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) อยู่ระหว่าง 50,000–75,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ให้ลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งหรือหยุดยาหากระดับเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำกว่าค่าที่กำหนด

2 Basiliximab (Simulect®)

Basiliximab เป็น recombinant chimeric murine /human IgG1 monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์จับกับ α -chain of the interleukin-2 receptor (Anti-IL-2R, Anti-CD25) บนผิวของเม็ดเลือดขาว T-lymphocyte โดย basiliximab จะแย่งในการจับกับ interleukin-2 receptor ซึ่งจะทำให้ลดการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดขาว T-lymphocyte ซึ่งส่งผลให้ลดการเกิด acute rejection โดยขนาดที่ใช้รักษาคือ 20 มิลลิกรัม บริหารเข้าทางหลอดเลือดดำส่วนปลายก่อนการผ่าตัด 2 ชั่วโมงและหลังผ่าตัดวันที่ 4 มีผลข้างเคียงจากการบริหารยาน้อยและไม่ทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำและเกล็ดเลือดต่ำดังเช่น rabbit ATG¹⁰

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียง (Comparison of efficacy and safety)

1. การได้รับ induction therapy เปรียบเทียบกับการไม่ได้รับ induction therapy

มีข้อมูลการศึกษาจากการศึกษาย้อนหลังขนาดใหญ่ล่าสุด พบว่าการให้ induction therapy ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งจากผู้บริจาคสมองตายและจากผู้บริจาคมีชีวิตไม่ว่าด้วยยาใดก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ให้ยา พบว่าได้ผลการรักษาที่ดีกว่าทั้งในแง่ของ graft survival และ patient survival¹ โดย graft survival เมื่อได้รับ induction เทียบกับไม่ได้รับ ที่ 3 เดือน 1 ปี และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 97, 93 และ 74 เทียบกับร้อยละ 91, 87 และ 69 ตามลำดับ ($p < 0.0001$) และ patient survival ที่ 3 เดือน 1 ปี และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 99, 97 และ 86 เทียบกับ 95, 93 และ 83 ในกลุ่มที่ได้รับ induction และไม่ได้รับตามลำดับ ($p < 0.0001$) โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ induction therapy ด้วย rabbit ATG ให้ผลของ graft survival ที่ 5 ปี ดีกว่า basiliximab คือ ร้อยละ 88.5 เทียบกับ 83.8 ($p < 0.05$)

แต่เมื่อพิจารณาข้อมูลของการศึกษาชนิด randomized controlled study ของยาแต่ละชนิดโดยพิจารณาเฉพาะข้อมูลการศึกษาที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกันสามชนิดในระยะต่อเนื่อง (triple immunosuppressive maintenance regimen) ดังที่ใช้ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน พบว่าแม้ induction therapy ด้วย rabbit ATG¹¹ หรือ basiliximab¹² สามารถลดอัตราการเกิด acute rejection ได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ได้รับยา แต่ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของอัตราการรอดของไตที่ได้รับปลูกถ่ายและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งอาจสืบเนื่องมาจากความรุนแรงของ acute rejection ส่วนใหญ่ไม่มาก (Banff grade I หรือ II) และอัตราการเกิด rejection ที่รุนแรงที่จำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม rabbit ATG ในการรักษาไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่าการได้รับ induction therapy ด้วย rabbit ATG มีอัตราการเกิดผลข้างเคียงมากกว่าเช่น ไข้ เม็ดเลือดขาวต่ำและเกล็ดเลือดต่ำ รวมถึงเกิดการติดเชื้อทั้งหมดมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาโดยเฉพาะการติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) แต่ยังไม่พบความแตกต่างในแง่

ของการเกิดมะเร็งและ posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) ในขณะที่การได้รับ basiliximab ไม่พบมีผลข้างเคียงใด ๆ แตกต่างจากการไม่ได้รับยา

2. การได้รับ induction therapy ด้วย basiliximab เปรียบเทียบกับ rabbit antithymocyte globulin

จากข้อมูลการศึกษาชนิด meta-analysis ของ Liu และคณะ¹³ ที่นำข้อมูลจากการศึกษา randomized controlled study ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างการได้รับ induction therapy ด้วย basiliximab และ ATG โดยมีระยะเวลาในการศึกษานานประมาณ 1 ปีพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งในแง่ของการเกิด acute rejection ที่ได้รับการยืนยันด้วยการเจาะชิ้นเนื้อไต (biopsy-proven acute rejection RR 1.15, 95%CI 0.88–1.52; p=0.31) , การเกิด DGF (RR 1.02, 95%CI 0.69–1.51; p=0.93) , การสูญเสียของไตที่ได้รับปลูกถ่าย (graft loss RR 1.15, 95%CI 0.73–1.80; p=0.55) , และการเสียชีวิตของผู้ป่วย (patient death RR1.22, 95%CI 0.65–2.30; p=0.54) แต่พบว่า basiliximab มีการติดเชื้อน้อยกว่า (RR 0.87, 95%CI 0.78–0.97; p=0.02) และการเกิดมะเร็งและ PTLD ต่ำกว่า ATG (RR 0.29, 95%CI 0.09–0.97; p=0.04) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีความแตกต่างของยาที่ใช้รักษาในกลุ่มของ ATG ที่บางการศึกษาใช้ equine ATG ซึ่งมีประสิทธิภาพด้อยกว่า และผลข้างเคียงมากกว่า rabbit ATG รวมถึงความเสี่ยงในการเกิด acute rejection ของประชากรที่ศึกษาซึ่งอาจทำให้เป็นข้อจำกัดในการเปรียบเทียบ

ดังนั้นหากพิจารณาเฉพาะการศึกษาที่ใช้ basiliximab เปรียบเทียบกับ rabbit ATG ชนิดเดียวกับที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (thymoglobulin®) โดยแบ่งตามความเสี่ยงในการเกิด acute rejection ของประชากรที่ศึกษา จะพบว่ามีสองการศึกษา^{14, 15} ซึ่งทำในผู้ป่วยซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิด acute rejection ต่ำ ผลการศึกษาพบว่า การเกิด acute rejection, DGF, graft survival และ patient survival ไม่แตกต่างกันที่ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไตที่ 1 ปี ระหว่างการได้รับ basiliximab และ rabbit ATG แต่พบผลข้างเคียงจากการบริหารยา การติดเชื้อทั้งหมดรวมถึงการติดเชื้อ CMV มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ rabbit ATG สำหรับการเกิดมะเร็ง

และ PTLD นั้นไม่พบการเกิดเลยในทั้งสองกลุ่ม ส่วนอีกหนึ่งการศึกษาขนาดใหญ่ที่ทำในผู้ป่วยซึ่งมีความเสี่ยงสูงในการเกิด acute rejection¹⁶ (ตารางที่ 1) พบว่าการได้รับ basiliximab เกิด acute rejection มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ rabbit ATG คือร้อยละ 25.5 เทียบกับ 15.6 (p=0.02) รวมถึงการเกิด acute rejection รุนแรงที่จำเป็นต้องใช้ยา rabbit ATG ในการรักษา ร้อยละ 8.0 เทียบกับ 1.4 (p=0.005) โดยที่ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของการเกิด DGF (ร้อยละ 44.5 เทียบกับ 40; p=0.54) , graft loss (ร้อยละ 10.2 เทียบกับ 9.2; p=0.68) และ patient death (ร้อยละ 4.4 เทียบกับ 4.3; p=0.90) แต่ในขณะเดียวกันพบว่ากลุ่มที่ได้รับ rabbit ATG นั้นเกิดผลข้างเคียงมากกว่า คือ เม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 33.3 เทียบกับ 14.6; p < 0.001) และการติดเชื้อแบคทีเรีย (ร้อยละ 85.8 เทียบกับ 75.2; p=0.03) โดยเฉพาะการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 39.0 เทียบกับ 27.0; p=0.04) และการติดเชื้อไวรัสที่ไม่ใช่ CMV (ร้อยละ 21.3 เทียบกับ 11.7; p=0.04) มีเพียงการติดเชื้อ CMV เท่านั้นที่พบมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ basiliximab คือร้อยละ 17.5 เทียบกับ 7.8 (p=0.02) ซึ่งแตกต่างจากสองการศึกษาข้างต้น โดยอาจเป็นผลจากการเกิด acute rejection รุนแรงที่จำเป็นต้องใช้ยา rabbit ATG เพื่อรักษา ในกลุ่มที่ได้รับ basiliximab มากกว่าและมีการให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV (ganciclovir) ซึ่งแตกต่างจากสองการศึกษาแรกที่ไม่มีการให้ยาป้องกันการติดเชื้อ CMV สำหรับการเกิดมะเร็งและ PTLD นั้นพบมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ rabbit ATG คือ 3 รายเทียบกับ 0 ราย แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.13) เมื่อติดตามผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาต่อไปอีก 5 ปีโดยคณะผู้วิจัยกลุ่มเดิม¹⁷ พบว่าการเกิดมะเร็งยังคงไม่แตกต่างกันชัดเจน โดยพบการเกิดมะเร็ง 2 รายและ PTLD 1 รายในกลุ่มที่ได้รับ rabbit ATG เทียบกับการเกิดมะเร็ง 2 รายและไม่พบการเกิด PTLD ในกลุ่มที่ได้รับ basiliximab (p=1.0 และ 0.49 ตามลำดับ)

3. การใช้ induction therapy ร่วมกับการหยุดคอร์ติโคสเตอโรยด์ (early steroid withdrawal)

จากข้อมูลการศึกษาชนิด randomized controlled trial เปรียบเทียบการใช้ rabbit ATG ใน early steroid

ตารางที่ 1:

นิยามของความเสี่ยงสูงต่อการเกิด acute rejection (high risk for acute rejection)

Study	Characteristics of high risk
KDIGO 2009 ³	Donor factors: older age ^a Recipient factors: younger age ^b , African-American ethnicity, increased HLA mismatches PRA >0% , presence of DSA, blood group incompatibility Transplant related factors: CIT > 24 hr, DGF
Lebranchu et al. 2013 ²²	Donor factors: older age ^a , donor-recipient age matching ^c Recipient factors: younger age ^b , black race, HLA mismatch, PRA >0% presence of anti-HLA antibodies, presence of DSA, DSA titers Transplant related factors: CIT > 24 hr, DGF
Brennan et al. 2006 ¹⁶	CIT <16 h or < 30 h with machine perfusion; with one donor risk factor required - Donor factors: DBD with older > 50 yr or have serum creatinine >2.5mg/dL or DHD CIT 16–24 h; one donor or recipient risk factor required - Donor factors: donor age >50 yr, DHD, donor with ATN, donor on high-dose inotropes - Recipient factors: black race, repeated transplantation, HLA mismatches ≥ 1, PRA >20% CIT >24 h or >30 h with machine perfusion; No additional risk factors required

ATN = acute tubular necrosis; CIT = cold ischemic time; DBD = donation after brain death; DCD = donation after cardiac death; DGF = delayed onset of graft function; DSA = donor-specific antigen; PRA = panel reactive antibody

^a Various cut-off points, typically >60-65 years

^b Various cut-off points, typically <45-50 years

^c Older donor/younger recipient consider higher risk

withdrawal regimens ของ Woodle และคณะ¹⁸ ซึ่งทำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด acute rejection ต่ำ พบว่าการให้ rabbit ATG มีการเกิด acute rejection ไม่แตกต่างกับการให้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ตามปกติโดยที่ไม่ได้ให้ induction therapy (ร้อยละ 13.9 เทียบกับ 19.4) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ rabbit ATG และ basiliximab ใน early steroid withdrawal regimens ซึ่ง

มีเฉพาะข้อมูลจากการศึกษาอื่นหลัง¹⁹ พบว่าการให้ rabbit ATG เกิด acute rejection น้อยกว่า basiliximab ที่ 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต (ร้อยละ 7 เทียบกับ 26; p=0.02) แต่ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ graft loss และ patient death (ร้อยละ 0 เทียบกับ 3; p=0.31 และร้อยละ 2 เทียบกับ 26; p=0.02)

4. การใช้ induction therapy ร่วมกับลดขนาดยา calcineurin inhibitor (CNI)

ข้อมูลจากการศึกษา meta-analysis ของ Sharif และคณะ²⁰ ร่วมกับการลดขนาดยา CNI (CNI-sparing regimens) พบว่าชนิดของการให้ induction therapy ไม่ส่งผลให้เกิดความแตกต่างในแง่ของการเกิด acute rejection (OR 0.83, 95%CI 0.36-1.87; p=0.63) รวมถึง graft loss (OR 0.82, 95%CI 0.46-1.43; p=0.45)

5. การศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ (Comparison of pharmacoeconomics)

จากข้อมูลการศึกษาด้านการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) ของการให้ induction therapy ในการปลูกถ่ายไตของ Morton และคณะ²¹ พบว่าการให้การให้ induction therapy ด้วยยา basiliximab หรือ rabbit ATG มีต้นทุนถูกกว่าและได้ประสิทธิผลในการรักษามากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ให้ยาใด ๆ โดยไม่ขึ้นกับความเสี่ยงของผู้ป่วยในการเกิด acute rejection ซึ่งเป็นผลจากโอกาสในการสูญเสียไตน้อยกว่าและการมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า และเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ basiliximab กับ rabbit ATG แล้วพบว่า การให้ basiliximab มีต้นทุนที่ถูกกว่าและได้ประสิทธิผลในการรักษาที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ rabbit ATG อันสืบเนื่องมาจากราคายาต่อการใช้ในผู้ป่วยแต่ละรายน้อยกว่า โอกาสในการติดเชื้อน้อยกว่าและการเกิดมะเร็งน้อยกว่า

6. บทสรุป (Conclusion)

การให้ induction therapy ในการปลูกถ่ายไตนั้น ช่วยนำไปสู่ผลการรักษาที่ดีขึ้นในแง่ของประสิทธิภาพของการรักษา โดยเฉพาะการลดการเกิด acute rejection ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตและอัตราการรอดของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย แต่ในขณะเดียวกันก็ก่อให้เกิดผลเสียอันเป็นผลจากการกดภูมิคุ้มกันที่มากเกินไปและมีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง

หากพิจารณาแล้วพบว่าประโยชน์ที่ได้จากการให้ induction therapy นั้นมากกว่าความเสี่ยงที่ได้รับและตัดสินใจให้ induction therapy แล้วนั้น การเลือกยาที่จะ

ใช้สำหรับ induction therapy อาศัยการชั่งน้ำหนักระหว่าง ความเสี่ยงของการ acute rejection และผลข้างเคียงจากยาเป็นสำคัญ ในกรณีที่ความเสี่ยงของการเกิด acute rejection ต่ำ ควรพิจารณาการใช้ยาในกลุ่ม non-lymphocyte depleting agents คือ basiliximab เป็นลำดับแรก เนื่องจากให้ประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่า rabbit ATG และเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า รวมถึงมีความคุ้มค่าทางต้นทุน-ประสิทธิผลมากกว่า แต่ถ้าหากพบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการ acute rejection สูงหรือเมื่อพิจารณาใช้ immunosuppressive-minimization regimens ควรพิจารณาการใช้ยาในกลุ่ม lymphocyte-depleting agents คือ rabbit ATG เป็นลำดับแรกเนื่องจากมีข้อมูลการศึกษารองรับเป็นอย่างดี แต่อย่างไรก็ตามการตัดสินใจในการเลือก ใช้ยาใน induction therapy อาจพิจารณาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. Transplantation 2010; 90(12): 1511-5. Epub 2010/11/09.
2. Gjertson DW. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival. Clin Transpl 2000; 467-80. Epub 2001/08/22.
3. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3: S1-155. Epub 2009/10/23.
4. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004; 351 (26): 2715-29. Epub 2004/12/24.
5. Hardinger KL, Rhee S, Buchanan P, Koch M, Miller B, Enkvetchakul D, et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results.

- Transplantation 2008; 86(7): 947-52. Epub 2008/10/15.
6. Mourad G, Morelon E, Noel C, Glotz D, Lebranchu Y. The role of Thymoglobulin induction in kidney transplantation: an update. Clin Transplant 2012; 26(5): E450-64. Epub 2012/10/16.
 7. Peddi VR, Bryant M, Roy-Chaudhury P, Woodle ES, First MR. Safety, efficacy, and cost analysis of thymoglobulin induction therapy with intermittent dosing based on CD3+ lymphocyte counts in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. Transplantation 2002; 73(9): 1514-8. Epub 2002/05/23.
 8. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolckoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. Transplantation 2003; 76(5): 798-802. Epub 2003/09/23.
 9. Erickson AL, Roberts K, Malek SK, Chandraker AK, Tullius SG, Gabardi S. Analysis of infusion-site reactions in renal transplant recipients receiving peripherally administered rabbit antithymocyte globulin as compared with basiliximab. Transpl Int 2010; 23(6): 636-40. Epub 2010/01/16.
 10. McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. BioDrugs 2010; 24(1): 55-76. Epub 2010/01/09.
 11. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, Besse T, Berthoux F, Alamartine E, et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. Transplantation 2001; 72(6): 1050-5. Epub 2001/10/02.
 12. Lawen JG, Davies EA, Mourad G, Oppenheimer F, Molina MG, Rostaing L, et al. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. Transplantation 2003; 75(1): 37-43. Epub 2003/01/25.
 13. Liu Y, Zhou P, Han M, Xue CB, Hu XP, Li C. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. Transplant Proc 2010; 42(5): 1667-70. Epub 2010/07/14.
 14. Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. Am J Transplant 2002; 2(1): 48-56. Epub 2002/07/04.
 15. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. Transplantation 2004; 78(4): 584-90. Epub 2004/09/28.
 16. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. N Engl J Med 2006; 355(19): 1967-77. Epub 2006/11/10.
 17. Brennan DC, Schnitzler MA. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. N Engl J Med 2008; 359(16): 1736-8. Epub 2008/10/17.
 18. Woodle ES, Peddi VR, Tomlanovich S,

- Mulgaonkar S, Kuo PC. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation. Clin Transplant 2010; 24(1): 73-83. Epub 2009/11/26.
19. Liborio AB, Mendoza TR, Esmeraldo RM, Oliveira ML, Paes FJ, Silva Junior GB, et al. Induction antibody therapy in renal transplantation using early steroid withdrawal: long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-thymocyte globulin. Int Immunopharmacol 2011; 11(11): 1832-6. Epub 2011/08/13.
20. Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2011; 22(11): 2107-18. Epub 2011/09/29.
21. Morton RL, Howard K, Webster AC, Wong G, Craig JC. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 2009; 24(7): 2258-69. Epub 2009/04/21.
22. Lebranchu Y, Baan C, Biancone L, Legendre C, Morales JM, Naesens M, et al. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation. Transpl Int 2014; 27(2): 129-38. Epub 2013/10/15.