



## THAI TRANSPLANT CARE 2025 (TTC 4)

# แนวเวชปฏิบัติการใช้ยา กดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายอวัยวะ และแนวเวชปฏิบัติการป้องกัน และรักษาโรคติดเชื้อ

Practice Guidelines on Immunosuppressive Therapy  
and Infectious Disease Management  
in Solid Organ Transplantation



**THAI TRANSPLANT CARE 2025 (TTC 4)**  
**แนวเวชปฏิบัติการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายอวัยวะ**  
**และแนวเวชปฏิบัติการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อ**  
**Practice Guidelines on Immunosuppressive Therapy**  
**and Infectious Disease Management**  
**in Solid Organ Transplantation**

สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย (Thai Transplantation Society)  
สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (The Nephrology Society of Thailand)  
ชมรมโรคไตเด็กแห่งประเทศไทย (Thai Pediatric Nephrology Association)  
สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (Thai Association for the Study of the Liver)  
สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย (Infectious Disease Association of Thailand)

มิถุนายน 2568



# THAI TRANSPLANT CARE 2025 (TTC 4)

## แนวเวชปฏิบัติการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายอวัยวะ และแนวเวชปฏิบัติการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อ

### Practice Guidelines on Immunosuppressive Therapy and Infectious Disease Management in Solid Organ Transplantation

#### พิมพ์ครั้งที่ 1

ตุลาคม พ.ศ. 2568

จำนวน 200 เล่ม

#### บรรณาธิการ

นายแพทย์ขจรศักดิ์ นพคุณ

นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย

นายแพทย์ณัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

#### จัดพิมพ์โดย

สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ

เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทรศัพท์ 02-7166181-4

โทรศัพท์มือถือ 089-4972860 อีเมล [transplantthai1@gmail.com](mailto:transplantthai1@gmail.com)

<https://www.transplantthai.org>

#### สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-616-92820-9-9

#### พิมพ์ที่

บริษัท ปริ้นท์แอนด์มอร์ จำกัด

112/36 หมู่ที่ 6 ตำบลพันท้ายนรสิงห์ อำเภอเมืองสมุทรสาคร จังหวัดสมุทรสาคร 74000

โทร. 06 4592 6359

## รายนามคณะกรรมการบริหาร สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2566-2568

ลำดับ	ชื่อ - นามสกุล	ตำแหน่ง
1	พลเอก นพ.ถนอม สุภาพร	ที่ปรึกษา
2	นพ.สุรสีห์ พรหมมูล	ที่ปรึกษา
3	พญ.กรทิพย์ ผลโคก	ที่ปรึกษา
4	รศ.นพ.ชลธิป พงศ์สกุล	นายกสมาคม
5	นพ.พัชร อ่องจรีต	อุปนายกฝ่ายมาตรฐาน และส่งเสริมการปลูกถ่ายหัวใจและปอด
6	ศ.นพ.ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์	อุปนายก
7	รศ.นพ.อรรถพงษ์ วงศ์วิวัฒน์	เลขาธิการ
8	พลตรี ศ.นพ.ประเจษฎ์ เรืองกาญจนเศรษฐ์	เหรัญญิก
9	ศ.ดร.นพ.อดิศักดิ์ ทัศนรงค์	กรรมการกลาง
10	พ.อ.นพ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์	นายทะเบียนและสารสนเทศ
11	ศ.ดร.พญ.อดิพร อิงค์สาธิต	วิเทศสัมพันธ์
12	รศ.ดร.นพ.ขจรศักดิ์ นพคุณ	วิชาการ
13	รศ.นพ.ณัฐวุฒิ โทวนำชัย	วิจัย
14	ผศ.นพ.สมชัย ลิ้มศรีจำเริญ	ฝ่ายมาตรฐานและส่งเสริมการปลูกถ่ายตับ และตับอ่อน
15	รศ.นพ.สุภานิติ นิเวตวงศ์	ฝ่ายประสานงานศูนย์รับบริจาคอวัยวะ สภากาชาดไทย
16	ศ.พญ.สุพร ตรีพงษ์ภรณ์	ฝ่ายประสานงานการปลูกถ่ายอวัยวะ ด้านอายุรศาสตร์ และกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหาร
17	ผศ.นพ.ศิริส จิตประไพ	ฝ่ายประสานงานศัลยศาสตร์ทางเดินปัสสาวะ
18	ดร.นพ.กรกช เกษประเสริฐ	ฝ่ายพัฒนาส่งเสริมการจัดหาอวัยวะ
19	รศ.นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ	ปฏิคมและประชาสัมพันธ์

## รายนามคณะกรรมการบริหาร สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2568-2570

ลำดับ	ชื่อ - นามสกุล	ตำแหน่ง
1	พลเอก นพ.ถนอม สุภาพร	ที่ปรึกษา
2	รศ.นพ.ชลธิป พงศ์สกุล	ที่ปรึกษา
3	ศ.ดร.นพ.ยงยุทธ ศิริวัฒน์อักษร	ที่ปรึกษา
4	ศ.ดร.พญ.อดิพร อิงค์สาธิต	ที่ปรึกษา
5	ศ.นพ.ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์	นายกสมาคม
6	นพ.พัชร อ่องจรีต	อุปนายก
7	รศ.นพ.อรรถพงษ์ วงศ์วิวัฒน์	เลขาธิการ
8	พลตรี ศ.นพ.ประเจษฎ์ เรืองกาญจนเศรษฐ์	เหรียญกิตติมศักดิ์
9	ศ.ดร.นพ.อดิศักดิ์ ทัศนรงค์	ฝ่ายเทคโนโลยีและนวัตกรรม
10	รศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ	ประชาสัมพันธ์และรณรงค์การปลูกถ่ายอวัยวะ
11	พ.อ.นพ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์	วิเทศสัมพันธ์และประสานงานระดับนานาชาติ
12	รศ.ดร.นพ.ขจรศักดิ์ นพคุณ	วิจัย
13	รศ.นพ.ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย	วิชาการและฝ่ายมาตรฐานพัฒนาแนว ทางเวชปฏิบัติการปลูกถ่ายไต
14	รศ.นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ์	นายทะเบียนและสารสนเทศ
15	ผศ.นพ.ศิรส จิตประไพ	ฝ่ายประสานงานศัลยศาสตร์ทางเดินปัสสาวะ
16	พญ.กรทิพย์ ผลโภาค	ฝ่ายประสานงานกระทรวงสาธารณสุข
17	รศ.นพ.สุภานิติ นิวัตวงศ์	ฝ่ายประสานงานศูนย์รับบริจาคอวัยวะ สภากาชาดไทย
18	ศ.พญ.สุพร ตรีพงษ์กรณา	ฝ่ายประสานงานการปลูกถ่ายตับ ด้านอายุรศาสตร์ และกุมารเวชศาสตร์
19	ผศ.นพ.สมชัย ลิ้มศรีจำเริญ	ฝ่ายมาตรฐานและส่งเสริมการปลูกถ่ายตับ และตับอ่อน
20	ดร.นพ.กรกช เกษประเสริฐ	ฝ่ายพัฒนาการบริจาคอวัยวะ

## รายนามคณะกรรมการกลาง พัฒนาแนวเวชปฏิบัติการรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อ และการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ

ลำดับ	ชื่อ - นามสกุล	ตำแหน่ง	หน่วยงาน
1	รศ.ดร.นพ.ขจรศักดิ์ นพคุณ	ประธานคณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
2	รศ.นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ	เลขานุการคณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
3	รศ.นพ.นัฐวุฒิ ไทวนำชัย	ประธานคณะกรรมการ แนวเวชปฏิบัติการใช้ ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับ ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตผู้ใหญ่	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4	พ.อ.นพ.คงกระพัน ศรีสุวรรณ	ประธานคณะกรรมการ แนวเวชปฏิบัติการใช้ ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับ ผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายไต	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
5	ศ.พญ.สุพร ตีรพงษ์กรุณา	ประธานคณะกรรมการ แนวเวชปฏิบัติการใช้ ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับ ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ และตับอ่อน	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
6	รศ.พญ.สิริอร วัชรานานันท์	ประธานคณะกรรมการ แนวเวชปฏิบัติการ รักษาและป้องกัน โรคติดเชื้อในผู้ป่วย ปลูกถ่ายอวัยวะ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

## รายนามคณะกรรมการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตผู้ใหญ่

ลำดับ	ชื่อ - นามสกุล	ตำแหน่ง	หน่วยงาน
1	รศ.นพ.ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย	ประธานคณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2	รศ.ดร.นพ.ขจรศักดิ์ นพคุณ	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
3	พญ.กรทิพย์ ผลโภาค	คณะกรรมการ	โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์
4	ผศ.นพ.ธนรร งามวิษุกร	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชิราช
5	ผศ.ดร.นพ.สุวศิน อุดมกาญจนนันท์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6	ร.ท.หญิง.พญ.พิชมณัฐ อีนกอง	คณะกรรมการ	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
7	นพ.นภันต์ สุธารัตนพงศ์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
8	ผศ.พญ.สุวิภรณ์ วงศ์ประไพโรจน์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
9	รศ.นพ.โอภาส ไตรตานนท์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
10	น.อ.หญิง พญ.ปิยวดี หอมไกรลาส	คณะกรรมการ	กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
11	รศ.นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ	คณะกรรมการ และเลขานุการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะกรรมการขอขอบคุณ รศ.ภก.วีรชัย ไชยจามร สำหรับเนื้อหาในเรื่องการให้ยากดภูมิคุ้มกันระหว่างการงดอาหารและน้ำทางปาก

## รายนามคณะกรรมการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน สำหรับผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายไต

ลำดับ	ชื่อ - นามสกุล	ตำแหน่ง	หน่วยงาน
1	พ.อ.นพ.คงกระพันธ์ ศรีสุวรรณ	ประธานคณะกรรมการ	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
2	ศ.คลินิก พญ.กาญจนา ตั้งนรารัชชกิจ	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
3	ผศ.พญ.ปวีร์ ศรีสวัสดิ์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
4	ศ.พญ.พรพิมล เรียนถาวร	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
5	ผศ.พญ.อังคนีย์ ชะนะกุล	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6	ผศ.พญ.ธนพร ไชยภักดิ์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
7	รศ.พญ.สุวรรณี วิษณุโยธิน	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
8	ผศ.นพ.วัฒนาชาติ อภิศักดิ์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
9	พ.ท.หญิง พญ.จันทร์ธิดา สุขบุญ	คณะกรรมการ และเลขานุการ	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

## รายนามคณะกรรมการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

ลำดับ	ชื่อ - นามสกุล	ตำแหน่ง	หน่วยงาน
1	ศ.พญ.สุพร ตรีพงษ์กรรณา	ประธานคณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2	รศ.(พิเศษ) นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล	คณะกรรมการ	โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์
3	รศ.นพ.บัณฑิต นนทสูติ	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4	ผศ.พญ.เอธยา วรสีทธา	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
5	รศ.พญ.มณีรัตน์ ชยานุกัณฑ์กุล	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6	รศ.ดร.พญ.เกศรินทร์ ถานะภิมรมย์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
7	ศ.พญ.วรรณชู จงศรีสวัสดิ์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
8	พญ.สุธา เอี่ยมกุลบุตร	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
9	พญ.ชมชนัท ทับเจริญ	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
10	ผศ.นพ.ประวัฒน์ โขสิตะมงคล	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
11	รศ.นพ.สัณห์วิชญ์ จันทร์รังสี	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
12	นพ.ธีรวิทย์ ทิพย์วารธาธณ์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
13	นพ.จิตชัย รัตนนุกรม	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ลำดับ	ชื่อ - นามสกุล	ตำแหน่ง	หน่วยงาน
14	ศ.พญ.อาภัสณี โสภณสฤษดิ์สุข	คณะทำงาน	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล
15	ผศ.นพ.พงษ์ภพ อินทรประสงค์	คณะทำงาน	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล
16	พญ.สิริตา รัตนอมรพิน	คณะทำงาน	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล
17	รศ.นพ.ทรงพล เกษสุวรรณ	คณะทำงาน	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล
18	รศ.พญ.กนกวรรณ ภิญโญพรพาณิชย์	คณะทำงาน และเลขานุการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
19	รศ.พญ.ฉัตรต์มณี เลิศอุดมผลวณิช	คณะทำงาน และเลขานุการ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล
20	ผศ.ดร.นพ.ชุติวิชัย โตวิกัย	คณะทำงาน และเลขานุการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

## รายนามคณะกรรมการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติการรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ

ลำดับ	ชื่อ - นามสกุล	ตำแหน่ง	หน่วยงาน
1	รศ.พญ.สิริอร วัชรานานันท์	ประธานคณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2	ศ.ดร.นพ.เมธี ชยะกุลศิริ	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
3	ผศ.พญ.กมลวรรณ จตุวิธกุล	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4	ผศ.นพ.อชิบดี มีสิงห์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
5	ผศ.พญ.ศศิณัฐ รุจนเวช	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
6	ผศ.นพ.จักษพัฒน์ วนิชานันท์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
7	รศ.นพ.ภาคภูมิ พุ่มพวง	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
8	ผศ.นพ.ปรเมษฐ์ วินิจจะกุล	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
9	ผศ.ดร.พญ.สุวพร อนุกุลเรืองกิตติ์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
10	รศ.พญ.โสภิตา บุญสาธรรีฟส์	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
11	ผศ.พญ.สุพัทธรา รุ่งไมตรี	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
12	รศ.นพ.จักรพงษ์ บรูมินเหนทร์	คณะกรรมการ และเลขานุการ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

## คำนำ

สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยมีความยินดีเป็นอย่างยิ่งที่ได้จัดทำคู่มือ “Thai Transplant Care ฉบับที่ 4” ซึ่งเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเฉพาะการให้ยากดภูมิคุ้มกันและการป้องกันและรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ คู่มือฉบับนี้มีความครอบคลุมในเรื่องการปลูกถ่ายตับ และไต ซึ่งเป็นการปลูกถ่ายอวัยวะที่พบได้มากในประเทศไทย โดยมีเป้าหมายเพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องมีแนวทางปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานและทันสมัยสำหรับการดูแลผู้ป่วยในระยะต่าง ๆ ของกระบวนการปลูกถ่ายอวัยวะ

เนื้อหาในคู่มือฉบับนี้ได้รวบรวมความรู้จากผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสาขา รวมถึงประสบการณ์ที่ได้จากการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะในประเทศไทย ซึ่งจะช่วยเสริมสร้างความมั่นใจในการดูแลผู้ป่วยและเพิ่มประสิทธิภาพของการปลูกถ่ายอวัยวะให้เกิดประโยชน์สูงสุด คู่มือฉบับนี้ได้ให้รายละเอียดเกี่ยวกับหลักการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับและไต ตั้งแต่การเลือกใช้ยาจนถึงการปรับเปลี่ยนการรักษาตามสภาพของผู้ป่วย รวมทั้งการวางแผนป้องกันและจัดการการติดเชื้อที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ

นอกจากนี้ คู่มือยังได้เน้นย้ำถึงการดูแลผู้ป่วยในบริบทของประเทศไทย ซึ่งต้องคำนึงถึงความแตกต่างทางวัฒนธรรม เศรษฐกิจ และทรัพยากรทางการแพทย์ในแต่ละภูมิภาค เราหวังเป็นอย่างยิ่งว่าคู่มือฉบับนี้จะ เป็นประโยชน์ในการยกระดับคุณภาพการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะในประเทศไทย และเป็นแนวทางที่ช่วยให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์มีความมั่นใจในการปฏิบัติงานเพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย

สุดท้ายนี้ สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยขอขอบคุณคณะผู้จัดทำ ผู้ทรงคุณวุฒิ และผู้เชี่ยวชาญที่ได้ให้คำแนะนำและแบ่งปันประสบการณ์อันทรงคุณค่าในการจัดทำคู่มือฉบับนี้ เราหวังว่าคู่มือฉบับนี้จะ เป็นแนวทางที่ช่วยเพิ่มศักยภาพในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ และช่วยสร้างสังคมที่มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นอย่างยั่งยืน

**รศ.นพ.ชลธิป พงศ์สกุล**

นายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยวาระ พ.ศ. 2566-2568

**ศ.นพ.ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์**

นายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยวาระ พ.ศ. 2568-2570

## คำนำ

คณะกรรมการบริหารสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย มีมติแต่งตั้งคณะกรรมการเพื่อร่างแนวเวชปฏิบัติการรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อและการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ พ.ศ. 2568 [THAI TRANSPLANT CARE (TTC) 2025] ซึ่งถือว่าเป็น TTC ฉบับที่ 4 คณะทำงานชุดนี้ประกอบด้วยผู้ทรงคุณวุฒิจากหลากหลายสถาบัน และหลากหลายสมาคมวิชาชีพที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ อันได้แก่ สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ชมรมโรคไตเด็กแห่งประเทศไทย สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย และสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย รวมทั้งได้จัดทำประชาพิจารณ์จากผู้เกี่ยวข้องที่มีส่วนร่วมในการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะด้วย

เนื้อหาส่วนใหญ่ในแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ อ้างอิงหลักฐานงานวิจัยระดับนานาชาติรวมถึงงานวิจัยจากประเทศไทย โดยมีการสืบค้นข้อมูลจาก PubMed, OVIDs, Web of Science, Google Scholar ย้อนหลังไป 20 ปี และที่สำคัญคือมีการระบุน้ำหนักของคำแนะนำที่ปรับให้เข้ากับบริบท สภาพเศรษฐกิจ และทรัพยากรสาธารณสุขของประเทศไทยในปัจจุบัน รวมถึงมีการเพิ่มเนื้อหาบทนำเรื่องยากดภูมิคุ้มกันเข้ามาด้วย ในกระบวนการของการจัดทำเวชปฏิบัติ หากมีข้อโต้แย้งในประเด็นใด จะตัดสินโดยใช้เสียงของคณะกรรมการส่วนใหญ่เป็นการตัดสิน พร้อมกับบันทึกข้อโต้แย้งหรือข้อสังเกตของกรรมการไว้ในบันทึกรายงานการประชุม คณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัตินี้ มีความหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแพทย์ พยาบาล เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์ทุกภาคส่วนที่ดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะจะได้นำแนวเวชปฏิบัตินี้ ไปใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวที่สุด อวัยวะปลูกถ่ายใช้ได้ยาวนานที่สุด โดยไม่ทำให้ค่าใช้จ่ายในการบริการสาธารณสุขของประเทศประสบภาวะวิกฤต สุดท้ายนี้ขอขอบคุณคณะกรรมการพัฒนาแนวเวชปฏิบัตินี้ทุกท่าน ที่สละเวลา กำลังกาย และอุทิศกำลังสติปัญญาและประสบการณ์อันประเสริฐมาให้ได้ของแต่ละท่าน มาช่วยกันให้เกิดแนวเวชปฏิบัตินี้

**รศ.ดร.นพ.ขจรศักดิ์ นพคุณ**

ประธานวิชาการและการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ

สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยวาระ พ.ศ. 2566-2568

**รศ.นพ.ณัฐวุฒิ ไตวนาชัย**

ประธานวิชาการและการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ

สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยวาระ พ.ศ. 2568-2570

## รายนามผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์

ลำดับ	ชื่อ - นามสกุล	หน่วยงาน
1	ผศ.พญ.ศรีสกุล จิรกาญจนากร	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
2	ผศ.นพ.สาธิต เจนวนิชสถาพร	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
3	รศ.พญ.พลิตติยา สิ้นธุเสก	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4	ผศ.นพ.สมชัย ลิ้มศรีจำเริญ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
5	รศ.นพ.ณัฐพงษ์ อัครผล	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
6	ดร.นพ.กรกช เกษประเสริฐ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
7	นพ.พรเทพ ตันเฝ้าพงษ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
8	พญ.ณัฐรักษ์ ชัยจิตราชิต์	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

หัวข้อ	หน้า
น้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพของหลักฐาน	1
คำย่อที่ใช้บ่อย	3
สรุปแนวเวชปฏิบัติ	5
บทนำเรื่องยากดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive Drugs)	37
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต	47
การใช้ยาในระยะชักนำ (Induction Therapy)	49
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)	52
การตรวจติดตามระดับยากดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive Drug Monitoring)	56
สูตรยากดภูมิคุ้มกันสำหรับภาวะพิเศษ (Immunosuppressive Regimen for Special Condition)	62
การติดเชื้อ (Infection)	62
มะเร็ง (Malignancy)	62
ผู้สูงอายุ (Elderly)	63
การถอนสเตียรอยด์ (Steroid Withdrawal Regimen)	64
การตั้งครรภ์และการเจริญพันธุ์ (Pregnancy and Fertility)	65
Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy (IFTA)	66
การให้ยากดภูมิคุ้มกันในภาวะงดอาหารและน้ำทางปาก (Nothing per Oral, NPO)	67
การรักษาภาวะปฏิเสธไต (Treatment of Rejection)	70
แนวทางการลดค่าใช้จ่ายด้านยา (Strategy to Reduce Drug Costs)	75
การพิจารณาหยุดยากดภูมิคุ้มกันเมื่อไตปลูกถ่ายทำงานล้มเหลว (Cessation of Immunosuppression in Failing Kidney Transplantation)	79
การปลูกถ่ายอวัยวะหลายชนิดร่วมกัน (Combined Solid Organ Transplantation)	81
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไต	93
Induction therapy in standard risk patients	95
Induction therapy in high-risk patients	97
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันระยะยาว (maintenance therapy) สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต	98
การถอนสเตียรอยด์ (Steroid withdrawal) สำหรับการปลูกถ่ายไตในเด็ก	101
การถอน calcineurin inhibitor (CNI withdrawal) สำหรับการปลูกถ่ายไตในเด็ก	104
การใช้ mammalian target of rapamycin inhibitor สำหรับการปลูกถ่ายไตในเด็ก	106
ระดับยากดภูมิสำหรับผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายไต	108

หัวข้อ	หน้า
<b>การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ</b>	111
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะชักนำ (Induction Therapy)	113
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)	116
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีโรคไตเรื้อรัง	125
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เกิดมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายตับ	128
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับจากสาเหตุมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)	130
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยตั้งครรภ์	132
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุ	136
<b>การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ</b>	139
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะชักนำ (Induction Therapy)	141
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)	144
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีโรคไตเรื้อรัง	147
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยเด็กที่เกิดมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายตับ	148
<b>การรักษาภาวะ rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเด็กและผู้ใหญ่</b>	150
<b>การรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ</b>	165
การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV)	167
การติดเชื้อ BK virus	177
แนวทางการลดยากดภูมิคุ้มกันในขณะที่ติดเชื้อ	181
การคัดกรองและป้องกันการติดเชื้อไวรัส	184
การรักษาไวรัส	188
การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกราน	192
การปรับยากดภูมิคุ้มกันขณะติดเชื้อรา	195
การให้วัคซีนในผู้ป่วยผู้ใหญ่ก่อนและหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ	198
<b>การรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ</b>	201
การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV)	203
การติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV)	206
การติดเชื้อ Adenovirus	208
การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกราน	210
การให้วัคซีนในผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ	212

## สารบัญตาราง

	ตาราง	หน้า
ตารางที่ 1	ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะและกลไกการออกฤทธิ์ของยา	39
ตารางที่ 2	ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิด	42
ตารางที่ 3	ยาที่มีผลต่อระดับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม CNI และ mTOR inhibitor	43
ตารางที่ 4	ความเสี่ยงต่อภาวะ rejection และ induction therapy ที่แนะนำ	50
ตารางที่ 5	ระดับและขนาดของยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำสำหรับ maintenance therapy	55
ตารางที่ 6	ตัวอย่างสมการคำนวณ AUC ของยา tacrolimus	57
ตารางที่ 7	ตัวอย่างสมการคำนวณ AUC ของยา cyclosporine	58
ตารางที่ 8	ตัวอย่างสมการคำนวณ AUC ของยา mycophenolic acid	61
ตารางที่ 9	อุบัติการณ์การเกิดตะแคงแต่ละชนิดโดยแบ่งตาม standardized incidence ratio	63
ตารางที่ 10	ผลของยากดภูมิคุ้มกันต่อการตั้งครรภ์	66
ตารางที่ 11	การศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างยา CNI กับ mTOR inhibitor ในภาวะ IFTA	67
ตารางที่ 12	การรักษาภาวะ acute T-cell mediated rejection	73
ตารางที่ 13	การรักษาภาวะ active antibody-mediated rejection	74
ตารางที่ 14	ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับ ขนาดยาที่แนะนำ และผลข้างเคียง	118
ตารางที่ 15	ผลของยากดภูมิคุ้มกันต่อมารดาและบุตร และคำแนะนำในหญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร	133
ตารางที่ 16	Rejection Activity Index (RAI)	152
ตารางที่ 17	ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ chronic TCMR	155
ตารางที่ 18	เกณฑ์การให้คะแนนการวินิจฉัย acute ABMR	158
ตารางที่ 19	เกณฑ์การวินิจฉัย CMV disease	169
ตารางที่ 20	ข้อดีและข้อเสียของการป้องกันการติดเชื้อ CMV แบบ prophylaxis และ preemptive approach	170
ตารางที่ 21	คำแนะนำในการป้องกันการเกิดโรคจากไวรัส CMV	171
ตารางที่ 22	ยาที่ใช้ในการป้องกัน CMV แบบ prophylaxis และรักษาแบบ preemptive therapy และการรักษาการติดเชื้อ CMV	174
ตารางที่ 23	ขนาด ganciclovir และ valganciclovir ตามการทำงานของไต	175
ตารางที่ 24	เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ BK virus-associated nephropathy	179
ตารางที่ 25	ระยะเวลาในการรักษาวัณโรคที่ไวต่อยา	189
ตารางที่ 26	อันตรกิริยาระหว่างยารักษาวัณโรคกับยากดภูมิคุ้มกัน	189

	ตาราง	หน้า
ตารางที่ 27	อันตรกิริยาระหว่างยา rifampicin กับยากดภูมิคุ้มกันและยาอื่น ๆ และคำแนะนำในการปรับขนาดยา	190
ตารางที่ 28	อันตรกิริยาระหว่างยา triazoles และยากดภูมิคุ้มกันและคำแนะนำในการปรับยากดภูมิคุ้มกัน	196
ตารางที่ 29	วัคซีนที่แนะนำในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ	199
ตารางที่ 30	ยาต้านไวรัสสำหรับผู้ป่วยเด็กที่ใช้ในการป้องกัน CMV แบบ prophylaxis, preemptive และการรักษา CMV disease (ขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ)	205
ตารางที่ 31	การพิจารณาให้ antifungal prophylaxis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะเด็ก	211
ตารางที่ 32	คำแนะนำการให้วัคซีนในผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ	213

## สารบัญรูปภาพ

	รูปภาพ	หน้า
รูปที่ 1	แนวทางป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ	173
รูปที่ 2	แนวทางการคัดกรอง BK virus-associated nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต	179
รูปที่ 3	แนวทางการปรับยาภูมิคุ้มกันสำหรับภาวะ BK virus-associated nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต	180

## น้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพของหลักฐาน

### น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

น้ำหนักคำแนะนำ “I” หรือ “แนะนำ (be recommended)” คือ มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่ามาตรการหรือการรักษาดังกล่าว มีประโยชน์และมีประสิทธิผล (effective) ต่อผู้ป่วย

น้ำหนักคำแนะนำ “II” คือ หลักฐานที่แสดงว่ามาตรการหรือการรักษาดังกล่าว มีประโยชน์และประสิทธิศักร์ (efficacy) ยังมีความขัดแย้ง

- น้ำหนักคำแนะนำ “IIa” หรือ “พิจารณา (be considered)” คือ หลักฐานมีแนวโน้มให้การสนับสนุนว่ามาตรการหรือการรักษาดังกล่าว มีประโยชน์และมีประสิทธิศักร์ต่อผู้ป่วย
- น้ำหนักคำแนะนำ “IIb” หรือ “อาจพิจารณา (may be considered)” คือ หลักฐานของประโยชน์และประสิทธิศักร์ของมาตรการหรือการรักษาดังกล่าว ยังไม่ชัดเจน

น้ำหนักคำแนะนำ “III” หรือ “ไม่ควรทำ (is not recommended)” คือ มีหลักฐานทำให้เชื่อได้ว่ามาตรการหรือการรักษาดังกล่าวไม่มีประโยชน์ และในบางกรณีอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย

### คุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence)

- **หลักฐานประเภท A** หมายถึง หลักฐานที่มีคุณภาพระดับดี (high quality) ซึ่งหมายถึงการวิจัยเพิ่มเติมไม่น่าจะเปลี่ยนน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จาก
  - การศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม หลายการศึกษา (multiple randomized-controlled clinical trials) ที่มีผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกัน
  - การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analyses) ที่มีคุณภาพดี
- **หลักฐานประเภท B** หมายถึง หลักฐานที่มีคุณภาพระดับปานกลาง (moderate quality) ซึ่งหมายถึงการวิจัยเพิ่มเติมอาจจะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จาก
  - การศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม เพียงการศึกษาเดียว (a single randomized-controlled clinical trial)
  - การศึกษาขนาดใหญ่ที่ไม่ได้มีการสุ่มตัวอย่าง (large non-randomized studies)
- **หลักฐานประเภท C** หมายถึง หลักฐานที่มีคุณภาพระดับต่ำ (low quality) ซึ่งหมายถึงการวิจัยเพิ่มเติม น่าจะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จาก
  - ความเห็นของคณะเชี่ยวชาญ ประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) บนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก
  - การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective studies)
  - การลงทะเบียน (registries)

## ระดับน้ำหนักคำแนะนำรูปแบบสัญลักษณ์ตามบริบทและทรัพยากรสาธารณสุขของประเทศไทย

น้ำหนักคำแนะนำ	คำจำกัดความ	คำที่ใช้
++	“แนะนำอย่างยิ่ง” (strongly recommend) คือความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง (ควรทำ) เพราะมาตรการหรือการรักษาดังกล่าว มีประโยชน์อย่างยิ่งและคุ้มค่าเหมาะสมกับบริบทและทรัพยากรสาธารณสุขของประเทศไทย	แนะนำอย่างยิ่ง
+	“แนะนำ” (recommend) คือความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง (น่าทำ) เนื่องจากมาตรการหรือการรักษาดังกล่าว มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและน่าจะคุ้มค่าเหมาะสมกับบริบทและทรัพยากรสาธารณสุขของประเทศไทย	แนะนำ
+/-	“ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน” (neither recommend nor against) คือความมั่นใจยังกำกวมในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการหรือการรักษาดังกล่าว ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่าอาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่ากับบริบทและทรัพยากรสาธารณสุขของประเทศไทย แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ (อาจทำหรืออาจไม่ทำ)	อาจพิจารณา
-	“ไม่แนะนำ” (not recommend) คือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่า (อาจทำในกรณีมีความจำเป็น แต่โดยทั่วไป “ไม่น่าทำ”)	ไม่แนะนำ
--	“ไม่แนะนำอย่างยิ่ง” (strongly not recommend) คือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าว อาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย (ไม่ควรทำ)	ไม่แนะนำอย่างยิ่ง

## คำย่อที่ใช้บ่อย

กก.	กิโลกรัม
ตร.ม.	ตารางเมตร
นก.	นาโนกรัม
มก.	มิลลิกรัม
มม.	มิลลิเมตร
มล.	มิลลิลิตร
ลบ.มม.	ลูกบาศก์มิลลิเมตร
ABMR	Antibody-mediated rejection
ABO	ABO blood group
ATG	Anti-thymocyte globulin
AUC	Area under the concentration curve
BCG	Bacillus Calmette–Guérin
BPAR	Biopsy-proven acute rejection
$C_0$	Concentration at time 0 หรือ trough concentration หรือ ระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป
CD	Cluster of differentiation
CIT	Cold ischemic time
CMV	Cytomegalovirus
CNI	Calcineurin inhibitors
CYP3A	Cytochrome P450 3A
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSA	Donor-specific antibody
D5W	5% dextrose in water
EBV	Ebstein-Barr virus
EC-MPS	Enteric-coated mycophenolate sodium
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ESKD	End stage kidney disease
HCV	Hepatitis C virus
HLA	Human leucocyte antigen

IFTA	Interstitial fibrosis and tubular atrophy
IgG	Immunoglobulin G
IL-2RA	Interleukin-2 receptor antagonist
IVIG	Intravenous immunoglobulin
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LTBI	latent tuberculosis infection
MMF	Mycophenolate mofetil
MPA	Mycophenolic acid
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
NSS	Normal saline solution
PRA	Panel reactive antibody
PTDM	Post-transplant diabetes mellitus
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorder
r-ATG	Rabbit anti-thymocyte globulin
RNA	Ribonucleic acid
TB	Tuberculosis
TCMR	T-cell mediated rejection

# สรุป แนวเวชปฏิบัติ



# การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

## การใช้ยาในระยษะชักนำ (Induction Therapy)

1. แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดร่วมกันเพื่อป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะเฉียบพลัน (acute rejection) โดยเริ่มให้ยาก่อนหรือในระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไต [++, I, A]
2. แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ methylprednisolone เป็นหนึ่งใน induction therapy [++, IIa, B]
3. แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ induction therapy ด้วยยาชีววัตถุ (biologic agents) ในผู้ป่วยที่ได้รับ การปลูกถ่ายไต [++, I, A]
  - 3.1 แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ interleukin 2 receptor antagonist เป็นยาตัวแรกสำหรับ induction therapy [++, I, B]
  - 3.2 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม lymphocyte-depleting agents ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง หรือสูงมากต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ [+, IIb, B]
  - 3.3 อาจพิจารณาไม่ให้ induction therapy ด้วยยาชีววัตถุในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ [ +/-, IIb, B]
  - 3.4 การเลือกยา induction therapy ควรพิจารณาถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียง โดยเฉพาะการติดเชื้อและการให้ยาป้องกันการติดเชื้อประกอบการพิจารณา [+, IIb, C]
4. แนะนำอย่างยิ่งให้ทำการลดภาวะภูมิไวเกิน (desensitization) ก่อนการปลูกถ่ายไต ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระดับแอนติบอดีและดุลยพินิจของแพทย์ [++, I, B]

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)

1. แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ tacrolimus, mycophenolic acid (MPA), และ corticosteroids เป็นยากดภูมิคุ้มกันสูตรมาตรฐานสำหรับการปลูกถ่ายไต [++, I, A]
2. แนะนำให้ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน mTOR inhibitor ร่วมกับ tacrolimus และ corticosteroids เป็นสูตรยาทางเลือกในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะในระดับต่ำถึงปานกลาง [+, IIa, B]
3. อาจพิจารณาใช้ cyclosporine ทดแทน tacrolimus เป็นสูตรทางเลือกได้ ในกรณีเกิดผลข้างเคียง หรือต้องการลดผลข้างเคียงจากยา tacrolimus เช่น ผอมหรือเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ [ +/-, IIb, B]
4. ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนยา cyclosporine มาเป็นยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา cyclosporine มาเป็นระยะเวลานานและมีอาการคงที่ โดยที่ค่าการทำงานของไตปกติและไม่มีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ [+, IIb, C]

5. ในกรณีที่เกิดภาวะ thrombotic microangiopathy (TMA) หรือ posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) ซึ่งสงสัยว่ามีสาเหตุจากยากดภูมิคุ้มกัน (ซึ่งอาจเกิดจากยาหลายชนิด เช่น tacrolimus, cyclosporine หรือ mTOR inhibitor) ให้พิจารณาแนวทางการดูแลดังนี้
- หากระดับยาในเลือดสูง อาจพิจารณาลดขนาดยา
  - หากระดับยาในเลือดอยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย อาจพิจารณาเปลี่ยนชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน

### การตรวจติดตามระดับยากดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive Drug Monitoring)

1. การตรวจติดตามระดับความเข้มข้นของยา CNI
  - 1.1 แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจติดตามระดับยา CNI ในกรณีดังต่อไปนี้ [+, I, B]
    - ในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายไต ควรติดตามระดับยาอย่างใกล้ชิดอย่างน้อยทุก 2-3 วัน จนกว่าจะไ้ระดับยาตามเป้าหมาย หลังจากนั้นควรติดตามอย่างน้อยทุก 3-6 เดือน [+, IIa, C]
    - เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสูตรยา ขนาดยา หรือมีภาวะที่ส่งผลต่อระดับยา [+, IIa, C]
    - เมื่อมีการทำงานลดลงของไตปลูกถ่าย [+, IIa, C]
    - เมื่อเกิดภาวะ rejection [+, IIa, C]
    - เมื่อสงสัยว่าเกิดผลข้างเคียงหรือภาวะพิษจากยา [+, IIa, C]
  - 1.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจระดับยา CNI ที่จุดเวลาหนึ่ง (single time point level) [+, IIa, B]
    - แนะนำให้ตรวจระดับยา tacrolimus ที่จุดระดับยาต่ำสุดก่อนรับประทานยา (trough level, C0) [+, IIa, B]
    - แนะนำให้ตรวจระดับยา cyclosporine เป็น trough level (C0) หรือระดับยาหลังรับประทานยา 2 ชั่วโมง (2-hour post-dose level, C2) [+, IIb, C]
  - 1.3 อาจพิจารณาตรวจระดับพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (area under concentration-time curve, AUC) หรือ abbreviated AUC ของยา CNI โดยใช้วิธี trapezoidal rule หรือ limited sampling strategies ในกรณีดังต่อไปนี้ [+/-, IIb, C]
    - สงสัยว่าเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ โดยที่ระดับยา C0 อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย
    - สงสัยว่าเกิดภาวะ CNI toxicity โดยที่ระดับยา C0 อยู่ในระดับเป้าหมาย
    - สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีการดูดซึมยาซ้ำ
  - 1.4 อาจพิจารณาตรวจทาง pharmacogenomics สำหรับยีน cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) ซึ่งมีส่วนช่วยในการกำหนดขนาดเริ่มต้นของ CNI แต่ไม่จำเป็นต้องตรวจในผู้ป่วยทุกราย [+/-, IIb, C]

2. การตรวจติดตามระดับความเข้มข้นยา MPA
- 2.1 อาจพิจารณาตรวจ AUC(0-12) ของยา MPA ในกรณีดังต่อไปนี้ [ +/-, IIb, C]
- ในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายไต สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะ  
ปฏิเสธอวัยวะ [ +/-, IIb, C]
  - ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก ซึ่งการให้ยาในขนาดคงที่ (fixed dose)  
อาจไม่เพียงพอต่อการป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะ [ +/-, IIb, C]
  - เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสูตรยา โดยเฉพาะการหยุดยากลุ่ม CNI [ +/-, IIb, C]
  - เมื่อมีภาวะที่ส่งผลต่อระดับยา [ +/-, IIb, C]
  - เมื่อเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ หรือตรวจพบ DSA [ +/-, IIb, C]
  - เมื่อสงสัยว่าเกิดผลข้างเคียงจากยา [ +/-, IIb, C]
- 2.2 ไม่แนะนำการใช้ trough level (C0) ในการติดตามระดับยา MPA [-, IIb, C]
3. การตรวจติดตามระดับยา mammalian target of Rapamycin (mTOR) inhibitors
- 3.1 แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจติดตามระดับยา mTOR inhibitors ด้วย  
trough level (C0) [ ++, IIa, B]
- 3.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจติดตามระดับยา mTOR inhibitors หลังการ  
เริ่มหรือปรับขนาดยาอย่างน้อย 4-6 วัน สำหรับ everolimus [ ++, IIa, C]
- และอย่างน้อย 5-7 วัน สำหรับ sirolimus [ ++, IIa, C]

### สูตรยากดภูมิคุ้มกันสำหรับภาวะพิเศษ (Immunosuppressive Regimen for Special Condition)

#### การติดเชื้อ (Infection)

1. พิจารณาปรับลดยากดภูมิคุ้มกันในกรณีติดเชื้อโดยประเมินจากชนิดและ  
ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย [ +, IIa, C]
2. สามารถดูแนวทางการปรับยากดภูมิคุ้มกันในกรณีติดเชื้อจำเพาะต่าง ๆ เช่น  
CMV หรือ BK virus ได้ในแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายที่มีภาวะติดเชื้อ

#### มะเร็ง (Malignancy)

1. แนะนำปรับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง โดยคำนึงถึง [ +, IIa, C]
  - ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง
  - การกระตุ้นโรคมะเร็งจากยากดภูมิคุ้มกัน
  - การรักษาโรคมะเร็งในแต่ละชนิด
  - ความเสี่ยงต่อการเกิด rejection
  - ปฏิกริยาระหว่างยากดภูมิคุ้มกันและยารักษามะเร็ง

2. พิจารณาลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส ได้แก่ PTLD และ Kaposi's sarcoma
3. แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม mTOR inhibitor ร่วมกับการลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด Kaposi's sarcoma หรือ non-melanoma skin cancer [+, IIa, B]

### ผู้สูงอายุ (Elderly)

1. พิจารณาใช้สูตรยากดภูมิคุ้มกันตามมาตรฐาน โดยปรับระดับและขนาดยา ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย คำนึงถึงความเสี่ยงต่อภาวะปฏิกิริยาและผลข้างเคียงจากยากดภูมิคุ้มกัน [ +/-, IIb, C]

### การถอนสเตียรอยด์ (Steroid Withdrawal Regimen)

1. ในกรณีที่พิจารณาหยุดยา corticosteroids ควรดำเนินการภายใน 1 สัปดาห์หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตหลังจากผู้ป่วยได้รับ induction therapy อย่างเหมาะสม โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำต่อภาวะปฏิกิริยาและ/หรือมีภาวะดังต่อไปนี้ [ +/-, IIb, B]
  - กระดูกพรุนอย่างรุนแรง (severe osteoporosis)
  - ภาวะหัวกระดูกสะโพกตายจากการขาดเลือด (avascular necrosis in bone) ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัด
2. หากผู้ป่วยหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตยังคงได้รับยา corticosteroids นานกว่า 1 สัปดาห์ แนะนำให้ใช้ยา corticosteroids ต่อไป มากกว่าที่จะพิจารณาหยุดยา [ +/-, IIb, C]
3. ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคไตอีกเสบภายหลังการปลูกถ่ายไต (recurrent glomerular disease) ควรพิจารณาหลีกเลี่ยงการหยุดยา corticosteroids เพื่อป้องกันการกำเริบของโรค [ +/-, IIb, C]

### การตั้งครรภ์และการเจริญพันธุ์ (Pregnancy and Fertility)

1. แนะนำให้ผู้ป่วยสามารถตั้งครรภ์ได้ภายหลังการปลูกถ่ายไตอย่างน้อย 1 ปี โดยผู้ป่วยควรมีค่าการทำงานของไตที่คงที่ (serum creatinine < 1.5 มก./ดล.) ระดับโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัม/วัน และไม่มีภาวะปฏิกิริยาและ/หรือในช่อง 6 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ [ ++, IIb, C]
2. แนะนำให้เปลี่ยนยาในกลุ่ม MPA เป็นยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่ปลอดภัยต่อการตั้งครรภ์อย่างน้อย 6 สัปดาห์ก่อนการวางแผนตั้งครรภ์ [ +, IIa, A]
3. แนะนำให้เปลี่ยนยาในกลุ่ม mTOR inhibitor เป็นยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่ปลอดภัยต่อการตั้งครรภ์ อย่างน้อย 12 สัปดาห์ก่อนการวางแผนตั้งครรภ์ [ +, IIa, B]
4. ยากลุ่ม CNI, azathioprine และ corticosteroids สามารถให้ในขณะที่ตั้งครรภ์ได้ [ +, IIa, C]

5. ไม่จำเป็นต้องหยุดยา MPA ในผู้ป่วยเพศชายเมื่อต้องการจะมีบุตร [+ , IIb, B]
6. แนะนำให้เปลี่ยนยา mTOR inhibitor เป็นยาชนิดอื่นที่ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ในผู้ป่วยเพศชายที่ต้องการมีบุตรในอนาคต [+ , I, B]

### Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy (IFTA)

1. เมื่อการทำงานของไตปลูกถ่ายลดลง แนะนำให้ทำการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาเพื่อหาสาเหตุ ในกรณีที่พบภาวะ interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) แนะนำให้ดำเนินการวินิจฉัยแยกโรคเพื่อหาสาเหตุจำเพาะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะ chronic antibody-mediated rejection (ABMR) [+ , IIb, C]
2. อาจพิจารณาลดขนาดยา CNI (CNI minimization) หรือเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่มอื่นแทน CNI (CNI conversion) ในกรณีที่พบว่า IFTA มีสาเหตุมาจากความเป็นพิษของ CNI (CNI toxicity) โดยไม่มีภาวะปฏิเสธอวัยวะร่วมด้วย [+/- , IIb, C]
3. อาจพิจารณาใช้ยา mTOR inhibitors ในผู้ป่วยที่มีภาวะ IFTA ซึ่งมีสาเหตุมาจาก CNI toxicity หรือภาวะ IFTA ที่ไม่พบสาเหตุจำเพาะ โดยผู้ป่วยควรมีค่า eGFR > 40 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ < 500 มก./วัน [+ , IIa, C]

### การให้ยากดภูมิคุ้มกันในภาวะงดอาหารและน้ำทางปาก (Nothing per Oral, NPO)

1. แนะนำอย่างยิ่งให้เปลี่ยนยากลุ่ม CNI จากรูปแบบรับประทานเป็นรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องงดอาหารและน้ำทางปาก ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับ tacrolimus ทางหลอดเลือดดำ คือ 1 ใน 4 ของขนาดที่รับประทาน และสำหรับ cyclosporine ทางหลอดเลือดดำ คือ 1 ใน 3 ของขนาดที่รับประทาน [+ , I, C]
2. แนะนำให้ติดตามระดับความเข้มข้นของยาจนถึงระดับคงที่ในกระแสเลือด (steady-state concentration;  $C_{steady}$ ) ซึ่งโดยทั่วไปจะถึงระดับนี้เมื่อผ่านไป 3 ถึง 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา (ประมาณ 48 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยาหรือปรับขนาดยา) อย่างไรก็ตามสามารถเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยาก่อนถึงช่วงเวลาดังกล่าวเพื่อประเมินแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับยาได้ [+ , II, C]
3. ระดับเป้าหมายของ  $C_{steady}$  สำหรับยา CNI สามารถคำนวณได้จากสูตร: Target tacrolimus  $C_{steady} = Target C_0 \times 1.4$  และ Target cyclosporine  $C_{steady} = Target C_0 \times 2.55$  หรืออาจคำนวณโดยอาศัยระดับ AUC(0-12) เป้าหมายของยาแต่ละชนิด แล้วจึงคำนวณ Target  $C_{steady}$  จากสูตร: Target  $C_{steady} = Target AUC_{(0-12)} \div 12$  [+ , II, C]
4. แนะนำให้ใช้ยา corticosteroids ในรูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ โดยปรับขนาดให้เหมาะสม [+ , II, C]

## การรักษาภาวะปฏิเสธไต (Treatment of Rejection)

1. แนะนำให้ทำการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาเพื่อวินิจฉัยภาวะ rejection ในผู้ป่วยทุกราย ก่อนเริ่มการรักษา [++, I, B]
2. พิจารณาส่งตรวจ DSA ร่วมกับการตรวจชิ้นเนื้อไต เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะ ABMR [+, IIa, B]
3. แนะนำอย่างยิ่งให้รักษาภาวะปฏิเสธอวัยวะที่มีอาการทางคลินิก (clinical rejection) [++, IIb, C]
4. แนะนำให้รักษาภาวะปฏิเสธอวัยวะที่ไม่มีอาการทางคลินิก (subclinical rejection) [+, IIb, C]
5. ในผู้ป่วยที่มีภาวะปฏิเสธอวัยวะ แนะนำให้ปรับชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน เป็นสูตรมาตรฐาน (tacrolimus + MPA + corticosteroids) และ/หรือ เพิ่มระดับ และขนาดยาให้เหมาะสมหากไม่มีข้อห้าม [++, IIa, B]
6. แนะนำอย่างยิ่งให้ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน อย่างถูกต้อง โดยเฉพาะในกรณีที่เกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ [++, I, A]
7. แนะนำรักษาภาวะ acute T-cell mediated rejection (TCMR) ดังนี้
  - 7.1 แนะนำให้รักษาภาวะ acute TCMR ด้วย corticosteroids ขนาดสูง โดยให้ methylprednisolone 500-1,000 มก./วัน หรือ 10-15 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3-5 วัน หลังจากนั้นให้ยา corticosteroids ชนิดรับประทานต่อ [++, I, B]
  - 7.2 พิจารณาใช้ anti-thymocyte globulin (ATG) ขนาด 1-1.5 มก./กก./วัน ติดต่อกันไม่เกิน 7 วัน ในผู้ป่วยกลุ่มต่อไปนี้
    - ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids (refractory acute TCMR)
    - ภาวะ acute TCMR ที่มีความรุนแรง (severe acute TCMR; Banff grade II-III)
    - ภาวะ acute TCMR ที่กลับเป็นซ้ำ (recurrent acute TCMR)
  - 7.3 พิจารณาเพิ่มขนาดยา corticosteroids ในรายที่ได้รับยาอยู่แล้ว หรือให้ ยา corticosteroids อีกครั้งในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา corticosteroids (steroid-free regimen) [+, I, B]
  - 7.4 อาจพิจารณารักษาภาวะ borderline acute TCMR ด้วยการปรับยากดภูมิคุ้มกัน ให้เหมาะสม (optimization of immunosuppressive drugs) หรือด้วย corticosteroids [ +/-, IIa, C]
8. แนะนำรักษาภาวะ acute antibody mediated rejection (ABMR) ดังนี้
  - 8.1 แนะนำให้รักษาภาวะ acute ABMR ด้วยทางเลือกการรักษาต่อไปนี้ [+, IIb, C]
    - (อาจพิจารณาใช้หลายทางเลือกพร้อมกัน)
    - Plasma exchange หรือ plasmapheresis หรือ double filtration plasmapheresis (DFPP) หรือ immunoadsorption

- Intravenous immunoglobulin (IVIg)
  - Anti-CD20 monoclonal antibody ได้แก่ rituximab
  - Complement inhibitors ได้แก่ eculizumab
  - Proteasome inhibitors ได้แก่ bortezomib
  - Lymphocyte-depleting agents ได้แก่ ATG
- 8.2 ในผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic active ABMR หรือ chronic ABMR พิจารณา [+ , IIa, B]  
ปรับสูตรยากดภูมิคุ้มกันเป็นสูตรมาตรฐาน (tacrolimus + MPA + corticosteroids) และ/หรือ เพิ่มระดับและขนาดยาให้เหมาะสม
- 8.3 อาจพิจารณารักษาภาวะ chronic active ABMR เช่นเดียวกับ acute ABMR [+/- , IIb, C]

### แนวทางการลดค่าใช้จ่ายด้านยา (Strategy to Reduce Drug Costs)

1. การใช้ยาในระยะชักนำ (Induction Therapy)
  - 1.1 อาจพิจารณาไม่ให้ IL-2RA ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk) [+/- , IIb, B]  
ต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ
  - 1.2 ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง อาจพิจารณาให้ ATG ขนาดต่ำ (ขนาดยา [+/- , IIb, B]  
รวม 1.5 ถึง 2.0 มก./กก.) ร่วมกับการป้องกันการติดเชื้อ CMV ด้วยวิธีการ  
เฝ้าระวัง และเริ่มการรักษาเมื่อตรวจพบเชื้อ (preemptive strategy)  
เพื่อลดค่าใช้จ่ายของยา ATG และยาป้องกัน การติดเชื้อ CMV
2. การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)
  - 2.1 อาจแนะนำให้ใช้ diltiazem (60-240 มก./วัน) หรือ verapamil (80-120 มก./วัน) [+ , IIb, B]  
ร่วมกับยา tacrolimus หรือ cyclosporine เพื่อช่วยให้สามารถลดขนาดยา  
tacrolimus หรือ cyclosporine ได้ประมาณร้อยละ 20-50
  - 2.2 อาจพิจารณาให้ใช้ diltiazem ขนาดต่ำ (30 มก. ทุก 12 ชั่วโมง) ตั้งแต่วันแรก [+/- , IIb, B]  
ของการปลูกถ่ายไต ในผู้ป่วยที่มีค่า  $C_0/D$  ratio น้อยกว่า 1.05 นก./มล./มก.  
หรือเป็น CYP3A5 expresser และมีความดันโลหิตไม่ต่ำกว่า 110/70 มม.ปรอท  
เพื่อช่วยเพิ่มระดับยา tacrolimus ในเลือดตั้งแต่ระยะแรก
  - 2.3 อาจแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม azoles เช่น fluconazole (50-200 มก./วัน) หรือ [+ , IIb, B]  
ketoconazole (50-200 มก./วัน) ร่วมกับยา tacrolimus หรือ cyclosporine  
เพื่อช่วยลดขนาดยา tacrolimus หรือ cyclosporine ได้ประมาณร้อยละ 50  
โดยควรมีการติดตามการทำงานของตับอย่างเหมาะสม
  - 2.4 ไม่แนะนำให้ยา gemfibrozil หรือ fenofibrate ร่วมกับยา tacrolimus [- , III, B]  
หรือ cyclosporine เพื่อเพิ่มระดับยากดภูมิคุ้มกันและลดค่าใช้จ่ายในการรักษา  
เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ rhabdomyolysis

- 2.5 อาจแนะนำให้ใช้ azathioprine แทน MPA ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ และมีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ [+, IIb, B]
- 2.6 แนะนำให้ prednisolone ในระยะยาวเพื่อป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะ [+, IIa, A]
3. Generic Immunosuppressive Drugs
- 3.1 แนะนำให้เลือกใช้ยาสามัญ (generic drug) ที่มีหลักฐานแสดงความสมมูลทางชีวภาพ (bioequivalence) เทียบเท่ากับยาต้นแบบ และได้รับการรับรองจากหน่วยงานสากล เช่น US Food and Drug Administration (FDA) หรือ European Medicines Agency (EMA) รวมถึงสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทย (Thai FDA) [+, IIa, C]
- 3.2 ไม่แนะนำให้เลือกใช้ยาสามัญที่ไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานของผลิตภัณฑ์ [-, III, C]
- 3.3 แนะนำให้เลือกใช้ยาสามัญที่มีหลักฐานการศึกษาที่น่าเชื่อถือเกี่ยวกับชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) และประสิทธิภาพของยาในประชากรไทย เนื่องจากปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) อาจมีความแตกต่างจากประชากรกลุ่มอื่น [+, IIa, C]
- 3.4 แนะนำให้ติดตามระดับยากดภูมิคุ้มกันอย่างใกล้ชิดจนกว่าจะได้ระดับยาตามเป้าหมายและเข้าสู่สภาวะคงที่ (steady state) เมื่อมีการปรับเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกันระหว่างยาต้นแบบ (original drug) และยาสามัญ [+, IIa, C]
- 3.5 การปรับเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกันระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญควรอยู่ภายใต้คำแนะนำของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเสมอ [+, IIb, C]
- 3.6 แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ และผู้ป่วย จำเป็นต้องได้รับข้อมูลที่ชัดเจนเมื่อมีการปรับเปลี่ยนชนิดหรือยี่ห้อของยากดภูมิคุ้มกัน [+, IIb, C]
- 3.7 ไม่แนะนำให้ปรับเปลี่ยนยาสามัญไปตามเกณฑ์การจัดซื้อของโรงพยาบาล เนื่องจากอาจทำให้ระดับยากดภูมิคุ้มกันมีความผันผวน และเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ [-, IIb, C]

### การพิจารณาหยุดยากดภูมิคุ้มกันเมื่อไตปลูกถ่ายทำงานล้มเหลว (Cessation of Immunosuppression in Failing Kidney Transplantation)

- แนะนำให้เริ่มพิจารณาปรับลดระดับยากดภูมิคุ้มกันโดยประเมินจากความเสี่ยงของผู้ป่วยและผลข้างเคียงของยา ในกรณีที่ค่า eGFR < 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. โดยผู้ป่วยยังมีปริมาณปัสสาวะปกติ [+, IIb, C]
- ในกรณีที่ค่า eGFR < 10 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และผู้ป่วยยังมีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 400 มล./วัน แนะนำให้ปรับลดระดับยากดภูมิคุ้มกันดังนี้

- 2.1 หากมีแผนจะปลูกถ่ายไตครั้งใหม่ภายใน 1 ปี หลังเริ่มการรักษาทดแทนไต หรือมีแผนจะทำการปลูกถ่ายไตแบบ preemptive kidney transplant ให้พิจารณาลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลงและคงยาในขนาดต่ำต่อเนื่องจนกว่าจะได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งใหม่
- 2.2 หากไม่มีแผนที่จะปลูกถ่ายไตครั้งใหม่ หรือคาดว่าจะต้องรอการปลูกถ่ายไตครั้งใหม่ เป็นระยะเวลานานกว่า 1 ปี ให้พิจารณาปรับลดขนาดภูมิคุ้มกันลงจนสามารถหยุดยาได้ภายใน 3-6 เดือน เมื่อเริ่มเข้าสู่กระบวนการล้างไต (dialysis)

### การปลูกถ่ายอวัยวะหลายชนิดร่วมกัน (Combined Solid Organ Transplantation)

1. Simultaneous liver and kidney transplantation (การปลูกถ่ายไตและตับจากผู้บริจาคคนเดียวกัน)
  - 1.1 Combined liver and kidney transplantation มีข้อบ่งชี้ ได้แก่
    - 1.1.1 ผู้ป่วยที่มีภาวะ decompensated liver cirrhosis ร่วมกับโรคไตเรื้อรัง ตั้งแต่ eGFR < 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ลงมา [++, I, B]
    - 1.1.2 ผู้ป่วยที่มีภาวะ decompensated liver cirrhosis ร่วมกับภาวะ hepatorenal syndrome หรือภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน หรือได้รับการบำบัดทดแทนไตมานานกว่า 6-8 สัปดาห์ [+, II, B]
    - 1.1.3 ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย (end stage kidney disease, ESKD) ที่มีสาเหตุจาก atypical hemolytic uremic syndrome อันเนื่องมาจากความผิดปกติในการควบคุม ระบบคอมพลีเมนต์ (complement regulation) [+, II, B]
    - 1.1.4 ผู้ป่วย ESKD ที่มีสาเหตุจาก primary hyperoxaluria type 1 [+, II, B]
  - 1.2 Induction immunosuppression แนะนำให้ใช้ IL-2RA หรืออาจไม่จำเป็นต้องใช้ยา induction ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับและไตพร้อมกัน (simultaneous liver and kidney transplantation)
    - 1.2.1 ในกรณีผู้ป่วยมี pre-transplant DSA ยังไม่มีการศึกษาที่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปบทบาทของการทำ desensitization หรือการใช้ ATG ในการ induction ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอวัยวะปลูกถ่าย ในผู้ป่วย simultaneous liver and kidney transplantation [ +/-, IIb, C]
  - 1.3 Maintenance immunosuppression สูตรยากดภูมิคุ้มกันหลักที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับและการปลูกถ่ายไต ได้แก่ tacrolimus, MPA และ prednisolone โดยพบว่าการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน CNI และ steroids ร่วมในสูตรยากดภูมิคุ้มกันสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอวัยวะปลูกถ่ายที่ดีกว่า [++, II, B]

2. Heart and kidney transplantation
  - 2.1 ข้อบ่งชี้ของการทำ simultaneous heart and kidney transplantation ได้แก่
    - 2.1.1 โรคหัวใจระยะสุดท้าย (End stage heart disease) และผู้ป่วย มีค่า eGFR < 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. [+, II, B]
    - 2.1.2 โรคหัวใจระยะสุดท้าย และผู้ป่วยมีค่า eGFR 30-45 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ร่วมกับภาวะไตขาดเฉียบพลันที่ฟื้นตัวช้า หรือจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต หรือมีขนาดไตเล็ก หรือมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ > 0.5 กรัม/วัน [+, II, B]
  - 2.2 Induction immunosuppression พิจารณาเลือกใช้ยา induction และการทำ desensitization ตามแนวทางของแต่ละสถาบัน [+, II, C]
  - 2.3 Maintenance immunosuppression พิจารณาให้ยาโดยเน้นตามอวัยวะ ที่ต้องการระดับการกดภูมิคุ้มกันสูงกว่า [+, II, B]
3. Pancreas and kidney transplantation
  - 3.1 ข้อบ่งชี้ของการทำ pancreas transplantation และ kidney transplantation ได้แก่
    - 3.1.1 โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 (eGFR < 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) หรือ โรคไตระยะสุดท้าย ร่วมกับโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes) โดยมีทางเลือกดังนี้
      - ทำการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (Living donor kidney transplantation) จากนั้นจึงพิจารณาทำการปลูกถ่ายตับอ่อน (Pancreas transplantation) หรือการปลูกถ่ายเซลล์ไอส์เลต (Islet transplantation) ภายหลังการปลูกถ่ายไต
      - ทำการปลูกถ่ายตับอ่อนและไตพร้อมกัน (Simultaneous pancreas and kidney transplantation) หรือการปลูกถ่ายเซลล์ไอส์เลตและไตพร้อมกัน (Simultaneous islet and kidney transplantation)
    - 3.1.2 ESKD ร่วมกับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes) ในบางกรณี โดยให้ศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะเป็นผู้พิจารณาข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยแต่ละราย
  - 3.2 Induction immunosuppression พิจารณาใช้ยาในกลุ่ม lymphocyte-depleting agents เช่น ATG [+, II, B]
  - 3.3 Maintenance immunosuppression พิจารณาใช้ยา tacrolimus ร่วมกับ MPA และ corticosteroids โดยยึดหลักการให้ยาตามอวัยวะที่ต้องการระดับการกดภูมิคุ้มกันสูงกว่า [+, II, B]

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

### Induction therapy in standard risk patients

1. การปลูกถ่ายไตในเด็ก นำพิจารณาให้ใช้ induction therapy [++, IIa, B]  
โดย IL-2 receptor blockade

### Induction therapy in high-risk patients

1. ผู้ป่วยเด็กที่มี PRA มากกว่าเท่ากับร้อยละ 50, ABO incompatibility [++, I, C]  
ผู้ป่วยเคยได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อน ควรได้รับ ATG

### การใช้ยากดภูมิคุ้มกันระยะยาว (maintenance therapy) สำหรับผู้ปลูกถ่ายไต

1. ในระยะแรก ควรใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน ได้แก่ CNI, anti-proliferative agent [++, I, B]  
และ corticosteroids
  - 1.1 CNI ควรใช้ tacrolimus เป็นตัวแรก โดยให้เริ่มยาก่อนหรือขณะผ่าตัดปลูกถ่ายไต [++, I, B]
  - 1.2 Anti-proliferative agent ควรใช้ mycophenolate เป็นตัวแรก [++, I, B]
2. หลังการปลูกถ่ายไต 3-6 เดือนและในระยะยาว ควรใช้ CNI, [++, I, C]  
anti-proliferative agent และ corticosteroids ต่อไปในขนาดต่ำที่เหมาะสม  
หากไม่เกิด acute rejection

### การถอนสเตียรอยด์ (Steroid withdrawal) สำหรับการปลูกถ่ายไตในเด็ก

1. นำพิจารณาหยุด corticosteroids หลังการปลูกถ่ายไตที่ 6 ถึง 12 เดือนเป็นต้นไป [+, IIa, B]  
ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการปฏิเสธไต (low immunological risk) และได้ประโยชน์  
เรื่องความสูง มวลกระดูก หรือลดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจาก corticosteroids

### การถอน calcineurin inhibitor (CNI withdrawal) สำหรับการปลูกถ่ายไตในเด็ก

1. ผู้ที่มีแนวโน้มการทำงานของไตลดลง และได้รับการยืนยันทางพยาธิสภาพไตว่า [+, IIb, C]  
มีภาวะ CNI nephrotoxicity แม้ว่าจะได้ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน CNI ขนาดต่ำแล้ว อาจพิจารณา  
หยุด CNI หลังการปลูกถ่ายไต 6 ถึง 12 เดือนเป็นต้นไป โดยต้องเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำ  
ต่อการปฏิเสธไต (low immunological risk)

### การใช้ mammalian target of rapamycin inhibitor สำหรับการปลูกถ่ายไตในเด็ก

1. นำพิจารณาใช้ยา mTOR inhibitor เป็นทางเลือกทดแทนยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่น ๆ [+, IIb, C]  
ในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายไตที่มีลักษณะ ดังนี้

- ผู้ป่วยที่ถอนยา CNI เนื่องจากมีภาวะ CNI nephrotoxicity
- ผู้ป่วยที่เกิด post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) หรือมีความเสี่ยง ในการเกิดโรคมะเร็ง ได้แก่ inflammatory bowel disease, myelodysplasias, myeloproliferative disorders, leukemia, chronic lymphoma

### ระดับยาควบคุมสำหรับผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายไต

1. ควรตรวจระดับยา calcineurin inhibitor (CNI) ในเลือด ด้วยความถี่ต่อไปนี้ [++, I, B]
  - อย่างน้อยวันเว้นวัน ในระยะหลังปลูกถ่ายไตใหม่ จนกว่าจะได้ระดับยาที่ตั้งไว้ หรือ [+, IIa, C]
  - เมื่อมีการเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้ หรือเมื่อมีภาวะที่ส่งผลต่อระดับยาในเลือด หรือ [+, IIa, C]
  - เมื่อไตปลูกถ่ายมีการทำงานลดลง ที่อาจเกิดจากพิษของยา หรือ rejection [+, IIa, C]
2. การตรวจระดับยา cyclosporine ควรใช้ 12-hour trough หรือ 2-hour post-dose ( $C_2$ ) โดยควรตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 2-4 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน [+, IIa, C]
3. การตรวจระดับยา tacrolimus ควรใช้ 12-hour trough โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 2 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน [+, IIa, C]
  - แต่หากเป็น prolonged-release tacrolimus ควรใช้ 24-hour trough [+, IIa, C]
  - โดยควรตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 7 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน
4. ควรตรวจระดับยา mTOR inhibitor ในเลือด [+, IIa, C]
  - ซึ่งการตรวจระดับยา everolimus ควรใช้ 12-hour trough [+, IIa, C]
  - โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 3-4 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน
  - ส่วนระดับยา sirolimus ควรใช้ 24-hour trough โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 5-7 วัน [+, IIa, C]
5. ระดับยาควบคุมมีคัมกันที่เป็น target level ในเด็กยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ แนะนำให้อ้างอิงตาม target level ในผู้ใหญ่

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ

### การให้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะชักนำ (Induction Therapy)

1. ในกรณีทั่วไป ควรใช้ tacrolimus ร่วมกับ MPA และ corticosteroids [++, I, A]
2. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง ควรใช้ IL-2RA ร่วมกับ corticosteroids [++, I, A] และชะลอการเริ่มยา CNI
3. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตปกติ อาจพิจารณาใช้ IL-2RA ร่วมกับ [ +/-, IIa, A]

corticosteroids และ ชะลอการเริ่มยา CNI

4. อาจพิจารณาให้ MPA ร่วมกับ corticosteroids และชะลอการเริ่มยา CNI ที่ 48-72 ชั่วโมงหลังผ่าตัดโดยไม่ให้ IL-2RA เพื่อช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิด rejection ไม่สูงกว่าปกติ [ +/-, IIb, C]

### การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)

1. ในกรณีทั่วไป ควรใช้ยา tacrolimus เป็นยาหลักโดยใช้ร่วมกับยา MPA [ ++, I, A]
2. ในกรณีที่ใช้ยา CNI แล้วมีผลข้างเคียงที่มีนัยสำคัญ อาจพิจารณาใช้ยา mTOR inhibitors แทน [ +/-, IIb, B]
3. อาจพิจารณาเลือกใช้ prolonged-release tacrolimus แทน immediate-release tacrolimus เพื่อช่วยเพิ่ม adherence และลดภาวะแทรกซ้อนทางไต [ +/-, IIb, B]

### การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีโรคไตเรื้อรัง

1. ควรลดขนาดยา CNI ลงร้อยละ 25-75 ร่วมกับการให้ MMF [ ++, I, A]
2. อาจพิจารณาเปลี่ยนจาก CNI เป็น sirolimus โดยอาจให้คู่กับ MMF หรือใช้เพียงตัวเดียวในกรณี ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมานานกว่า 6 เดือน [ +/-, IIb, B]
3. อาจพิจารณาให้ยา everolimus ร่วมกับ tacrolimus ขนาดต่ำ [ +/-, IIb, B]

### การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เกิดมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายตับ

1. ควรปรับลดยา CNI ให้มีขนาดน้อยที่สุดโดยคำนึงถึงความสมดุลระหว่างประสิทธิภาพและความเสี่ยงในการเกิดภาวะ rejection เพื่อเพิ่มโอกาสในการควบคุมมะเร็งและโอกาสรอดชีวิตแก่ผู้ป่วย [ ++, I, C]
2. พิจารณาใช้ยา mTOR inhibitors หรือ MMF เป็นยากดภูมิคุ้มกันร่วมเพื่อลดการใช้ยา CNI ขนาดสูง [ +, IIa, C]

### การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับจากสาเหตุมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)

1. ควรปรับลดยา CNI ให้มีขนาดน้อยที่สุดโดยคำนึงถึงความสมดุลระหว่างประสิทธิภาพและความเสี่ยงในการเกิดภาวะ rejection เพื่อลดโอกาสการกลับมาของมะเร็งตับหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ [ ++, I, A]
2. พิจารณาใช้ยา mTOR inhibitors ในระยะ maintenance เพื่อลดการเกิดมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายตับ [ +, IIb, B]

### การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยตั้งครรภ์

1. ผู้ได้รับการปลูกถ่ายตับที่วางแผนตั้งครรภ์ ควรวางแผนการตั้งครรภ์หลังการปลูกถ่ายตับเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี และได้รับยากดภูมิคุ้มกันในระดับต่ำ [++, I, C]
2. ผู้ได้รับการปลูกถ่ายตับที่วางแผนตั้งครรภ์ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน MPA หรือ mTOR inhibitors โดยแนะนำให้หยุดยาในกลุ่มนี้อย่างน้อย 6 สัปดาห์ก่อนเริ่มการตั้งครรภ์ [++, I, C]
3. ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ แนะนำให้ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องและมีการตรวจติดตามระดับยากดภูมิคุ้มกัน CNI และค่าการทำงานของตับอย่างต่อเนื่อง โดยรักษาระดับยาในเกณฑ์เดียวกับผู้ป่วยที่ไม่ตั้งครรภ์ [++, I, C]
4. ในผู้ป่วยที่มีภาวะ rejection ระหว่างตั้งครรภ์ ควรให้การรักษาด้วยการเพิ่มระดับยากดภูมิคุ้มกันและในรายที่มีภาวะ rejection รุนแรงควรให้ corticosteroids ทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย [++, I, C]

### การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุ

1. พิจารณาให้ผู้สูงอายุที่ได้รับการปลูกถ่ายตับใช้ยากดภูมิคุ้มกันในขนาดต่ำเมื่อเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย [+, IIa, C]
2. พิจารณาใช้ยา tacrolimus ระดับต่ำโดยประยุกต์ใช้แนวทางการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง [+, IIa, C]
3. พิจารณาการใช้ corticosteroids ในขนาดต่ำหรือสูตรยาที่ไม่มี corticosteroids [+, IIa, C]

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ

### การให้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะชักนำ (Induction Therapy)

1. ในกรณีทั่วไป ควรให้ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroids [++, I, A]
2. อาจพิจารณาให้ MPA ร่วมกับ tacrolimus และ corticosteroids เพื่อลดเป้าหมายระดับยา tacrolimus [+/-, IIb, C]
3. ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง พิจารณาใช้ IL-2RA ร่วมกับ corticosteroids และชะลอการเริ่มยา CNI [+, I, C]
4. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตปกติ อาจพิจารณาการใช้ยา IL-2RA ร่วมกับ corticosteroids และชะลอการเริ่มยา CNI [+/-, IIb, B]

### การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)

1. ควรให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน CNI เป็นหลัก โดยใช้ tacrolimus เป็นการรักษา [++, I, B]

อันดับแรก และพิจารณาให้ยา cyclosporine หากมีข้อห้ามหรือมีภาวะแทรกซ้อน  
จากยา tacrolimus

2. หากผู้ป่วยมีค่าการทำงานของตับปกติและไม่มีภาวะ rejection ควรลดขนาด corticosteroids อย่างช้า ๆ และหยุดยาที่ระยะเวลาประมาณ 3-6 เดือน หลังปลูกถ่ายตับ [++, IIa, C]
3. อาจพิจารณาให้ยา MPA ร่วมด้วย เพื่อลดระดับยา CNI [+/-, IIb, C]
4. หากผู้ป่วยสามารถกลืนยาได้ทั้งหมด ในระยะยาว อาจพิจารณาให้ prolonged-release tacrolimus ได้ เพื่อช่วยเพิ่ม adherence [+/-, IIb, C]

### การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคไตเรื้อรัง

1. พิจารณาให้ยา mycophenolate mofetil ร่วมกับลดขนาดยา CNI ลง [++, IIa, B]

### การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเด็กที่เกิดมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายตับ

1. พิจารณาหยุดหรือลดขนาดของยากดภูมิคุ้มกันหากมีภาวะ PTLD และควรเฝ้าติดตาม ภาวะ rejection [+ , IIa, B]
2. อาจพิจารณาให้ยากลุ่ม mTOR inhibitors เป็นการรักษาทดแทนหรือการรักษาเสริม ยากลุ่ม CNI ขนาดต่ำในระยะ maintenance หากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายตับ เนื่องจากมะเร็ง hepatoblastoma มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) หรือเป็นมะเร็งหลังการปลูกถ่ายตับ [+/-, IIb, C]

## การรักษาภาวะ rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเด็กและผู้ใหญ่

1. การรักษา early และ late TCMR ควรพิจารณาตามระดับความรุนแรง Rejection Activity Index (RAI) ดังนี้
  - 1.1 Mild TCMR ควรเพิ่มขนาดยา CNI ให้ได้ระดับยาในเกณฑ์ที่เหมาะสม เปลี่ยน cyclosporine เป็น tacrolimus และเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น antimetabolites หรือ mTOR inhibitors [++, IIa, B]
  - 1.2 Moderate to severe TCMR ควรเพิ่มขนาดยา CNI ร่วมกับการให้ corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ [++, IIa, B]
  - 1.3 Severe TCMR ที่มีการทำงานของตับผิดปกติอย่างมากและมีภาวะคั่งน้ำดี ร่วมด้วยอาจพิจารณาให้ lymphocyte-depleting agent เช่น ATG [+/-, IIb, C]  
เป็นการรักษาลำดับแรก
  - 1.4 Steroid-resistant TCMR ควรให้การรักษาด้วย lymphocyte-depleting agent เช่น ATG [++, IIb, C]

2. การรักษา chronic TCMR พิจารณาใช้ tacrolimus ขนาดสูง และ/หรือ เพิ่มชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน เช่น mTOR inhibitors [+, IIb, C]
3. การรักษา plasma cell-rich rejection พิจารณาใช้ corticosteroids ร่วมกับ CNI และ/หรือ antimetabolites โดยลด corticosteroids แบบค่อยเป็นค่อยไป หรือพิจารณาใช้ corticosteroids ขนาดต่ำอย่างต่อเนื่อง [+, IIa, C]
4. การรักษา acute ABMR เบื้องต้นพิจารณาใช้ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroids หากไม่ตอบสนองต่อการรักษา พิจารณา plasma exchange และ/หรือ IVIG และ/หรือ anti-CD20 antibody และ/หรือ proteasome inhibitors [+, IIb, C]
5. การรักษา chronic ABMR พิจารณาปรับยา tacrolimus ให้มีระดับสูงและพิจารณา ใช้ยา mTOR inhibitors เพิ่มเติม หากรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว พิจารณาให้ corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ IVIG และ/หรือ plasmapheresis และ/หรือ anti-CD20 antibody [+, IIb, C]

## การรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

### การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV)

1. แนะนำอย่างยิ่งให้เจาะตรวจ CMV IgG ทั้งในผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะก่อน การปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อประเมินความเสี่ยงของการติดเชื้อ CMV หลังปลูกถ่ายอวัยวะ [++, I, C]
2. สำหรับผู้รับอวัยวะที่มีผล CMV IgG เป็นลบ แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจ CMV IgG ซ้ำอีกครั้งในวันที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ [++, IIa, C]
3. แนวทางในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ขึ้นกับ CMV serostatus ของผู้บริจาค และผู้รับอวัยวะ รวมทั้งชนิดของอวัยวะปลูกถ่าย โดยผู้รับอวัยวะที่มี CMV IgG D+/R- แนะนำให้เริ่ม prophylaxis ภายใน 7 วันหลังผ่าตัด [+, IIa, C]
4. ในกรณีตรวจพบไวรัสในเลือดตามหลังป้องกันด้วยวิธี preemptive approach (preemptive therapy)
  - 4.1 แนะนำเริ่มการรักษาด้วยยาต้าน CMV เมื่อตรวจพบไวรัสในเลือดทุกระดับ สำหรับ CMV IgG D+/R- [+, IIa, C]
  - 4.2 แนะนำเริ่มการรักษาด้วยยาต้าน CMV เมื่อตรวจพบไวรัสในเลือด 2,000-3,000 ยูนิตสากล/มล. สำหรับ CMV IgG R+ [+, IIa, C]
  - 4.3 แนะนำให้ยานานจนตรวจไม่พบ CMV viral load ในเลือดอย่างน้อย 1 ครั้ง จากนั้นตรวจติดตาม CMV viral load ทุก 1 สัปดาห์ต่ออีก 1-2 เดือน และเริ่มยาต้าน CMV อีกครั้ง หากระดับ CMV viral load เพิ่มขึ้นเกินระดับ ที่กล่าวข้างต้น [+, IIa, C]

5. การรักษา CMV infection และ tissue-invasive CMV disease
  - 5.1 ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น CMV syndrome หรือ เกิด tissue-invasive CMV disease [++, I, A]  
 แนะนำอย่างยิ่ง ให้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ จนกว่าอาการทางคลินิก  
 จะดีขึ้น  
 และหากระดับ CMV viral load ลดลงสามารถปรับเป็นยากิน valganciclovir ได้ [++, I, A]  
 แต่ในกรณีติดเชื้อไม่รุนแรง และไม่มีภาวะบกพร่องในการดูดซึมยา อาจพิจารณา [ +/-, I, A]  
 เริ่มด้วยยากิน valganciclovir ได้
  - 5.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ทำการปรับขนาดยา ganciclovir และ valganciclovir [++, I, A]  
 ตามการทำงานของไต
  - 5.3 ให้ยาด้าน CMV จนกว่าตรวจไม่พบ CMV viral load ในเลือดและได้ยาไม่ต่ำกว่า  
 2 สัปดาห์ ยกเว้นกรณีที่เป็นการติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร แนะนำให้ยา  
 อย่างน้อย 3 สัปดาห์
  - 5.4 ปรับลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะ corticosteroids และ  
 mycophenolic acid และ ปรับลด through level ของยา tacrolimus  
 ให้เหมาะสม
6. การรักษา refractory/resistant CMV infection
  - 6.1 แนะนำส่งตรวจตรวจ genetic resistance testing ในผู้ป่วยที่ระดับ [+, I, B]  
 CMV viral load ลดลง น้อยกว่า 1 log หนึ่งสัปดาห์/มล. (10 เท่า)  
 หลังจากให้การรักษาด้วยขนาดยาที่เหมาะสมร่วมกับการปรับลดยากดภูมิคุ้มกัน  
 อย่างเหมาะสมนาน 2 สัปดาห์ และจะสามารถตรวจ genetic resistance  
 testing ได้ในกรณีที่ CMV viral load > 1,000 หนึ่งสัปดาห์/มล.
  - 6.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ เพื่อพิจารณาใช้ยา [++, I, C]  
 foscarnet, cidofovir, maribavir หรือ CMV IVIG ในการรักษา

### การติดเชื้อ BK virus

1. แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจ BK viral load ในเลือดด้วยวิธี quantitative PCR [++, I, C]  
 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทุกราย อย่างน้อยทุก 3 เดือน จนครบ 2 ปี หลังปลูกถ่ายไต  
 หรืออาจพิจารณาตรวจทุกเดือนในช่วง 9 เดือนแรกและทุก 3 เดือนจนครบ 2 ปี [ +/-, I, B]  
 หลังปลูกถ่ายไต โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูง
2. พิจารณาตรวจ BK viral load ในเลือด ในการประเมินหาสาเหตุของการทำงานของไตปลูกถ่ายที่ลดลง หรือตรวจอย่างน้อย 1 ครั้ง ภายใน 3 เดือนหลัง  
 ให้การรักษาภาวะ rejection [+, I, C]

3. อาจพิจารณาตรวจ BK viral load ในปัสสาวะ หรือตรวจ decoy cells แทน และหากพบ BK viral load ในปัสสาวะมากกว่า  $10^7$  กอปปี/มล. หรือตรวจพบ decoy cells แนะนำอย่างยิ่งให้ทำการตรวจ BK viral load ในเลือดเพิ่มเติม และติดตามปริมาณในเลือดต่อจากนั้น [ +/-, II, C]
4. แนวทางการปรับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ BK virus รวมถึงการใช้ยาเสริม ยังขาดการศึกษาที่มากพอ และมีความหลากหลายตามแต่ละสถาบัน แนะนำอย่างยิ่งให้รอการศึกษาเพิ่มเติมสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศไทย [ ++, I, C]
5. แนะนำอย่างยิ่งให้เริ่มปรับยากดภูมิคุ้มกันในกรณีต่อไปนี้
  - BK viral load ในเลือด  $10^3$ - $10^4$  กอปปี/มล. ติดต่อกัน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ [ ++, II, C]
  - BK viral load ในเลือด  $> 10^4$  กอปปี/มล. 1 ครั้ง [ ++, I, C]
  - เมื่อได้รับการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยา [ ++, I, C]
6. ปรับยากดภูมิคุ้มกันตามดุลยพินิจของแพทย์ โดยมีแนวทางตามลำดับต่อไปนี้
  - 6.1 แนะนำอย่างยิ่งให้ปรับลดขนาด mycophenolic acid ลงครึ่งหนึ่ง [ ++, I, B]
  - 6.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ปรับลด trough level ของ tacrolimus หรือ cyclosporine ให้เหมาะสม [ ++, I, B]
  - 6.3 แนะนำอย่างยิ่งให้ปรับลดขนาด prednisolone ให้เหลือเพียง 5-10 มก./วัน [ ++, I, B]
  - 6.4 แนะนำอย่างยิ่งให้ติดตาม BK viral load ในเลือดทุก 2-4 สัปดาห์หลังปรับลด ยากดภูมิคุ้มกัน จนกระทั่ง BK viral load ในเลือด  $< 10^3$  กอปปี/มล. [ ++, I, B]
  - 6.5 หากปรับยาตามข้อ 6.1-6.3 แล้ว แต่ BK viral load ในเลือด  $\geq 10^3$  กอปปี/มล. แนะนำเปลี่ยนยา mycophenolic acid เป็นยากลุ่ม mTOR inhibitors ร่วมกับลด trough level ของ tacrolimus หรือ cyclosporine [ +, II, B]
  - 6.6 หากปรับยาตามข้อ 6.1-6.3 และ 6.5 แล้ว แต่ BK viral load ในเลือดยังคง  $\geq 10^3$  กอปปี/มล. แนะนำอย่างยิ่งให้ปรึกษาแพทย์โรคติดเชื้อเพื่อพิจารณา ใช้ยาเสริม เช่น IVIG, cidofovir, leflunomide เป็นต้น [ ++, I, C]
  - 6.7 พิจารณาให้ IVIG ขนาด 0.1-2 กรัม/กก./โดส 1 ครั้ง หรือให้ IVIG ขนาดต่ำ 0.1-0.3 กรัม/กก. ทุก 2-4 สัปดาห์ หรือให้ IVIG ขนาดสูง 0.5-2 กรัม/กก. 1-3 ครั้ง/สัปดาห์ [ +, II, C]
  - 6.8 พิจารณาให้ IVIG โดยเฉพาะในรายที่ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ของชิ้นเนื้อไตพบการอักเสบปริมาณมากหรือมีภาวะ rejection ร่วมด้วย [ +, II, C]
  - 6.9 อาจพิจารณาให้ cidofovir ขนาด 0.25-1 มก./กก./โดส ทุก 1-3 สัปดาห์ โดยไม่ให้ probenecid ร่วม [ +/-, II, C]
  - 6.10 อาจพิจารณาให้ leflunomide ขนาด 100 มก. 5 วันแรก ตามด้วย 40 มก. วันละ 1 ครั้ง [ +/-, II, C]

- 6.11 ไม่แนะนำให้ใช้อะไรให้ใช้ ciprofloxacin หรือ levofloxacin [-, III, A]
- 6.12 หากไม่สามารถทำให้ BK viral load ในเลือดหมดไป หรือ  $< 10^3$  กอปปี/มล. หลังใช้วิธีข้างต้นแล้ว แนะนำอย่างยิ่งให้ติดตาม BK viral load ในเลือด และค่าการทำงานของไต ทุก 3 เดือน [++, I, C]

### แนวทางการลดยากดภูมิคุ้มกันในขณะที่ติดเชื้อ

1. การติดเชื้อ CMV
  - 1.1 แนะนำให้การรักษาโดยการให้ยาต้าน CMV ส่วนการลดยากดภูมิคุ้มกันควรพิจารณาได้เป็นกรณี ๆ ไป [+, IIa, C]
  - 1.2 แนะนำให้ลดยากดภูมิคุ้มกันในกรณี CMV end organ disease โดยเฉพาะการติดเชื้อที่มีความรุนแรงของโรคปานกลางถึงมาก [+, IIa, C]
  - 1.3 แนะนำให้ลดยากดภูมิคุ้มกันในกรณีมีการติดเชื้อ CMV ลูกกลมเข้าอวัยวะในผู้ป่วยที่มี lymphocyte ต่ำ ( $< 1,000$  เซลล์/ลบ.มม.) หรือ ที่ตรวจพบว่ามีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันต่อ CMV ต่ำร่วมด้วย [+, IIa, C]
2. EBV ซึ่งสามารถนำไปสู่การเกิด PTLD แนะนำให้ลดยากดภูมิคุ้มกันเมื่อตรวจพบเชื้อไวรัสอีบีวี ในเลือดเฉพาะกรณีที่เป็นการติดเชื้อ primary infection กล่าวคือ ผู้บริจาคเคยติดเชื้อ แต่ผู้รับอวัยวะไม่เคยติดเชื้อ และสำหรับ PTLD นั้น แนะนำให้ลด calcineurin inhibitor ลงร้อยละ 30-50 และหยุดยากลุ่ม antiproliferative (เช่น azathioprine หรือ MMF) ส่วนการเปลี่ยนยาจาก calcineurin inhibitors เป็น mTOR inhibitors ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน [+, IIa, C]
3. พิจารณาลดยากดภูมิคุ้มกัน เมื่อมีการติดเชื้อ adenovirus โดยการลดยากดภูมิคุ้มกันถือเป็นการรักษาหลัก เนื่องจากการฟื้นตัวของปริมาณและการทำงานของเม็ดเลือดขาวเป็นปัจจัยสำคัญของการหายจากการติดเชื้อ [+, IIa, C]
4. แนะนำอย่างยิ่งให้ลดยากดภูมิคุ้มกันเมื่อมีการติดเชื้อรุนแรงที่อาจเสี่ยงต่อจะเสียชีวิต (severe life-threatening infection) โดยเฉพาะการลดยากลุ่ม CNI และ antiproliferative ในช่วงแรกของการติดเชื้อ [++, IIa, C]
5. การติดเชื้อฉวยโอกาส
  - 5.1 เชื้อฉวยโอกาส เช่น ภาวะปอดอักเสบจากวัณโรค วัณโรคเทียม เชื้อราสายลูกกลม (invasive mold infection) และเชื้อราพื้นถิ่นลูกกลม (endemic fungal infection) เช่น *Histoplasma* spp., *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia* spp. ควรพิจารณาลดยากดภูมิคุ้มกัน ระหว่างการรักษา และแนะนำให้ผู้ป่วยติดตามการตอบสนองต่อการรักษา ปฏิบัติการระหว่างยา และการปรับเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันตามความเหมาะสมเป็นราย ๆ ไป [++, IIa, C]

- 5.2 ในกรณีมีการติดเชื้อราจาก *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp. หรือ *Pneumocystis jirovecii* แล้ว ควรพิจารณาลดยากดภูมิคุ้มกัน โดยอาจจะเล็กลด calcineurin inhibitors ก่อน อย่างไรก็ตาม แนะนำอย่างยิ่งให้เฝ้าระวังภาวะภูมิคุ้มกันกำเริบ (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) ระหว่าง การลดยากดภูมิคุ้มกันด้วย โดยเฉพาะการติดเชื้อ *Cryptococcus* spp. ในสมอง [+, IIa, C]
- 5.3 กรณีการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* อาจพิจารณาให้ corticosteroids เพื่อลดการอักเสบของปอดร่วมด้วย [ +/-, IIa, C]
- 5.4 การลดยากดภูมิคุ้มกันอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะ corticosteroids ในกรณีการติดเชื้อไวรัส ในสมอง แนะนำอย่างยิ่งให้ระวังการเกิดภาวะ IRIS ระหว่างการลดยากดภูมิคุ้มกัน [ ++, IIa, C]
6. การติดเชื้อที่ไม่มียาจำเพาะ เช่น Norovirus, intestinal protozoa (*Cryptosporidium*, *Cystoisospora*, *Cyclospora*, *Microsporidia*), HCV, BK virus และ JC virus แนวทางการรักษาคือการลดยากดภูมิคุ้มกัน [+, IIa, C]
7. แนวทางการปรับยากดภูมิคุ้มกันในกรณีได้รับวัคซีน ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่ชัดเจน

### การคัดกรองและป้องกันการติดเชื้อไวรัส

1. แนะนำอย่างยิ่งให้ผู้เข้ารับการปลูกถ่ายอวัยวะและผู้บริจาคอวัยวะทุกราย ตรวจคัดกรองวัณโรค (active TB) ด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ภาพถ่ายรังสีทรวงอก [ ++, I, B]
2. ผู้บริจาคอวัยวะที่ป่วยเป็นวัณโรคและยังไม่ได้การรักษาหรือรักษาไม่ครบ ถือเป็นข้อห้ามสำหรับการบริจาคอวัยวะ แต่หากผู้รับอวัยวะป่วยเป็นวัณโรค แนะนำอย่างยิ่งให้รับการรักษาจนอาการดีขึ้น แล้วพิจารณาปลูกถ่ายอวัยวะตามความเร่งด่วนและดุลยพินิจของแพทย์ [ ++, I, B]
3. อาจพิจารณาให้ผู้รับอวัยวะและผู้บริจาคอวัยวะแบบมีชีวิตทุกรายตรวจคัดกรอง latent tuberculosis infection (LTBI) ด้วยวิธี tuberculin skin test (TST) หรือ interferon-gamma release assay (IGRA) โดยการตรวจ IGRA อาจมีข้อได้เปรียบกว่า TST กรณีที่มีประวัติเคยได้รับวัคซีน BCG มาก่อน หรือป่วยเป็นโรคไตหรือโรคตับเรื้อรัง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสวัณโรค หรือเคยเป็นวัณโรคมาก่อน และรักษาไม่ครบ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิในขนาดสูง เช่น ผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ [ +/-, II, B]
4. ผู้รับอวัยวะที่ผล TST หรือ IGRA เป็นบวก แนะนำอย่างยิ่งให้รักษา LTBI ทุกราย เมื่อยืนยันได้ว่า ไม่ใช่ active TB [ ++, I, A]

5. ผู้รับอวัยวะที่มีประวัติสัมผัสวัณโรคใกล้ชิดหรือยาวนาน หรือมีภาพรังสีทรวงอกที่เข้าได้กับการติดเชื้อวัณโรคในอดีต แต่ไม่ใช่ active TB และไม่เคยรักษาวัณโรคมาก่อน ควรพิจารณาให้การรักษา LTBI แม้ว่าการตรวจ TST หรือ IGRA จะให้ผลลบ [+ , IIb, C]
6. ผู้รับอวัยวะจากผู้บริจาคที่มีชีวิตที่มีผล TST หรือ IGRA เป็นบวก มีประวัติสัมผัสวัณโรค หรือมีภาพรังสีทรวงอกที่เข้าได้กับการติดเชื้อวัณโรคในอดีตที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา LTBI และไม่มี active TB ควรพิจารณาให้การรักษา LTBI ภายหลังปลูกถ่ายอวัยวะ [+ , IIa, C]
7. ในกรณีที่พบว่าผู้บริจาคอวัยวะป่วยเป็นวัณโรค ไม่แนะนำให้รับอวัยวะ แต่ในกรณีที่รับอวัยวะและปลูกถ่ายให้ผู้ป่วยแล้ว แนะนำอย่างยิ่งให้ปรึกษาแพทย์โรคติดเชื้อและทำการรักษาวัณโรคให้แก่ผู้ป่วยภายหลังปลูกถ่ายอวัยวะด้วย [- , I, C]
8. การรักษา active TB ทั้งก่อนหรือหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ แนะนำอย่างยิ่งให้ทำหรือให้คำปรึกษา โดยผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ [++ , I, C]
9. แนะนำอย่างยิ่งให้ยา isoniazid (INH) ขนาด 300 มก. ร่วมกับ vitamin B6 ขนาด 25-50 มก. กินวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 9 เดือน เป็นสูตรแรกสำหรับการรักษา LTBI ทั้งก่อนหรือหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ในกรณีไม่สามารถใช้สูตรยาดังกล่าวได้ แนะนำให้ปรึกษาแพทย์โรคติดเชื้อเพื่อพิจารณาใช้สูตรยาทางเลือกสำหรับรักษา LTBI [++ , I, A]
10. สูตรยาทางเลือกที่อาจพิจารณาใช้ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่
  - ยา rifampin ขนาด 600 มก. กินวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 เดือน
  - ยา INH ขนาด 300 มก. ร่วมกับ rifapentine ขนาด 900 มก. กินสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์
  - ยา INH ขนาด 300 มก. ร่วมกับ rifampin ขนาด 600 มก. กินวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ทั้งนี้ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาสูตรทางเลือกดังกล่าวภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจากอันตรกิริยากับยากดภูมิคุ้มกันสูตรยาทางเลือกที่อาจพิจารณาใช้ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ [+/- , I, C]
  - ยา INH ขนาด 300 มก. กินวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 6 เดือน
  - ยา levofloxacin ขนาด 500-750 มก. หรือยา moxifloxacin ขนาด 400 มก. กินวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 9 เดือน แต่ข้อมูลหลักฐานสนับสนุนการใช้ยา กลุ่ม fluoroquinolones ยังค่อนข้างน้อย
11. ในผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) ควรพิจารณาเริ่มให้การรักษา LTBI ภายหลังการปลูกถ่ายตับ เพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงจากยา [+ , IIb, C]

### การรักษาวัณโรค

1. การรักษาการติดเชื้อวัณโรคที่ไวต่อยา แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้สูตรยามาตรฐาน ได้แก่ 2HRZE/4HR [++ , I, A]

2. การรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน หรือ rifampicin resistant TB (MDR/RR-TB) [++, I, A]  
ที่ไม่ดื้อยา fluoroquinolones แนะนำอย่างยิ่งให้ยาสูตร BPaLM ประกอบด้วย  
ยา bedaquiline, pretomanid, linezolid และ moxifloxacin ระยะเวลา 6 เดือน  
ส่วนการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน หรือ MDR/RR-TB ที่ดื้อต่อ fluoroquinolones  
แนะนำอย่างยิ่งให้ยาสูตร BPaL ระยะเวลา 9 เดือน
3. แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจสอบอันตรกิริยาระหว่างยารักษาวัณโรคกับยากดภูมิคุ้มกัน [++, I, B]  
รวมถึงยาอื่น ๆ เช่น ยาลดไขมันในเลือด เป็นต้น ที่ผู้ป่วยได้รับ และแนะนำอย่างยิ่ง  
ให้ติดตามระดับยากดภูมิคุ้มกันอย่างใกล้ชิด

### การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกราน

1. การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต  
1.1 ไม่แนะนำให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกัน เนื่องจากความเสี่ยงต่ำ [-, I, C]
2. การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ  
2.1 แนะนำอย่างยิ่งให้ยา fluconazole [++, I, A]  
หรืออาจพิจารณาให้ยา micafungin หรือ anidulafungin เป็นระยะเวลา [+/-, IIa, B]  
2-4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรา *Candida* ได้แก่
  - ได้รับการผ่าตัดด้วยเทคนิค choledochojejunostomy
  - ได้รับส่วนประกอบของเลือดมากกว่า 40 ยูนิต
  - พบ colonization ของเชื้อรา *Candida* ระหว่างการผ่าตัด
- 2.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ยา fluconazole [++, I, A]  
หรืออาจพิจารณาให้ยา voriconazole หรือ micafungin หรือ anidulafungin [+/-, IIa, B]  
เป็นระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทั้งต่อการติดเชื้อรา *Candida*  
และ *Aspergillus* ได้แก่
  - ได้รับการปลูกถ่ายตับซ้ำ (re-transplantation)
  - ได้รับการผ่าตัดในช่องท้องหรือช่องอกหลังจากการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ
  - ได้รับการล้างไตภายใน 7 วันหลังการปลูกถ่ายตับ
3. การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ  
3.1 พิจารณาให้ยา voriconazole เป็นระยะเวลา 3-6 เดือน แก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรา *Aspergillus* และราสายอื่น ๆ ต่อไปนี้ [+/-, IIb, C]
  - ได้รับการผ่าตัดในช่องอกหลังจากการปลูกถ่ายหัวใจ
  - ได้รับการล้างไตภายใน 7 วันหลังการปลูกถ่ายหัวใจ
  - พบ colonization ของเชื้อรา *Aspergillus* ระหว่างการผ่าตัด
  - มีการติดเชื้อ CMV ร่วมด้วย

- 3.2 อาจพิจารณาให้ยา voriconazole แก่ผู้ป่วยทุกราย เป็นระยะเวลา 3-6 เดือน  
กรณีอยู่ในสถานพยาบาลที่มีอุบัติการณ์การติดเชื้อรา *Aspergillus* สูงกว่า  
ร้อยละ 6 [+/-, IIb, C]
- 3.3 อาจพิจารณาใช้ isavuconazole แทน voriconazole กรณีไม่สามารถทน  
ยา voriconazole ได้ หรือมีอันตรกิริยากับยาอื่นรุนแรง [+/-, IIb, C]
4. การให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายปอด
- 4.1 แนะนำให้ voriconazole แก่ผู้ป่วยทุกราย เป็นระยะเวลา 4-6 เดือน [+ , IIb, C]  
และแนะนำอย่างยิ่งในกรณีที่มีหลักฐานว่ามี colonization  
ของเชื้อรา *Aspergillus* เช่นค่า galactomannan จากน้ำล้างหลอดลม  $\geq 1$   
หรือมีการเพาะเชื้อเป็นบวกจากตัวอย่างของระบบทางเดินหายใจ  
โดยเฉพาะในช่วง 1 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายปอด [++ , I, A]
- 4.2 อาจพิจารณาพ่น nebulized amphotericin B deoxycholate [+/-, IIb, C]  
หรือ liposomal amphotericin B ร่วมด้วยอย่างน้อย 2 สัปดาห์แรก  
หลังปลูกถ่ายปอด เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด tracheobronchial aspergillosis
- 4.3 อาจพิจารณาใช้ isavuconazole แทน voriconazole กรณีไม่สามารถทน  
ยา voriconazole ได้ หรือมีอันตรกิริยากับยาอื่นรุนแรง [+/-, IIb, C]
5. การให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายลำไส้
- 5.1 แนะนำให้ยา fluconazole เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยทุกราย [+ , IIa, C]
- 5.2 อาจพิจารณาให้ยา micafungin หรือ anidulafungin แทน fluconazole [+/-, II, C]  
กรณีอยู่ในสถานพยาบาลที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ fluconazole-resistant  
*Candida* spp. สูง
6. การให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับอ่อน  
หรือตับอ่อนร่วมกับไต
- 6.1 แนะนำให้ยา fluconazole เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง [+ , IIa, C]  
ต่อการติดเชื้อรา *Candida* ได้แก่  
- ได้รับการผ่าตัดแบบ enteric drainage  
- เกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ vascular thrombosis หรือ  
post-perfusion pancreatitis
- 6.2 อาจพิจารณาให้ยา micafungin หรือ anidulafungin แทน fluconazole [+/-, II, C]  
กรณีอยู่ในสถานพยาบาลที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ fluconazole-resistant  
*Candida* spp. สูง

### การปรับยากดภูมิคุ้มกันขณะติดเชื้อรากรราน

1. ยากลุ่ม polyene และ echinocandin มีอันตรกริยาน้อยมาก โดยทั่วไปมักไม่จำเป็นต้องปรับระดับยากดภูมิคุ้มกัน แต่ต้องตรวจติดตามค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B เนื่องจากยากดภูมิคุ้มกันและยา amphotericin B ต่างมี nephrotoxicity [++, I, C]
2. อันตรกริยาระหว่างยากดภูมิคุ้มกันและยากลุ่ม triazole ที่สำคัญ และคำแนะนำในการปรับยากดภูมิคุ้มกัน (ตารางที่ 28) [++, I, C]

### การให้วัคซีนในผู้ป่วยผู้ใหญ่ก่อนและหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

1. แนะนำอย่างยิ่งให้ผู้ที่รอรับการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้รับวัคซีนเพื่อสร้างภูมิคุ้มกันตามอายุและโรคประจำตัว โดยอ้างอิงตามคำแนะนำของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย โดยเว้นระยะห่างอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนปลูกถ่ายอวัยวะ สำหรับวัคซีนชนิดเชื้อตาย และ 4 สัปดาห์ก่อนปลูกถ่ายอวัยวะสำหรับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ [++, I, C]
2. กรณีไม่เคยได้รับวัคซีนก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ แนะนำให้วัคซีนชนิดเชื้อตายได้ตั้งแต่ 3 เดือน หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ [+, IIa, C]
3. กรณีได้รับวัคซีนไม่ครบก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ แนะนำให้วัคซีนต่อได้ตั้งแต่ 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยไม่ต้องเริ่มนับหนึ่งใหม่ [+, IIa, C]
4. ไม่แนะนำให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ [-, I, C]
5. แนะนำให้วัคซีนไข้วัดใหญ่ได้ตั้งแต่ 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ หากอยู่ในสถานการณ์ที่มีการระบาด [+, IIa, B]
6. แนะนำให้วัคซีนห่างจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงเพื่อรักษาภาวะสลัดอวัยวะอย่างน้อย 3 เดือน [+, IIa, C]

## การรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

### การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV)

1. แนะนำให้ตรวจ CMV IgG ทั้งในผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิด CMV disease ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยความเสี่ยงแบ่งเป็นความเสี่ยงสูง (D+/R-) ความเสี่ยงปานกลาง (D-/R+ หรือ D+/R+) และความเสี่ยงต่ำ (D-/R-) [++, I, C]
2. การแปลผล CMV IgG ในเด็กอายุน้อยกว่า 18 เดือน ต่างจากผู้ใหญ่เนื่องจากเด็กอาจได้รับ CMV IgG จากมารดาผ่านทางรก ถ้าผล CMV IgG เป็นบวก [+, I, B]

- ควรพิจารณาความเสี่ยงโดยคำนึงถึง CMV serostatus ของผู้บริจาคอวัยวะ  
เพื่อกำหนดแนวทางการป้องกัน CMV
- สำหรับผู้บริจาคอวัยวะที่อายุมากกว่า 18 เดือน หาก CMV IgG เป็นบวก ให้ถือว่า เป็นบวก (D+) จริง [++, I, B]
  - ในกรณีที่ผล CMV IgG ในเด็กอายุน้อยกว่า 18 เดือนเป็นบวกควรพิจารณาความเสี่ยง โดยคำนึงถึง CMV serostatus ของผู้บริจาคอวัยวะ เพื่อกำหนดแนวทางการป้องกัน CMV [+ , I, B]
3. การให้ยาป้องกัน CMV infection มี 3 วิธี คือ prophylaxis, preemptive therapy และ hybrid approach (การให้ยาป้องกันระยะสั้น เช่น 2 สัปดาห์ ควบคู่ไปกับ preemptive therapy) ทั้ง 3 วิธีมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรค CMV ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะอย่างไรก็ตาม การศึกษาในเด็กไม่เพียงพอที่จะเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวิธีการทั้งสามนี้ [+ , I, C]
  4. ไม่แนะนำให้ prophylaxis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่มีความเสี่ยงต่ำ (D-/R-) แต่อาจพิจารณา preemptive therapy ได้เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ de novo CMV ได้จากชุมชน เช่น ศูนย์เลี้ยงเด็ก [- , III, C]
  5. ยังไม่มีคำแนะนำมาตรฐานที่ชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยาด้านไวรัส เพื่อป้องกัน อาจพิจารณาระยะเวลาในการให้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ ตั้งแต่อย่างน้อย 14 วันจนถึง 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ยกเว้นผู้รับการปลูกถ่ายปอดที่มีความเสี่ยงสูง (D+/R- หรือ R+) แนะนำให้ prophylaxis เป็นเวลา 6-12 เดือน [+/- , IIb, C]
  6. แนะนำให้ใช้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ หรือ valganciclovir สำหรับ prophylaxis และ preemptive therapy [++, I, B]
  7. ความเสี่ยงของการเกิด late-onset CMV infection สูงที่สุดในช่วง 3 เดือนแรก หลังจากหยุดยาด้านไวรัส แนะนำให้ผู้ป่วยเด็กได้รับการตรวจติดตาม CMV viral load ในช่วงนี้ [+ , IIa, B]
  8. กรณีที่ใช้วิธี preemptive therapy แนะนำให้ตรวจ CMV viral load อย่างน้อยทุก 1-2 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์หลังปลูกถ่าย เพื่อเฝ้าระวังและพิจารณาการเริ่มยาด้านไวรัส [+ , IIa, B]
  9. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต และหัวใจที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูง (R+ หรือ D+/R-) สามารถพิจารณาการป้องกันได้ทั้งวิธี prophylaxis, preemptive therapy และ hybrid approach
  10. การรักษา CMV infection และ tissue-invasive CMV disease

- 10.1 การรักษา CMV DNAemia ที่ไม่มีอาการเมื่อใช้วิธี preemptive อาจพิจารณาใช้ valganciclovir ได้ [+/-, I, C]
- 10.2 การรักษา mild to moderate CMV disease แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ หรืออาจพิจารณาใช้ valganciclovir ได้ [++, I, B] [+/-, IIa, B]
- 10.3 การรักษา severe CMV disease แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำเป็นยาอันดับแรก [++, I, B]
- 10.4 ในผู้ป่วยที่มีอาการคงที่ และมี CMV viral load ลดลงและควบคุมได้ดี รวมถึงอาการทางคลินิกที่หายหรือกำลงดีขึ้น อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็น valganciclovir ได้ [+/-, IIb, C]
- 10.5 แนะนำให้ลดยากดภูมิคุ้มกันในระหว่างการรักษา CMV infection หากเป็นไปได้ [+ , I, B]
- 10.6 ไม่แนะนำให้ใช้ CMV immunoglobulin หรือ IVIG เป็นยาเดี่ยวในการรักษา แต่อาจพิจารณาใช้ร่วมกับ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ ในการการรักษาโรค CMV ที่มีความรุนแรงมาก เช่น CMV pneumonitis [+/-, III, C] [+/-, IIIb, C]
- 10.7 ผู้ป่วยเด็กที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ CMV และได้รับยากดภูมิคุ้มกันบางชนิด สำหรับการรักษา rejection เช่น antilymphocyte, corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ อาจพิจารณา preemptive therapy ในช่วงที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันได้ [+/-, IIIb, C]
11. การรักษา refractory/resistant CMV infection
- 11.1 การวินิจฉัยจำเป็นต้องส่งตรวจ genetic resistance testing โดยควรส่ง ในกรณีที่ CMV viral load ลดลงน้อยกว่า 1 log ยูนิตสากล/มล. (10 เท่า) หลังจากให้การรักษาด้วยยาที่เหมาะสมนานกว่า 2 สัปดาห์ (สามารถตรวจ genetic resistance testing ได้ในกรณีที่ CMV viral load > 1,000 ยูนิตสากล/มล.) และแนะนำอย่างยิ่งให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ ด้านโรคติดเชื้อ

### การติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV)

1. แนะนำอย่างยิ่งให้มีการเจาะตรวจ EBV IgG ทั้งในผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะ ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อเป็นการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคจาก EBV ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ
- ผู้ป่วยเด็กที่ผล EBV IgG เป็นบวก อาจพิจารณาตรวจ EBV QNAT เพิ่มเติมเพื่อ ประเมินสถานะของการติดเชื้อ EBV ก่อนการปลูกถ่าย [+/-, I, B] [+/-, IIb, C]

2. ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือปานกลางต่อการเกิดโรคจาก EBV/PTLD แนะนำการตรวจติดตามระดับ EBV QNAT เพื่อเฝ้าระวังและประกอบการพิจารณา preemptive therapy [+ , I, B]
3. ผู้ป่วยเด็กที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคจาก EBV/PTLD ได้แก่ D+/R- แนะนำให้ติดตาม EBV QNAT เพื่อตรวจหาการติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการ ซึ่งมีโอกาสเกิดสูงสุดในช่วง 2-4 เดือนแรก โดยตรวจ EBV QNAT ทุก 1-2 สัปดาห์ ในช่วง 3-6 เดือนแรกหลังปลูกถ่าย จากนั้นติดตามห่างขึ้นเป็นทุก 1 เดือน ในช่วง 6-12 เดือนหลังปลูกถ่าย [+ , I, C]
4. ผู้ป่วยเด็กที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อการเกิดโรคจาก EBV/PTLD ได้แก่ D-/R-, R+ ที่เป็น recent infection กลุ่มนี้แนะนำให้ติดตาม EBV QNAT เดือนละครั้ง ในช่วง 6 เดือนแรกหลังปลูกถ่าย จากนั้นติดตามห่างขึ้นเป็นทุก 3-6 เดือน หรือเมื่อมีอาการที่สงสัย PTLD [+ , I, C]
5. การติดตามระดับ EBV QNAT แนะนำอย่างยิ่งให้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ด้วยวิธีการเดียวกันหากผล EBV QNAT เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.5 log ยูนิตสากล/มล. ให้ preemptive therapy โดยแนะนำอย่างยิ่งให้ลดยากดภูมิคุ้มกันหากเป็นไปได้
  - 5.1 ไม่แนะนำยาต้านไวรัส หรือ anti-CD20 antibody เป็น preemptive therapy [++ , I, B]
  - 5.2 ไม่แนะนำ IVIG เพื่อป้องกันการเกิดโรคจาก EBV เนื่องจากข้อมูลจำกัด และมีผลข้างเคียง รวมทั้งไม่แนะนำยาต้านไวรัสเพื่อป้องกัน PTLD ในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายอวัยวะ [- , III, C]
6. ซักประวัติ ตรวจร่างกาย หากสงสัย PTLD แนะนำส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อยืนยันการวินิจฉัย [+ , I, B]
7. การรักษา PTLD
  - 7.1 การรักษาหลักที่แนะนำอย่างยิ่งคือ การลดขนาดยากดภูมิคุ้มกัน โดยต้องคำนึงถึงความเสี่ยงของ rejection ร่วมด้วย [++ , I, B]
  - 7.2 ในรายที่มีอาการรุนแรง หรือไม่ตอบสนองต่อการลดขนาดภูมิคุ้มกัน แนะนำการรักษาด้วย anti-CD20 antibody (rituximab) ควบคู่ไปกับการลดขนาดภูมิ โดยอาการรุนแรง เช่น monomorphic PTLD, diffuse large B cell lymphoma type (DLBCL-type), multisystem disease, end-organ dysfunction [+ , I, C]
  - 7.3 ไม่แนะนำ IVIG หรือยาต้านไวรัสเป็นการรักษาเพียงอย่างเดียว โดยไม่มีการรักษาข้างต้น [- , III, C]
  - 7.4 เด็กที่วินิจฉัยเป็น DLBCL-type อาจพิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ขนาดต่ำร่วมด้วย [+/- , IIb, C]

### การติดเชื้อ Adenovirus

1. ไม่แนะนำ Prophylaxis หรือ Preemptive therapy ในการป้องกันการเกิดโรคจาก Adenovirus ในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายอวัยวะ [-, III, B]
2. แนวทางการรักษาการติดเชื้อ Adenovirus
  - 2.1 แนะนำอย่างยิ่งว่าให้การรักษาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากการกดภูมิคุ้มกัน (net state of immunosuppression) ตำแหน่งของการติดเชื้อ และระดับการแพร่กระจายของการติดเชื้อ (degree of dissemination) [++, I, B]
  - 2.2 การรักษาหลักที่แนะนำอย่างยิ่งคือ การลดขนาดยาหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกันชั่วคราว โดยต้องคำนึงถึงความเสี่ยงของ rejection ร่วมด้วย [++, I, B]
  - 2.3 อาจพิจารณาการให้ยาด้านไวรัสจำเพาะ เช่น cidofovir ซึ่งเป็นยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อ Adenovirus อย่างไรก็ตาม ยานี้มีผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อไต ดังนั้น จึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง มักจำเป็นต้องใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเป็นอันตรายถึงชีวิต [ +/-, IIb, B]
  - 2.4 แนะนำการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา โดยการตรวจติดตาม QNAT จากสิ่งส่งตรวจที่เกี่ยวข้อง เช่น เลือด สารคัดหลั่งทางเดินหายใจ ปัสสาวะ หรือสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ที่เริ่มแรกให้ผลบวก ผู้ป่วยที่ viral load ไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากได้รับการรักษา 1-2 สัปดาห์ แนะนำให้การรักษาเพิ่มเติม [+, I, B]
  - 2.5 ระยะเวลาในการรักษา แนะนำให้รักษาจนกว่าอาการดีขึ้นร่วมกับตรวจไม่พบไวรัสจากสิ่งส่งตรวจที่เป็นตำแหน่งการติดเชื้อจำนวนสองครั้งต่อเนื่องกัน และห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ [+, I, C]

### การให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกราน

1. ยังไม่มีแนวทางชัดเจนเกี่ยวกับการให้ Universal antifungal prophylaxis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะเด็ก แต่ควรพิจารณาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายพิจารณาตามความเสี่ยงและชนิดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย

### การให้วัคซีนในผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

1. การให้วัคซีนในผู้ป่วยเด็กก่อนได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ
  - 1.1 แนะนำอย่างยิ่งให้เด็กที่รอรับการปลูกถ่ายอวัยวะทุกคนรับวัคซีนป้องกันโรคพื้นฐานทุกชนิดตามเกณฑ์อายุเช่นเดียวกับเด็กปกติ [++, I, B]

- 1.2 กรณีที่ทราบกำหนดนัดหมายสำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะล่วงหน้า  
แนะนำอย่างยิ่งให้เว้นระยะห่างอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ  
สำหรับวัคซีนชนิดเชื้อตาย และเว้นระยะห่างอย่างน้อย 4 สัปดาห์  
สำหรับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ [++, I, C]
- 1.3 เด็กที่รอรับการปลูกถ่ายอวัยวะทุกคน แนะนำให้รับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์  
ให้ครบก่อนได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ วัคซีนป้องกันโรค หัด หัดเยอรมัน  
คางทูม (Mump, Measles, Rubella; MMR) โดยวัคซีน MMR แนะนำให้ได้  
ในเด็กอายุตั้งแต่ 6-11 เดือน โดยให้ 2 โดส ห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน  
แต่หากอายุครบ 12 เดือนแล้วยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ แนะนำอย่างยิ่ง  
ให้วัคซีน MMR ซ้ำอีกครั้ง [++, I, B]
- สำหรับวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใส (Varicella) แนะนำให้ได้ในเด็ก  
อายุตั้งแต่ 6-11 เดือน โดยให้ 2 โดส ห่างกันอย่างน้อย 3 เดือน [+, I, C]
2. การให้วัคซีนในผู้ป่วยเด็กหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ
- 2.1 แนะนำให้เริ่มฉีดวัคซีนที่ 2-6 เดือน หลังจากที่เด็กได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ [+, IIa, C]  
เนื่องจากช่วง 2 เดือนแรกผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายอวัยวะมักจะได้รับยากดภูมิคุ้มกัน  
ในขนาดสูง ซึ่งส่งผลให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันไม่ดี  
อย่างไรก็ตามในช่วงที่มีการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ แนะนำให้  
inactivated influenza vaccine ได้ตั้งแต่ 1 เดือน หลังจากที่เด็กได้รับ  
การปลูกถ่ายอวัยวะ [+, IIa, B]
- 2.2 ไม่แนะนำอย่างยิ่งสำหรับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ทุกชนิด ภายหลังจากที่เด็ก  
ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ [--, I, C]



# บทนำ เรื่องยากอดภูมิคุ้มกัน



## บทนำเรื่องยากดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive Drugs)

การปลูกถ่ายอวัยวะเป็นการรักษาที่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและพัฒนาคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยซึ่งมีภาวะอวัยวะสำคัญล้มเหลวอย่างรุนแรงและไม่สามารถฟื้นฟูการทำงานได้เอง อาทิ หัวใจ ปอด ตับ ตับอ่อน และหรือไต อย่างไรก็ตาม ภายหลังจากการปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันตลอดชีวิตเพื่อป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะ (rejection) ทั้งในช่วงก่อน ระหว่าง และหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ในยุคปัจจุบัน การพัฒนายากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น ส่งผลให้อวัยวะปลูกถ่ายสามารถทำงานได้ยาวนานกว่าในอดีต อย่างไรก็ตาม การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในขนาดที่สูงเกินไปอาจนำไปสู่ผลข้างเคียง เช่น การติดเชื้อ หรือโรคมะเร็ง ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้เพื่อให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย ทั้งนี้ ในการปฏิบัติทางเวชปฏิบัติจริง แพทย์ควรพิจารณาสภาวะสุขภาพและโรคร่วมของผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงสิทธิการเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลของผู้ป่วยประกอบการตัดสินใจด้วย

การให้ยากดภูมิคุ้มกันแบ่งออกเป็น 2 ระยะหลัก ได้แก่ ระยะชักนำ (induction therapy) คือ การให้ยาในขนาดสูงช่วงแรกเพื่อควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน และระยะคงสภาพ (maintenance therapy) คือ การให้ยาในขนาดต่ำลงในระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับมาทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับอย่างต่อเนื่องตรงตามเวลาที่อวัยวะปลูกถ่ายยังทำงานได้ กลไกการออกฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่มีความจำเพาะต่อการทำงานของเซลล์ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) รายละเอียดของยาแต่ละชนิดที่ยังคงใช้ในเวชปฏิบัติปัจจุบันแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะและกลไกการออกฤทธิ์ของยา<sup>1,2</sup>

ยา	ช่วงที่ให้ยา	กลไกการออกฤทธิ์ของยา	ขนาดยามาตรฐาน
Interleukin-2 receptor antagonist (IL-2RA): Basiliximab	Induction	Monoclonal antibody จับกับ $\alpha$ subunit ของ interleukin-2 receptor ซึ่งพบบนผิวเซลล์ T-lymphocyte ส่งผลยับยั้งการแบ่งตัว (proliferation) และการพัฒนา (differentiation) ของเซลล์	Basiliximab 20 มก. ทางหลอดเลือดดำ วันที่ 0, 4
Anti-thymocyte globulin (ATG) ปัจจุบันมีเฉพาะ rabbit ATG (r-ATG)	Induction	Polyclonal antibody ที่จับกับ แอนติเจน (antigen) หลากหลาย ชนิดบนผิวเซลล์ T-lymphocyte ส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ผ่านระบบคอมพลีเมนต์ (complement system) และการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (apoptosis)	1-1.5 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3-9 วัน

ยา	ช่วงที่ให้ยา	กลไกการออกฤทธิ์ของยา	ขนาดยามาตรฐาน
Methylprednisolone	Induction	ยับยั้งการทำงานของ T-lymphocyte และ B-lymphocyte รวมถึงยับยั้งการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบ (inflammatory mediators) หลายชนิด	250-1,000 มก./วัน ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3-5 วัน
Rituximab	Induction	จับกับโปรตีน CD20 บนผิวเซลล์ B-lymphocyte ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ผ่านการทำลายด้วยระบบคอมพลีเมนต์และอะพอพโทซิส	375 มก. ต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตร.ม. หรือ 200-500 มก. ทางหลอดเลือดดำ
Intravenous immunoglobulin (IVIg)	Induction	จับกับแอนติบอดีต่อเนื้อเยื่อผู้บริจาค (alloantibody) และนำไปสู่การกำจัดทิ้ง ยับยั้งการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ยับยั้งการแบ่งตัวของ B-lymphocyte และลดการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบหลายชนิด	2 กรัม/กก. ทางหลอดเลือดดำ แบ่งให้ใน 3-5 วัน หรือ 0.1-0.15 กรัม/กก. หลัง plasma exchange
<b>ยากลุ่ม calcineurin inhibitors (CNI)</b>			
Tacrolimus	Maintenance	ยับยั้งการแบ่งตัวของ T-lymphocyte	0.1-0.2 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง
Cyclosporine	Maintenance	ยับยั้งการแบ่งตัวของ T-lymphocyte	8-10 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง
<b>ยากลุ่ม anti-proliferative agents</b>			
Mycophenolic acid: mycophenolate mofetil (MMF) และ enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS)	Maintenance	ยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสังเคราะห์พิวรีน (purine synthesis) และการแบ่งตัวของ lymphocyte	MMF: 1,000-2,000 มก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง EC-MPS: 720-1,440 มก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง
Azathioprine	Maintenance	เป็นสารพิวรีนแอนะล็อก (purine analogue) ซึ่งถูกนำไปใช้ในกระบวนการสร้าง DNA ส่งผลรบกวนการสังเคราะห์ RNA และยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์	1-2 มก./กก./วัน วันละ 1 ครั้ง

ยา	ช่วงที่ให้ยา	กลไกการออกฤทธิ์ของยา	ขนาดยามาตรฐาน
ยาอื่น ๆ			
Corticosteroids	Maintenance	ยับยั้งการทำงานของ T-lymphocyte และ B-lymphocyte และยับยั้งการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบหลายชนิด	Prednisolone 30-60 มก./วัน ค่อย ๆ ปรับลดจนเหลือ 2.5-5 มก./วัน
Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: sirolimus และ everolimus	Maintenance	จับกับโปรตีน mTOR ส่งผลยับยั้งการแบ่งตัวของ lymphocyte กลไกที่แตกต่างจากกลุ่ม calcineurin inhibitors	Sirolimus: 1-2 มก./วัน วัน1 ละครั้ง Everolimus: 1.5 mg มก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง
Belatacept	Maintenance	จับกับโปรตีน CD80 และ CD86 บนผิวของเซลล์นำเสนอแอนติเจน (antigen-presenting cells) ส่งผลยับยั้งสัญญาณร่วมกระตุ้น (co-stimulation) ในการกระตุ้น T-lymphocyte และส่งผลยับยั้ง B-lymphocyte ในลำดับถัดมา	10 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ในวันที่ 1, 5, สัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 หลังปลูกถ่ายไต จากนั้น 5 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์

ผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันมีความแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มยา และอาจมีความจำเพาะสำหรับยาแต่ละชนิด การตระหนักถึงผลข้างเคียงเหล่านี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อความสำเร็จของการรักษาและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทั้งนี้ การพิจารณาปรับลดขนาดยาหรือเปลี่ยนชนิดยาเพื่อลดผลข้างเคียงจำเป็นต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพในการกดภูมิคุ้มกันควบคู่กันไปด้วยเสมอ โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิด<sup>[1,2]</sup>

ยากดภูมิคุ้มกัน	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
IL2-RA	อาจพบปฏิกิริยาการแพ้ยาได้บ้าง แต่มีอุบัติการณ์ต่ำมาก
r-ATG	ไข้ หนาวสั่น ปวดข้อ (อาจมีอาการรุนแรงในการให้ยาครั้งแรก) ภาวะช็อกจากการแพ้ (anaphylaxis) ปฏิกิริยาซีรัม (serum sickness) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ การติดเชื้อแทรกซ้อน (โดยเฉพาะ cytomegalovirus; CMV), ภาวะ post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)
Corticosteroids	การสะสมของไขมันบริเวณส่วนกลางของร่างกาย (central obesity) โรคเบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะกระดูกพรุน ภาวะหัวใจกระดูกตายจากการขาดเลือด (osteonecrosis), แผลหายช้า, โรคต่อกระຈจก การติดเชื้อ ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง ภาวะทางจิตเวช
Intravenous immunoglobulin (IVIg)	หนาวสั่น หน้าแดง ปวดข้อขณะให้ยา ภาวะไตวายเฉียบพลัน
Rituximab	ไข้ หนาวสั่น ความดันโลหิตต่ำขณะได้รับยา
Calcineurin inhibitor	ความเป็นพิษต่อไต (nephrotoxicity) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคเบาหวาน ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง ค่าเอนไซม์ตับสูง การติดเชื้อ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็ง
Tacrolimus	โรคเบาหวาน (พบบ่อยกว่า cyclosporine) มึนงง ผลข้างเคียงต่อระบบประสาท เช่น มือสั่น ปวดศีรษะ อาการชา
Cyclosporine	ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง (พบบ่อยกว่า tacrolimus) ขนดก เหงือกบวม ภาวะเต้านมโตในเพศชาย (gynecomastia)
Mycophenolic acid	ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร (เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง) ภาวะโลหิตจาง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ การติดเชื้อแทรกซ้อน ภาวะทารกพิการแต่กำเนิด (หากใช้ในระหว่างตั้งครรภ์)
mTOR inhibitor	ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ แผลหายช้า ผลกระทบต่อทารกในครรภ์ ภาวะไขมันในเลือดสูง (พบบ่อยกว่ายากกลุ่มอื่น) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะปวดอักเสบ สิว แผลร้อนใน (aphthous ulcer)
Azathioprine	ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ
Belatacept	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด PTLD

การรักษาระดับยากดภูมิคุ้มกันให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการอยู่รอดของอวัยวะปลูกถ่าย (graft survival) ในระยะหลังการปลูกถ่าย ระดับยาที่ต่ำเกินไปเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ ในขณะที่ระดับยาที่สูงเกินไปอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อน เช่น ความเป็นพิษต่อไต หรือการติดเชื้อแทรกซ้อน ยากดภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่ถูกเมแทบอลิซึม (metabolized) ที่ตับ ดังนั้น ยาหลายชนิดที่ถูกกำจัดผ่านตับเช่นกัน อาจส่งผลกระทบต่อระดับยากดภูมิคุ้มกันได้ อย่างไรก็ตาม ปฏิสัมพันธ์ระหว่างยา (drug interaction) ดังกล่าว สามารถนำมาประยุกต์ใช้เพื่อเพิ่มระดับยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งยากดภูมิคุ้มกัน CNI หรือ mTOR inhibitor เช่น การให้ร่วมกับยาด้านเชื้อรากลุ่มเอโซล (azole antifungals) ยา diltiazem หรือ verapamil เพื่อลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันและลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยา การปรับเพิ่ม ลด หรือหยุดยาที่มีผลต่อระดับยากดภูมิคุ้มกันโดยมิได้ตั้งใจ อาจส่งผลให้ระดับยาลดต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน และนำไปสู่ภาวะปฏิเสธอวัยวะได้ ดังนั้น ความรู้เกี่ยวกับยาที่ส่งผลกระทบต่อระดับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ

ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม CNI และ mTOR inhibitor ถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 3A (CYP3A) ที่ตับในลักษณะคล้ายคลึงกัน ดังนั้น เมื่อให้ยาสองกลุ่มนี้ร่วมกัน อาจส่งผลให้ระดับยาเพิ่มขึ้นทั้งคู่ ยาที่ส่งผลกระทบต่อระดับยา CNI จึงมักส่งผลกระทบต่อระดับยา mTOR inhibitor ด้วยเช่นกัน รายชื่อยาที่มีผลต่อระดับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มนี้แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ยาที่มีผลต่อระดับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม CNI และ mTOR inhibitor<sup>[1,3,4]</sup>

ผลต่อระดับยา	กลุ่มหรือชนิดยา
เพิ่มระดับยาอย่างมาก (potent inhibitor) (เพิ่มระดับ AUC $\geq 5$ เท่า)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clarithromycin</li> <li>- <b>Azole antifungal group:</b> itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole</li> <li>- <b>Protease inhibitors:</b> lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir, indinavir, ritonavir, ritonavir/nirmatrelvir, darunavir/cobicistat</li> <li>- Nefazodone</li> <li>- น้ำเกรปฟรุต (grapefruit juice)</li> </ul>
เพิ่มระดับยาปานกลาง (moderate inhibitor) (เพิ่มระดับ AUC $\geq 2 - < 5$ เท่า)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythromycin</li> <li>- <b>Azole antifungal group:</b> fluconazole, isavuconazole</li> <li>- <b>Protease inhibitors:</b> atazanavir, amprenavir, fosamprenavir</li> <li>- <b>Calcium channel blockers:</b> diltiazem, verapamil</li> <li>- Imatinib</li> <li>- Ciprofloxacin</li> </ul>

ผลต่อระดับยา	กลุ่มหรือชนิดยา
เพิ่มระดับยาเล็กน้อย (weak inhibitor) (เพิ่มระดับ AUC $\geq 1.25$ - $< 2$ เท่า)	- Alprazolam - Amlodipine - Atorvastatin - Amiodarone, ranolazine - Azithromycin, isoniazid - Bicalutamide - Cilostazol - Fluoxetine - Oral contraceptive pill - Ranitidine, vonoprazan
ลดระดับยาอย่างมาก (strong inducer) (ลดระดับ AUC $\geq 80\%$ )	- Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital - Rifampin, rifabutin - St. John's wort
ลดระดับยาปานกลาง (moderate inducer) (ลดระดับ AUC ร้อยละ 50-80)	- Bosentan - Efavirenz, etravirine
ลดระดับยาเล็กน้อย (weak inducer) (ลดระดับ AUC ร้อยละ 20-50)	- Pioglitazone - Prednisolone

ยากลุ่ม mycophenolate ไม่ได้ถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 จึงไม่พบปฏิกิริยาระหว่างยาในลักษณะเดียวกับยากลุ่ม CNI หรือ mTOR inhibitor อย่างไรก็ตาม ยาบางชนิดอาจส่งผลกระทบต่อระดับของ mycophenolic acid (MPA) ได้แก่

- Cyclosporine สามารถลดระดับ MPA ในเลือดได้โดยการยับยั้งวงจรการหมุนเวียนระหว่างตับและลำไส้ (enterohepatic circulation)

- ยาลดกรด (antacids), cholestyramine, sevelamer และ ferrous sulfate สามารถลดระดับ MPA ได้โดยลดการดูดซึมยาที่ลำไส้ หากให้ยาพร้อมกัน

- Rifampin เพิ่มการทำงานของ MRP-2 (multidrug resistance-associated protein 2) และ UGTs (UDP-glucuronosyltransferases) ส่งผลให้ระดับของ MPA ในรูปออกฤทธิ์ (active form) ลดลง

สำหรับ azathioprine ซึ่งปัจจุบันมีการใช้น้อยลงในการปลูกถ่ายอวัยวะ มีปฏิกิริยาระหว่างยาที่รุนแรงกับ allopurinol (เป็น xanthine oxidase inhibitor) เมื่อให้ยาสองชนิดนี้ร่วมกัน อาจส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจาก azathioprine ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรง จึงควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกัน ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกัน ควรลดขนาดของ azathioprine ลงเหลือประมาณร้อยละ 25 ถึงร้อยละ 30 ของขนาดปกติ

### เอกสารอ้างอิง

1. Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation / edited by Gabriel M. Danovitch. Fifth edition. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
2. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2019;73(6):866–79.
3. Suzuki Y, Yoshihashi T, Takahashi K, Furuya K, Ohkohchi N, Oda T, et al. Drug-Drug Interaction between Tacrolimus and Vonoprazan in Kidney Transplant Recipients. J Clin Med. 2021;10(17).
4. Berar Yanay N, Bogner I, Saker K, Tannous E. Paxlovid-Tacrolimus Drug-Drug Interaction in a 23-Year-Old Female Kidney Transplant Patient with COVID-19. Clin Drug Investig. 2022;42(8):693–5.



**การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน  
สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่  
ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต**



## การใช้ยาในระยะชักนำ (Induction Therapy)

1. แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดร่วมกันเพื่อป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะเฉียบพลัน (acute rejection) โดยเริ่มให้ยาก่อนหรือในระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไต [++, I, A]
2. แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ methylprednisolone เป็นหนึ่งใน induction therapy [++, IIa, B]
3. แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ induction therapy ด้วยยาชีววัตถุ (biologic agents) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต<sup>[5,6]</sup> [++, I, A]
  - 3.1 แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ interleukin 2 receptor antagonist เป็นยาตัวแรกสำหรับ induction therapy [++, I, B]
  - 3.2 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม lymphocyte-depleting agents ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือสูงมากต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ<sup>[7,8]</sup> [+ , IIb, B]
  - 3.3 อาจพิจารณาไม่ให้อินDUCTION therapy ด้วยยาชีววัตถุในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ<sup>[9]</sup> [+/-, IIb, B]
  - 3.4 การเลือกยา induction therapy ควรพิจารณาถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียง โดยเฉพาะการติดเชื้อและการให้ยาป้องกันการติดเชื้อประกอบการพิจารณา [+ , IIb, C]
4. แนะนำอย่างยิ่งให้ทำการลดภาวะภูมิไวเกิน (desensitization) ก่อนการปลูกถ่ายไต ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระดับแอนติบอดีและดุลยพินิจของแพทย์ [++, I, B]

### คำอธิบาย

แนวทางเวชปฏิบัตินี้แนะนำการให้อินDUCTION therapy โดยพิจารณาจากระดับความเสี่ยงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ ซึ่งแบ่งออกเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ความเสี่ยงต่ำ ปานกลาง สูง และสูงมาก การพิจารณาใช้ยาชีววัตถุและการทำ desensitization แสดงดังตารางที่ 4

#### ตารางที่ 4 ความเสี่ยงต่อภาวะ rejection และ induction therapy ที่แนะนำ

ความเสี่ยง	รายละเอียด	IL-2RA	ATG	Desensitization
ความเสี่ยงต่ำ (low risk)	ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตครั้งแรกจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (living donor) ซึ่งมี HLA identical <sup>5</sup> และมีค่า PRA เท่ากับ 0	+/-	-	-
ความเสี่ยงปานกลาง (moderate risk)	ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตที่ไม่ใช่ HLA identical หรือมีค่า PRA อยู่ระหว่างร้อยละ 0-49 หรือผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต (deceased donor) ที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงหรือสูงมาก	+	+/-	-
ความเสี่ยงสูง (high risk)	ผู้ป่วยที่เคยได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมาก่อน หรือ มีค่า PRA (peak หรือ current) ตั้งแต่ร้อยละ 50 ขึ้นไป หรือเคยตรวจพบ donor-specific antibody (DSA)	+	+	-
ความเสี่ยงสูงมาก (very high risk)	ผู้ป่วยที่ตรวจพบ DSA หรือมีผล crossmatch เป็นบวก หรือมีการปลูกถ่ายไตข้ามหมู่โลหิต ABO (ABO incompatible kidney transplantation)*	+/-	+	+

<sup>5</sup>HLA identical คือ มี HLA typing เหมือนกันในทุก HLA antigen จากผู้บริจาคที่เกี่ยวข้องกันโดยสายเลือด

\*กรณี ABO incompatible kidney transplantation พิจารณาใช้ basiliximab ทดแทน ATG ได้

- Methylprednisolone เป็นยาตงูมิคุ้มกันอีกชนิดที่ใช้ร่วมใน induction therapy โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาด 250 ถึง 1,000 มก./วัน เป็นระยะเวลา 3 ถึง 5 วัน เริ่มให้ในวันผ่าตัดปลูกถ่ายไต จากนั้นจึงปรับลดขนาดยาลงเป็น prednisolone ชนิดรับประทาน

- Basiliximab ให้ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 20 มก. จำนวน 2 ครั้ง โดยให้ครั้งแรกก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไต และครั้งที่สองในวันที่ 4 หลังการปลูกถ่ายไต

- Rabbit anti-thymocyte immunoglobulin (r-ATG) ให้ทางหลอดเลือดดำใหญ่หรือหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous line) ในขนาด 1 ถึง 1.5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 3 ถึง 9 วันหลังการปลูกถ่ายไต

(ขนาดยารวมที่แนะนำคือ 3 ถึง 13.5 มก./กก.) ผู้ป่วยควรได้รับยาป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ (premedication) ด้วย corticosteroids, paracetamol และ antihistamine ประมาณ 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมงก่อนได้รับ r-ATG เพื่อลดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการให้ยา (infusion-related reaction) นอกจากนี้ ผู้ป่วยควรได้รับการป้องกันการติดเชื้อ CMV หลังได้รับ r-ATG อย่างไรก็ตาม การศึกษาเชิงย้อนหลัง (retrospective study) พบว่าการใช้ r-ATG ในขนาดต่ำมาก (ขนาดยารวมเฉลี่ย 2 มก./กก.) มีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะไม่แตกต่างจาก basiliximab โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโดยรวม รวมถึงการติดเชื้อ CMV<sup>[10]</sup>

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง basiliximab และ r-ATG พบว่า r-ATG สัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของภาวะปฏิเสธอวัยวะที่ต่ำกว่า และอาจช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดของอวัยวะปลูกถ่าย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต<sup>[11]</sup> อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่ม lymphocyte-depleting agents เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ CMV และ BK virus รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและเกล็ดเลือดต่ำ<sup>[7,12]</sup>

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ ควรได้รับการทำ desensitization ก่อนการปลูกถ่ายไต กระบวนการ desensitization ก่อนการปลูกถ่ายไตประกอบด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่น การกรองพลาสมา (plasmapheresis) การกรองพลาสมาแบบสองชั้น (double filtration plasmapheresis) การดูดซับสารภูมิคุ้มกัน (immunoadsorption) การให้ intravenous immunoglobulin (IVIG) และการให้ rituximab

จำนวนครั้งของการทำ plasmapheresis ขึ้นอยู่กับปริมาณ alloantibody หรือ ABO antibody ที่ต้องการกำจัด สำหรับการให้ IVIG และ rituximab<sup>[13-15]</sup> แนวทางการให้ยาอาจแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน ผู้ป่วยควรได้รับ premedication ด้วย corticosteroids, paracetamol และ antihistamine ก่อนการให้ IVIG ในขนาดสูงและก่อนการให้ rituximab

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)

1. แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ tacrolimus, mycophenolic acid (MPA), และ corticosteroids เป็นยากดภูมิคุ้มกันสูตรมาตรฐานสำหรับการปลูกถ่ายไต [++, I, A]
2. แนะนำให้ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน mTOR inhibitor ร่วมกับ tacrolimus และ corticosteroids เป็นสูตรยาทางเลือกในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะในระดับต่ำถึงปานกลาง [+ , IIa, B]
3. อาจพิจารณาใช้ cyclosporine ทดแทน tacrolimus เป็นสูตรทางเลือกได้ ในกรณีเกิดผลข้างเคียงหรือต้องการลดผลข้างเคียงจากยา tacrolimus เช่น ผม่วงหรือเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ [+/-, IIb, B]
4. ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนยา cyclosporine มาเป็นยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา cyclosporine มาเป็นระยะเวลานานและมีอาการคงที่ โดยที่ค่าการทำงานของไตปกติและไม่มีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ [+ , IIb, C]
5. ในกรณีที่เกิดภาวะ thrombotic microangiopathy (TMA) หรือ posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) ซึ่งสงสัยว่ามีสาเหตุจากยากดภูมิคุ้มกัน (ซึ่งอาจเกิดจากยาหลายชนิด เช่น tacrolimus, cyclosporine หรือ mTOR inhibitor) ให้พิจารณาแนวทางการดูแลดังนี้ [+ , IIa, C]
  - หากระดับยาในเลือดสูง อาจพิจารณาลดขนาดยา
  - หากระดับยาในเลือดอยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย อาจพิจารณาเปลี่ยนชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน

### คำอธิบาย

สูตรยามาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบันประกอบด้วย CNI, antimetabolite และ corticosteroids ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันในการป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะ โดย tacrolimus เป็น CNI หลัก และ MPA เป็น antimetabolite หลักที่ใช้ในปัจจุบัน การใช้สูตรยานี้เป็นมาตรฐานอ้างอิงจากผลการศึกษาระยะยาวแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ขนาดใหญ่ คือ การศึกษา ELITE-Symphony<sup>[16]</sup> ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 1.645 ราย จาก 15 ประเทศ ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยาหนึ่งในสี่กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม cyclosporine ขนาดมาตรฐาน (ระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป [C<sub>0</sub>] 100-200 นก./มล.) กลุ่ม cyclosporine ขนาดต่ำ (C<sub>0</sub> 50-100 นก./มล.), กลุ่ม tacrolimus ขนาดต่ำ (C<sub>0</sub> 3-7 นก./มล.) และกลุ่ม sirolimus ขนาดต่ำ (C<sub>0</sub> 4-8 นก./มล.) คำนิยามของ “ขนาดต่ำ” (low-dose) ในการศึกษาครั้งนี้ หมายถึงการใช้ยาในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดมาตรฐานที่ใช้ทั่วไปในขณะนั้น เช่น การกำหนดเป้าหมาย C<sub>0</sub> ของ tacrolimus ที่ 3-7 นก./มล. ถือเป็นขนาดต่ำเมื่อเทียบกับขนาดมาตรฐานของ tacrolimus ในยุคนั้นซึ่งตั้งเป้าหมาย C<sub>0</sub> ไว้ที่ 10-15 นก./มล.

ผู้ป่วยทุกกลุ่มในการศึกษานี้ได้รับ MMF 2 กรัม/วัน ร่วมกับ prednisolone และได้รับ daclizumab เป็น induction therapy ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับ cyclosporine ขนาดสูงซึ่งไม่ได้รับ induction therapy ใด ๆ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ tacrolimus ร่วมกับ MMF และ corticosteroids มีค่าการทำงานของไตปลูกถ่ายที่ดีกว่า มีอุบัติการณ์ของภาวะปฏิเสธอวัยวะเฉียบพลันต่ำกว่า มีอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายสูงกว่า และมีอัตราความล้มเหลวของการรักษา (treatment failure) ต่ำกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันสูตรอื่น ณ ระยะเวลาติดตามผล 1 ถึง 3 ปีหลังการปลูกถ่ายไต<sup>[16,17]</sup>

สูตรยามาตรฐานทางเลือกอีกสูตรหนึ่งคือการใช้ mTOR inhibitor (everolimus หรือ sirolimus) ร่วมกับ tacrolimus และ corticosteroids ซึ่งอ้างอิงจากการศึกษา TRANSFORM (Transplant Efficacy and Safety Outcomes with an Everolimus-based regimen) การศึกษานี้เป็น RCT ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเท่าที่เคยมีมา โดยรวบรวมผู้ป่วยจำนวน 2,226 ราย จากโรงพยาบาล 186 แห่ง<sup>[18]</sup> ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยาในกลุ่ม CNI ขนาดมาตรฐานร่วมกับ MPA (tacrolimus ระดับ C<sub>0</sub> 5-8 นก./มล. หรือ cyclosporine ระดับ C<sub>0</sub> 200-300 นก./มล.) หรือกลุ่มที่ลดขนาด CNI ที่เริ่มให้ใหม่ (de novo CNI minimization) ร่วมกับ everolimus (tacrolimus ระดับ C<sub>0</sub> 2-4 นก./มล. หรือ cyclosporine ระดับ C<sub>0</sub> 25-50 นก./มล. ร่วมกับ everolimus ระดับ C<sub>0</sub> 3-8 นก./มล.) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับ basiliximab เป็น induction therapy ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ everolimus ร่วมกับการลดขนาด CNI มีอัตราการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะเฉียบพลันที่พิสูจน์ด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy-proven acute rejection) และสัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตโดยประมาณ (estimated glomerular filtration rate, eGFR) น้อยกว่า 50 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ณ 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ไม่ด้อยกว่า (non-inferior) กลุ่มที่ได้รับ CNI ขนาดมาตรฐาน ในขณะที่ประโยชน์ของการใช้ mTOR inhibitor ร่วมกับการลดขนาด CNI คือ อุบัติการณ์การติดเชื้อ CMV และ BK virus ที่ต่ำกว่า อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ใช้ mTOR inhibitor ร่วมกับการลดขนาด CNI มีอัตราการหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงสูงกว่า ผลลัพธ์เหล่านี้ยังคงสอดคล้องกันทั้งที่ 12 และ 24 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต<sup>[18,19]</sup> ถึงกระนั้น ผลในระยะยาวยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจติดตาม DSA (ซึ่งไม่ได้ดำเนินการในผู้ป่วยทุกรายในการศึกษานี้) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ (ตามคำนิยามของแต่ละศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะที่เข้าร่วมการศึกษา เช่น การมีค่า PRA สูงกว่าเกณฑ์ที่กำหนด) ไม่ได้ถูกรวมอยู่ในการศึกษานี้ ดังนั้น การใช้ mTOR inhibitor ร่วมกับการลดขนาด CNI ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) พบว่า tacrolimus ลดอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายในช่วง 6 เดือนถึง 3 ปีหลังการปลูกถ่ายไตร้อยละ 44 เมื่อเปรียบเทียบกับ cyclosporine นอกจากนี้ tacrolimus ยังลดอัตราการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ ณ 1 ปีหลังการปลูกถ่ายไตได้ร้อยละ 51 เมื่อเปรียบเทียบกับ cyclosporine<sup>[20]</sup> อย่างไรก็ตาม การใช้ tacrolimus เพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะเบาหวานหลังการปลูกถ่าย (post-transplant diabetes mellitus, PTDM) ผสมร่วมอาการสั้น และผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารมากกว่า<sup>[20,21]</sup> ข้อมูลจาก Thai Transplant Registry ยืนยันว่าการใช้ tacrolimus สัมพันธ์กับการลดอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเมื่อ

เปรียบเทียบกับ cyclosporine<sup>[22]</sup> การพิจารณาเปลี่ยนยาในกลุ่ม CNI จาก tacrolimus เป็นยาชนิดอื่นควรมีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน เช่น กรณีที่ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงรุนแรงจาก tacrolimus แม้ระดับยาจะอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานก็ตาม อาทิ ภาวะ thrombotic microangiopathy (TMA) และ posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) ซึ่งเป็นภาวะที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตหากไม่ได้รับการแก้ไข<sup>[23,24]</sup> ในกรณีดังกล่าว แนะนำให้เปลี่ยน tacrolimus เป็น cyclosporine หรือยาในกลุ่ม mTOR inhibitor อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะแนะนำว่าควรพิจารณา cyclosporine หรือ mTOR inhibitor เป็นยาตัวแรกในสถานการณ์นี้ โดยควรคำนึงถึงความเสี่ยงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะและระดับการทำงานของไตในขณะนั้น ประกอบการตัดสินใจ ทั้งนี้ ควรตระหนักว่า cyclosporine และ mTOR inhibitor ก็สามารถเป็นสาเหตุของ TMA และ PRES ได้เช่นกัน<sup>[24,25]</sup> อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine เป็นระยะเวลาสั้นและมีอาการคงที่ โดยมีค่าการทำงานของไตปกติและไม่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยน cyclosporine เป็น tacrolimus แต่การตรวจหา DSA และ/หรือ การตรวจชิ้นเนื้อไตตามแผน (surveillance allograft biopsy) อาจมีประโยชน์ในการช่วยตัดสินใจปรับเปลี่ยนสูตรยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้

สำหรับผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ tacrolimus ได้ หรือคาดว่าจะไม่สามารถทนได้ เช่น อาการผมร่วน หรือภาวะน้ำตาลในเลือดที่ควบคุมไม่ได้ อาจพิจารณาเปลี่ยน tacrolimus เป็น cyclosporine ทั้งนี้ ผู้ป่วยควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ cyclosporine ที่ด้อยกว่าในการป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะ (allograft rejection) ดังนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่เลือกใช้ cyclosporine ร่วมกับ MPA และ corticosteroids ควรเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะในระดับต่ำหรือปานกลาง นอกจากนี้ การใช้ cyclosporine อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะความเป็นพิษต่อไตจาก CNI (CNI nephrotoxicity) มากกว่า tacrolimus<sup>[26-30]</sup> และอาจส่งผลให้การทำงานของไตด้อยกว่าในระยะยาว<sup>[31]</sup> ข้อควรพิจารณาประการหนึ่งในการใช้ cyclosporine ร่วมกับ MPA คือ ปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) โดย cyclosporine สามารถยับยั้งวงจรการหมุนเวียนระหว่างตับและลำไส้ของ MPA ส่งผลให้ระดับ MPA ในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ต่ำกว่าผู้ที่ได้รับ tacrolimus ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะเฉียบพลัน หรืออาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดของ MPA เพื่อรักษาระดับการกดภูมิคุ้มกันให้เพียงพอ<sup>[32,33]</sup>

ระดับยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำแสดงในตารางที่ 5 ซึ่งเป็นข้อมูลที่รวบรวมจากแผนการรักษา (protocol) และระดับยาที่ใช้จริงในการศึกษาที่ผ่านมา รวมถึงคำแนะนำจากนานาชาติ<sup>[16-19,34-36]</sup> การนำข้อมูลนี้มาปรับใช้กับประชากรไทยควรพิจารณาตามความเหมาะสม โดยอาศัยคำแนะนำในตารางที่ 5 ร่วมกับผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละราย ข้อสังเกตประการหนึ่งในการใช้ MPA คือ ประชากรชาวเอเชียอาจไม่จำเป็นต้องใช้ MPA ในขนาดสูงเท่ากับประชากรคอเคเซียนเพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษา (therapeutic range) (AUC 30-60 มก. ชั่วโมง/ลิตร)

สำหรับสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ประกอบด้วย mTOR inhibitor และ MPA ซึ่งใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ CNI ได้ แนะนำให้รักษาระดับยา mTOR inhibitor ให้อยู่ในช่วง 6-10 นก./มล. ร่วมกับ MPA ในขนาดเทียบเท่า MMF 1.0-1.5 กรัม/วัน<sup>[37-39]</sup>

ตารางที่ 5 ระดับและขนาดของยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำสำหรับ maintenance therapy

เวลาหลังการปลูกถ่ายไต	สูตรยา TAC ร่วมกับ MPA		สูตรยา CsA ร่วมกับ MPA		สูตรยา TAC หรือ CsA ร่วมกับ mTOR inhibitor		Prednisolone	
	TAC C <sub>0</sub>	MPA*	CsA C <sub>0</sub>	CsA C <sub>2</sub>	CsA C <sub>0</sub> **	CsA C <sub>2</sub> mTOR inhibitor		
0-3 เดือน	7-12 นก./มล.	1.0-2.0 กรัม/วัน	150-300 นก./มล.	800-1,200 นก./มล.	1.5-2.0 กรัม/วัน	100-150 นก./มล.	600-800 นก./มล.	แนวทางการให้ยาแตกต่างกันไปในแต่ละศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะ โดยอาจเริ่มต้นที่ 1 มก./กก./วัน จากนั้นค่อย ๆ ลดขนาดลงจนเหลือ 2.5-5 มก./วัน
3-6 เดือน	6-10 นก./มล.	1.0-1.5 กรัม/วัน	100-200 นก./มล.	600-1,000 นก./มล.	1.5-2.0 กรัม/วัน	50-100 นก./มล.	300-600 นก./มล.	
6 เดือนขึ้นไป	5-8 นก./มล.	1.0-1.5 กรัม/วัน	80-150 นก./มล.	500-800 นก./มล.	1.0-2.0 กรัม/วัน	25-50 นก./มล.	150-200 นก./มล.	

C<sub>0</sub>, pre-dose concentration; CsA, cyclosporine A; mTOR inhibitor, mammalian target of rapamycin inhibitor (everolimus หรือ sirolimus); TAC, tacrolimus \*ขนาดของ MPA ในรูปยา mycophenolate mofetil (MMF) โดย MMF 250 มก. เทียบเท่ากับ enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) 180 มก.

\*\*เนื่องจาก cyclosporine ยังยังวางจกรทฤษฎีความเสี่ยงระดับและถ้าใส่ (enterohepatic recirculation) ของ MPA จึงแนะนำให้พิจารณาใช้ MPA โดยไม่ลดขนาดยา \*\*\*กรณีให้ยา cyclosporine ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม mTOR inhibitor แนะนำติดตามระดับ cyclosporine ด้วย C<sub>0</sub> เนื่องจากลดจำนวนครั้งของการเจาะเลือดเพื่อติดตามระดับยาในผู้ป่วย

## การตรวจติดตามระดับยากดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive Drug Monitoring)

### 1. การตรวจติดตามระดับความเข้มข้นของยา CNI

#### 1.1 แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจติดตามระดับยา CNI [++, I, B] ในกรณีดังต่อไปนี้

- ในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายไต ควรติดตามระดับยาอย่างใกล้ชิดอย่างน้อยทุก 2-3 วัน จนกว่าจะได้ระดับยาตามเป้าหมาย หลังจากนั้นควรติดตามอย่างน้อยทุก 3-6 เดือน [++, IIa, C]
- เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสูตรยา ขนาดยา หรือมีภาวะที่ส่งผลต่อระดับยา [++, IIa, C]
- เมื่อมีการทำงานลดลงของไตปลูกถ่าย [++, IIa, C]
- เมื่อเกิดภาวะ rejection [++, IIa, C]
- เมื่อสงสัยว่าเกิดผลข้างเคียงหรือภาวะพิษจากยา [++, IIa, C]

#### 1.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจระดับยา CNI ที่จุดเวลาหนึ่ง (single time point level) [++, IIa, B]

- แนะนำให้ตรวจระดับยา tacrolimus ที่จุดระดับยาต่ำสุดก่อนรับประทานยา (trough level,  $C_0$ ) [++, IIa, B]
- แนะนำให้ตรวจระดับยา cyclosporine เป็น trough level ( $C_0$ ) [++, IIb, C] หรือระดับยาหลังรับประทานยา 2 ชั่วโมง (2-hour post-dose level,  $C_2$ ) [++, IIa, C]

#### 1.3 อาจพิจารณาตรวจระดับพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (area under concentration-time curve, AUC) หรือ abbreviated AUC ของยา CNI โดยใช้วิธี trapezoidal rule หรือ limited sampling strategies ในกรณีดังต่อไปนี้ [+/-, IIb, C]

- สงสัยว่าเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ โดยที่ระดับยา  $C_0$  อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย
- สงสัยว่าเกิดภาวะ CNI toxicity โดยที่ระดับยา  $C_0$  อยู่ในระดับเป้าหมาย
- สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีการดูดซึมยาซ้ำ

#### 1.4 อาจพิจารณาตรวจทาง pharmacogenomics สำหรับยีน cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) ซึ่งมีส่วนช่วยในการกำหนดขนาดเริ่มต้นของ CNI แต่ไม่จำเป็นต้องตรวจในผู้ป่วยทุกราย [+/-, IIb, C]

### คำอธิบาย

CNI เป็นยากลุ่มหลักในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไต แต่เนื่องจากเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) จึงจำเป็นต้องมีการตรวจติดตามระดับยา (therapeutic drug monitoring; TDM) อย่างสม่ำเสมอ<sup>[40,41]</sup> โดยเฉพาะในช่วงแรกหลังการปลูกถ่ายไต ควรติดตามระดับยาอย่างน้อยทุก 2-3 วัน<sup>[42]</sup> การวัดระดับยา CNI ควรใช้เลือดครบส่วน (whole blood) เนื่องจากยามีการกระจายตัวอยู่ในเม็ดเลือดแดงมากกว่าในน้ำเลือด โดยใช้สาร ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) เป็นสารป้องกันเลือดแข็งตัว

การติดตามระดับยาที่แม่นยำที่สุดคือการวัดพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the concentration-time curve; AUC) แต่มีข้อจำกัดในทางปฏิบัติเนื่องจากต้องเจาะเลือดผู้ป่วยหลายครั้ง และใช้เวลานาน อย่างไรก็ตาม พบว่าระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป (trough level;  $C_0$ ) ของ tacrolimus มีความสัมพันธ์ที่ดีกับ  $AUC_{(0-12)}$  (ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์  $r^2 = 0.82-0.94$ )<sup>[35,43,44]</sup> ซึ่งเป็นการวัดระดับยา ณ จุดเวลาเดียวที่สะดวกในทางปฏิบัติ นอกจากนี้ การศึกษาส่วนใหญ่เกี่ยวกับ tacrolimus ใช้ระดับยา  $C_0$  เป็นเป้าหมายในการติดตามผลลัพธ์การปลูกถ่ายไต ประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะ และความ เป็นพิษจากยา จึงแนะนำให้ใช้ระดับยา  $C_0$  ในการติดตามการรักษา<sup>[40,41]</sup> อย่างไรก็ตาม หากมีเหตุอันควรสงสัย ว่าระดับยา  $C_0$  ที่วัดได้อาจไม่สามารถเป็นตัวแทนที่ดีพอในการบ่งชี้ปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น เกิดภาวะ ปฏิเสธอวัยวะหรือความเป็นพิษจาก CNI ทั้งที่ระดับยา  $C_0$  อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย อาจพิจารณาตรวจวัด  $AUC_{(0-12)}$  โดยมีค่าเป้าหมายอยู่ในช่วง 100-150 นก.ชั่วโมง/มล.<sup>[41,43]</sup> ตัวอย่างสมการสำหรับคำนวณ AUC ของ tacrolimus แสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ตัวอย่างสมการคำนวณ AUC ของยา tacrolimus

Reference	Single time point	Regression equations	R <sup>2</sup>
<b>AUC (0-12) of tacrolimus for immediate-release tacrolimus</b>			
Tiankanon K, et al. <sup>[45]</sup>	$C_0, C_2, C_4$	$1.90(C_0) + 2.05(C_2) + 5.88(C_4) + 10.54$	0.95
	$C_2, C_4$	$2.07(C_2) + 6.21(C_4) + 14.65$	0.96
Wong KM, et al. <sup>[46]</sup>	$C_0, C_2, C_4$	$1.2(C_0) + 2.4(C_2) + 5.6(C_4) + 13.3$	0.93
	$C_2, C_4$	$2.4(C_2) + 5.9(C_4) + 16.2$	0.93
<b>AUC (0-24) of tacrolimus for prolonged-release tacrolimus</b>			
Tiankanon K, et al. <sup>[45]</sup>	$C_0, C_6, C_{12}$	$0.97(C_0) + 5.79(C_6) + 18.97(C_{12}) - 4.26$	0.98
	$C_0, C_4, C_6$	$10.13(C_0) + 3.42(C_4) + 8.02(C_6) + 24.59$	0.94
	$C_0, C_4$	$11.64(C_0) + 8.90(C_4) + 32.68$	0.92

AUC, area under concentration-time curve;  $r^2$ , coefficient of determination

สำหรับ cyclosporine พบว่าระดับยา  $C_0$  มีความสัมพันธ์กับ AUC ค่อนข้างต่ำ ( $r^2 = 0.52-0.65$ ) ในขณะที่ระดับยาหลังรับประทาน 2 ชั่วโมง ( $C_2$ ) มีความสัมพันธ์กับ AUC ที่ดีกว่า ( $r^2 = 0.87-0.89$ )<sup>[35,47]</sup>

จึงแนะนำให้ใช้ระดับยา  $C_2$  ในการติดตาม โดยเฉพาะในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายไต โดยมีค่าเป้าหมายอยู่ในช่วง 800-1,500 นก./มล.<sup>[35,48]</sup> อย่างไรก็ตาม การวัดระดับยา  $C_0$  มีความสะดวกมากกว่า และการศึกษาส่วนใหญ่เกี่ยวกับ cyclosporine ใช้ระดับยา  $C_0$  ในการติดตามผลลัพธ์การปลูกถ่ายไตและประสิทธิภาพการป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะ นอกจากนี้ ยังไม่มีรายงานความแตกต่างของอุบัติการณ์ภาวะปฏิเสธอวัยวะหรือการสูญเสียอวัยวะปลูกถ่ายในการศึกษาที่ติดตามระดับยา cyclosporine ด้วยค่า  $C_0$ ,  $C_2$  หรือ  $AUC_{(0-4)}$  ดังนั้น การใช้ระดับยา  $C_0$  ในการติดตามการรักษาจึงยังเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน<sup>[40]</sup> ในกรณีที่เกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะหรือความเป็นพิษจาก CNI โดยที่ระดับยา ณ จุดเวลาเดียวอยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย หรือสงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีการดูดซึมยาช้า (เนื่องจากการดูดซึม cyclosporine ในช่วง 4-6 ชั่วโมงแรกมีความแปรปรวนสูงระหว่างบุคคล) อาจพิจารณาตรวจวัดระดับยา ณ จุดเวลาอื่น เช่น ระดับยาหลังรับประทาน 6 ชั่วโมง ( $C_6$ ) หรือตรวจวัด AUC โดยมีค่าเป้าหมายสำหรับ full dose-interval  $AUC_{(0-12)}$  อยู่ในช่วง 9,500-11,500 นก.ชั่วโมง/มล. หรือ abbreviated  $AUC_{(0-4)}$  อยู่ในช่วง 4,400-5,500 นก. ชั่วโมง/มล.<sup>[48]</sup> ตัวอย่างสมการสำหรับคำนวณ AUC ของ cyclosporine แสดงดังตารางที่ 7

#### ตารางที่ 7 ตัวอย่างสมการคำนวณ AUC ของยา cyclosporine

Reference	Single time point	Regression equations	R <sup>2</sup>
<b>AUC (0-12) for cyclosporine</b>			
Yang WC, et al. <sup>[49]</sup>	$C_0, C_1, C_2$	$9.171(C_0) + 0.868(C_1) + 2.144(C_2) + 273.7$	0.99
	$C_0, C_2, C_6$	$5.437(C_0) + 2.211(C_2) + 4.155(C_6) + 551.2$	0.98
	$C_0, C_2$	$9.217(C_0) + 2.714(C_2) + 619.2$	0.97
<b>Abbreviated AUC (0-4) for cyclosporine</b>			
David-Neto E, et al. <sup>[50]</sup>	$C_0, C_2$	$2.6(C_0) + 2.3(C_2) + 215$	0.90

AUC, area under concentration-time curve; r<sup>2</sup>, coefficient of determination

ยาในกลุ่ม CNI ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 และ 3A5 (CYP3A4 และ CYP3A5) เป็นหลัก ผู้ป่วยที่เป็น CYP3A5 expresser (มีอัลลีล CYP3A5\*1 อย่างน้อยหนึ่งอัลลีล) จะมีความสามารถในการเมแทบอลิซึมยาได้ดีกว่า และมักจะมีระดับยาค่ำกว่าผู้ป่วยที่เป็น CYP3A5 non-expresser (มีอัลลีลเป็น CYP3A5/\*3) เมื่อได้รับยาในขนาดเท่ากัน ดังนั้น หากทราบว่าผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่ม CYP3A5 expresser อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเริ่มต้นให้สูงกว่าขนาดมาตรฐานประมาณร้อยละ 30-50<sup>[41,44]</sup>

## 2. การตรวจติดตามระดับความเข้มข้นยา MPA

### 2.1 อาจพิจารณาตรวจ $AUC_{(0-12)}$ ของยา MPA [+/-, IIb, C] ในกรณีดังต่อไปนี้

- ในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายไต สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ [+/-, IIb, C]
- ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก ซึ่งการให้ยาในขนาดคงที่ (fixed dose) อาจไม่เพียงพอต่อการป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะ [+/-, IIb, C]
- เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสูตรยา โดยเฉพาะการหยุดยากลุ่ม CNI [+/-, IIb, C]
- เมื่อมีภาวะที่ส่งผลต่อระดับยา [+/-, IIb, C]
- เมื่อเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ หรือตรวจพบ DSA [+/-, IIb, C]
- เมื่อสงสัยว่าเกิดผลข้างเคียงจากยา [+/-, IIb, C]

### 2.2 ไม่แนะนำการใช้ trough level ( $C_0$ ) ในการติดตามระดับยา MPA [-, IIb, C]

## คำอธิบาย

โดยทั่วไป การให้และการปรับยา MPA ในเวชปฏิบัติเป็นการให้ยาในขนาดคงที่ (fixed dose) โดยไม่จำเป็นต้องติดตามระดับยา MPA เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยาก่อนข้างซับซ้อนและมีความแปรปรวนสูงระหว่างบุคคล<sup>[51]</sup> อีกทั้ง MPA ไม่ได้จัดเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index drug) มีปัจจัยหลายประการที่เกี่ยวข้อง รวมถึงยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ร่วม โดยเฉพาะยากลุ่ม CNI ซึ่ง tacrolimus และ cyclosporine มีผลกระทบต่อระดับยา MPA แตกต่างกัน นอกจากนี้ หลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการติดตามระดับยา MPA กับผลลัพธ์การปลูกถ่ายไตยังไม่ชัดเจน<sup>[51,52]</sup> นอกจากนี้ พบว่าระดับยา  $C_0$  ของ MPA มีความสัมพันธ์กับ  $AUC$  ก่อนข้างต่ำ ( $r^2 = 0.16-0.63$ ) จึงไม่แนะนำให้ใช้ระดับยา  $C_0$  ในการติดตามระดับยา MPA<sup>[53]</sup> การติดตามระดับยา MPA อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ มีการเปลี่ยนแปลงสูตรยา (โดยเฉพาะการหยุดยากลุ่ม CNI) มีภาวะอื่นที่ส่งผลต่อระดับยา หรือสงสัยว่าเกิดผลข้างเคียงจากยา<sup>[52,54]</sup> หากมีความจำเป็นต้องติดตามระดับยา ควรประเมินค่า full dose-interval  $AUC_{(0-12)}$  โดยอาจใช้วิธี limited sampling strategies ร่วมกับการวิเคราะห์แบบ maximum a posteriori Bayesian estimation (MAP-BE) หรือการคำนวณด้วยสมการถดถอยเชิงเส้นพหุคูณ (multiple linear regression) แนะนำให้เก็บตัวอย่างเลือดอย่างน้อย 2 จุดเวลาสำหรับ MMF และอย่างน้อย 3-4 จุดเวลาสำหรับ EC-MPS โดยมีค่าเป้าหมายของ  $AUC_{(0-12)}$  อยู่ในช่วง 30-60 มก. ชั่วโมง/ลิตร<sup>[53]</sup> ตัวอย่างสมการสำหรับคำนวณ  $AUC$  ของ MPA แสดงดังตารางที่ 8 อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงผลของการปรับยา MPA โดยใช้ข้อมูลของการติดตามระดับยาต่อผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายไต<sup>[53]</sup> สำหรับการวัดระดับยา MPA สามารถตรวจจากซีรัม (serum) หรือพลาสมา (plasma) โดยใช้สารป้องกันเลือดแข็งตัวเป็น EDTA หรือ heparin ก็ได้ ขึ้นอยู่กับวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการในแต่ละสถาบัน

### 3. การตรวจติดตามระดับยา mammalian target of Rapamycin (mTOR) inhibitors

3.1 แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจติดตามระดับยา mTOR inhibitors ด้วย trough level ( $C_0$ ) [++, IIa, B]

3.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจติดตามระดับยา mTOR inhibitors หลังการเริ่มหรือปรับขนาดยา อย่างน้อย 4-6 วัน สำหรับ everolimus [++, IIa, C] และอย่างน้อย 5-7 วัน สำหรับ sirolimus [++, IIa, C]

#### คำอธิบาย

ยากลุ่ม mTOR inhibitors จัดเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ จึงควรมีการติดตามระดับยา ยาในกลุ่มนี้มีการกระจายตัวเข้าสู่เม็ดเลือดแดงได้สูงเช่นเดียวกับยากลุ่ม CNI ดังนั้นจึงแนะนำให้วัดระดับยาจากเลือดครบส่วน (whole blood) โดยใช้ EDTA เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าระดับยา  $C_0$  มีความสัมพันธ์ที่ดีกับ full dose-interval AUC จึงสามารถใช้  $C_0$  เป็นตัวแทนในการติดตามระดับยา<sup>[55,56]</sup> ยาในกลุ่มนี้มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ค่อนข้างยาวและมีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ค่อนข้างมาก ส่งผลให้ใช้เวลานานกว่าระดับยาจะถึงสภาวะคงที่ (steady-state concentration) คือประมาณ 4-6 วันสำหรับ everolimus<sup>[55]</sup> และ 5-7 วันสำหรับ sirolimus<sup>[57]</sup> ดังนั้น จึงไม่ควรติดตามระดับยาบ่อยกว่าช่วงเวลาดังกล่าวหลังการเริ่มยาหรือปรับขนาดยา

ตารางที่ 8 ตัวอย่างสมการคำนวณ AUC ของยา mycophenolic acid

Reference	Single time point	Regression equations	R <sup>2</sup>
<b>AUC<sub>(0-12)</sub> of MPA for MMF, when combined therapy with tacrolimus</b>			
Larpparisuth N, et al. <sup>[58]</sup>	C <sub>0</sub> , C <sub>0.5</sub> , C <sub>1.5</sub> , C <sub>4</sub>	3.64(C <sub>0</sub> ) + 0.82(C <sub>0.5</sub> ) + 1.98(C <sub>1.5</sub> ) + 3.8(C <sub>4</sub> ) - 0.25	0.95
Pawinski T, et al. <sup>[59]</sup>	C <sub>0</sub> , C <sub>0.5</sub> , C <sub>2</sub>	6.49(C <sub>0</sub> ) + 0.76(C <sub>0.5</sub> ) + 2.43(C <sub>2</sub> ) + 7.75	0.86
Miura M, et al. <sup>[60]</sup>	C <sub>0</sub> , C <sub>2</sub> , C <sub>4</sub>	0.26(C <sub>0</sub> ) + 2.06(C <sub>2</sub> ) + 3.82(C <sub>4</sub> ) + 20.38	0.69
Barracough KA, et al. <sup>[61]</sup>	C <sub>0</sub> , C <sub>4</sub>	5.68(C <sub>0</sub> ) + 4.81(C <sub>4</sub> ) + 8.55	0.80
<b>AUC<sub>(0-12)</sub> of MPA for MMF, when combined therapy with cyclosporine</b>			
Barracough KA, et al. <sup>[61]</sup>	C <sub>0</sub> , C <sub>1</sub> , C <sub>3</sub> , C <sub>6</sub>	3.77(C <sub>0</sub> ) + 1.33(C <sub>1</sub> ) + 1.68(C <sub>3</sub> ) + 2.96(C <sub>6</sub> ) + 9.02	0.84
<b>AUC<sub>(0-12)</sub> of MPA for EC-MPS, when combined therapy with tacrolimus</b>			
Jia Y et al. <sup>[62]</sup>	C <sub>0</sub> , C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub>	8.029(C <sub>0</sub> ) + 0.592(C <sub>3</sub> ) + 1.786(C <sub>4</sub> ) + 6.629	0.91
Sánchez Fructuoso AI, et al. <sup>[63]</sup>	C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> , C <sub>4</sub>	0.87(C <sub>1</sub> ) + 0.68(C <sub>2</sub> ) + 7.85(C <sub>4</sub> ) + 15.99	0.71
<b>AUC<sub>(0-12)</sub> of MPA for EC-MPS, when combined therapy with cyclosporine</b>			
Capone D, et al. <sup>[64]</sup>	C <sub>0</sub> , C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub>	13.784(C <sub>0</sub> ) + 1.002(C <sub>1</sub> ) + 1.192(C <sub>2</sub> ) + 35.064	0.85

AUC, area under concentration-time curve; EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium; MMF, mycophenolate mofetil, MPA, mycophenolic acid; r<sup>2</sup>, coefficient of determination

## สูตรยากดภูมิคุ้มกันสำหรับภาวะพิเศษ (Immunosuppressive Regimen for Special Condition)

### การติดเชื้อ (Infection)

1. พิจารณาปรับลดยากดภูมิคุ้มกันในกรณีติดเชื้อโดยประเมินจากชนิดและความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย [+ , IIa, C]
2. สามารถดูแนวทางการปรับยากดภูมิคุ้มกันในกรณีติดเชื้อจำเพาะต่าง ๆ เช่น CMV หรือ BK virus ได้ในแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายที่มีภาวะติดเชื้อ

### คำอธิบาย

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มียาด้านไวรัสที่มีหลักฐานยืนยันว่าสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของ BK virus ได้อย่างมีประสิทธิภาพ การรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ติดเชื้อ BK virus จึงเน้นการปรับยากดภูมิคุ้มกัน (optimization of immunosuppression) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ T-lymphocyte ที่จำเพาะต่อ BK virus สามารถฟื้นตัวและควบคุมการติดเชื้อได้ สำหรับการรักษาการติดเชื้อ CMV ประกอบด้วยการปรับลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม เพื่อให้ระบบภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อเชื้อสามารถฟื้นตัว ร่วมกับการให้ยาด้านไวรัส รายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับการปรับยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับการให้ยาด้านไวรัส สามารถศึกษาได้จากแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะติดเชื้อ

### มะเร็ง (Malignancy)

1. แนะนำปรับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง โดยคำนึงถึง [+ , IIa, C]
  - ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง
  - การกระตุ้นโรคมะเร็งจากยากดภูมิคุ้มกัน
  - การรักษาโรคมะเร็งในแต่ละชนิด
  - ความเสี่ยงต่อการเกิด rejection
  - ปฏิกริยาระหว่างยากดภูมิคุ้มกันและยารักษามะเร็ง
2. พิจารณาลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส ได้แก่ PTLD และ Kaposi's sarcoma (ศึกษาเพิ่มเติมในแนวทางการรักษาการติดเชื้อหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ)
3. แนะนำให้ใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม mTOR inhibitor ร่วมกับการลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด Kaposi's sarcoma หรือ non-melanoma skin cancer [+ , IIa, B]

### คำอธิบาย

ภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป (ตารางที่ 9) นอกเหนือจากปัจจัยเสี่ยงทั่วไปของการเกิดโรคมะเร็งแล้ว ยังมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับโรคไตเรื้อรังและ

การปลูกถ่ายไต ซึ่งเป็นผลจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกันที่ส่งผลให้การทำงานของ T-lymphocyte, dendritic cell และ NK cell ในการกำจัดเซลล์มะเร็งบกพร่องลง รวมถึงส่งผลต่อการเกิดโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส เช่น PTLD และ Kaposi's sarcoma

ก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ควรได้รับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งต่าง ๆ ตามข้อแนะนำการคัดกรองโรคมะเร็งตามเพศและวัยสำหรับประชากรทั่วไป อย่างไรก็ตาม ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต ควรได้รับการรักษาโรคมะเร็งตามมาตรฐาน ร่วมกับการพิจารณาโรคระดับยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคมะเร็งชนิด PTLD และ Kaposi's sarcoma ซึ่งสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส และควรเฝ้าระวังความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ

พบว่ายาในกลุ่ม mTOR inhibitors สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ T-cells และ B-cells ผ่านกลไก mTOR pathway, vascular endothelial growth factor (VEGF) และ angiogenesis ซึ่งอาจส่งผลให้โรคมะเร็งชนิด Kaposi's sarcoma หายขาดและลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำได้ อย่างไรก็ตาม ควรมีการเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยากลุ่มนี้ร่วมด้วย ทั้งนี้ ไม่พบว่ายา prednisolone และ MPA เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต

ผู้ป่วยที่มีประวัติดังต่อไปนี้ ได้แก่ ได้รับการบำบัดทดแทนไตเป็นระยะเวลานาน มีประวัติโรคมะเร็งไตในครอบครัว โรคถุงน้ำในไต (acquired cystic kidney disease) หรือโรคไตเรื้อรังจากการใช้ยาแก้ปวด (analgesic nephropathy) ควรได้รับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งไต (renal cell carcinoma) ด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคมะเร็งไต

#### ตารางที่ 9 อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งแต่ละชนิดโดยแบ่งตาม standardized incidence ratio

Standardized incidence ratio (SIR)	ชนิดของมะเร็ง
High	Kaposi's sarcoma, vaginal, non-Hodgkin lymphoma, non-melanoma skin cancer
Moderate	Lung, colon, cervix, stomach, liver
No increased risk	Breast, prostate

#### ผู้สูงอายุ (Elderly)

1. พิจารณาใช้สูตรยากดภูมิคุ้มกันตามมาตรฐาน โดยปรับระดับและขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย คำนึงถึงความเสี่ยงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะและผลข้างเคียงจากยากดภูมิคุ้มกัน [+/-, IIb, C]

#### คำอธิบาย

โดยทั่วไป เมื่อผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น (ตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป) การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันมักจะลดลง ทำให้โอกาสเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะลดลง แต่ในทางกลับกัน ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและการเกิดโรคมะเร็ง

จะเพิ่มสูงขึ้น รวมถึงมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction) เพิ่มขึ้นด้วย ดังนั้น การพิจารณาระดับความแรงของยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจเป็นทางเลือกที่เหมาะสม<sup>[65,66]</sup> ซึ่งอาจช่วยลดผลข้างเคียงจากยาได้

### การถอนสเตียรอยด์ (Steroid Withdrawal Regimen)

1. ในกรณีที่พิจารณาหยุดยา corticosteroids ควรดำเนินการภายใน 1 สัปดาห์หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต หลังจากผู้ป่วยได้รับ induction therapy อย่างเหมาะสม โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำต่อภาวะกระดูกพรุน และ/หรือ มีภาวะดังต่อไปนี้ [+/-, IIb, B]
  - กระดูกพรุนอย่างรุนแรง (severe osteoporosis)
  - ภาวะหวักระดูกสะโพกตายจากการขาดเลือด (avascular necrosis in bone) ที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัด
2. หากผู้ป่วยหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตยังคงได้รับยา corticosteroids นานกว่า 1 สัปดาห์ แนะนำให้ใช้ยา corticosteroids ต่อไป มากกว่าที่จะพิจารณาหยุดยา [+/-, IIb, C]
3. ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคไตอักเสบภายหลังการปลูกถ่ายไต (recurrent glomerular disease) ควรพิจารณาหลีกเลี่ยงการหยุดยา corticosteroids เพื่อป้องกันการกำเริบของโรค [+/-, IIb, C]

### คำอธิบาย

Corticosteroids ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการทำงานของไซโตไคน์ (cytokines) และ T-cell ดังนั้น corticosteroids จึงสามารถช่วยป้องกันภาวะกระดูกพรุนหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตได้ อย่างไรก็ตาม การใช้ยา กลุ่มนี้มีผลข้างเคียงหลายประการ เช่น น้ำหนักเพิ่ม ภาวะกระดูกพรุน ต้อกระจก การเจริญเติบโตช้าในเด็ก ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะน้ำตาลและไขมันในเลือดสูง รวมถึงการเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

ในทางปฏิบัติ การให้ corticosteroids จะเริ่มต้นที่หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต จากนั้นจึงค่อย ๆ ลดขนาดลงหรือพิจารณาหยุดยา (steroid withdrawal)<sup>[67,68]</sup> โดยขึ้นอยู่กับความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกัน (immunological risk) และความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยา corticosteroids การหยุดยา corticosteroids หลังจากปลูกถ่ายไตไปแล้วเกิน 1 สัปดาห์ อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกพรุนในอนาคตได้ ดังนั้น หากผู้ป่วยหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตยังคงได้รับ corticosteroids นานกว่า 1 สัปดาห์ แนะนำให้ใช้ยา corticosteroids ต่อไปในขนาดต่ำ (ไม่เกิน 5 มก./วัน) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีสาเหตุของโรคไตเรื้อรังจากโรคไตอักเสบ โดยเฉพาะ IgA nephropathy ควรพิจารณาให้ยา corticosteroids อย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังการปลูกถ่ายไต (recurrent glomerular disease)<sup>[69]</sup>

### การตั้งครรภ์และการเจริญพันธุ์ (Pregnancy and Fertility)

1. แนะนำให้ผู้ป่วยสามารถตั้งครรภ์ได้ภายหลังการปลูกถ่ายไตอย่างน้อย 1 ปี โดยผู้ป่วยควรมีค่าการทำงานของไตที่คงที่ (serum creatinine < 1.5 มก./ดล.) ระดับโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัม/วัน และไม่มีภาวะปฏิเสธอวัยวะในช่วง 6 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ [++, IIb, C]
2. แนะนำให้เปลี่ยนยาในกลุ่ม MPA เป็นยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่ปลอดภัยต่อการตั้งครรภ์ อย่างน้อย 6 สัปดาห์ก่อนการวางแผนตั้งครรภ์ [+ , IIa, A]
3. แนะนำให้เปลี่ยนยาในกลุ่ม mTOR inhibitor เป็นยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่ปลอดภัยต่อการตั้งครรภ์ อย่างน้อย 12 สัปดาห์ก่อนการวางแผนตั้งครรภ์ [+ , IIa, B]
4. ยากลุ่ม CNI, azathioprine และ corticosteroids สามารถให้ในขณะตั้งครรภ์ได้ [+ , IIa, C]
5. ไม่จำเป็นต้องหยุดยา MPA ในผู้ป่วยเพศชายเมื่อต้องการจะมีบุตร [+ , IIb, B]
6. แนะนำให้เปลี่ยนยา mTOR inhibitor เป็นยาชนิดอื่นที่ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ในผู้ป่วยเพศชายที่ต้องการมีบุตรในอนาคต [+ , I, B]

### คำอธิบาย

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตสามารถตั้งครรภ์ได้เมื่อการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติโดยควรมีค่า creatinine น้อยกว่า 1.5 มก./ดล.<sup>[70]</sup> และควรผ่านการผ่าตัดปลูกถ่ายไตมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี เพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะหรือการติดเชื้อ นอกจากนี้ ก่อนการตั้งครรภ์ ไม่ควรมีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะหรือภาวะปฏิเสธอวัยวะ การตั้งครรภ์ภายหลังการปลูกถ่ายไตมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) การคลอดก่อนกำหนด ทารกมีน้ำหนักตัวน้อย และอาจจำเป็นต้องผ่าตัดคลอด

ยา MPA และ mTOR inhibitor อาจส่งผลให้เกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ระหว่างการสร้างอวัยวะ (organogenesis) ดังนั้น ควรพิจารณาหยุดยาที่อาจมีผลกระทบต่อทารกก่อนการตั้งครรภ์ โดยแนะนำให้ผู้ป่วยหญิงหยุดยาในกลุ่ม MPA และ mTOR inhibitor และสามารถเปลี่ยนไปใช้ยา CNI หรือ azathioprine แทนได้อย่างน้อย 6 สัปดาห์ก่อนการตั้งครรภ์ ทั้งนี้ ยา CNI, azathioprine และ corticosteroids ถือเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ค่อนข้างปลอดภัยและสามารถใช้ในระหว่างการตั้งครรภ์ได้

ในทางทฤษฎี การใช้ยา MPA ในผู้ป่วยชายอาจส่งผลต่อความผิดปกติของตัวอ่อนของทารกที่กำลังจะปฏิสนธิได้<sup>[68]</sup> ในอดีตจึงมีคำแนะนำให้ผู้ป่วยชายหยุดยา MPA อย่างน้อย 90 วันก่อนการวางแผนมีบุตร อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชายจำนวน 230 ราย ซึ่งมีบุตรทั้งหมด 350 คน พบว่าการใช้ยา MPA ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของทารก<sup>[71]</sup> สำหรับยาในกลุ่ม mTOR inhibitor มีผลลดโอกาสการมีบุตรในผู้ป่วยชาย เนื่องจากยาส่งผลให้ปริมาณอสุจิลดลง (oligospermia) และอาจทำให้ระดับฮอร์โมน testosterone ลดลงด้วย

### ตารางที่ 10 ผลของยากดภูมิคุ้มกันต่อการตั้งครรภ์

ยากดภูมิคุ้มกัน	ผลต่อทารก	คำแนะนำใช้ในระหว่าง การตั้งครรภ์	คำแนะนำใช้ในระหว่าง การให้นมบุตร
Cyclosporine	-	✓	✓
Tacrolimus	-	✓	✓
Prednisolone	(possible) oral cleft	✓	✓
Azathioprine	-	✓	✓
Mycophenolic acid	Cleft lip and palate, absent auditory canal, hypertelorism, microtia, brachydactyly of the 5 <sup>th</sup> finger, hypoplastic toenails	×	×
mTOR inhibitors	-	×	Unknown

(✓ = ค่อนข้างปลอดภัย, × = ไม่ปลอดภัย)

### Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy (IFTA)

1. เมื่อการทำงานของไตปลูกถ่ายลดลง แนะนำให้ทำการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาเพื่อหาสาเหตุในกรณีที่พบภาวะ interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) แนะนำให้ดำเนินการวินิจฉัยแยกโรคเพื่อหาสาเหตุจำเพาะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะ chronic antibody-mediated rejection (ABMR) [+ , IIb, C]
2. อาจพิจารณาลดขนาดยา CNI (CNI minimization) หรือเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่มอื่นแทน CNI (CNI conversion) ในกรณีที่พบว่า IFTA มีสาเหตุมาจากความเป็นพิษของ CNI (CNI toxicity) โดยไม่มีภาวะปฏิเสธอวัยวะร่วมด้วย [+/- , IIb, C]
3. อาจพิจารณาใช้ยา mTOR inhibitors ในผู้ป่วยที่มีภาวะ IFTA ซึ่งมีสาเหตุมาจาก CNI toxicity หรือภาวะ IFTA ที่ไม่พบสาเหตุจำเพาะ โดยผู้ป่วยควรมีค่า eGFR > 40 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ < 500 มก./วัน [+ , IIa, C]

### คำอธิบาย

ภาวะการทำงานของไตผิดปกติของอวัยวะปลูกถ่ายแบบเรื้อรัง (chronic allograft dysfunction หรือ chronic allograft injury) ซึ่งในอดีตเรียกว่า chronic allograft nephropathy เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตสูญเสียไตที่ปลูกถ่ายไป โดยผู้ป่วยจะมีค่าการทำงานของไตลดลงอย่างค่อยเป็นค่อยไป การวินิจฉัยจำเป็นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไต ซึ่งมักพบพยาธิสภาพเป็น IFTA โดยสาเหตุส่วนใหญ่อาจมาจาก chronic antibody-mediated rejection หรือ CNI toxicity

ในกรณีพบว่า chronic allograft dysfunction มีสาเหตุมาจาก CNI toxicity อาจพิจารณาใช้สูตรยาที่มียาในกลุ่ม mTOR inhibitors ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของ T-cells และ B-cells ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้ ได้แก่ แผลหายช้า การเกิดถุงน้ำเหลือง (lymphocele) แผลในช่องปาก ไขมันในเลือดสูง ภาวะเจริญพันธุ์บกพร่อง interstitial pneumonitis และโปรตีนรั่วในปัสสาวะ กลไกการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะจาก mTOR inhibitors เกี่ยวข้องกับการลดการดูดซึมโปรตีนกลับที่ท่อไต และการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้กับผู้ป่วยที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะอยู่เดิม จากผลการศึกษา CONVERT study พบว่าการเปลี่ยนจากยากลุ่ม CNI เป็น sirolimus ช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR มากกว่า 40 มล./นาที และมีอัตราส่วนโปรตีนต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (urine protein-to-creatinine ratio) ไม่เกิน 0.11 กรัม/กรัม

#### ตารางที่ 11 การศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างยา CNI กับ mTOR inhibitor ในภาวะ IFTA

การศึกษา	กลุ่มเปรียบเทียบ	ผลการศึกษา
Spare-the-Nephron trial <sup>[37]</sup>	SRL + MMF vs. CsA + MMF	Not different in allograft function but with fewer deaths and a trend to less BPAR and graft loss
CONVERT <sup>[72]</sup>	CsA/Tac vs Sirolimus	Success in eGFR > 40, urine protein-to-creatinine ratio < 0.11
ORION <sup>[73]</sup>	Group 1: SRL+ TAC; week 13 TAC elimination (n=152) Group 2: SRL + MMF (n=152) Group 3: TAC + MMF (n=139)	Not different in allograft function (increased urine protein-to-creatinine ratio in SRL)
ZEUS <sup>[74]</sup>	EVL vs CNI	EVL improve eGFR

BPAR, biopsy-proven acute rejection; CsA, cyclosporine, eGFR, estimated glomerular filtration rate; EVL, everolimus; MMF, mycophenolate mofetil; SRL, sirolimus; TAC, tacrolimus.

#### การให้ยากดภูมิคุ้มกันในภาวะงดอาหารและน้ำทางปาก (Nothing per Oral, NPO)

1. แนะนำอย่างยิ่งให้เปลี่ยนยากลุ่ม CNI จากรูปแบบรับประทานเป็นรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในกรณี que ผู้ป่วยต้องงดอาหารและน้ำทางปาก ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับ tacrolimus ทางหลอดเลือดดำ คือ 1 ใน 4 ของขนาดที่รับประทาน และสำหรับ cyclosporine ทางหลอดเลือดดำ คือ 1 ใน 3 ของขนาดที่รับประทาน [++, I, C]
2. แนะนำให้ติดตามระดับความเข้มข้นของยาจนถึงระดับคงที่ในกระแสเลือด (steady-state concentration; C<sub>steady</sub>) ซึ่งโดยทั่วไปจะถึงระดับนี้เมื่อผ่านไป 3 ถึง 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา (ประมาณ

48 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยาหรือปรับขนาดยา) อย่างไรก็ตาม สามารถเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยาก่อนถึงช่วงเวลาดังกล่าวเพื่อประเมินแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับยาได้ [+ , II, C]

- ระดับเป้าหมายของ  $C_{\text{steady}}$  สำหรับยา CNI สามารถคำนวณได้จากสูตร: Target tacrolimus  $C_{\text{steady}} = \text{Target } C_0 \times 1.4$  และ Target cyclosporine  $C_{\text{steady}} = \text{Target } C_0 \times 2.55^{[75]}$  [+ , II, C] หรืออาจคำนวณโดยอาศัยระดับ  $AUC_{(0-12)}$  เป้าหมายของยาแต่ละชนิด แล้วจึงคำนวณ Target  $C_{\text{steady}}$  จากสูตร:  $\text{Target } C_{\text{steady}} = \text{Target } AUC_{(0-12)} \div 12$  [+ , II, C]
- แนะนำให้ใช้ยา corticosteroids ในรูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ โดยปรับขนาดให้เหมาะสม [+ , II, C]

### คำอธิบาย

ในกรณีผู้ป่วยจำเป็นต้องงดอาหารและน้ำทางปาก การให้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม CNI จำเป็นต้องมีการปรับเปลี่ยนรูปแบบและขนาดยาเพื่อคงประสิทธิภาพในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน แนะนำให้เปลี่ยนจากรูปแบบรับประทานเป็นรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เนื่องจากยาในรูปแบบรับประทานอาจมีการดูดซึมที่ไม่สม่ำเสมอในภาวะงดอาหารและน้ำทางปาก ขนาดยาเริ่มต้นของ tacrolimus รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ คือ 1 ใน 4 ของขนาดรับประทาน และ cyclosporine รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ คือ 1 ใน 3 ของขนาดรับประทาน การติดตามระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดจนถึงระดับคงที่ ( $C_{\text{steady}}$ ) เป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งโดยทั่วไปจะถึงระดับนี้เมื่อผ่านไป 3 ถึง 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา หรือประมาณ 48 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยาหรือปรับขนาดยา อย่างไรก็ตาม สามารถเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยาก่อนถึงช่วงเวลาดังกล่าวเพื่อประเมินแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับยาได้

การกำหนดระดับเป้าหมายของ  $C_{\text{steady}}$  (Target  $C_{\text{steady}}$ ) สามารถคำนวณได้จากระดับ  $C_0$  เป้าหมาย (Target  $C_0$ ) หรือ  $AUC_{(0-12)}$  เป้าหมาย (Target  $AUC_{(0-12)}$ ) โดยใช้สูตร: Target tacrolimus  $C_{\text{steady}} = \text{Target } C_0 \times 1.4$  และ Target cyclosporine  $C_{\text{steady}} = \text{Target } C_0 \times 2.55^{[75]}$  หรือ Target  $C_{\text{steady}} = \text{Target } AUC_{(0-12)} \div 12$  ทั้งนี้เนื่องจากกราฟแสดงระดับยาต่อเวลาจะมีลักษณะเป็นสี่เหลี่ยมผืนผ้าเมื่อให้ยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion)

ยา tacrolimus รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สามารถผสมกับ 5% dextrose in water (D5W) หรือ normal saline solution (NSS) ให้ได้ความเข้มข้น 0.004 ถึง 0.020 มก./มล. (เทียบเท่า 4 ถึง 20 มก. ในสารละลาย 1,000 มล.) สารละลายที่ผสมแล้วมีความคงตัว 24 ชั่วโมง และให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ควรหลีกเลี่ยงการใช้สายให้ยาที่ทำจาก polyvinylchloride เนื่องจาก polyvinylchloride สามารถดูดซับยา tacrolimus ได้ นอกจากนี้ ยาฉีดมีส่วนประกอบของ castor oil ซึ่งอาจละลายสาร phthalates จาก polyvinylchloride และอาจทำให้เกิดภาวะช็อกจากการแพ้ (anaphylaxis) ได้ จึงควรติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในช่วง 30 นาทีแรกหลังเริ่มให้ยา

ยา cyclosporine รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สามารถผสมกับ D5W หรือ NSS ให้ได้ความเข้มข้น 0.5 ถึง 2.5 มก./มล. สารละลายที่ผสมแล้วมีความคงตัว 24 ชั่วโมง และให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ

อย่างต่อเนื่อง หรือในบางสถาบันอาจผสมยาและให้ยาทุก 12 ชั่วโมง ควรหลีกเลี่ยงการใช้สายให้ยาที่ทำจาก polyvinylchloride เนื่องจาก polyvinylchloride สามารถดูดซับยา cyclosporine ได้ และยาฉีดยามีส่วนประกอบของ castor oil ซึ่งอาจละลายสาร phthalates จาก polyvinylchloride และอาจทำให้เกิดภาวะ anaphylaxis ได้ จึงควรติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในช่วง 30 นาทีแรกหลังเริ่มให้ยา

ยา corticosteroids ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ควรปรับขนาดให้เหมาะสมกับสภาวะของผู้ป่วย เช่น การให้ในขนาด stress dose การปฏิบัติตามแนวทางเหล่านี้จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันอย่างเหมาะสมและปลอดภัยในระหว่างการงดอาหารและน้ำทางปาก เมื่อผู้ป่วยสามารถเริ่มรับประทานอาหารและน้ำได้ จึงกลับมาให้ยากดภูมิคุ้มกันในรูปแบบเดิมทั้งหมดอีกครั้ง

## การรักษาภาวะปฏิเสธไต (Treatment of Rejection)

1. แนะนำให้ทำการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาเพื่อวินิจฉัยภาวะ rejection ในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มการรักษา [++, I, B]
2. พิจารณาส่งตรวจ DSA ร่วมกับการตรวจชิ้นเนื้อไต เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะ ABMR [+ , IIa, B]
3. แนะนำอย่างยิ่งให้รักษาภาวะปฏิเสธอวัยวะที่มีอาการทางคลินิก (clinical rejection) [++, IIb, C]
4. แนะนำให้รักษาภาวะปฏิเสธอวัยวะที่ไม่มีอาการทางคลินิก (subclinical rejection) [+ , IIb, C]
5. ในผู้ป่วยที่มีภาวะปฏิเสธอวัยวะ แนะนำให้ปรับชนิดของยากดภูมิคุ้มกันเป็นสูตรมาตรฐาน (tacrolimus + MPA + corticosteroids) และ/หรือ เพิ่มระดับและขนาดยาให้เหมาะสม หากไม่มีข้อห้าม [++, IIa, B]
6. แนะนำอย่างยิ่งให้ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการรับประทานยากดภูมิคุ้มกันอย่างถูกต้อง โดยเฉพาะในกรณีที่เกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ [++, I, A]
7. แนะนำรักษาภาวะ acute T-cell mediated rejection (TCMR) ดังนี้
  - 7.1 แนะนำให้รักษาภาวะ acute TCMR ด้วย corticosteroids ขนาดสูง โดยให้ methylprednisolone 500-1,000 มก./วัน หรือ 10-15 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3-5 วัน หลังจากนั้นให้ยา corticosteroids ชนิดรับประทานต่อ [++, I, B]
  - 7.2 พิจารณาใช้ anti-thymocyte globulin (ATG) ขนาด 1-1.5 มก./กก./วัน ติดต่อกันไม่เกิน 7 วัน [+ , IIa, C] ในผู้ป่วยกลุ่มต่อไปนี้
    - ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids (refractory acute TCMR)
    - ภาวะ acute TCMR ที่มีความรุนแรง (severe acute TCMR; Banff grade II-III)
    - ภาวะ acute TCMR ที่กลับเป็นซ้ำ (recurrent acute TCMR)
  - 7.3 พิจารณาเพิ่มขนาดยา corticosteroids ในรายที่ได้รับยาอยู่แล้ว หรือให้ยา corticosteroids อีกครั้งในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา corticosteroids (steroid-free regimen) [+ , I, B]
  - 7.4 อาจพิจารณารักษาภาวะ borderline acute TCMR ด้วยการปรับยากดภูมิคุ้มกันให้เหมาะสม (optimization of immunosuppressive drugs) หรือด้วย corticosteroids [+/- , IIa, C]
8. แนะนำรักษาภาวะ acute antibody mediated rejection (ABMR) ดังนี้

- 8.1 แนะนำให้รักษาภาวะ acute ABMR ด้วยทางเลือกการรักษาต่อไปนี้ (อาจพิจารณาใช้หลายทางเลือกพร้อมกัน) [+ , IIb, C]
- Plasma exchange หรือ plasmapheresis หรือ double filtration plasmapheresis (DFPP) หรือ immunoadsorption
  - Intravenous immunoglobulin (IVIg)
  - Anti-CD20 monoclonal antibody ได้แก่ rituximab
  - Complement inhibitors ได้แก่ eculizumab
  - Proteasome inhibitors ได้แก่ bortezomib
  - Lymphocyte-depleting agents ได้แก่ ATG
- 8.2 ในผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic active ABMR หรือ chronic ABMR พิจารณาปรับสูตรยากดภูมิคุ้มกันเป็นสูตรมาตรฐาน (tacrolimus + MPA + corticosteroids) และ/หรือ เพิ่มระดับและขนาดยาให้เหมาะสม [+ , IIa, B]
- 8.3 อาจพิจารณารักษาภาวะ chronic active ABMR เช่นเดียวกับ acute ABMR [+/-, IIb, C]

### คำอธิบาย

ภาวะปฏิเสธอวัยวะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งเป็นผลจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้รับไตต่อไตที่ได้รับบริจาค สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลไกหลัก ได้แก่ T-cell mediated rejection (TCMR) และ antibody-mediated rejection (ABMR) ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยระดับ serum creatinine ที่เพิ่มสูงขึ้น โดยอาจตรวจไม่พบสาเหตุอื่น การรักษาภาวะปฏิเสธอวัยวะจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาหรือระดับการกดภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตาม ระดับ serum creatinine ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อ ซึ่งในบางกรณีอาจจำเป็นต้องลดระดับหรือขนาดยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากการรักษาและระดับการกดภูมิคุ้มกันที่ใช้มีความแตกต่างกัน ผู้ป่วยทุกรายที่มีการทำงานของไตผิดปกติควรได้รับการวินิจฉัยแยกโรคเพื่อหาสาเหตุที่แท้จริง และอาจจำเป็นต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แม่นยำ ซึ่งจะช่วยให้แพทย์สามารถวางแผนการรักษาได้อย่างถูกต้อง การตรวจชิ้นเนื้อไตในกรณีที่การทำงานของไตผิดปกติเรียกว่า ‘for-cause biopsy’ หรือ ‘indicated biopsy’ ในบางกรณี อาจมีการตรวจชิ้นเนื้อไตตามแผน (surveillance biopsy หรือ protocol biopsy) เพื่อตรวจหาความผิดปกติแม้ว่าระดับการทำงานของไตหรือ serum creatinine ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ หากพบภาวะปฏิเสธอวัยวะจากการทำ surveillance biopsy จะเรียกว่า ‘subclinical rejection’

ชนิดของภาวะปฏิเสธอวัยวะสามารถแบ่งได้ตามเกณฑ์ของ Banff classification ซึ่งเป็นระบบมาตรฐานสำหรับการให้คะแนนและจำแนกประเภทภาวะปฏิเสธอวัยวะ เกณฑ์นี้ก่อตั้งขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1991 และได้รับการปรับปรุงแก้ไขอย่างต่อเนื่องเพื่อเพิ่มความแม่นยำและความสัมพันธ์ทางคลินิก<sup>[76,77]</sup> แบ่งออกเป็น

1. Acute T-cell mediated rejection
2. Chronic active T-cell mediated rejection
3. Acute antibody-mediated rejection
4. Chronic active antibody-mediated rejection
5. Chronic antibody-mediated rejection

ผู้ป่วยอาจมีภาวะปฏิเสธอวัยวะหลายประเภทพร้อมกันได้ นอกจากนี้ ยังมีเกณฑ์การวินิจฉัยสำหรับการอักเสบที่ไม่เข้าเกณฑ์ acute TCMR ซึ่งเรียกว่า borderline TCMR

ข้อมูลจากบางการศึกษาพบว่า การรักษาภาวะ subclinical rejection และ borderline TCMR ช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย<sup>[78]</sup> Borderline rejection คือภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อไตในระดับเล็กน้อยที่ยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย TCMR จากการศึกษา prospective study ที่ติดตามผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น borderline rejection (Banff grade < 1A) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการอักเสบในไต โดยการทำการ surveillance biopsy พบว่า ณ 3 เดือน กลุ่ม borderline rejection มีค่า serum creatinine สูงกว่า และ ณ 12 เดือน พบว่ามี chronicity scores สูงกว่า รวมทั้งตรวจพบ de novo DSA และเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะหลังการติดตามครบ 24 เดือน ในอัตราที่สูงกว่า<sup>[79]</sup>

Corticosteroids เป็นการรักษาหลักสำหรับ acute TCMR โดยให้ methylprednisolone ขนาด 500-1,000 มก. ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3-5 วัน ตามด้วย corticosteroids ชนิดรับประทานอย่างต่อเนื่อง การตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะปฏิเสธอวัยวะ การศึกษาพบว่า acute TCMR Banff grade II มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids น้อยกว่า Banff grade IA ส่งผลให้อัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายต่ำกว่าเมื่อเทียบกับ acute TCMR Banff grade IA ในการศึกษา การรักษาด้วย corticosteroids เพียงอย่างเดียวมีอัตราการตอบสนองเพียงร้อยละ 36 อย่างไรก็ตามร้อยละ 86 ของผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อ corticosteroids สามารถตอบสนองต่อการรักษาด้วย (ATG)<sup>[80]</sup> จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาใน acute TCMR พบว่ามีการใช้คำจำกัดความของการตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids ที่แตกต่างกันในการศึกษาต่าง ๆ พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษามีความคล้ายคลึงกันใน Banff grade IA และ Banff grade IB (ตอบสนองร้อยละ 44-73) และ Banff grade IIA (ตอบสนองร้อยละ 52-80) ในขณะที่การตอบสนองลดลงอย่างมีนัยสำคัญใน Banff grade IIB โดยมีอัตราการตอบสนองต่อ corticosteroids เพียงร้อยละ 10<sup>[81]</sup>

Lymphocyte-depleting agents เป็นยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาภาวะ refractory acute TCMR หรือ recurrent acute TCMR ขนาดยาที่ใช้คือ thymoglobulin 1-1.5 มก./กก./วัน เป็นเวลาไม่เกิน 7 วัน<sup>[82]</sup> แนวทางการรักษาแสดงดังตารางที่ 12

## ตารางที่ 12 การรักษาภาวะ acute T-cell mediated rejection

Acute TCMR category	การรักษา (น้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพของหลักฐาน)
Borderline acute TCMR และ subclinical acute TCMR	อาจพิจารณา methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ (IIa C)
Acute TCMR grade I	Methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ (I B)
Acute TCMR grade II หรือ III	Methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ (I B) ร่วมกับ ATG (IIa C)
Refractory หรือ recurrent TCMR	ATG (IIa C)
ผู้ป่วยทุกราย	Augment immunosuppressive drugs Advise compliance and adherence

หลักการรักษา ABMR คือการกำจัดหรือลดปริมาณ DSA ในกระแสเลือดเพื่อลดการอักเสบที่เกิดขึ้นในไต ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี (ตารางที่ 13)

Plasmapheresis หรือ plasma exchange เป็นวิธีการที่นิยมใช้มากที่สุดในการรักษา acute ABMR เนื่องจากเป็นการกำจัด DSA ออกจากร่างกายโดยตรง อย่างไรก็ตาม plasmapheresis สามารถกำจัดได้เฉพาะ DSA ที่อยู่ในกระแสเลือด แต่ไม่สามารถกำจัด DSA ที่จับอยู่กับเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cells) หรือหยุดยั้งกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นแล้วได้ นอกจากนี้ ร่างกายยังคงสร้าง DSA อย่างต่อเนื่องในระหว่างกระบวนการเกิด ABMR ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องให้การรักษาด้วย plasmapheresis อย่างต่อเนื่อง และมักต้องใช้ร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การให้ intravenous immunoglobulin, rituximab, lymphocyte-depleting agents, proteasome inhibitors<sup>[83]</sup> หรือ complement inhibitors<sup>[84]</sup> ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับทรัพยากรและความพร้อมของแต่ละสถาบัน จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า การรักษาด้วย plasmapheresis ร่วมกับ IVIG และ corticosteroids ขนาดสูง ถือเป็นรักษามาตรฐานสำหรับ acute ABMR ในปัจจุบัน<sup>[85,86]</sup> อาจพิจารณาใช้ immunoadsorption ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย plasma exchange ร่วมกับ IVIG ข้อมูลจากการศึกษาพบว่า immunoadsorption มีประโยชน์ในผู้ป่วย refractory ABMR และ severe ABMR<sup>[87]</sup>

สำหรับ rituximab ซึ่งเป็น anti-CD20 monoclonal antibody อาจใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานอื่น ๆ เพื่อประโยชน์ในการรักษา ABMR ที่มีความรุนแรง รวมถึงกรณีที่ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบ vascular ABMR และเพื่อป้องกันกรกลับมาของ DSA (rebound DSA)<sup>[85]</sup> อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาหลายชิ้นพบว่า rituximab ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม หรืออาจดีกว่าเพียงเล็กน้อย<sup>[83,85,88]</sup> จึงทำให้ rituximab ถูกจัดเป็นยาทางเลือกหรือยาเสริม (adjunctive therapy) ในการรักษา ABMR เพิ่มเติมจากการรักษาด้วย plasmapheresis และ IVIG<sup>[86]</sup>

ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาภาวะ Rejection

- Plasma exchange หรือ DFPP 1-1.5 plasma volume ประมาณ 5-7 ครั้ง หรือขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วย
- Intravenous immunoglobulin (IVIG) 0.1-0.4 กรัม/กก./ครั้ง โดยให้หลังการทำ plasma exchange หรือ DFPP แต่ละครั้ง หรือให้ขนาด 2 กรัม/กก. เพียงครั้งเดียว (single dose)
- Rituximab 375 มก./ตร.ม. จำนวน 1-2 ครั้ง ห่างกัน 1-2 สัปดาห์
- Bortezomib 1.3 มก./ตร.ม./ครั้ง ในวันที่ 1, 4, 8 และ 11 ของการรักษา
- Thymoglobulin 1-1.5 มก./กก./วัน โดยให้ไม่เกิน 7 วัน
- Eculizumab 1,200 มก. ในวันที่ 0 ของการวินิจฉัย ABMR และ 600 มก. หลังทำ plasmapheresis ทุกครั้ง จากนั้นให้ 900 มก. IV ทุกสัปดาห์ภายหลังการรักษาด้วย plasmapheresis ครั้งสุดท้าย

### ตารางที่ 13 การรักษาภาวะ active antibody-mediated rejection

ABMR category	การรักษา
Active ABMR	<p>สูตรมาตรฐาน:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasma exchange หรือ DFPP ร่วมกับ</li> <li>- IVIG</li> </ul> <p>การรักษาเสริม พิจารณาในกรณี refractory ABMR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-CD20 monoclonal antibody ได้แก่ rituximab</li> <li>- Proteasome Inhibitors ได้แก่ bortezomib</li> <li>- Lymphocyte-depleting agents ได้แก่ thymoglobulin</li> <li>- Complement inhibitors ได้แก่ eculizumab</li> <li>- Immunoabsorption</li> <li>- Splenectomy</li> </ul>
Chronic active ABMR	<p>อาจพิจารณาสูตรมาตรฐาน:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasma exchange หรือ DFPP ร่วมกับ</li> <li>- IVIG</li> </ul>
ผู้ป่วยทุกราย	<p>Augment immunosuppressive drugs</p> <p>Advise compliance and adherence</p>

## แนวทางการลดค่าใช้จ่ายด้านยา (Strategy to Reduce Drug Costs)

### 1. การใช้ยาในระยะชักนำ (Induction Therapy)

- 1.1 อาจพิจารณาไม่ใช้ IL-2RA ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk) ต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ [+/-, IIb, B]
- 1.2 ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง อาจพิจารณาให้ ATG ขนาดต่ำ (ขนาดยารวม 1.5 ถึง 2.0 มก./กก.) ร่วมกับการป้องกันการติดเชื้อ CMV ด้วยวิธีการเฝ้าระวังและเริ่มการรักษาเมื่อตรวจพบเชื้อ (preemptive strategy) เพื่อลดค่าใช้จ่ายของยา ATG และยาป้องกันการติดเชื้อ CMV [+/-, IIb, B]

### 2. การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)

- 2.1 อาจแนะนำให้ใช้ diltiazem (60-240 มก./วัน) หรือ verapamil (80-120 มก./วัน) ร่วมกับยา tacrolimus หรือ cyclosporine เพื่อช่วยให้สามารถลดขนาดยา tacrolimus หรือ cyclosporine ได้ประมาณร้อยละ 20-50 [+ , IIb, B]
- 2.2 อาจพิจารณาให้ใช้ diltiazem ขนาดต่ำ (30 มก. ทุก 12 ชั่วโมง) ตั้งแต่วันแรกของการปลูกถ่ายไต ในผู้ป่วยที่มีค่า  $C_0/D$  ratio น้อยกว่า 1.05 นก./มล./มก. หรือเป็น CYP3A5 expresser และมีความดันโลหิตไม่ต่ำกว่า 110/70 มม.ปรอท เพื่อช่วยเพิ่มระดับยา tacrolimus ในเลือดตั้งแต่ระยะแรก [+/-, IIb, B]
- 2.3 อาจแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม azoles เช่น fluconazole (50-200 มก./วัน) หรือ ketoconazole (50-200 มก./วัน) ร่วมกับยา tacrolimus หรือ cyclosporine เพื่อช่วยลดขนาดยา tacrolimus หรือ cyclosporine ได้ประมาณร้อยละ 50 โดยควรมีการติดตามการทำงานของตับอย่างเหมาะสม [+ , IIb, B]
- 2.4 ไม่แนะนำให้ยา gemfibrozil หรือ fenofibrate ร่วมกับยา tacrolimus หรือ cyclosporine เพื่อเพิ่มระดับยากดภูมิคุ้มกันและลดค่าใช้จ่ายในการรักษา เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ rhabdomyolysis [- , III, B]
- 2.5 อาจแนะนำให้ใช้ azathioprine แทน MPA ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่และมีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ [+ , IIb, B]
- 2.6 แนะนำให้ prednisolone ในระยะยาวเพื่อป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะ [+ , IIa, A]

### 3. Generic Immunosuppressive Drugs

- 3.1 แนะนำให้เลือกใช้ยาสามัญ (generic drug) ที่มีหลักฐานแสดงความสมมูลทางชีวภาพ (bio-

- equivalence) เทียบเท่ากับยาต้นแบบ และได้รับการรับรองจากหน่วยงานสากล เช่น US Food and Drug Administration (FDA) หรือ European Medicines Agency (EMA) รวมถึงสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทย (Thai FDA) [+ , IIa, C]
- 3.2 ไม่แนะนำให้เลือกใช้ยาสามัญที่ไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานของผลิตภัณฑ์ [- , III, C]
  - 3.3 แนะนำให้เลือกใช้ยาสามัญที่มีหลักฐานการศึกษาที่น่าเชื่อถือเกี่ยวกับชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) และประสิทธิภาพของยาในประชากรไทย เนื่องจากปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) อาจมีความแตกต่างจากประชากรกลุ่มอื่น [+ , IIa, C]
  - 3.4 แนะนำให้ติดตามระดับยาตกค้างในเลือดอย่างใกล้ชิดจนกว่าจะถึงระดับยาตามเป้าหมายและเข้าสู่สภาวะคงที่ (steady state) เมื่อมีการปรับเปลี่ยนยาตกค้างระหว่างยาต้นแบบ (original drug) และยาสามัญ [+ , IIa, C]
  - 3.5 การปรับเปลี่ยนยาตกค้างระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญควรอยู่ภายใต้คำแนะนำของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเสมอ [+ , IIb, C]
  - 3.6 แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ และผู้ป่วย จำเป็นต้องได้รับข้อมูลที่ชัดเจนเมื่อมีการปรับเปลี่ยนชนิดหรือยี่ห้อของยาตกค้าง [+ , IIb, C]
  - 3.7 ไม่แนะนำให้ปรับเปลี่ยนยาสามัญไปตามเกณฑ์การจัดซื้อของโรงพยาบาล เนื่องจากอาจทำให้ระดับยาตกค้างมีความผันผวน และเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ [- , IIb, C]

### คำอธิบาย

ปัจจุบัน สิทธิประโยชน์ของกองทุนสุขภาพ ระบบสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ ระบบสวัสดิการรัฐวิสาหกิจ กองทุนประกันสังคม และระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ครอบคลุมสิทธิประโยชน์ในการปลูกถ่ายไตและค่ายาตกค้างหลังการปลูกถ่ายไตตามเงื่อนไขที่กำหนดโดยแต่ละกองทุน กองทุนสุขภาพต่าง ๆ มีการจ่ายค่าบริการแก่สถานพยาบาลในรูปแบบเหมาจ่าย ซึ่งแบ่งออกเป็นสองส่วนหลัก ได้แก่ ค่าบริการและค่ายาตกค้างที่ใช้ในระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตตามแผนการรักษา (protocol) โดยอัตราการเบิกจ่ายจะขึ้นอยู่กับระดับความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ ชนิดของยาตกค้าง และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นระหว่างหรือหลังการผ่าตัด ส่วนที่สองคือ ค่ายาตกค้างที่ใช้หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ซึ่งจะแบ่งตามระยะเวลาหลังการปลูกถ่าย และจ่ายในรูปแบบเหมาจ่ายรายเดือนตามอัตราที่แต่ละกองทุนกำหนด

ในกรณีที่ค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงกว่าสิทธิประโยชน์ที่กองทุนสุขภาพสนับสนุน อาจเป็นอุปสรรคต่อการเข้าถึงการปลูกถ่ายไต ดังนั้น จึงมีแนวทางการบริหารจัดการยาตกค้างเพื่อลดค่าใช้จ่ายให้อยู่ในเกณฑ์ที่สอดคล้องกับการสนับสนุนจากกองทุนสุขภาพ โดยมุ่งเน้นให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการปลูกถ่ายไตด้วยการใช้ยาตกค้างที่เหมาะสม ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพตามหลักฐานเชิงประจักษ์ แม้ว่าวิธีการบริหารยาตกค้างอาจต้องมีการปรับเปลี่ยนจากสูตรมาตรฐาน แต่ยังคงให้ความสำคัญกับผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีกว่าการรักษาด้วยการฟอกเลือด วิธีการบริหารยา

กดภูมิคุ้มกันบางประการ เช่น การใช้ยาที่มีปฏิกิริยาส่งเสริมฤทธิ์กับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อเพิ่มระดับยาในร่างกาย โดยไม่ส่งผลเสียต่อผู้ป่วย จำเป็นต้องมีการติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด รวมถึงการทำงานของไตปลูกถ่าย และอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา แพทย์จำเป็นต้องให้คำแนะนำที่ชัดเจนแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวและการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อต้องหยุดยาที่มีปฏิกิริยาส่งเสริมฤทธิ์ ซึ่งอาจส่งผลให้ระดับยากดภูมิคุ้มกันเปลี่ยนแปลงได้

วิธีการบริหารยากดภูมิคุ้มกันเพื่อลดค่าใช้จ่ายยังคงยึดหลักการเดียวกับการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ทั่วไป โดยคำนึงถึงการควบคุมระดับยาให้เพียงพอต่อการป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะและความปลอดภัยของผู้ป่วย สามารถดำเนินการได้ทั้งในระยะชักนำ (Induction) และระยะคงสภาพ (Maintenance) ซึ่งการบริหารยาร่วมเพื่อลดค่าใช้จ่ายมักนิยมใช้ในระยะคงสภาพมากกว่า เนื่องจากเป็นค่าใช้จ่ายระยะยาวที่สิทธิประโยชน์จากกองทุนสุขภาพอาจไม่ครอบคลุมทั้งหมด

ดังที่กล่าวไว้ในหัวข้อ Immunosuppressive Drug Monitoring ยากลุ่ม CNI ถูกเมแทบอลิซึมโดย เอนไซม์ cytochrome P450 CYP3A4 และ CYP3A5 เป็นหลัก การให้ยากลุ่ม CNI ร่วมกับยาหรืออาหารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A จะส่งผลให้เมแทบอลิซึมของยากลุ่ม CNI ลดลง กล่าวคือ เมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A จะสามารถลดขนาดยา CNI ลงได้ ซึ่งนำไปสู่การลดค่าใช้จ่ายด้านยา ยาที่นิยมใช้ร่วม ได้แก่ diltiazem, verapamil หรือยาในกลุ่ม azoles เช่น fluconazole หรือ ketoconazole

ผู้ป่วยที่เป็น CYP3A5 expresser จะมีความสามารถในการเมแทบอลิซึมยาได้ดี ทำให้ต้องได้รับยา CNI ในขนาดที่สูงกว่าเพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดตามเป้าหมาย ในประชากรไทยพบความชุกของ CYP3A5 expresser สูงถึงร้อยละ 50-60<sup>[89,90]</sup> การให้ยาอื่นร่วมเพื่อเพิ่มระดับยา CNI ในเลือดจึงมีบทบาทสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งสามารถตรวจคัดกรองได้ด้วยวิธีการต่อไปนี้

1. การตรวจทางพันธุกรรมเพื่อดู CYP3A5 polymorphism โดยตรง หรือ
2. การคำนวณ  $C_0/D$  ratio<sup>[91]</sup> หาก  $C_0/D$  ratio สำหรับ tacrolimus น้อยกว่า 1.05 นก./มล./มก. แสดงว่าผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่มผู้ที่เมแทบอลิซึมยาได้เร็ว (fast หรือ extensive metabolizers)

สูตรการคำนวณ  $C_0/D$  ratio คือ  $C_0/D$  ratio = ระดับยา tacrolimus ต่ำสุดก่อนมื้อถัดไป (นก./มล.) / ขนาดยา tacrolimus ต่อวัน (มก.) การคำนวณ  $C_0/D$  ratio ควรทำเมื่อระดับ tacrolimus เข้าสู่สภาวะคงที่ โดยแนะนำให้เริ่มคำนวณหลังการปลูกถ่ายไตอย่างน้อย 7 วัน เนื่องจากการได้รับ corticosteroids ขนาดสูง อาจส่งผลต่อการทำงานของ CYP3A4 ทำให้ต้องใช้ tacrolimus ในขนาดที่สูงขึ้น<sup>[92]</sup> กรณีการคำนวณ  $C_0/D$  ratio เพื่อใช้ในการพยากรณ์เกี่ยวกับการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย ควรประเมินในช่วงเวลา 1-6 เดือนหลังปลูกถ่ายไต

การใช้ยา diltiazem หรือ verapamil ร่วมกับ tacrolimus หรือ cyclosporine จะช่วยให้สามารถลดขนาดยา tacrolimus หรือ cyclosporine ลงได้ประมาณร้อยละ 20-50 มีการศึกษาการใช้ diltiazem ขนาดต่ำ (30 มก. ทุก 12 ชั่วโมง) ตั้งแต่วันแรกของการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่เป็น CYP3A5 expressers หรือมีค่า  $C_0/D$  ratio น้อยกว่า 1.05 นก./มล./มก. และมีความดันโลหิตไม่ต่ำกว่า 110/70 มม.ปรอท<sup>[93]</sup> วิธีนี้จะ

ช่วยเพิ่มระดับ tacrolimus ในเลือดตั้งแต่ระยะแรก สำหรับการใช้อยากลุ่ม azoles เช่น fluconazole หรือ ketoconazole ร่วมกับยา tacrolimus หรือ cyclosporine จะช่วยให้สามารถลดขนาดยา tacrolimus หรือ cyclosporine ได้ประมาณร้อยละ 50 นอกจากนี้ยังมียาอีกกลุ่มหนึ่งที่เพิ่มระดับยา CNI ได้แต่จะก่อให้เกิดผลเสียจากผลข้างเคียงของยามากกว่าประโยชน์ ได้แก่ gemfibrozil หรือ fenofibrate จึงไม่แนะนำให้ใช้เพื่อเพิ่มระดับยากดภูมิคุ้มกันและลดค่าใช้จ่ายในการรักษา เนื่องจากการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกันจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ rhabdomyolysis

แม้ว่ายาดั้งเดิม (original drug) จะมีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ซึ่งส่งผลต่ออัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย และลดอัตราการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะในระยะยาว แต่เมื่อยาดั้งเดิมหมดสิทธิบัตร ยาสามัญ (generic drug) จะถูกผลิตขึ้นโดยมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่เทียบเคียงกับยาดั้งเดิม ซึ่งโดยปกติควรมีประสิทธิภาพในการรักษาเช่นเดียวกัน แต่มีราคาต่ำกว่ามาก อย่างไรก็ตาม ยาสามัญอาจมีข้อจำกัดด้านการศึกษาที่ประเมินประสิทธิภาพโดยตรง<sup>[94]</sup> ในการใช้ยาสามัญสำหรับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ควรใช้ความระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) เช่น tacrolimus, cyclosporine, everolimus และ sirolimus ควรเลือกใช้ยาสามัญที่ได้รับการรับรองจากหน่วยงานสากลและสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทย โดยยาสามัญที่ได้มาตรฐานจำเป็นต้องมีคุณสมบัติครบถ้วนทุกข้อต่อไปนี้<sup>[68,95]</sup>

- ประกอบด้วย active ingredient เดียวกัน
- ต้องเป็นยาที่เหมือนกันทั้งในด้านความแรง (strength), รูปแบบการบริหารยา (dosage form) และวิธีการให้ยา (route of administration)
- ต้องมีข้อบ่งชี้ในการส่งจ่ายเดียวกัน
- ต้องมีค่าชีวสมมูล (bioequivalent) ที่ผ่านการศึกษาศามารถในการดูซึมที่เหมาะสม
- ต้องมีมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ในด้านอัตลักษณ์ (identity) ความแรง (strength) ความบริสุทธิ์ (purity) และคุณภาพ (quality) ที่เหมือนกัน
- ผลิตภายใต้มาตรฐานที่เข้มงวด

กระบวนการจัดหายากดภูมิคุ้มกันของโรงพยาบาลควรดำเนินการด้วยความระมัดระวัง ไม่ควรปรับเปลี่ยนยี่ห้อของยาสามัญไปตามเกณฑ์การจัดซื้อจัดจ้าง เนื่องจากอาจทำให้ระดับยากดภูมิคุ้มกันมีความผันผวนและเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะปฏิเสธอวัยวะ ในกรณีที่มีการปรับเปลี่ยนยา ไม่ว่าจะจากยาดั้งเดิมเป็นยาสามัญ หรือการเปลี่ยนชนิดหรือยี่ห้อของยาสามัญ ควรมีการแจ้งข้อมูลยาใหม่ให้แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง และผู้ป่วยทราบเสมอ เพื่อเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น และควรแนะนำผู้ป่วยไม่ให้ปรับเปลี่ยนยี่ห้อยากดภูมิคุ้มกันด้วยตนเอง หากมีความจำเป็นต้องปรับเปลี่ยน ควรอยู่ภายใต้คำแนะนำของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเสมอ

## การพิจารณาหยุดยากดภูมิคุ้มกัน เมื่อไตปลูกถ่ายทำงานล้มเหลว (Cessation of Immunosuppression in Failing Kidney Transplantation)

1. แนะนำให้เริ่มพิจารณาปรับลดระดับยากดภูมิคุ้มกันโดยประเมินจากความเสี่ยงของผู้ป่วยและผลข้างเคียงของยา ในกรณีที่ค่า eGFR < 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. โดยผู้ป่วยยังมีปริมาณปัสสาวะปกติ [+ , IIb, C]
2. ในกรณีที่ค่า eGFR < 10 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และผู้ป่วยยังมีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 400 มล./วัน แนะนำให้ปรับลดระดับยากดภูมิคุ้มกันดังนี้
  - 2.1 หากมีแผนจะปลูกถ่ายไตครั้งใหม่ภายใน 1 ปี หลังเริ่มการรักษาทดแทนไต หรือมีแผนจะทำการปลูกถ่ายไตแบบ preemptive kidney transplant ให้พิจารณาลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลงและคงยาในขนาดต่ำต่อเนื่องจนกว่าจะได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งใหม่
  - 2.2 หากไม่มีแผนที่จะปลูกถ่ายไตครั้งใหม่ หรือคาดว่าจะต้องรอการปลูกถ่ายไตครั้งใหม่เป็นระยะเวลานานกว่า 1 ปี ให้พิจารณาปรับลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลงจนสามารถหยุดยาได้ภายใน 3-6 เดือน เมื่อเริ่มเข้าสู่กระบวนการล้างไต (dialysis)

### คำอธิบาย

คำนิยามของ Failing Kidney Transplant หมายถึงภาวะที่ไตปลูกถ่ายมีค่า eGFR ลดต่ำลงอย่างต่อเนื่อง (eGFR < 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) โดยไม่พบสาเหตุที่สามารถรักษาให้การทำงานของไตฟื้นฟูได้ และคาดว่าจะต้องเข้าสู่การรักษาทดแทนไตภายใน 1 ปี<sup>[96,97]</sup> ในขณะที่ไตปลูกถ่ายเข้าสู่ภาวะ failing kidney transplant การให้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องมีทั้งข้อดีและข้อเสียดังนี้<sup>[98]</sup>

ข้อเสียของการให้ยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่อง ได้แก่<sup>[99]</sup>

- เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อ
- เพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งบางชนิด
- มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนของการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน
- การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมของยา (altered drug metabolism): เมื่อการทำงานของไตลดลง การกำจัดสารเมแทบอลิต์ (metabolite) ของยาและการขับยาจะลดลง ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษหรือภาวะแทรกซ้อนจากยากดภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น

ข้อเสียของการหยุดยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่

- กระตุ้นให้เกิดภาวะภูมิแพ้หรือภาวะ graft intolerance syndrome
- ภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอทุติยภูมิ (secondary adrenal insufficiency)

- การสูญเสียการทำงานของไตที่ยังเหลืออยู่ (residual kidney function) เกิดขึ้นได้เร็ว
- เกิดภาวะภูมิไวเกิน (sensitization)
- เกิดภาวะโลหิตจางได้เร็วขึ้นจากการดื้อต่อยา erythropoiesis-stimulating agent (ESA resistance) ซึ่งเป็นผลมาจากการอักเสบที่เกิดขึ้น

ตัวอย่างแนวทางการปรับลดยากดภูมิคุ้มกัน

- ยากลุ่ม CNI ลดขนาดยาหลังโดยรักษาระดับยา tacrolimus  $C_0$  ที่ 2-5 นก./มล. หรือ cyclosporine  $C_0$  ที่ 25-75 นก./มล. จากนั้นค่อย ๆ ลดขนาดยาจนกระทั่งหยุดยา โดยไม่จำเป็นต้องติดตามระดับยาอีก
- ยากลุ่ม anti-metabolite เริ่มลดขนาดยาลงร้อยละ 50 จากขนาดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิม และพิจารณาหยุดยาในลำดับถัดไป
- Prednisolone ให้ในขนาด 2.5-5 มก./วัน

การปรับลดยากดภูมิคุ้มกันสามารถเริ่มจากยากลุ่ม anti-metabolite หรือยากลุ่ม CNI ก่อนก็ได้ ขึ้นอยู่กับการพิจารณาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย และอาจพิจารณาหยุด prednisolone เป็นลำดับสุดท้าย

## การปลูกถ่ายอวัยวะหลายชนิดร่วมกัน (Combined Solid Organ Transplantation)

1. Simultaneous liver and kidney transplantation (การปลูกถ่ายไตและตับจากผู้บริจาคคนเดียว)
  - 1.1 Combined liver and kidney transplantation มีข้อบ่งชี้ ได้แก่<sup>[100,101]</sup>
    - 1.1.1 ผู้ป่วยที่มีภาวะ decompensated liver cirrhosis ร่วมกับโรคไตเรื้อรัง ตั้งแต่ eGFR < 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ลงมา [++, I, B]
    - 1.1.2 ผู้ป่วยที่มีภาวะ decompensated liver cirrhosis ร่วมกับภาวะ hepatorenal syndrome หรือภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน หรือได้รับการบำบัดทดแทนไตมานานกว่า 6-8 สัปดาห์ [+ , II, B]
    - 1.1.3 ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย (end stage kidney disease, ESKD) ที่มีสาเหตุจาก atypical hemolytic uremic syndrome อันเนื่องมาจากความผิดปกติในการควบคุมระบบคอมพลีเมนต์ (complement regulation) [+ , II, B]
    - 1.1.4 ผู้ป่วย ESKD ที่มีสาเหตุจาก primary hyperoxaluria type 1 [+ , II, B]
  - 1.2 Induction immunosuppression แนะนำให้ใช้ IL-2RA หรืออาจไม่จำเป็นต้องใช้ยา induction ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับและไตพร้อมกัน (simultaneous liver and kidney transplantation) [+ , IIb, B]
    - 1.2.1 ในกรณีผู้ป่วยมี pre-transplant DSA ยังไม่มีการศึกษาที่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปบทบาทของการทำ desensitization หรือการใช้ ATG ในการ induction ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอวัยวะปลูกถ่าย ในผู้ป่วย simultaneous liver and kidney transplantation [+/- , IIb, C]
  - 1.3 Maintenance immunosuppression สูตรยากดภูมิคุ้มกันหลักที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับและการปลูกถ่ายไต ได้แก่ tacrolimus, MPA และ prednisolone<sup>[102,103]</sup> โดยพบว่าการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน CNI และ steroids ร่วมในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอวัยวะปลูกถ่ายที่ดีกว่า<sup>[104]</sup> [++, II, B]
- 2 Heart and kidney transplantation
  - 2.1 ข้อบ่งชี้ของการทำ simultaneous heart and kidney transplantation ได้แก่
    - 2.1.1 โรคหัวใจระยะสุดท้าย (End stage heart disease) และผู้ป่วยมีค่า eGFR < 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. [+ , II, B]
    - 2.1.2 โรคหัวใจระยะสุดท้าย และผู้ป่วยมีค่า eGFR 30-45 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ร่วมกับภาวะ

ไตบาดเจ็บเฉียบพลันที่พื้นตัวซ้ำ หรือจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต หรือมีขนาดไตเล็ก หรือมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ > 0.5 กรัม/วัน [+ , II, B]

- 2.2 Induction immunosuppression พิจารณาเลือกใช้ยา induction และการทำ desensitization ตามแนวทางของแต่ละสถาบัน [+ , II, C]
- 2.3 Maintenance immunosuppression พิจารณาให้ยาโดยเน้นตามอวัยวะที่ต้องการระดับการกดภูมิคุ้มกันสูงกว่า<sup>[105]</sup> [+ , II, B]

### 3. Pancreas and kidney transplantation

- 3.1 ข้อบ่งชี้ของการทำ pancreas transplantation และ kidney transplantation [+ , I, A] ได้แก่
  - 3.1.1 โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 (eGFR < 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) หรือโรคไตระยะสุดท้าย ร่วมกับโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes) โดยมีทางเลือกดังนี้<sup>[106]</sup>
    - ทำการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (Living donor kidney transplantation) จากนั้นจึงพิจารณาทำการปลูกถ่ายตับอ่อน (Pancreas transplantation) หรือการปลูกถ่ายเซลล์ไอส์เลต (Islet transplantation) ภายหลังการปลูกถ่ายไต
    - ทำการปลูกถ่ายตับอ่อนและไตพร้อมกัน (Simultaneous pancreas and kidney transplantation) หรือการปลูกถ่ายเซลล์ไอส์เลตและไตพร้อมกัน (Simultaneous islet and kidney transplantation)
  - 3.1.2 ESKD ร่วมกับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes) ในบางกรณี โดยให้ศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะเป็นผู้พิจารณาข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยแต่ละราย
- 3.2 Induction immunosuppression พิจารณาใช้ยาในกลุ่ม lymphocyte-depleting agents<sup>[105]</sup> เช่น ATG [+ , II, B]
- 3.3 Maintenance immunosuppression พิจารณาใช้ยา tacrolimus ร่วมกับ MPA และ corticosteroids โดยยึดหลักการให้ยาตามอวัยวะที่ต้องการระดับการกดภูมิคุ้มกันสูงกว่า<sup>[105]</sup> [+ , II, B]

### คำอธิบาย

การปลูกถ่ายตับและไตพร้อมกัน (simultaneous liver and kidney transplantation) มีข้อดีในแง่การบริหารจัดการยากกดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากการได้รับอวัยวะจากผู้บริจาครายเดียวกันทำให้การประเมินทางภูมิคุ้มกันมีความซับซ้อนน้อยกว่าการได้รับอวัยวะจากผู้บริจาคคนละราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่ออวัยวะหนึ่งเป็นตับ ซึ่งมีกลไกช่วยลดความเสี่ยงต่อการปฏิเสธอวัยวะได้หลายประการ เช่น การมีปริมาณเลือดไปเลี้ยงจำนวนมาก ความสามารถในการฟื้นฟูตัวเอง (regenerate) ของตับ ซึ่งส่งผลช่วยลดปริมาณ alloantibody นอกจากนี้ ตับยังเป็นอวัยวะที่มีระบบ reticuloendothelial system ซึ่งประกอบด้วย Kupffer cells, my-

eloid cells, plasmacytoid dendritic cells และ liver sinusoidal endothelial cells ที่มีบทบาทสำคัญในการช่วยกำจัดแอนติเจนแปลกปลอมต่าง ๆ<sup>[107]</sup>

การปลูกถ่ายตับและไตพร้อมกันสามารถป้องกันหรือลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปฏิเสธไตปลูกถ่ายได้<sup>[108,109]</sup> ยังไม่มีการศึกษาที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่เพียงพอเพื่อระบุแนวทางการใช้ induction therapy ที่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม พบว่าการไม่ใช้ induction therapy การใช้ IL-2RA และการใช้ ATG ให้ผลลัพธ์ด้าน allograft survival ไม่แตกต่างกัน<sup>[104]</sup> บางการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ATG อาจมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IL-2RA หรือไม่ได้รับ induction therapy<sup>[110]</sup> ยังไม่มีการศึกษาที่มีหลักฐานเพียงพอในกรณีผู้ป่วยมี pre-transplant DSA ที่จะสรุปบทบาทของการทำ desensitization หรือการใช้ ATG ในการ induction ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอวัยวะปลูกถ่าย พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้าน kidney allograft survival ระหว่างผู้ป่วยที่มี pre-transplant DSA และผู้ป่วยที่ไม่มี pre-transplant DSA ในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายตับและไตพร้อมกัน<sup>[105]</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation / edited by Gabriel M. Danovitch. Fifth edition. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
2. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2019;73(6):866–79.
3. Suzuki Y, Yoshihashi T, Takahashi K, Furuya K, Ohkohchi N, Oda T, et al. Drug-Drug Interaction between Tacrolimus and Vonoprazan in Kidney Transplant Recipients. J Clin Med. 2021;10(17).
4. Berar Yanay N, Bogner I, Saker K, Tannous E. Paxlovid-Tacrolimus Drug-Drug Interaction in a 23-Year-Old Female Kidney Transplant Patient with COVID-19. Clin Drug Investig. 2022;42(8):693–5.
5. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2010(1):Cd003897.
6. 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.
7. Montero N, Rodrigo E, Crespo M, Cruzado JM, Gutierrez-Dalmau A, Mazuecos A, et al. The use of lymphocyte-depleting antibodies in specific populations of kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. Transplant Rev (Orlando). 2023;37(4):100795.
8. 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.
9. Evans RDR, Lan JH, Kadatz M, Brar S, Chang DT, McMichael L, et al. Use and Outcomes of Induction Therapy in Well-Matched Kidney Transplant Recipients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2022;17(2):271–9.

10. Masset C, Kerleau C, Blancho G, Hourmant M, Walencik A, Ville S, et al. Very Low Dose Anti-Thymocyte Globulins Versus Basiliximab in Non-Immunized Kidney Transplant Recipients. *Transpl Int.* 2023;36:10816.
11. Tanriover B, Jaikaransingh V, MacConmara MP, Parekh JR, Levea SL, Ariyamuthu VK, et al. Acute Rejection Rates and Graft Outcomes According to Induction Regimen among Recipients of Kidneys from Deceased Donors Treated with Tacrolimus and Mycophenolate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1650-61.
12. Park BH, Kim YN, Shin HS, Jung Y, Rim H. Current use of antithymoglobulin as induction regimen in kidney transplantation: A review. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(9):e37242.
13. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3256-62.
14. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyanda D, et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation.* 2003;76(4):631-6.
15. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008;359(3):242-51.
16. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2562-75.
17. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1876-85.
18. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1979-91.
19. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, Tedesco H, Chadban S, Mulgaonkar S, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant.* 2019;19(11):3018-34.
20. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):Cd003961.
21. Barbarino JM, Staatz CE, Venkataramanan R, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(10):563-85.
22. Udomkarnjananun S, Townamchai N, Kerr SJ, Tasanarong A, Noppakun K, Lumpaopong A, et al. The First Asian Kidney Transplantation Prediction Models for Long-term Patient and Allograft Survival. *Transplantation.* 2020;104(5):1048-57.
23. Wu Q, Marescaux C, Wolff V, Jeung MY, Kessler R, Lauer V, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Eur Neurol.* 2010;64(3):169-77.
24. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood.* 2015;125(4):616-8.
25. Triplett JD, Kutlubaev MA, Kermodé AG, Hardy T. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2022;22(3):183-9.
26. Bagnis C, Deray G, Dubois M, Adabra Y, Jacquiaud C, Jaudon MC, et al. Comparative acute nephrotoxicity of FK-506 and ciclosporin in an isolated in situ autoperfused rat kidney model. *Am J Nephrol.* 1997;17(1):17-24.

27. Jain S, Bicknell GR, Nicholson ML. Tacrolimus has less fibrogenic potential than cyclosporin A in a model of renal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*. 2000;87(11):1563–8.
28. Klein IH, Abrahams A, van Ede T, Hené RJ, Koomans HA, Ligtenberg G. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation*. 2002;73(5):732–6.
29. Nankivell BJ, Chapman JR, Bonovas G, Gruenewald SM. Oral cyclosporine but not tacrolimus reduces renal transplant blood flow. *Transplantation*. 2004;77(9):1457–9.
30. Nankivell BJ, P'Ng CH, O'Connell PJ, Chapman JR. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus Eras. *Transplantation*. 2016;100(8):1723–31.
31. Yang K, Zhang M, Zhang B, Zhang Y, Zhao Q. Systematic review and meta-analysis of calcineurin inhibitors on long-term prognosis of renal transplant patients. *Transpl Immunol*. 2022;75:101741.
32. Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, Bonthuis F, Weimar W, de Bruin RW, et al. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant*. 2005;5(5):987–94.
33. van Gelder T. How cyclosporine reduces mycophenolic acid exposure by 40% while other calcineurin inhibitors do not. *Kidney Int*. 2021;100(6):1185–9.
34. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation*. 2017;101(4S Suppl 2):S1–s56.
35. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):374–84.
36. Levy G, Therivet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation*. 2002;73(9 Suppl):S12–8.
37. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney international*. 2011;79(8):897–907.
38. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, et al. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1528–40.
39. de Fijter JW, Holdaas H, Øyen O, Sanders JS, Sundar S, Bemelman FJ, et al. Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. *Am J Transplant*. 2017;17(7):1853–67.
40. Eckardt K-U, Kasiske BL, Zeier MG. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9:S1–S155.
41. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2019;41(3):261–307.
42. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A

- Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation*. 2017;101(4S Suppl 2):S1–S56.
43. van Gelder T, Gelinck A, Meziyerh S, de Vries APJ, Moes D. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus after kidney transplantation: trough concentration or area under curve-based monitoring? *Br J Clin Pharmacol*. 2024.
  44. Bansal S. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplantation. *Indian Journal of Transplantation*. 2020;14(1).
  45. Tiankanon K, Kerr SJ, Thongthip S, Udomkarnjananun S, Sodsai P, Vorasittha A, et al. Tacrolimus dose adjustment is not necessary in dose to dose conversion from a twice daily to a prolonged release once daily dose form. *Sci Rep*. 2022;12(1):10051.
  46. Wong KM, Shek CC, Chau KF, Li CS. Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;35(4):660–6.
  47. Knight SR, Morris PJ. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation*. 2007;83(12):1525–35.
  48. Nashan B, Bock A, Bosmans JL, Budde K, Fijter H, Jaques B, et al. Use of Neoral C2 monitoring: a European consensus. *Transpl Int*. 2005;18(7):768–78.
  49. Yang WC, Chen YF, King KL, Wu TH, Chen Hsu RY, Tang JJ, et al. Optimization of cyclosporine therapy with abbreviated area under the curve method in renal transplant. *Transplantation Proceedings*. 2000;32(7):1685–7.
  50. David-Neto E, Araujo LM, Brito ZM, Alves CF, Lemos FC, Yagyu EM, et al. Sampling strategy to calculate the cyclosporin-A area under the time-concentration curve. *Am J Transplant*. 2002;2(6):546–50.
  51. Arns W, Cibrik DM, Walker RG, Mourad G, Budde K, Mueller EA, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplant patients treated with mycophenolate mofetil: review of the literature. *Transplantation*. 2006;82(8):1004–12.
  52. van Gelder T, Shaw LM. The rationale for and limitations of therapeutic drug monitoring for mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplantation*. 2005;80(2 Suppl):S244–53.
  53. Le Meur Y, Borrows R, Pescovitz MD, Budde K, Grinyo J, Bloom R, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011;25(2):58–64.
  54. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(2):341–58.
  55. Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW, Billaud EM, van Gelder T, Kunicki PK, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2016;38(2):143–69.
  56. Jacob S, Nair AB. A review on therapeutic drug monitoring of the mTOR class of immunosuppressants: everolimus and sirolimus. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2017;33(6):290–301.
  57. Shah PR, Kute VB, Patel HV, Trivedi HL. Therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clinical Queries: Nephrology*. 2015;4(3-4):44–9.
  58. Larpparisuth N, Pinpaiboon S, Ratchawang N, Promraj R, Skulratanasak P, Vongwiwatana A, et al. A Study of the Pharmacokinetic Comparison between the Generic and Original Form of Mycophenolate Mofetil Among Thai Renal Transplant Patients. *Transplant Proc*. 2019;51(8):2629–32.

59. Pawinski T, Hale M, Korecka M, Fitzsimmons WE, Shaw LM. Limited Sampling Strategy for the Estimation of Mycophenolic Acid Area under the Curve in Adult Renal Transplant Patients Treated with Concomitant Tacrolimus. *Clinical Chemistry*. 2002;48(9):1497–504.
60. Miura M, Satoh S, Niioka T, Kagaya H, Saito M, Hayakari M, et al. Limited Sampling Strategy for Simultaneous Estimation of the Area Under the Concentration-Time Curve of Tacrolimus and Mycophenolic Acid in Adult Renal Transplant Recipients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2008;30(1):52–9.
61. Barraclough KA, Isbel NM, Franklin ME, Lee KJ, Taylor PJ, Campbell SB, et al. Evaluation of Limited Sampling Strategies for Mycophenolic Acid After Mycophenolate Mofetil Intake in Adult Kidney Transplant Recipients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2010;32(6):723–33.
62. Jia Y, Peng B, Li L, Wang J, Wang X, Qi G, et al. Estimation of Mycophenolic Acid Area Under the Curve With Limited-Sampling Strategy in Chinese Renal Transplant Recipients Receiving Enteric-Coated Mycophenolate Sodium. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2017;39(1):29–36.
63. Sánchez Fructuoso AI, Perez-Flores I, Calvo N, Valero R, Matilla E, Ortega D, et al. Limited-Sampling Strategy for Mycophenolic Acid in Renal Transplant Recipients Receiving Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Tacrolimus. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2012;34(3):298–305.
64. Capone D, Tarantino G, Kadilli I, Polichetti G, Basile V, Federico S, et al. Evaluation of mycophenolic acid systemic exposure by limited sampling strategy in kidney transplant recipients receiving enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) and cyclosporine. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):3019–25.
65. Lentine KL, Cheungpasitporn W, Xiao H, McAdams-DeMarco M, Lam NN, Segev DL, et al. Immunosuppression Regimen Use and Outcomes in Older and Younger Adult Kidney Transplant Recipients: A National Registry Analysis. *Transplantation*. 2021;105(8):1840–9.
66. Ivulich S, Snell G. Long-term management of elderly patients taking immunosuppressive medications. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(3):100–6.
67. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):Cd005632.
68. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):174.
69. Leeaphorn N, Garg N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Transpl Int*. 2018;31(2):175–86.
70. Sarkar M, Bramham K, Moritz MJ, Coscia L. Reproductive health in women following abdominal organ transplant. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1068–76.
71. Midtvedt K, Bergan S, Reisæter AV, Vikse BE, Åsberg A. Exposure to Mycophenolate and Fatherhood. *Transplantation*. 2017;101(7):e214–e7.
72. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009;87(2):233–42.
73. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre C, Russ G, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(8):1633–44.
74. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-based, calcineurin-in-

- hibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9768):837–47.
75. Nakamura Y, Takeuchi H, Okuyama K, Akashi T, Jojima Y, Konno O, et al. Evaluation of appropriate blood level in continuous intravenous infusion from trough concentrations after oral administration based on area under trough level in tacrolimus and cyclosporine therapy. *Transplant Proc*. 2005;37(4):1725–7.
  76. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney international*. 1993;44(2):411–22.
  77. 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;20(9):2318–31.
  78. Kurtkoti J, Sakhujia V, Sud K, Minz M, Nada R, Kohli HS, et al. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft function: a randomized controlled study. *Am J Transplant*. 2008;8(2):317–23.
  79. Mehta R, Bhusal S, Randhawa P, Sood P, Cherukuri A, Wu C, et al. Short-term adverse effects of early subclinical allograft inflammation in kidney transplant recipients with a rapid steroid withdrawal protocol. *Am J Transplant*. 2018;18(7):1710–7.
  80. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Flax SD, Shokouh-Amiri MH, Schroder T, et al. Correlation between Banff classification, acute renal rejection scores and reversal of rejection. *Kidney international*. 1996;49(2):481–7.
  81. Lamarche C, Côté JM, Sénécal L, Cardinal H. Efficacy of Acute Cellular Rejection Treatment According to Banff Score in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Transplant Direct*. 2016;2(12):e115.
  82. de Castro MC, Deboni L, Esmeraldo Rde M, Matuk TA, Pacheco A, Saitovitch D, et al. Use of Thymoglobulin® (antithymocyte immunoglobulin) in renal transplantation: practical guide. *J Bras Nefrol*. 2015;37(2):228–40.
  83. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients—a systematic review. *Transplantation*. 2012;94(8):775–83.
  84. 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;103(11):2397–404.
  85. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2018;102(4):557–68.
  86. 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;104(5):911–22.
  87. 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;7(1):117–21.
  88. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(2):87–95.

89. Yaowakulpatana K, Vadcharavivad S, Ingsathit A, Areepium N, Kantachuvesiri S, Phakdeekitcharoen B, et al. Impact of CYP3A5 polymorphism on trough concentrations and outcomes of tacrolimus minimization during the early period after kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(3):277–83.
90. Nuchjumroon A, Vadcharavivad S, Singhan W, Poosoonthornsri M, Chancharoenthana W, Udomkarn-jananun S, et al. Comparison of Tacrolimus Intra-Patient Variability during 6-12 Months after Kidney Transplantation between CYP3A5 Expressers and Nonexpressers. *J Clin Med.* 2022;11(21):6320.
91. van Gelder T, Meziyerh S, Swen JJ, de Vries APJ, Moes D. The Clinical Impact of the C(0)/D Ratio and the CYP3A5 Genotype on Outcome in Tacrolimus Treated Kidney Transplant Recipients. *Front Pharmacol.* 2020;11:1142.
92. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2409–14.
93. Susomboon T, Kunlamas Y, Vadcharavivad S, Vongwiwatana A. The effect of the very low dosage diltiazem on tacrolimus exposure very early after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2022;12(1):14247.
94. Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, Bennett A, Fergusson N, Ramsay T, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2015;350:h3163.
95. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1–155.
96. Andrews PA, Society ObotSCotBT. Summary of the British Transplantation Society Guidelines for Management of the Failing Kidney Transplant. *Transplantation.* 2014;98(11):1130–3.
97. Josephson MA, Becker Y, Budde K, Kasiske BL, Kiberd BA, Loupy A, et al. Challenges in the management of the kidney allograft: from decline to failure: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international.* 2023;104(6):1076–91.
98. Davis S, Mohan S. Managing Patients with Failing Kidney Allograft: Many Questions Remain. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2022;17(3):444–51.
99. Hickey MJ, Singh G, Lum EL. Continuation of immunosuppression vs. immunosuppression weaning in potential repeat kidney transplant candidates: a care management perspective. *Front Nephrol.* 2023;3:1163581.
100. Cláudia F, Mónica G. Combined Liver and Kidney Transplantation. In: Jorge O, Jason A, editors. *Understanding the Complexities of Kidney Transplantation.* Rijeka: IntechOpen; 2011. p. Ch. 16.
101. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020;104(4S1 Suppl 1):S11–s103.
102. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant.* 2011;11(5):965–76.
103. Poudel S, Gupta S, Saigal S. Basics and Art of Immunosuppression in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2024;14(3):101345.
104. Kamal L, Yu JW, Reichman TW, Kang L, Bandyopadhyay D, Kumar D, et al. Impact of Induction Immunosuppression Strategies in Simultaneous Liver/Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020;104(2):395-403.

105. Del Bello A, Vionnet J, Congy-Jolivet N, Kamar N. Simultaneous combined transplantation: Intricacies in immunosuppression management. *Transplant Rev (Orlando)*. 2024;38(4):100871.
106. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2024;48(Supplement\_1):S181–S206.
107. Del Bello A, Vionnet J, Congy-Jolivet N, Kamar N. Simultaneous combined transplantation: Intricacies in immunosuppression management. *Transplantation Reviews*. 2024;38(4):100871.
108. Rasmussen A, Davies HF, Jamieson NV, Evans DB, Calne RY. Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival. *Transplantation*. 1995;59(6):919–21.
109. Simpson N, Cho YW, Cicciarelli JC, Selby RR, Fong TL. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation*. 2006;82(10):1298–303.
110. AbdulRahim N, Anderson L, Kotla S, Liu H, Ariyamuthu VK, Ghanta M, et al. Lack of Benefit and Potential Harm of Induction Therapy in Simultaneous Liver-Kidney Transplants. *Liver Transpl*. 2019;25(3):411–24.
111. Cibrik D, Silva HT, Jr., Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation*. 2013;95(7):933–42.
112. Ferrareso M, Belingheri M, Ginevri F, Murer L, Dello Strologo L, Cardillo M, et al. Three-yr safety and efficacy of everolimus and low-dose cyclosporine in de novo pediatric kidney transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2014;18(4):350–6.
113. Hymes LC, Warshaw BL. Five-year experience using sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2011;15(4):437–41.
114. Hymes LC, Warshaw BL, Amaral SG, Greenbaum LA. Tacrolimus withdrawal and conversion to sirolimus at three months post-pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12(7):773–7.
115. Tonshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, Christian M, Bjerre A, Dello Strologo L, et al. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. *Am J Transplant*. 2021;21(1):123–37.
116. Hocker B, Feneberg R, Kopf S, Weber LT, Waldherr R, Wuhl E, et al. SRL-based immunosuppression vs. CNI minimization in pediatric renal transplant recipients with chronic CNI nephrotoxicity. *Pediatr Transplant*. 2006;10(5):593–601.
117. Kerecuk L, Horsfield C, Taylor J. Improved long-term graft function in pediatric transplant renal recipients with chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant*. 2009;13(3):324–31.
118. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349:g6679.
119. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010;77(4):299–311.
120. Tonshoff B, Sarwal M, Marks SD, Moudgil A. Renal transplantation: Immunosuppression and managing allograft rejection. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, editors. *Pediatric nephrology*. 8th ed. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2022. p. 1927–58.

121. Pape L, Ehrich JH, Offner G. Cyclosporine in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):203s–7s.
122. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet.* 1998;351(9103):623–8.
123. Riva N, Guido PC, Ibañez J, Licciardone N, Rousseau M, Mato G, et al. Therapeutic monitoring of pediatric renal transplant patients with conversion to generic cyclosporin. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(4):779–86.
124. Seeman T. Immunosuppressive Management of Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Curr Pharm Des.* 2020;26(28):3451–9.
125. Pape L, Lehnhardt A, Latta K, Ehrich JH, Offner G. Cyclosporin A monitoring by 2-h levels: preliminary target levels in stable pediatric kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2003;17(6):546–8.
126. Weber LT, Armstrong VW, Shipkova M, Feneberg R, Wiesel M, Mehls O, et al. Cyclosporin A absorption profiles in pediatric renal transplant recipients predict the risk of acute rejection. *Ther Drug Monit.* 2004;26(4):415–24.
127. Weber LT. Therapeutic drug monitoring in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(2):253–65.
128. Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgari A, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant.* 2007;7(3):560–70.
129. Gallant-Haidner HL, Trepanier DJ, Freitag DG, Yatscoff RW. Pharmacokinetics and metabolism of sirolimus. *Ther Drug Monit.* 2000;22(1):31–5.
130. Bäckman L, Kreis H, Morales JM, Wilczek H, Taylor R, Burke JT. Sirolimus steady-state trough concentrations are not affected by bolus methylprednisolone therapy in renal allograft recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(1):65–8.
131. Balani SS, Jensen CJ, Kouri AM, Kizilbash SJ. Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation—Advances and controversies. *Pediatr Transplant.* 2021;25(7):e14077.
132. Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, Citterio F, Rigotti P, Cossu M, et al. Everolimus with very low-exposure cyclosporine a in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation.* 2009;88(10):1194–202.
133. Tedesco Silva H, Jr., Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(6):1401–13.
134. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation.* 2002;74(8):1070–6.



# การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน สำหรับผู้ป่วยเด็ก ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต



## Induction therapy in standard risk patients

### 1. การปลูกถ่ายไตในเด็ก นำพิจารณาให้ใช้ induction therapy โดย IL-2 receptor blockade [++, IIa, B]

#### คำอธิบาย

โดยทั่วไปผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยอายุน้อยที่รับการปลูกถ่ายไต ถือว่ามีความเสี่ยงต่อการปฏิเสธไตใหม่ ตามคำแนะนำของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline 2009 ถึงแม้ว่า ข้อมูลในผู้ใหญ่พบว่าการให้ induction therapy ในกลุ่มที่มี low immunologic risk อาจจะได้ประโยชน์ ในแง่ของอัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย แต่เนื่องจากผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยที่อายุน้อยมีปัจจัยเสี่ยงด้วยตัวเอง อยู่แล้ว จึงมีความจำเป็นที่ควรจะให้ induction therapy

ยังไม่มีข้อตกลงถึงการกำหนดว่าเด็กกลุ่มใดจะถูกจัดให้อยู่ในกลุ่ม standard risk หรือ high risk เพื่อพิจารณาว่าจะใช้ induction therapy ชนิดใด ซึ่งการจัดกลุ่มเสี่ยงดังกล่าวมีความแตกต่างกันในแต่ละ สถาบัน โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ถูกจัดกลุ่มให้อยู่ใน low risk มักจะมีลักษณะดังนี้ คือ เป็นการรับการปลูกถ่ายไตครั้งแรก PRA ร้อยละ 0 และมี HLA mismatch น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 ส่วนกลุ่มที่ถูกจัดว่าเป็นกลุ่ม high risk ได้แก่ ผู้ที่อายุน้อยกว่า 30 ปี รับไตจากผู้บริจาคที่อายุมากกว่า 60 ปี PRA > ร้อยละ 0 cold ischemic time (CIT) มากกว่า 24 ชั่วโมง และมี HLA mismatch เท่ากับ 5-6 อย่างไรก็ตามค่า PRA ที่จะใช้กำหนด immunologic risk นั้นมีความแตกต่างกันตั้งแต่ 0 จนถึงน้อยกว่าร้อยละ 50 แพทย์จึงควรพิจารณาหลายปัจจัยในการกำหนดว่าผู้ป่วยเด็กรายใดที่จะถูกจัดว่าเป็น standard risk หรือ high risk

การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่า บทบาทของ IL2-RA ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มี standard risk ไม่พบว่ามีประโยชน์ในแง่ของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและไตที่ปลูกถ่าย และยิ่งด้อยกว่า ATG ในกลุ่ม high risk นอกจากนี้การศึกษาระยะสุ่ม (randomized controlled trial) ในเด็กมีน้อยทำให้ผลการศึกษายังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนถึงประโยชน์ของ IL2-RA อย่างไรก็ตามการใช้ข้อมูลจากผู้ใหญ่ที่พบว่า IL2-RA ไม่มีประโยชน์ในกลุ่ม standard risk นั้น ต้องพึงระวังว่าผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตที่อายุน้อยนั้นมี high immunologic risk ด้วยอายุของเขาเอง จึงยังอาจจะมีประโยชน์ในการให้ induction therapy ด้วย IL2-RA ในกลุ่มเด็กที่ไม่ได้เข้าเกณฑ์ high risk

#### เอกสารอ้างอิง

1. Ali H, Mohamed MM, Sharma A, Fulop T, Halawa A. Outcomes of Interleukin-2 Receptor Antagonist Induction Therapy in Standard-Risk Renal Transplant Recipients Maintained on Tacrolimus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Nephrol. 2021;52 (4):279-91.

2. Balani SS, Jensen CJ, Kouri AM, Kizilbash SJ. Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation-Advance and controversies. *Pediatr Transplant*. 2021;25:e14077.
3. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant*. 2017;17(1):22-7.
4. Hebert SA, Swinford RD, Hall DR, Au JK, Bynon JS. Special Considerations in Pediatric Kidney Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(6):398-404.
5. Mincham CM, Wong G, Teixeira-Pinto A, Kennedy S, Alexander S, Larkins N, et al. Induction Therapy, Rejection, and Graft Outcomes in Pediatric and Adolescent Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101(9):2146-51.
6. Heeman U, Abramowicz D, Spasovsky G, Vanholder R, Salvadori M. European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines on Kidney Transplantation: A European Renal Best Practice (ERBP) Position Statement. *Nephrol Dial Transplant* 26;2011:2099-106.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(S3):S1-155.
8. Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, Döhler B. Efficacy and safety of antibody induction therapy in the current era of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(10):1730-8.
9. Eisinger F, Mühlbacher T, Na A, Althaus K, Nadalin S, Birkenfeld AL, et al. Standardized, risk-adapted induction therapy in kidney transplantation. *J Nephrol* 2023;36:2133-38.

## Induction therapy in high-risk patients

1. ผู้ป่วยเด็กที่มี PRA มากกว่าเท่ากับร้อยละ 50, ABO incompatibility ผู้ป่วยเคยได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อน ควรได้รับ ATG [++, I, C]

### คำอธิบาย

การให้ induction therapy ในผู้ป่วยเด็กกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กที่มี PRA มากกว่าเท่ากับร้อยละ 50 ABO incompatibility ผู้ป่วยเคยได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อน ผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้ควรได้รับ ATG<sup>[1-4]</sup> เพื่อช่วยเพิ่มความสำเร็จในการปลูกถ่ายไต

- Rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin (r-ATG) ให้ทางหลอดเลือดดำใหญ่ หรือหลอดเลือดดำส่วนกลาง ในขนาด 1 ถึง 1.5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 3 ถึง 9 วันหลังการปลูกถ่ายไต (ควรได้ขนาดรวม 3 ถึง 13.5 มก./กก.)<sup>[5]</sup> ผู้ป่วยควรได้รับ premedication ด้วย corticosteroids, paracetamol และ antihistamine ประมาณ 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมงก่อนที่ได้รับ r-ATG เพื่อลด infusion-related reaction และผู้ป่วยควรได้รับการป้องกันการติดเชื้อ CMV หลังจากได้รับ r-ATG

### เอกสารอ้างอิง

1. Aikawa A, Kawamura T, Shishido S, Saito K, Takahashi K, et al. ABO-incompatible living-donor pediatric kidney transplantation in Japan. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(S1):22-7.
2. Sethi SK, Jha P, Bansal SB, Kher V. Overcoming the ABO incompatibility barrier in pediatric renal transplantation. *Indian Pediatr*. 2015;52(8):704-6.
3. Kawamura T, Hamasaki Y, Takahashi Y, Hashimoto J, Kubota M, Muramatu M, et al. ABO-incompatible pediatric kidney transplantation without antibody removal. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(1):95-102.
4. Hew EY, Kessar N, Stojanovic J, Jones H, Christian M, Edwards A, et al. Successful ABO and HLA incompatible kidney transplantation in children in the UK. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(2):529-35.
5. Balani SS, Jensen CJ, Kouri AM, Kizilbash SJ. Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation-Advances and controversies. *Pediatr Transplant*. 2021;25(7):e14077.
6. Engen RM, Bartosh SM. Long-term outcomes of two-dose alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2024;28(3):e14753.

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันระยะยาว (maintenance therapy) สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

1. ในระยะแรก ควรใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน ได้แก่ CNI, anti-proliferative agent และ corticosteroids [++, I, B]
  - 1.1 CNI ควรใช้ tacrolimus เป็นตัวแรก [++, I, B] โดยให้เริ่มยาก่อนหรือขณะผ่าตัดปลูกถ่ายไต
  - 1.2 Anti-proliferative agent ควรใช้ mycophenolate เป็นตัวแรก [++, I, B]
2. หลังการปลูกถ่ายไต 3-6 เดือนและในระยะยาว ควรใช้ CNI, anti-proliferative agent และ corticosteroids ต่อไปในขนาดต่ำที่เหมาะสม หากไม่เกิด acute rejection [++, I, C]

### คำอธิบาย

ยาที่ใช้ในการกดภูมิคุ้มกันในระยะยาว มีจุดมุ่งหมายเพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลันและลดการเสื่อมสภาพของการทำงานของอวัยวะที่ปลูกถ่าย การรักษาจะเริ่มก่อนหรือในช่วงเวลาที่มีการปลูกถ่าย และยาที่เริ่มใช้อาจใช้ร่วมกับ induction therapy หรือไม่ได้ โดยยาที่ใช้จะเป็นการใช้ยาหลายตัวร่วมกัน ประกอบด้วย CNI ได้แก่ tacrolimus, cyclosporine ร่วมกับ anti-proliferative agent ได้แก่ azathioprine หรือ mycophenolate mofetil (MMF) หรือ mycophenolate sodium (MPS) และ corticosteroids เพื่อให้ได้ผลการกดภูมิคุ้มกันที่เพียงพอ และลดผลข้างเคียงจากยาแต่ละชนิดให้น้อยที่สุด

การเริ่มใช้ CNI โดยเร็วอาจลดการปฏิเสธอวัยวะแต่ไม่ได้เพิ่มหรือบรรเทาภาวะ DGF การศึกษาที่เปรียบเทียบ tacrolimus กับ cyclosporine พบว่า tacrolimus มีประสิทธิภาพสูงกว่าในการลดการปฏิเสธอวัยวะและเพิ่มการรอดของอวัยวะ แต่เพิ่มความเสี่ยงของ post-transplant diabetes mellitus มากกว่า cyclosporine

การศึกษาเปรียบเทียบ mycophenolate กับ azathioprine พบว่า mycophenolate มีอัตราการรอดของไตดีกว่า และลดการปฏิเสธอวัยวะเฉียบพลันหลังการปลูกถ่ายไตได้มากกว่า แต่ผลข้างเคียง เช่น ท้องเสีย พบได้มากกว่าและเสี่ยงต่อการเกิดโรค CMV ชนิดที่ลุกลามในเนื้อเยื่อ (tissue-invasive CMV disease) มากกว่า

เนื่องจากความเสี่ยงต่อการปฏิเสธอวัยวะสูงสุดในช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่าย จึงมีการใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้นในช่วงเวลานี้ และลดขนาดยาลงในภายหลังสำหรับผู้ป่วยที่สภาพคงที่ เพื่อป้องกันผลข้างเคียง การลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาว เช่น ความเป็นพิษของไตจาก CNI หรือ การติดเชื้อเรื้อรัง ใดๆก็ตาม การลดขนาดยาควรทำอย่างระมัดระวังเพื่อลดความเสี่ยงของการปฏิเสธอวัยวะในระยะยาว

## เอกสารอ้างอิง

1. Ciancio G, Gaynor JJ, Guerra G, Roth D, Chen L, Kupin W, et al. Randomized trial of 3 maintenance regimens (TAC/SRL vs. TAC/MMF vs. CSA/SRL) with low-dose corticosteroids in primary kidney transplantation: 18-year results. *Clin Transplant*. 2020 Dec;34(12):e14123.
2. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 (4):CD003961.
3. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12):CD007746.
4. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*. 2005;331(7520):810.
5. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2-year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:968–73.
6. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, Lockwood M, Storch GA, Brennan DC. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005;80:41–6.
7. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007;7:1506–14.
8. Rowshani AT, Scholten EM, Bemelman F, Eikmans M, Idu M, Roos-van Groningen MC, et al. No difference in degree of interstitial Sirius red-stained area in serial biopsies from area under concentration-over-time curves-guided cyclosporine versus tacrolimus-treated renal transplant recipients at one year. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:305–12.
9. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562–75.
10. Murphy GJ, Waller JR, Sandford RS, Furness PN, Nicholson ML. Randomized clinical trial of the effect of microemulsion cyclosporin and tacrolimus on renal allograft fibrosis. *Br J Surg*. 2003;90:680–6.
11. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Transplantation*. 1999;68:391–6.
12. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, Vivas C, Marsh JW, McCauley J, et al. A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;67:411–5.
13. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: A systematic review. *Transplantation*. 2009;87:785–94.
14. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1996;61:1029–37.

15. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. 1995;60:225–32.
16. Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 2000;69:875–80.
17. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-lordache B, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): A randomised trial. *Lancet*. 2004;364:503–12.
18. Sadek S, Medina J, Arias M, Sennesael J, Squifflet JP, Vogt B; Neo Int-05 Study group. Short-term combination of mycophenolate mofetil with cyclosporine as a therapeutic option for renal transplant recipients: A prospective, multicenter, randomized study. *Transplantation*. 2002;74:511–17.
19. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation*. 2000;69: 2405–9.
20. Opelz G, Dohler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*. 2009;87:795–802.
21. Craig JC, Webster AC, McDonald SP. The case of azathioprine versus mycophenolate. Do different drugs really cause different transplant outcomes? *Transplantation*. 2009;87:803–4.
22. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2004;4:231–6.
23. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: Results of a 1-year study. *Am J Transplant*. 2004;4:237–43.
24. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1910–17.
25. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Veldhuisen PV; Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008;248:564–77.

## การถอนสเตียรอยด์ (Steroid withdrawal) สำหรับการปลูกถ่ายไตในเด็ก

1. นำพิจารณาหยุด corticosteroids หลังการปลูกถ่ายไตที่ 6 ถึง 12 เดือนเป็นต้นไป [+ , IIa, B] ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการปฏิเสธไต (low immunological risk) และได้ประโยชน์เรื่องความสูง มวลกระดูก หรือลดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจาก corticosteroids

### คำอธิบาย

ปัจจุบันการปลูกถ่ายไตในเด็กจากข้อมูลของ North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) จะมีการหลีกเลี่ยง corticosteroids หลังการปลูกถ่ายไตเพิ่มสูงขึ้น<sup>[1,2]</sup> ประโยชน์ของการหลีกเลี่ยง corticosteroids ที่มีหลักฐานสนับสนุนชัดเจนคือการเพิ่มขึ้นของความสูง<sup>[3-5]</sup> ขณะที่การเพิ่มของมวลกระดูก (bone mineral density) การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าได้ประโยชน์เช่นกันจากการศึกษาขนาดเล็ก<sup>[3,6]</sup> สำหรับการติดเชื้อหลังการปลูกถ่ายไตอาจยังเห็นประโยชน์ไม่ชัดเจน<sup>[2]</sup> สำหรับแนวทางการหลีกเลี่ยง corticosteroids ได้แก่ การไม่ใช้เลยแต่แรก (complete avoidance) การหยุดใช้ภายใน 7 วันแรก (early withdrawal) และการหยุดใช้หลัง 6-12 เดือน (late withdrawal) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่จะพิจารณาหลีกเลี่ยง corticosteroids ควรเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการปฏิเสธไต ได้แก่ ได้รับไตจากผู้บริจาคที่อายุไม่มาก มีค่า kidney donor profile index (KDPI) ต่ำ ไม่ใช่ African American เป็น ABO compatible ค่า PRA เท่ากับร้อยละ 0 ไม่มี DSA มี HLA mismatch น้อยกว่าเท่ากับ 3 ไม่มี DR/DQ mismatch มี cold ischemic time (CIT) น้อยกว่า 24 ชั่วโมง และไม่มี DGF<sup>[2,7]</sup> แม้จะไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดการกลับเป็นซ้ำของ glomerular diseases จากการหลีกเลี่ยง corticosteroids โดยตรง แต่มีข้อมูลพบว่าการเกิดการกลับเป็นซ้ำของ glomerular disease เช่น recurrent focal segmental glomerulosclerosis เป็นเหตุผลของการกลับไปใช้ corticosteroids ใหม่<sup>[8]</sup>

กรณีที่ไม่ใช้ corticosteroids ตั้งแต่เริ่มต้นหรือหยุดใช้ corticosteroids ภายใน 7 วันแรก ผู้ป่วยเด็กต้องได้รับ induction therapy ด้วยเสมอ<sup>[9-11]</sup> สำหรับข้อมูลประเทศไทย ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในเด็กจะได้รับ induction therapy ทุกราย และได้รับ maintenance therapy ด้วย prednisolone, tacrolimus และ mycophenolate mofetil เป็นหลัก อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยประเทศไทยยังมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยา valganciclovir ที่ใช้ป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV มีข้อมูลพบว่าอัตราการติดเชื้อ CMV, PTLD และการกดไขกระดูกเพิ่มสูงขึ้น ในผู้ป่วยที่ไม่ใช้ corticosteroids ตั้งแต่เริ่มต้นหรือหยุดใช้ภายใน 7 วันแรก อาจเนื่องมาจากการที่ต้องใช้ยา tacrolimus และ mycophenolate ในขนาดสูงขึ้น

จากข้อมูลการหลีกเลี่ยง corticosteroids หลังการปลูกถ่ายไตในปัจจุบัน แม้ว่าอาจจะเพิ่มโอกาสเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันได้ แต่การติดตามการรอดชีวิตของไตที่ปลูกถ่ายภายใน 5 ปี ไม่พบว่าแตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับ corticosteroids<sup>[12-19]</sup> อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่ติดตามผู้ป่วยเกิน 5 ปี

การหลีกเลี่ยงการใช้ corticosteroids ควรพิจารณาที่ประโยชน์และความเสี่ยง เช่น chronic ABMR ที่ผู้ป่วยจะได้รับเป็นสำคัญ

### เอกสารอ้างอิง

1. Chua A, Cramer C, Moudgil A, Martz K, Smith J, Blydt-Hansen T, et al. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: the 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant.* 2019;23:e13597.
2. Kizilbash SJ, Jensen CJ, Kouri AM, Balani SS, Chavers B. Steroid avoidance/withdrawal and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2022;26(2):e14189.
3. Ferraris JR, Pasqualini T, Alonso G, Legal S, Sorroche P, Galich A, et al. A study on strategies for improving growth and body composition after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:753-62.
4. Webb NJA, Douglas SE, Rajai A, Roberts SA, Grenda R, Marks SD, et al. Corticosteroid-free kidney transplantation improves growth: 2-year follow-up of the TWIST randomized controlled trial. *Transplantation.* 2015;99:1178-85.
5. Tsampalieros A, Knoll GA, Molnar AO, Fergusson N, Fergusson DA. Corticosteroid use and growth after pediatric solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2017;101:694-703.
6. Maduram A, John E, Hidalgo G, Bottke R, Fornell L, Oberholzer J, et al. Metabolic syndrome in pediatric renal transplant recipients: comparing early discontinuation of steroids vs. steroid group. *Pediatr Transplant.* 2010;14:351-57.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(3):S1-S155.
8. Sutherland S, Li L, Concepcion W, Salvatierra O, Sarwal MM. Steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplantation: rationale for and [corrected] outcomes following conversion to steroid based therapy. *Transplantation.* 2009;87:1744-48.
9. Sarwal MM, Yorgin PD, Alexander S, Millan MT, Belson A, Belanger N, et al. Promising early outcomes with a novel, complete steroid avoidance immunosuppression protocol in pediatric renal transplantation. *Transplantation.* 2001;72:13-21.
10. Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O Jr. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation.* 2003;76:1331-39.
11. Chavers BM, Chang YC, Gillingham KJ, Matas A. Pediatric kidney transplantation using a novel protocol of rapid (6-day) discontinuation of prednisone: 2-year results. *Transplantation.* 2009;88:237-41.
12. Roberti I, Reisman L, Lieberman KV, Burrows L. Risk of steroid withdrawal in pediatric renal allograft recipients (a 5-year follow-up). *Clin Transplant.* 1994;8:405-8.
13. Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, et al. Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation.* 2000;70:760-4.
14. Laube GF, Falger J, Kemper MJ, Zingg-Schenk A, Neuhaus TJ. Selective late steroid withdrawal after

- renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1947-52.
15. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:825-32.
  16. Nehus E, Goebel J, Abraham E. Outcomes of steroid-avoidance protocols in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2012;12:3441-48.
  17. Nehus E, Liu C, Hooper DK, Macaluso M, Kim MO. Clinical practice of steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15:2203-10.
  18. Nehus EJ, Liu C, Lu B, Macaluso M, Kim MO. Graft survival of pediatric kidney transplant recipients selected for de novo steroid avoidance-a propensity score-matched study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1424-31.
  19. Chaudhuri A, Ozawa M, Everly MJ, Ettenger R, Dharnidharka V, Benfield M, et al. The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:655-64.

## การถอน calcineurin inhibitor (CNI withdrawal) สำหรับการปลูกถ่ายไตในเด็ก

1. ผู้ที่มีแนวโน้มการทำงานของไตลดลง และได้รับการยืนยันทางพยาธิสภาพไตว่ามีภาวะ CNI nephrotoxicity แม้ว่าจะได้ใช้ยากกลุ่ม CNI ขนาดต่ำแล้ว อาจพิจารณาหยุด CNI หลังการปลูกถ่ายไต 6 ถึง 12 เดือน เป็นต้นไป โดยต้องเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการปฏิเสธไต (low immunological risk) [+ , IIb, C]

### คำอธิบาย

การปลูกถ่ายไตในเด็กจากข้อมูลมากกว่า 30 ปีของ NAPRTCS พบว่าการไม่ใช้ยา หรือการถอนยา CNI ส่งผลให้การทำงานของไตที่ปลูกถ่ายและอัตราการอยู่รอดของไตลดลง โดยสาเหตุ graft failure ในเด็กเกิดจาก acute rejection และ chronic rejection ถึงร้อยละ 36.8 และ 9.8 ตามลำดับ<sup>[1]</sup> นอกจากนี้ยังการศึกษาระยะยาว และ systematic review พบว่าการหลีกเลี่ยง หรือถอนการใช้ยา CNI มีอัตราการเกิด graft rejection สูงขึ้น<sup>[2-4]</sup> การเลือกวิธีการถอนยา CNI ออกจากยากดภูมิคุ้มกันที่ควรได้รับเพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่าย จึงควรกระทำในเฉพาะกรณีที่พบหลักฐานทางพยาธิวิทยาขึ้นเนื้อไตว่าความเสียหายนั้นเกิดจากความเป็นพิษของยา CNI โดยไม่พบหลักฐานของ TCMR หรือ ABMR และควรเป็นเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการปฏิเสธไต (low immunological risk) อย่างไรก็ตามการถอนยา CNI ควรกระทำเมื่อได้ใช้ CNI ขนาดต่ำแล้ว ผลลัพธ์ยังไม่ดีขึ้น<sup>[5,6]</sup> และควรติดตามการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่ายอย่างใกล้ชิด หรืออาจพิจารณาใช้ยากกลุ่ม mTOR inhibitor ทดแทนยา CNI<sup>[7-9]</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษาถึงผลลัพธ์ในระยะยาวของการใช้ mTOR inhibitor ทดแทน CNI ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตที่ปลูกถ่ายคงที่พบว่าไม่ดี หากผู้ป่วยมีค่า eGFR <30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม แต่ไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กถึงผลลัพธ์ระยะยาวของของไตที่ปลูกถ่ายในกลุ่มที่ใช้ยา mTOR inhibitor ทดแทนยา CNI

### เอกสารอ้างอิง

1. Chua A, Cramer C, Moudgil A, Martz K, Smith J, Blydt-Hansen T, et al. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: The 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant.* 2019;23(8):e13597.
2. Dugast E, Souillou JP, Foucher Y, Papuchon E, Guerif P, Paul C, et al. Failure of Calcineurin Inhibitor (Tacrolimus) Weaning Randomized Trial in Long-Term Stable Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2016;16(11):3255-61.
3. Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD. Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD006750.
4. Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B, Uhl S, Tuteja S, Kaczmarek JL, et al. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and

- Meta-Analysis. *Am J Transplant*. 2016;16(7):2117-38.
5. Kerecuk L, Horsfield C, Taylor J. Improved long-term graft function in pediatric transplant renal recipients with chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant*. 2009;13(3):324-31.
  6. Weintraub L, Li L, Kambham N, Alexander S, Concepcion W, Miller K, et al. Patient selection critical for calcineurin inhibitor withdrawal in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12(5):541-9.
  7. Hocker B, Feneberg R, Kopf S, Weber LT, Waldherr R, Wuhl E, et al. SRL-based immunosuppression vs. CNI minimization in pediatric renal transplant recipients with chronic CNI nephrotoxicity. *Pediatr Transplant*. 2006;10(5):593-601.
  8. Hymes LC, Warshaw BL. Five-year experience using sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2011;15(4):437-41.
  9. Hymes LC, Warshaw BL, Amaral SG, Greenbaum LA. Tacrolimus withdrawal and conversion to sirolimus at three months post-pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12(7):773.

## การใช้ mammalian target of rapamycin inhibitor สำหรับการปลูกถ่ายไตในเด็ก

1. นำพิจารณาใช้ยา mTOR inhibitor เป็นทางเลือกทดแทนยากดภูมิกลุ่มอื่น ๆ ในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายไตที่มีลักษณะ ดังนี้ [+ , IIb, C]
  - ผู้ป่วยที่ถอนยา CNI เนื่องจากมีภาวะ CNI nephrotoxicity
  - ผู้ป่วยที่เกิด post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) หรือมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็ง ได้แก่ inflammatory bowel disease, myelodysplasias, myeloproliferative disorders, leukemia, chronic lymphoma

### คำอธิบาย

การศึกษารายงานการใช้ยา sirolimus หรือ everolimus ร่วมกับยากดภูมิอื่น ๆ เป็นยาป้องกันการเกิดภาวะปฏิเสธไตที่ปลูกถ่ายยังมีจำกัดในเด็กและยังขาดผลลัพธ์ระยะยาว จึงยังไม่ควรพิจารณาในกลุ่ม mTOR inhibitor เป็นหนึ่งในยากดภูมิกลุ่มแรกหลังการปลูกถ่ายไตหรือการเปลี่ยนมาใช้ทดแทนยาตัวอื่นในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ หลังการผ่าตัดเพราะผลการศึกษายังไม่ดีกว่ากลุ่มยามาตรฐาน<sup>[1-5]</sup> แต่อาจพิจารณาใช้ในกรณีผู้ป่วยเด็กมีหลักฐานพยาธิสภาพขึ้นเนื้อไตพบภาวะ CNI nephrotoxicity ที่จำเป็นต้องถอนยา โดยไม่มีหลักฐานการปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่ายอย่างน้อย 6-12 เดือน<sup>[6,7]</sup> ผู้ป่วยที่เกิด PTLD หรือมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเมื่อต้องลดหรือถอนยากดภูมิ CNI<sup>[8]</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Cibrik D, Silva HT, Jr., Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation*. 2013;95(7):933-42.
2. Ferrareso M, Belingheri M, Ginevri F, Murer L, Dello Strologo L, Cardillo M, et al. Three-yr safety and efficacy of everolimus and low-dose cyclosporine in de novo pediatric kidney transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2014;18(4):350-6.
3. Hymes LC, Warshaw BL. Five-year experience using sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2011;15(4):437-41.
4. Hymes LC, Warshaw BL, Amaral SG, Greenbaum LA. Tacrolimus withdrawal and conversion to sirolimus at three months post-pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12(7):773-7.
5. Tonshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, Christian M, Bjerre A, Dello Strologo L, et al. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. *Am J Transplant*. 2021;21(1):123-37.
6. Hocker B, Feneberg R, Kopf S, Weber LT, Waldherr R, Wuhl E, et al. SRL-based immunosuppression vs.

- CNI minimization in pediatric renal transplant recipients with chronic CNI nephrotoxicity. *Pediatr Transplant*. 2006;10(5):593-601.
7. Kerecuk L, Horsfield C, Taylor J. Improved long-term graft function in pediatric transplant renal recipients with chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant*. 2009;13(3):324-31.
  8. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349:g6679.

## ระดับยาทดภูมิสำหรับผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายไต

1. ควรตรวจระดับยา calcineurin inhibitor (CNI) ในเลือด [++, I, B] ด้วยความถี่ต่อไปนี้
  - อย่างน้อยวันเว้นวัน ในระยะหลังปลูกถ่ายไตใหม่ จนกว่าจะได้ระดับยาที่ตั้งไว้ [+, IIa, C] หรือ
  - เมื่อมีการเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้ หรือเมื่อมีภาวะที่ส่งผลต่อระดับยาในเลือด [+, IIa, C] หรือ
  - เมื่อไตปลูกถ่ายมีการทำงานลดลง ที่อาจเกิดจากพิษของยา หรือ rejection [+, IIa, C]
2. การตรวจระดับยา cyclosporine ควรใช้ 12-hour trough หรือ 2-hour post-dose (C<sub>2</sub>) [+, IIa, C] โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 2-4 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน
3. การตรวจระดับยา tacrolimus ควรใช้ 12-hour trough [+, IIa, C] โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 2 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน แต่หากเป็น prolonged-release tacrolimus ควรใช้ 24-hour trough [+, IIa, C] โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 7 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน
4. ควรตรวจระดับยา mTOR inhibitor ในเลือด [+, IIa, C] ซึ่งการตรวจระดับยา everolimus ควรใช้ 12-hour trough โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 3-4 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน [+, IIa, C] ส่วนระดับยา sirolimus ควรใช้ 24-hour trough โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 5-7 วัน [+, IIa, C]
5. ระดับยาทดภูมิคุ้มกันที่เป็น target level ในเด็กยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ แนะนำให้อ้างอิงตาม target level ในผู้ใหญ่ [Not graded]

### คำอธิบาย

การตรวจระดับยาในเลือดของยาทดภูมิคุ้มกันมีความสำคัญเพื่อรักษาระดับยาให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสม ซึ่งช่วยป้องกันภาวะปฏิเสธไตปลูกถ่าย และลดความเสี่ยงต่อความเป็นพิษของยา สำหรับยากลุ่ม CNI ได้แก่ cyclosporine และ tacrolimus นั้น KDIGO แนะนำให้ตรวจระดับยาอย่างน้อยวันเว้นวัน ในระยะหลังปลูกถ่ายไตใหม่ จนกว่าจะได้ระดับยาที่ตั้งไว้ หรือเมื่อมีการเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้ หรือเมื่อมีภาวะที่ส่งผลต่อระดับยาในเลือด หรือเมื่อไตปลูกถ่ายมีการทำงานลดลง ที่อาจเกิดจากพิษของยา หรือ rejection<sup>[1]</sup> การตรวจระดับยา cyclosporine สามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ 12-hour trough, 2-hour post-dose (C<sub>2</sub>) หรือ abbreviated AUC ถึงแม้ว่า C<sub>2</sub> จะมีความสัมพันธ์กับการได้รับยาโดยรวม (total drug exposure) ได้ดีกว่า 12-hour trough แต่ค่าเบี่ยงเบนของผลการตรวจ (error margins) สูง หากเก็บตัวอย่างไม่ได้อยู่ในช่วงเวลาที่กำหนด ( $\pm 15$  นาที)<sup>[2,3]</sup> แนะนำตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 2-4 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่

ก่อน เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 5-18 ชั่วโมง ส่วนการตรวจระดับยา tacrolimus แนะนำให้ตรวจ 12-hour trough โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 2 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 10 ชั่วโมง แต่หากเป็น prolonged-release tacrolimus ควรใช้ 24-hour trough โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 7 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 35-41 ชั่วโมง สำหรับข้อมูลระดับยา CNI ที่เป็น target level ในผู้ป่วยเด็กยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ<sup>[2,4-9]</sup> จึงแนะนำให้อ้างอิงตามผู้ใหญ่<sup>[1,10,11]</sup>

การตรวจระดับยากลุ่ม mTOR inhibitors ได้แก่ everolimus และ sirolimus สำหรับ everolimus ควรใช้ 12-hour trough โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 3-4 วันเพื่อให้ระดับยาคงที่ก่อน เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 18-24 ชั่วโมง ส่วน sirolimus ควรใช้ 24-hour trough โดยตรวจหลังปรับระดับยาอย่างน้อย 5-7 วัน ถึงแม้ว่ายามีค่าครึ่งชีวิต ชนิด true elimination half-life ประมาณ 57-62 ชั่วโมง<sup>[12]</sup> แต่ effective half-life สั้นกว่า ระดับยาจึงคงที่ในเวลาประมาณ 5-7 วัน<sup>[13]</sup> สำหรับข้อมูลระดับยา mTOR inhibitors ที่เป็น target level ในผู้ป่วยเด็กยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ<sup>[2,7,9,14]</sup> จึงแนะนำให้อ้างอิงตามผู้ใหญ่<sup>[1,15-17]</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010;77(4):299–311.
2. Tonshoff B, Sarwal M, Marks SD, Moudgil A. Renal transplantation: Immunosuppression and managing allograft rejection. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, editors. *Pediatric nephrology.* 8th ed. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2022. p. 1927–58.
3. Pape L, Ehrich JH, Offner G. Cyclosporine in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):203s–7s.
4. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet.* 1998;351(9103):623–8.
5. Riva N, Guido PC, Ibañez J, Licciardone N, Rousseau M, Mato G, et al. Therapeutic monitoring of pediatric renal transplant patients with conversion to generic cyclosporin. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(4):779–86.
6. Seeman T. Immunosuppressive Management of Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Curr Pharm Des.* 2020;26(28):3451–9.
7. Pape L, Lehnhardt A, Latta K, Ehrich JH, Offner G. Cyclosporin A monitoring by 2-h levels: preliminary target levels in stable pediatric kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2003;17(6):546–8.
8. Weber LT, Armstrong VW, Shipkova M, Feneberg R, Wiesel M, Mehls O, et al. Cyclosporin A absorption profiles in pediatric renal transplant recipients predict the risk of acute rejection. *Ther Drug Monit.* 2004;26(4):415–24.
9. Weber LT. Therapeutic drug monitoring in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(2):253–65.

10. Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgari A, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant.* 2007;7(3):560–70.
11. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):374–84.
12. Gallant-Haidner HL, Trepanier DJ, Freitag DG, Yatscoff RW. Pharmacokinetics and metabolism of sirolimus. *Ther Drug Monit.* 2000;22(1):31–5.
13. Bäckman L, Kreis H, Morales JM, Wilczek H, Taylor R, Burke JT. Sirolimus steady-state trough concentrations are not affected by bolus methylprednisolone therapy in renal allograft recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(1):65–8.
14. Balani SS, Jensen CJ, Kouri AM, Kizilbash SJ. Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation-Advances and controversies. *Pediatr Transplant.* 2021;25(7):e14077.
15. Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, Citterio F, Rigotti P, Cossu M, et al. Everolimus with very low-exposure cyclosporine a in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation.* 2009;88(10):1194–202.
16. Tedesco Silva H, Jr., Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(6):1401–13.
17. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation.* 2002;74(8):1070–6.

**การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน  
สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่  
ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ**



## การให้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะชักนำ (Induction Therapy)

1. ในกรณีทั่วไป ควรใช้ tacrolimus ร่วมกับ MPA และ corticosteroids [++, I, A]
2. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง ควรใช้ IL-2RA ร่วมกับ corticosteroids และชะลอการเริ่มยา CNI [++, I, A]
3. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตปกติ อาจพิจารณาใช้ IL-2RA ร่วมกับ corticosteroids และชะลอการเริ่มยา CNI [+/-, IIa, A]
4. อาจพิจารณาให้ MPA ร่วมกับ corticosteroids และชะลอการเริ่มยา CNI ที่ 48-72 ชั่วโมงหลังผ่าตัด โดยไม่ให้ IL-2RA เพื่อช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิด rejection ไม่สูงกว่าปกติ [+/-, IIb, C]

### คำอธิบาย

การให้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะ induction นี้ ส่วนใหญ่จะใช้ CNI ร่วมกับ antimetabolites และ corticosteroids<sup>[1]</sup> โดยในปัจจุบัน การใช้ CNI มีข้อมูลสนับสนุนให้ใช้ tacrolimus มากกว่า cyclosporine ซึ่งพบว่ามียาอัตราการตาย การสูญเสียตับ และ acute rejection ต่ำกว่า<sup>[2]</sup> และควรใช้ MPA ร่วมกับกับ CNI เพื่อลดระดับยาของ tacrolimus ให้ต่ำลง มีหลักฐานพบว่า ช่วยรักษาการทำงานของไตได้โดยไม่เพิ่มอัตราการเกิด acute rejection<sup>[3-6]</sup> ส่วน corticosteroids ที่ให้ในช่วงระหว่างผ่าตัด มักให้ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ ในขนาด 500-1,000 มก. โดยให้หลังจากที่ผ่าตัดตับเก่าออกแล้ว (anhepatic phase) เพราะในระหว่างเลาะตับออกอาจมีการเสียเลือดมาก และค่อย ๆ ลดขนาดยา methylprednisolone ที่ให้ต่อวันลง เช่น 200, 160, 120, 80, 40 มก./วัน จนปรับเป็น prednisolone และค่อย ๆ ลดขนาดยาลงในระยะ maintenance ต่อไป

การเริ่มยา CNI ซ้ำออกไปให้ห่างจากการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ จะช่วยลดผลข้างเคียงทางไตของ CNI ที่อาจส่งผลในช่วงแรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับทันที ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ไตอาจได้รับบาดเจ็บจากหลายปัจจัย เช่น การเสียเลือด และการ clamp inferior vena cava ระหว่างผ่าตัด<sup>[7,8]</sup> โดยในช่วงแรกที่ยังไม่ได้เริ่มยา CNI จะให้ induction therapy ในระหว่างผ่าตัด ซึ่งในปัจจุบัน มีอยู่ 2 ประเภท ได้แก่ IL-2RA คือ basiliximab และ daclizumab (ปัจจุบันมีเพียงชนิดเดียวคือ basiliximab) และ lymphocyte depleting agent ได้แก่ ATG โดยเมื่อให้ induction therapy แล้วสามารถชะลอการให้ tacrolimus ไปที่ 5 วันหลังผ่าตัด โดยรักษาระดับยาที่ประมาณ 5-8 นก./มล. การให้ induction therapy จะมีประโยชน์อย่างมากในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องทั้งชนิดเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรัง<sup>[7]</sup>

การชะลอการเริ่มยากลุ่ม CNI เพื่อป้องกันการบาดเจ็บของไตซึ่งอาจเกิดขึ้นหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับโดยการให้ induction therapy มีการศึกษาการใช้ IL-2RA ร่วมกับ MMF และ corticosteroids โดยเริ่ม tacrolimus ที่ 5 วันหลังผ่าตัด พบว่ามีการทำงานของไตดีกว่ากลุ่มที่เริ่ม tacrolimus เลย โดยมีอัตราการเกิด acute rejection และอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน<sup>[9-11]</sup> ส่วนข้อมูลการใช้ ATG เพื่อชะลอการเริ่มยา CNI พบว่ามีข้อมูลขัดแย้ง บางรายงานพบประโยชน์ต่อการทำงานของไต<sup>[12,13]</sup> แต่บางรายงานพบว่าการทำงานของไตไม่ดีกว่า รวมทั้งมีอัตราการเกิด acute rejection และ leukopenia สูงขึ้น<sup>[14,15]</sup> โดยสรุป หากมีการใช้ induction therapy เพื่อชะลอการเริ่มยา CNI จึงแนะนำให้ใช้ basiliximab มากกว่า ATG

นอกจากนี้ การใช้ IL-2RA เพื่อชะลอการเริ่มยา CNI ยังมีประโยชน์ในกรณีอื่น ๆ<sup>[16]</sup> ได้แก่

1. ป้องกันการเกิดผลข้างเคียงทางระบบประสาทของ CNI เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะ coma จาก hepatic encephalopathy ที่รุนแรง
2. มีภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิด rejection เช่น ผล crossmatch เป็นบวก หรือตรวจพบ donor-specific antibody เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม ยา basiliximab ยังมีราคาแพง จึงควรพิจารณาการเลือกใช้ให้เหมาะสมกับบริบทในประเทศไทย

เนื่องจากการให้ induction therapy ด้วย basiliximab มีค่าใช้จ่ายสูงที่เพิ่มเติมขึ้นมาจากการให้ยากดภูมิคุ้มกันตามสูตรปกติ ปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายเป็นปัจจัยหนึ่งในการเข้าถึงการผ่าตัดปลูกถ่ายตับในประเทศไทย การศึกษาแบบย้อนหลังที่คณะแพทยศาสตร์ศิริราช ใช้สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ชะลอการเริ่ม CNI โดยที่ไม่ต้องใช้ induction therapy ร่วมด้วย โดยให้ antimetabolite ร่วมกับ methylprednisolone ตั้งแต่ผ่าตัด และเริ่ม CNI ที่ 48-72 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ซึ่งพบว่าอัตราการเกิด acute rejection ไม่เพิ่มขึ้น และสามารถลดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>[17]</sup> รวมทั้งการชะลอการเริ่มยา CNI โดยไม่ให้อินDUCTION therapy ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องไตตั้งแต่ก่อนปลูกถ่ายตับ ช่วยลดอัตราการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>[18]</sup> การให้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะ induction สูตรนี้ อาจพิจารณาเลือกใช้ ในกรณีผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง อย่างไรก็ตาม ไม่ควรใช้สูตรยานี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิด rejection สูง ได้แก่ ผู้ป่วยอายุน้อย เป็นโรค autoimmune hepatitis หรือ Wilson disease

### เอกสารอ้างอิง

1. Manzia TM, Antonelli B, Carraro A, Conte G, Guglielmo N, Lauterio A, et al. Immunosuppression in adult liver transplant recipients: a 2024 update from the Italian Liver Transplant Working Group. *Hepatol Int.* 2024;18(5):1416-1430.
2. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1578-1585.
3. Beckebaum S, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner FH, Gerken G, Paul A, et al. Combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor therapy in liver transplant patients: clinical results of a prospective randomized study. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2567-2569.

4. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salame E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant.* 2011;11(5):965-976.
5. Cicinnati VR, Yu Z, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner F, Malago M, et al. Clinical trial: switch to combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor in stable liver transplant patients--assessment of renal and allograft function, cardiovascular risk factors and immune monitoring. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1195-1208.
6. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(12):1755-1760.
7. Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol.* 2011;54(5):1041-1054.
8. Tan PS, Muthiah MD, Koh T, Teoh YL, Chan A, Kow A, et al. Asian Liver Transplant Network Clinical Guidelines on Immunosuppression in Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(3):470-480.
9. Trunecka P, Klemptner J, Bechstein WO, Pirenne J, Friman S, Zhao A, et al. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens-The DIAMOND Study. *Am J Transplant.* 2015;15(7):1843-1854.
10. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant.* 2009;9(2):327-336.
11. Calmus Y, Kamar N, Gugenheim J, Duvoux C, Ducerf C, Wolf P, et al. Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacrolimus introduction in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2010;89(12):1504-1510.
12. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, Gyori G, Silberhumer G, Steininger R, et al. Short-term induction therapy with anti-thymocyte globulin and delayed use of calcineurin inhibitors in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13(7):1039-1044.
13. Bajjoka I, Hsaiky L, Brown K, Abouljoud M. Preserving renal function in liver transplant recipients with rabbit anti-thymocyte globulin and delayed initiation of calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2008;14(1):66-72.
14. Boillot O, Seket B, Dumortier J, Pittau G, Boucaud C, Bouffard Y, et al. Thymoglobulin induction in liver transplant recipients with a tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid immunosuppressive regimen: a five-year randomized prospective study. *Liver Transpl.* 2009;15(11):1426-1434.
15. Benitez CE, Puig-Pey I, Lopez M, Martinez-Llordella M, Lozano JJ, Bohne F, et al. ATG-Fresenius treatment and low-dose tacrolimus: results of a randomized controlled trial in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(10):2296-2304.
16. McKenna GJ, Klintmalm GB. Induction and Maintenance of Immunosuppression. In: Busuttill RW, Klintmalm GB, eds. *Transplantation of the Liver.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:1264-1288.
17. Tovikkai C, Limsrichamrem S, Dumronggittigule W, Sirivatanauskorn Y, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, et al. Delayed Calcineurin Inhibitor Introduction Without Antibody Induction in Liver Transplantation Is Safe and Helps Preserve Kidney Function. *Transplant Proc.* 2021;53(2):645-648.
18. Tovikkai C, Sawetwanichakul J, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, Dumronggittigule W, Sangserestid P, et al. Incidence and Risk Factors Associated With Chronic Kidney Disease After Liver Transplantation: A Review of a 20-Year Experience at a Single Center. *Transplant Proc.* 2024;56(3):613-619.

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)

1. ในกรณีทั่วไป ควรใช้ยา tacrolimus เป็นยาหลักโดยใช้ร่วมกับยา MPA [++, I, A]
2. ในกรณีที่ใช้ยา CNI แล้วมีผลข้างเคียงที่มีนัยสำคัญ อาจพิจารณาใช้ยา mTOR inhibitors แทน [+/-, IIb, B]
3. อาจพิจารณาเลือกใช้ prolonged-release tacrolimus แทน immediate-release tacrolimus เพื่อช่วยเพิ่ม adherence และลดภาวะแทรกซ้อนทางไต [+/-, IIb, B]

### คำอธิบาย

หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่มักใช้ corticosteroids ขนาดสูงในระยะแรก ต่อมาจึงค่อย ๆ ลดขนาดและชนิดของยาตามลำดับ จนหยุด corticosteroids ภายใน 3-6 เดือน หลังจากนั้นอาจใช้ยาเพียงชนิดเดียว โดยใช้ CNI เป็นยาหลัก ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 35 สามารถใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพียงชนิดเดียว ส่วนผู้ป่วยรายอื่น ๆ มักใช้ยา 2 ชนิด คือ CNI ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน antimetabolites เช่น MPA หรือยากดภูมิคุ้มกัน mTOR inhibitors เช่น everolimus<sup>[1-3]</sup> โดยชนิดของยา ขนาดยาและระดับยาที่แนะนำ สรุปไว้ดัง ตารางที่ 14

รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2566 ของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย พบว่า ในระหว่างการตรวจติดตามรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา tacrolimus (ร้อยละ 82.3) โดยได้ prolonged-release tacrolimus ร้อยละ 34.2 ผู้ป่วยร้อยละ 74 ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน MPA ได้แก่ MMF (ร้อยละ 42) และ EC-MPS (ร้อยละ 32) ผู้ป่วยร้อยละ 36.7 ได้รับ corticosteroids ยาที่ใช้ไม่บ่อย ได้แก่ everolimus, sirolimus, cyclosporine และ azathioprine โดยรูปแบบของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้อย่างแพร่หลายมากที่สุดคือ CNI ร่วมกับ MPA (ร้อยละ 35.6)<sup>[4]</sup>

CNI เป็นยาหลักที่ใช้ในระยะ maintenance โดย tacrolimus เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและใช้ได้อย่างแพร่หลายมากที่สุด<sup>[1-3]</sup> จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณรวบรวมการศึกษารูปแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่าง tacrolimus กับ cyclosporine ในระยะ maintenance พบว่า tacrolimus สามารถลดอัตราการตาย การสูญเสียตับ และ acute rejection หลังการปลูกถ่ายตับได้มากกว่า cyclosporine อย่างมีนัยสำคัญ<sup>[5,6]</sup> โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา cyclosporine เป็นยาหลักจะพบภาวะความดันโลหิตสูงได้บ่อยกว่า ในขณะที่ผู้ป่วยที่ใช้ยา tacrolimus เป็นยาหลักจะมีโอกาสเกิด PTDM สูงกว่า<sup>[6]</sup> tacrolimus จึงเป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันหลักภายหลังการปลูกถ่ายตับ และพิจารณาใช้ cyclosporine ในกรณีที่ผลข้างเคียงจากยา tacrolimus เช่น มีพิษต่อระบบประสาท ผงร่วงรุนแรง เป็นต้น โดยสามารถใช้ CNI เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่น เช่น antimetabolites หรือ mTOR inhibitors เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากยา CNI ในขนาดสูง<sup>[1-3]</sup>

เนื่องจากยา tacrolimus มีระดับยาในเลือดที่เหมาะสมต่อการรักษาค่อนข้างแคบ จึงควรติดตามระดับยาดำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป (trough level) อย่างใกล้ชิด<sup>[1,2]</sup> ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาและระดับยาในเลือดจะมีความแปรผันสูง ในแต่ละบุคคลและช่วงเวลาที่ต้องตรวจ ขึ้นอยู่กับ CYP3A polymorphism การบริหารยา ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ ภาวะเลือดจาง และปฏิกิริยาระหว่างยา เช่น การให้ยาร่วมกับยาด้านเชื้อรา ยาปฏิชีวนะ ยาต้านไวรัส เป็นต้น<sup>[7]</sup> ทั้งนี้ การรักษาระดับ trough level ให้คงที่และอยู่ในเป้าหมายมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อให้ยามีประสิทธิภาพในการรักษา โดยเฉพาะในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายตับ<sup>[2]</sup>

MPA เป็นยากลุ่ม antimetabolites ที่ใช้แพร่หลายหลังการปลูกถ่ายตับมากกว่า azathioprine เนื่องจาก azathioprine อาจเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งผิวหนังชนิด non-melanoma ซึ่งมีรายงานสูงในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ<sup>[2,8]</sup> ในปัจจุบันนิยมให้ยา MPA ร่วมกับ tacrolimus ในขนาดต่ำ เนื่องจากมีประสิทธิภาพและผลกระทบบด้านเมแทบอลิซึมน้อย ช่วยให้การทํางานของไตดีขึ้น ตลอดจนไม่เพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็ง<sup>[2,8,9]</sup> อย่างไรก็ตาม การใช้ยากลุ่ม MPA ชนิด MMF อาจมีความสัมพันธ์กับอาการท้องร่วง กดการทํางานของไขกระดูก และเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคติดเชื้อ โดยเฉพาะ CMV<sup>[2]</sup> ในระยะยาว พิจารณาขนาดขนาดยา และชนิดของยาอย่างช้า ๆ อาจพิจารณาหยุดยา MPA เหลือเพียง tacrolimus ชนิดเดียว หรืออาจใช้ prolonged-release tacrolimus เพื่อเพิ่ม compliance ในการกินยา

mTOR inhibitors จะออกฤทธิ์จับกับ FK binding protein ควบคุมการทํางานของ intracellular mTOR ซึ่งจะไปยับยั้ง IL-2 ซึ่งจะไปกระตุ้นแบ่งตัวของ activated T-cells และ B-cells ยากลุ่มนี้จะผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยใช้ CYP3A4, CYP3A5 และ CYP2C8 ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังปฏิกิริยาระหว่างยา หากให้การรักษาร่วมกับยากลุ่มอื่น ๆ เช่น ยาต้านจุลชีพกลุ่ม azoles หรือ macrolides ยากันชัก เป็นต้น

ผู้ป่วยส่วนน้อยได้รับยากลุ่ม mTOR inhibitors หลังปลูกถ่ายตับ เช่น sirolimus และ everolimus เนื่องจากมีรายงานอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันที่สูงกว่าปกติ<sup>[10-12]</sup> จึงไม่นิยมใช้ในระยะเวลาแรกหลังการผ่าตัด นอกจากนี้ยังกดการทํางานของไขกระดูกและทำให้แผลหายช้า ดังนั้น mTOR inhibitors จึงเป็นยากดภูมิคุ้มกันลำดับที่ 2<sup>[13-19]</sup> จากรายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2566 ของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วยผู้ใหญ่ในระหว่างการตรวจติดตามรักษาหลังการปลูกถ่ายตับได้รับยากลุ่ม mTOR inhibitors ร่วมกับยากลุ่ม CNI ร้อยละ 6 และ ไม่ได้ร่วมกับยา CNI ร้อยละ 7.74

ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากยา CNI อย่างมีนัยสำคัญ เช่น ระบบประสาททำงานผิดปกติ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 10-15<sup>[20]</sup> ผู้ป่วยจะมีอาการ ปวดหัว มือสั่น สับสน พูดไม่ชัด ชัก หรือมองไม่เห็น โดยอาการทั้งหมดสามารถหายได้เมื่อหยุดยา ในกรณีดังกล่าวอาจพิจารณาให้ยากลุ่ม mTOR inhibitors ทดแทน และควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะ graft rejection โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายตับ ทั้งนี้ ควรประเมินหาสาเหตุอื่น ๆ ที่อาจอธิบายอาการดังกล่าวเสมอ

การศึกษาแบบไปข้างหน้าพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา prolonged-release tacrolimus มีอุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-4 น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา immediate-release tacrolimus และในระยะ induction ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยา prolonged-release tacrolimus จะมีการลดลงของ eGFR น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา immediate-release tacrolimus<sup>[21,22]</sup>

### ตารางที่ 14 ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับ ขนาดยาที่แนะนำ และผลข้างเคียง

กลุ่มยา	ชนิดยา	ขนาดยา	ระดับยาค่าสุดท้ายก่อนให้ยาครั้งถัดไป (C <sub>0</sub> )	ผลข้างเคียง
Calcineurin inhibitors (CNI)	Tacrolimus	ผู้ใหญ่ 0.04-0.06 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง หรือ 1.5-2 มก. วันละ 2 ครั้ง (ทุก 12 ชั่วโมง) เด็ก 0.15-0.2 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง โดยอาจพิจารณาให้ขนาดยาลดลง ในเด็กโต วัยรุ่น ใช้ขนาดยา เริ่มต้นเท่ากับผู้ใหญ่	3 เดือนแรก 8-12 นก./มล. 3-12 เดือน 5-8 นก./มล. นานกว่า 12 เดือน 3-5 นก./มล.  หากใช้ยากดภูมิหลายชนิดควรใช้ ระดับยาค่าต่ำลง ทั้งนี้ขึ้นกับดุลพินิจ ของแพทย์ผู้ดูแล โดยพิจารณาใช้ ค่าของบ่งชี้ของระดับยาที่แนะนำ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ผิวหนัง ผื่นแดง คัน ไวต่อแสง</li> <li>- ระบบทางเดินอาหาร ท้องผูก ท้องร่วง คลื่นไส้อาเจียน</li> <li>- โรคเลือด ซีต leukocytosis, thrombocytopenia</li> <li>- ระบบประสาท ปวดหัว นอนไม่หลับ paresthesia สั่น ชัก leukoencephalopathy (พบได้น้อย)</li> <li>- ไต มีพิษต่อไต ความดันโลหิตสูง</li> <li>- ระบบหัวใจและหลอดเลือด cardiomyopathy, prolonged QT interval</li> <li>- ระบบต่อมไร้ท่อ เบาหวาน ไตมันในเลือดผิดปกติ</li> <li>- อื่น ๆ lymphoproliferative disease, hypomagnesemia, hyperkalemia, hypophosphatemia</li> </ul>

กลุ่มยา	ชนิดยา	ขนาดยา	ระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป (C <sub>0</sub> )	ผลข้างเคียง
	Cyclosporine	ผู้ใหญ่ 4-6 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เด็ก 15 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์หลังผ่าตัด และ ลดเหลือ 4-12 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	3 เดือนแรก C <sub>0</sub> 300 นก./มล. หรือ C <sub>2</sub> 800-1,200 นก./มล. 3-12 เดือน C <sub>0</sub> 100-150 นก./มล. หรือ C <sub>2</sub> 500-1,000 นก./มล. นานกว่า 12 เดือน C <sub>0</sub> 75-125 นก./มล. หรือ C <sub>2</sub> 300-500 นก./มล.	คล้าย tacrolimus และเพิ่มปริมาณภาวะขนดก (hirsutism) เพื่อกบวม (gum hyperplasia)
			หากใช้ยากดภูมิหลายชนิดควรใช้ระดับยาที่ต่ำลง ทั้งนี้ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ผู้ดูแล โดยพิจารณาใช้ค่าขอบล่างของระดับยาที่แนะนำ	
Mycophenolic acid	Mycophenolate mofetil (MMF)  Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS)	ผู้ใหญ่ 1,500-2,000 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เด็ก 15-30 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 2 กรัม/วัน) แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง  ผู้ใหญ่ 1,080-1,440 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	ไม่มีการตรวจระดับยา	- ระบบทางเดินอาหาร ท้องร่วง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ลำไส้ใหญ่อักเสบ - ตับ ตับอักเสบ hyperbilirubinemia - เอนไซม์ transaminase สูงผิดปกติ - โรคเลือด neutropenia ชีต pure red cell aplasia, thrombocytopenia - ไต hematuria, acute tubular necrosis - เมแทบอลิก hypokalemia, hyperphosphatemia, hyperglycemia - ผิวหนัง ผื่น สิว ฝมร่วง dyshidrotic eczema - กล้ามเนื้อและกระดูก ปวดข้อ

กลุ่มยา	ชนิดยา	ขนาดยา	ระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป (C <sub>0</sub> )	ผลข้างเคียง
mTOR inhibitors	Sirolimus	ผู้ใหญ่ 2 มก./วัน ให้วันละครั้ง เด็ก 1 มก./ตร.ม./วัน กินวันละครั้ง	3 เดือนแรก 4-10 นก./มล. มากกว่า 3 เดือน 3-5 นก./มล.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ระบบทางเดินอาหาร ปวดท้อง ท้องร่วง ท้องผูก ตับอ่อนอักเสบ</li> <li>- ระบบหัวใจและหลอดเลือด tachycardia ความดันโลหิตสูง</li> <li>- โรคเลือด deep vein thrombosis</li> <li>- เมแทบอลิก ไซมีนในเลือดผิดปกติ (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia) เบาหวาน hypokalemia, hypophosphatemia</li> <li>- แผลหายช้า</li> </ul>
	Everolimus*	ผู้ใหญ่ 2 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	3 เดือนแรก 3-8 นก./มล. มากกว่า 3 เดือน 3-5 นก./มล.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ระบบทางเดินอาหาร ท้องร่วง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง</li> <li>- โรคเลือด ชีต leukopenia, thrombocytopenia</li> <li>- เมตาบอลิก ไซมีนในเลือดผิดปกติ (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia), โรคเบาหวานหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ hypokalemia</li> <li>- จิตเวช นอนไม่หลับ วิตกกังวล</li> <li>- ระบบประสาท ปวดหัว</li> <li>- ระบบหัวใจและหลอดเลือด pericardial effusion ความดันโลหิตสูง venous thromboembolic events</li> <li>- แผลหายช้า</li> </ul>

กลุ่มยา	ชนิดยา	ขนาดยา	ระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป (C <sub>0</sub> )	ผลข้างเคียง
Corticosteroids	Methylprednisolone, prednisolone	ผู้ใหญ่ induction ด้วย methylprednisolone 500-1,000 มก. ทางหลอดเลือดดำระหว่างผ่าตัด ในระยะ anhepatic phase และค่อย ๆ ลดลงกลางกาย ในเวลา 5 วันหลังผ่าตัด 200, 160, 120, 80, 40 มก. ทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง และ maintenance ด้วย prednisolone 20 มก./วัน และค่อย ๆ ลดลงจนหยุด ภายใน 3-6 เดือน	ไม่มีการตรวจระดับยา	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ระบบหัวใจและหลอดเลือด</li> <li>- ความดันโลหิตสูง</li> <li>- แผลหายช้า</li> <li>- ระบบทางเดินอาหาร แผลในทางเดินอาหาร ตับอ่อนอักเสบ</li> <li>- ระบบต่อมไร้ท่อ เบาหวาน ต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง Cushing's syndrome</li> <li>- ไต ของเหลวคั่งในร่างกาย</li> <li>- จิตเวช ซึมเศร้า อารมณ์แปรปรวน นอนไม่หลับ</li> <li>- ระบบอื่น ๆ ต้อกระจก น้ำหนักขึ้น กระดูกบาง สีผิว striae เต็บโตซ้า</li> </ul>
		เด็ก induction ด้วย methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ 10-20 มก./กก./ครั้ง (ขนาดสูงสุด 1 กรัม) และค่อย ๆ ลดยาลงภายในเวลา 5 วันหลังผ่าตัด และ maintenance ด้วย prednisolone 0.2-0.3 มก./กก./วัน		

กลุ่มยา	ชนิดยา	ขนาดยา	ระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งที่ถัดไป (C <sub>0</sub> )	ผลข้างเคียง
Interleukin-2 receptor antibody	Basiliximab	ผู้ใหญ่และเด็กน้ำหนัก 35 กก. ขึ้นไป 20 มก. ทางหลอดเลือดดำ ในระหว่างผ่าตัดระยะ anhepatic phase และอีก 20 มก. ทางหลอดเลือดดำ ในวันที่ 4 หลังผ่าตัด เด็กน้ำหนักน้อยกว่า 35 กก. 10 มก. ทางหลอดเลือดดำ ให้ 2 ครั้งเช่นเดียวกับเด็ก น้ำหนัก 35 กก. ขึ้นไป ทารก (อายุ <1 ปี) 12 มก./ตร.ม./ครั้ง ทางหลอดเลือดดำ ให้ 2 ครั้ง เช่นเดียวกับเด็กน้ำหนัก 35 กก. ขึ้นไป	ไม่มีการตรวจระดับยา	Hypersensitivity reaction ปวดท้อง ภาวะอ่อนแรง วิงเวียน นอนไม่หลับ บวม ความดันโลหิตสูง ซีด ปัสสาวะแสบขัด ไอ เหนื่อย ใช้
Lymphocyte depleting agent	Rabbit ATG	ผู้ใหญ่ 0.5-1.5 มก./กก./วัน วันละ 1 ครั้ง ทางหลอดเลือดดำ ในเวลามากกว่า 4-6 ชั่วโมง เป็นเวลา 5-7 วัน เด็ก 1.5 มก./กก./วัน วันละ 1 ครั้ง ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 7-14 วัน	ไม่มีการตรวจระดับยา	Cytokine-release storm, serum sickness, thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia ความดันโลหิตสูง บวม post-transplant lymphoproliferative disease, hyperkalemia

หมายเหตุ \*มีข้อมูลจำกัดในเด็ก

## เอกสารอ้างอิง

1. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 3:S1-9.
2. Montano-Loza AJ, Rodriguez-Peralvarez ML, Pageaux GP, Sanchez-Fueyo A, Feng S. Liver transplantation immunology: Immunosuppression, rejection, and immunomodulation. *J Hepatol.* 2023;78(6):1199-215.
3. Manzia TM, Antonelli B, Carraro A, Conte G, Guglielmo N, Lauterio A, et al. Immunosuppression in adult liver transplant recipients: a 2024 update from the Italian Liver Transplant Working Group. *Hepatol Int.* 2024;18(5):1416-30.
4. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2566.
5. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1578-85.
6. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation.* 2017;101(4S Suppl 2):S1-S56.
7. Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev (Orlando).* 2015;29(2):78-84.
8. Rodriguez-Peralvarez M, De la Mata M, Burroughs AK. Liver transplantation: immunosuppression and oncology. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19(3):253-60.
9. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salame E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant.* 2011;11(5):965-76.
10. Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, Klintmalm G, Katz E, Maller E, et al. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. *Am J Transplant.* 2014;14(2):356-66.
11. Sirolimus. United States Prescribing Information [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda\\_docs/label/2008/021083s033,021110s043lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2008/021083s033,021110s043lbl.pdf)].
12. Saliba F, Duvoux C, Gugenheim J, Kamar N, Dharancy S, Salame E, et al. Efficacy and Safety of Everolimus and Mycophenolic Acid With Early Tacrolimus Withdrawal After Liver Transplantation: A Multicenter Randomized Trial. *Am J Transplant.* 2017;17(7):1843-52.
13. Gurk-Turner C, Manitpisitkul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinical reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation.* 2012;94(7):659-68.
14. Trotter JF, Wachs ME, Trouillot TE, Bak T, Kugelmas M, Kam I, et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. *Liver Transpl.* 2001;7(5):401-8.
15. Kniepeiss D, Iberer F, Schaffellner S, Jakoby E, Duller D, Tscheliessnigg K. Dyslipidemia during sirolimus therapy in patients after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2004;18(6):642-6.
16. Morard I, Dumortier J, Spahr L, Hadengue A, Majno P, Morel P, et al. Conversion to sirolimus-based immunosuppression in maintenance liver transplantation patients. *Liver Transpl.* 2007;13(5):658-64.
17. Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Kugelmas M, Steinberg T, et al. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery wound complications.

Liver Transpl. 2003;9(5):463-8.

18. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G, et al. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation*. 2004;78(2):264-8.
19. Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E, et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant*. 2012;12(3):694-705.
20. Vizzini G, Asaro M, Miraglia R, Gruttadauria S, Fili D, D'Antoni A, et al. Changing picture of central nervous system complications in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2011;17(11):1279-85.
21. Lim TY, McPhail MJ, Shah A, Mahgoub S, Nayagam J, Cramp M, et al. Sequential Cohort Analysis After Liver Transplantation Shows de Novo Extended Release Tacrolimus Is Safe, Efficacious, and Minimizes Renal Dysfunction. *Transplant Direct*. 2020;6(2):e528.
22. Friman S, Tisone G, Nevens F, Lehner F, Santaniello W, Bechstein WO, et al. Long-term, Prolonged-release Tacrolimus-based Immunosuppression in De Novo Liver Transplant Recipients: 5-year Prospective Follow-up of Patients in the DIAMOND Study. *Transplant Direct*. 2021;7(8):e722.

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีโรคไตเรื้อรัง

1. ควรลดขนาดยา CNI ลงร้อยละ 25-75 ร่วมกับการให้ MMF [++, I, A]
2. อาจพิจารณาเปลี่ยนจาก CNI เป็น sirolimus โดยอาจให้คู่กับ MMF หรือใช้เพียงตัวเดียวในกรณีที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมานานกว่า 6 เดือน [+/-, IIb, B]
3. อาจพิจารณาให้ยา everolimus ร่วมกับ tacrolimus ขนาดต่ำ [+/-, IIb, B]

### คำอธิบาย

โรคไตเรื้อรังซึ่งนิยามโดยค่า eGFR ที่น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยโรคไตเรื้อรังพบได้ถึงร้อยละ 49, 72 และ 93 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่ 1 ปี, 10 ปี และ 25 ปี หลังการปลูกถ่ายตับตามลำดับ และร้อยละ 9 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับต้องเข้ารับการปลูกถ่ายไต นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของ GFR สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 5.47 เท่าของผู้ป่วยที่มีค่า eGFR > 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ทั้งนี้ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับคือ การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน CNI โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ก่อนปลูกถ่ายตับ หรือผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง หรือเบาหวานจะมีความเสี่ยงมากขึ้น<sup>[1-3]</sup> ดังนั้น ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่มีโรคไตอยู่เดิมก่อนปลูกถ่ายตับ หรือเริ่มมีการทำงานของไตที่ลดลงหลังได้รับการปลูกถ่ายตับควรพิจารณาเปลี่ยนสูตรยากดภูมิคุ้มกันเป็นชนิดที่มีผลกระทบต่อไตน้อย

คำแนะนำการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่มีโรคไตอยู่เดิมก่อนปลูกถ่ายตับ หรือเริ่มมีการทำงานของไตที่ลดลงหลังได้รับการปลูกถ่ายตับ ดังนี้

การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมพบว่าการเปลี่ยนไปใช้ยา MMF คู่กับ CNI ขนาดต่ำในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังหลังการปลูกถ่ายตับ ทำให้ค่าการทำงานของไตดีขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ CNI เพียงอย่างเดียว โดยที่ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน มีบางการศึกษาพบว่าสามารถหยุด CNI และให้ผู้ป่วยรับประทานยา MMF เพียงตัวเดียวได้ แต่การศึกษาเหล่านั้นมีจำนวนอาสาสมัครน้อย และพบว่าการได้รับยา MMF เพียงตัวเดียวอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ rejection โดยแนะนำให้ลดขนาดยา CNI ลงร้อยละ 25-75 ร่วมกับการให้ MMF โดยเริ่มที่ MMF ขนาด 1,000 มก./วัน แล้วค่อย ๆ เพิ่มขนาดจนถึง 2,000 มก./วัน ขึ้นกับผลข้างเคียงของยา เมื่อ MMF ถึงขนาดยาเป้าหมายแล้ว จึงลดขนาดยา CNI โดยอาจจะลดลงร้อยละ 50 ในคราวเดียวหรือลดคราวละร้อยละ 25 ต่อสัปดาห์ก็ได้<sup>[4-8]</sup>

จากผลการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างการเปลี่ยนสูตรยาเป็น sirolimus คู่กับ MMF ที่ 4-12 สัปดาห์หลังได้รับการปลูกถ่ายตับ กับการให้ยา CNI คู่กับ MMF พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา sirolimus

คู่กับ MMF มีการเพิ่มขึ้นของค่า eGFR มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา CNI คู่กับ MMF ที่ 1 ปีหลังการเปลี่ยนยา แต่ไม่แตกต่างกันที่ 2 ปี โดยกลุ่ม sirolimus คู่กับ MMF มีผลข้างเคียงเรื่องการเกิดภาวะ rejection แผลในปาก และไขมันในเลือดสูงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา CNI คู่กับ MMF ในอีกการศึกษาแบบสุ่มที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา CNI หรือการเปลี่ยนเป็น sirolimus ที่ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยที่มี GFR < 65 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ซึ่งผู้ป่วยร้อยละ 75 ใช้ sirolimus เพียงตัวเดียว พบว่าค่า eGFR ที่ 3 เดือนหลังการเปลี่ยนยามีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่เปลี่ยนเป็น sirolimus เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ CNI แต่ค่า eGFR ที่ 12 เดือนไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามพบว่ามีอัตราการเกิดภาวะ rejection ผื่นและแผลในปากสูงกว่าในกลุ่มที่ได้ sirolimus นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับมาแล้วตั้งแต่ 3 ปีขึ้นไปและมีค่า GFR < 70 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ที่ได้รับการเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกันจาก CNI เป็น sirolimus เพียงตัวเดียว โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนยา มีค่า creatinine และ blood urea nitrogen (BUN) ลดลงที่ 6 เดือน แต่ค่า eGFR ไม่แตกต่างจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบการเกิดภาวะ rejection ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนยา<sup>[9-12]</sup>

จากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างการเปลี่ยนสูตรยาเป็น everolimus คู่กับ tacrolimus ขนาดต่ำ (ระดับ  $C_0$  3-5 นก./มล.) กับการใช้ CNI ขนาดปกติ (ระดับ  $C_0$  8-12 นก./มล. ที่ 4 เดือนแรก และ 6-10 นก./มล. หลังจากนั้น) ตั้งแต่ 30 วันหลังจากปลูกถ่ายตับ ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR >30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. พบว่าที่ 1 ปีหลังการเปลี่ยนยา กลุ่มที่ได้รับยา everolimus คู่กับ tacrolimus ขนาดต่ำ มีค่า eGFR ที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ tacrolimus ขนาดปกติ โดยที่อุบัติการณ์ของภาวะ rejection และผลข้างเคียงอื่น ๆ ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่หยุดยา tacrolimus และใช้ยา everolimus เพียงตัวเดียวมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ rejection เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่แนะนำให้ใช้เพียงตัวเดียว ในอีกการศึกษาหนึ่งที่มีการเปลี่ยนสูตรไปใช้ everolimus คู่กับ CNI ขนาดต่ำ ที่ระยะเกิน 1 ปีหลังการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. พบว่าค่าการทำงานของไตไม่แตกต่างจากการใช้ CNI ขนาดปกติ จึงแนะนำว่าหากจะพิจารณาเปลี่ยนสูตรเป็น everolimus คู่กับ CNI ขนาดต่ำ ควรเปลี่ยนภายใน 1 ปีแรกของการปลูกถ่ายตับ<sup>[13, 14]</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Allen AM, Kim WR, Therneau TM, Larson JJ, Heimbach JK, Rule AD. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation--a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol.* 2014;61(2):286-92.
2. Giusto M, Berenguer M, Merkel C, Aguilera V, Rubin A, Ginanni Corradini S, et al. Chronic Kidney Disease After Liver Transplantation: Pretransplantation Risk Factors and Predictors During Follow-Up. *Transplantation.* 2013;95(9):1148-53.
3. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of develop-

- ment and treatment. *Transplantation*. 2001;72(12):1934-9.
4. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(12):1755-60.
  5. Orlando G, Baiocchi L, Cardillo A, Iaria G, De Liguori Carino N, De Luca L, et al. Switch to 1.5 grams MMF monotherapy for CNi-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension. *Liver Transpl*. 2007;13(1):46-54.
  6. Créput C, Blandin F, Deroure B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, et al. Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(7):1004-10.
  7. Schlitt HJ, Barkmann A, Böker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet*. 2001;357(9256):587-91.
  8. Herlenius G, Felldin M, Nordén G, Olausson M, Bäckman L, Gustafsson B, et al. Conversion from calcineurin inhibitor to either mycophenolate mofetil or sirolimus improves renal function in liver transplant recipients with chronic kidney disease: results of a prospective randomized trial. *Transplant Proc*. 2010;42(10):4441-8.
  9. Teperman L, Moonka D, Sebastian A, Sher L, Marotta P, Marsh C, et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl*. 2013;19(7):675-89.
  10. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int*. 2011;79(8):897-907.
  11. Watson CJ, Gimson AE, Alexander GJ, Allison ME, Gibbs P, Smith JC, et al. A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl*. 2007;13(12):1694-702.
  12. Nair S, Eason J, Loss G. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2003;9(2):126-9.
  13. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1262-9.
  14. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2012;12(11):3008-20.

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ที่เกิดมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายตับ

1. ควรปรับลดยา CNI ให้มีขนาดน้อยที่สุดโดยคำนึงถึงความสมดุลระหว่างประสิทธิภาพและความเสี่ยงในการเกิดภาวะ rejection เพื่อเพิ่มโอกาสในการควบคุมมะเร็งและโอกาสรอดชีวิตแก่ผู้ป่วย [++, I, C]
2. พิจารณาใช้ยา mTOR inhibitors หรือ MMF เป็นยากดภูมิคุ้มกันร่วมเพื่อลดการใช้ยา CNI ขนาดสูง [+ , IIa, C]

### คำอธิบาย

ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งสูงขึ้นหลังได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยมีโอกาสเป็นมะเร็งชนิด solid malignancy เพิ่มขึ้น 2 เท่า และมีโอกาสเป็นมะเร็งโรคเลือด (hematologic malignancy) รวมถึง post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) เพิ่มขึ้น 30 เท่าเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป<sup>[1,2]</sup> นอกจากนี้ มะเร็งหลังการปลูกถ่ายตับยังเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตในระยะยาว<sup>[3]</sup> เนื่องจากการรับประทานยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องจะส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันทำหน้าที่บกพร่องในการป้องกันมะเร็งและการติดเชื้อไวรัสที่ก่อให้เกิดมะเร็ง

การเฝ้าระวังคัดกรองมะเร็งและการปรับลดยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลังการปลูกถ่ายตับ เป็นกลยุทธ์ที่ช่วยในการป้องกันและควบคุมมะเร็ง เพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้ผู้ป่วย<sup>[4]</sup> แต่การปรับลดยากดภูมิคุ้มกันจะต้องคำนึงถึงความเสี่ยงต่อภาวะ rejection และควรทำอย่างระมัดระวังร่วมกับติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ยากดภูมิคุ้มกัน CNI ทั้ง tacrolimus และ cyclosporine กระตุ้น vascular endothelial growth factor และ transforming growth factor beta 1 ส่งเสริมการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของมะเร็ง การปรับลดหรือหยุดยา CNI และ/หรือร่วมกับการเพิ่มหรือเปลี่ยนเป็นยากดภูมิคุ้มกัน mTOR inhibitors ช่วยลดโอกาสเกิดมะเร็งหลังการปลูกถ่ายตับ<sup>[5,6]</sup> นอกจากนี้ปริมาณของยา CNI จะมีความสัมพันธ์กับโอกาสเกิดมะเร็งที่สูงขึ้น จากการศึกษาแบบ case-control study ที่รวบรวมผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำนวน 2,495 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus สอดขนาดสูงที่ระยะเวลา 1 ปี (มีระดับ C<sub>0</sub> สูงกว่า 10 นก./มล. ในเดือนแรก หรือสูงกว่า 8 นก./มล. หลังปลูกถ่ายตับนานกว่า 1 เดือน) จะมีอุบัติการณ์ของมะเร็งสูงขึ้นหลังการปลูกถ่ายตับ<sup>[4]</sup>

ยากดภูมิคุ้มกัน mTOR inhibitors ได้แก่ sirolimus และ everolimus มีคุณสมบัติต้านมะเร็งจากผลการวิจัยในสัตว์ทดลอง<sup>[7,8]</sup> แต่ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา mTOR inhibitors ในการป้องกันหรือรักษามะเร็งหลังการปลูกถ่ายตับ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลังการปลูกถ่ายตับพบว่า หากเพิ่มหรือเปลี่ยนยาเป็นกลุ่ม mTOR inhibitors ร่วมกับให้การรักษามะเร็งอย่างเหมาะสม จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิต โดยไม่ส่งผลให้เกิดภาวะ rejection หรือตับไม่ทำงาน<sup>[9,10]</sup>

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห้ือภิมาน<sup>[11]</sup> พบว่ายา azathioprine มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งผิวหนังหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ในปัจจุบันจึงนิยมใช้ยาชนิดนี้ลดลง และใช้ยากลุ่ม MPA ทดแทน ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลังการปลูกถ่ายตับควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาภูมิคุ้มกันบำบัด (immune checkpoint inhibitors) เช่น cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, programmed cell death 1 และ programmed cell death 1 ligand antibodies เป็นต้น เนื่องจากจะเพิ่มโอกาสเกิด rejection การปรับยากดภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลังการปลูกถ่ายตับ ควรพิจารณาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำนึงถึงโอกาสในการเกิด rejection โอกาสเสียชีวิตจากมะเร็ง และความเห็นของแพทย์สหสาขา

### เอกสารอ้างอิง

1. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant.* 2010;10(8):1889-96.
2. Seree O, Altieri M, Guillaume E, De Mil R, Lobbedez T, Robinson P, et al. Longterm Risk of Solid Organ De Novo Malignancies After Liver Transplantation: A French National Study on 11,226 Patients. *Liver Transpl.* 2018;24(10):1425-36.
3. Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl.* 2012;18(11):1277-89.
4. Rodriguez-Peralvarez M, Colmenero J, Gonzalez A, Gastaca M, Curell A, Caballero-Marcos A, et al. Cumulative exposure to tacrolimus and incidence of cancer after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2022;22(6):1671-82.
5. Dumortier J, Maucort-Boulch D, Poinso D, Thimonier E, Chambon-Augoyard C, Ducroux E, et al. Immunosuppressive regimen and risk for de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(5):427-35.
6. Ossami Saily RR, Wegener E, Uluk D, Dittrich L, Schoning W, Lurje G, et al. A Reduction of Calcineurin Inhibitors May Improve Survival in Patients with De Novo Colorectal Cancer after Liver Transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(12).
7. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, Peix J, Thung S, Alsinet C, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1972-83, 83 e1-11.
8. Gaumann A, Schlitt HJ, Geissler EK. Immunosuppression and tumor development in organ transplant recipients: the emerging dualistic role of rapamycin. *Transpl Int.* 2008;21(3):207-17.
9. Rousseau B, Guillemin A, Duvoux C, Neuzillet C, Tlemsani C, Compagnon P, et al. Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with de novo carcinoma. *Int J Cancer.* 2019;144(4):886-96.
10. Thimonier E, Guillaud O, Walter T, Decullier E, Vallin M, Boillot O, et al. Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Transplant.* 2014;28(12):1339-48.
11. Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT, Isbel NM, Green AC. Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2016;16(12):3490-503.

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับจากสาเหตุมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)

1. ควรปรับลดยา CNI ให้มีขนาดน้อยที่สุดโดยคำนึงถึงความสมดุลระหว่างประสิทธิภาพและความเสี่ยงในการเกิดภาวะ rejection เพื่อลดโอกาสการกลับมาของมะเร็งตับหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ [++, I, A]
2. พิจารณาใช้ยา mTOR inhibitors ในระยะ maintenance เพื่อลดการเกิดมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายตับ [+ , IIb, B]

### คำอธิบาย

มะเร็งตับเป็นหนึ่งในข้อบ่งชี้ที่สำคัญในการปลูกถ่ายตับ อย่างไรก็ตาม แม้จะทำการคัดเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสม ในปัจจุบันสามารถพบอุบัติการณ์ของมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำได้สูงถึงร้อยละ 8-20 ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับ<sup>[1]</sup> การปรับยากดภูมิคุ้มกันอย่างเหมาะสมจะช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำได้

จากการศึกษารูปแบบ observational study ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับเนื่องจากมะเร็งตับพบว่า ยา CNI ขนาดสูงในช่วง 1 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายตับ มีความสัมพันธ์กับโอกาสเกิดมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำได้สูงถึง 3 เท่า การลดขนาดยา CNI ในช่วงเดือนแรกหลังการปลูกถ่ายตับจะลดโอกาสเกิดมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำได้<sup>[2]</sup> สอดคล้องไปกับการศึกษารูปแบบวิเคราะห์ห่อถักหิมานซึ่งพบว่า ยากลุ่ม CNI มีความสัมพันธ์กับโอกาสเป็นมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำที่สูงขึ้น<sup>[3,4]</sup>

การศึกษารูปแบบวิเคราะห์ห่อถักหิมานพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน mTOR inhibitors มีอุบัติการณ์ของมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำลดลง โดยยาช่วยลดการบาดเจ็บของไต และยังส่งผลให้โอกาสรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) และโอกาสมะเร็งไม่กลับเป็นซ้ำ (recurrence-free survival) เพิ่มขึ้นในระยะ 3-5 ปี หลังการปลูกถ่ายตับ<sup>[3, 4]</sup> แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาจาก Sirolimus in Liver Transplant Recipients with hepatocellular carcinoma study (SiLVER) ซึ่งเป็นการศึกษารูปแบบ randomized, open-label phase 3 รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจากสาเหตุมะเร็งตับจากหลากหลายสถาบันจำนวน 525 ราย โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ที่ระยะหลังการผ่าตัด 4-6 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา mTOR inhibitor กับผู้ป่วยที่ได้รับยา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามีโอกาสมะเร็งไม่กลับเป็นซ้ำและโอกาสรอดชีวิตโดยรวมสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาภายในระยะเวลา 3-5 ปีหลังปลูกถ่ายตับ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ (อ้างอิงจาก Milan criteria ก่อนการปลูกถ่ายตับ) แต่ไม่พบความแตกต่างหลังปลูกถ่ายตับมากกว่า 5 ปี<sup>[5]</sup>

ผลการศึกษายา MMF และโอกาสเป็นมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำหลังการปลูกถ่ายตับยังไม่ชัดเจน จากการศึกษาแบบย้อนหลัง retrospective ขนาดเล็กพบว่า MMF ลดโอกาสมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำและเพิ่มโอกาสรอดชีวิตให้ผู้ป่วย<sup>[6]</sup> แต่การศึกษาแบบย้อนหลัง retrospective ที่รวบรวมผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจากมะเร็งตับ

จำนวน 1,250 ราย พบว่า MMF มีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำ<sup>[7]</sup> ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปแนวทางการใช้ยา MMF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลแสดงความสัมพันธ์ของการใช้ยา azathioprine, corticosteroids, ATG, IL-2RA กับมะเร็งตับกลับเป็นซ้ำหลังการปลูกถ่ายตับ

### เอกสารอ้างอิง

1. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016;64(6):2077-88.
2. Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, Garcia-Caparros C, O'Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59(6):1193-9.
3. Yan X, Huang S, Yang Y, Lu Z, Li F, Jiang L, et al. Sirolimus or Everolimus Improves Survival After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Transpl*. 2022;28(6):1063-77.
4. Zhang G, Duan B, Li G. mTORi-based immunosuppression reduces HCC recurrence at the expense of increased adverse side effects: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2022;36(12):e14823.
5. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116-25.
6. Chen K, Sheng J, Ma B, Cao W, Hernanda PY, Liu J, et al. Suppression of Hepatocellular Carcinoma by Mycophenolic Acid in Experimental Models and in Patients. *Transplantation*. 2019;103(5):929-37.
7. Tsai YF, Liu FC, Chen CY, Lin JR, Yu HP. Effect of Mycophenolate Mofetil Therapy on Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(8).

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยตั้งครรภ์

1. ผู้ได้รับการปลูกถ่ายตับที่วางแผนตั้งครรภ์ ควรวางแผนการตั้งครรภ์หลังการปลูกถ่ายตับเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี และได้รับยากดภูมิคุ้มกันในระดับต่ำ [++, I, C]
2. ผู้ได้รับการปลูกถ่ายตับที่วางแผนตั้งครรภ์ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากกลุ่ม MPA หรือ mTOR inhibitors โดยแนะนำให้หยุดยาในกลุ่มนี้อย่างน้อย 6 สัปดาห์ก่อนเริ่มการตั้งครรภ์ [++, I, C]
3. ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ แนะนำให้ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องและมีการตรวจติดตามระดับยากกลุ่ม CNI และค่าการทำงานของตับอย่างต่อเนื่อง โดยรักษาระดับยาในเกณฑ์เดียวกับผู้ป่วยที่ไม่ตั้งครรภ์ [++, I, C]
4. ในผู้ป่วยที่มีภาวะ rejection ระหว่างตั้งครรภ์ ควรให้การรักษาด้วยการเพิ่มระดับยากดภูมิคุ้มกันและในรายที่มีภาวะ rejection รุนแรงควรให้ corticosteroids ทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย [++, I, C]

### คำอธิบาย

การวางแผนตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ มีปัจจัยที่ควรคำนึงถึง ได้แก่ การทำงานของตับปลูกถ่ายเป็นปกติ ไม่มีการเกิดภาวะ rejection ในช่วง 1 ปีก่อนการตั้งครรภ์ ไม่มีการติดเชื้อที่จะส่งผลต่อบุตรในครรภ์ และได้รับยากดภูมิคุ้มกันในระดับคงที่ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถที่จะเข้าเกณฑ์ดังที่ได้กล่าวมาแล้วหลังปลูกถ่ายเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี จากการศึกษาแบบย้อนหลังจากการตั้งครรภ์ 71 ครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับเป็นจำนวน 45 รายพบว่า การตั้งครรภ์ก่อนครบ 1 ปี มีแนวโน้มการเกิดภาวะ rejection การคลอดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักน้อยกว่าการตั้งครรภ์หลัง 1 ปี<sup>[1]</sup> การประชุมลงความเห็นของผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้วางแผนการตั้งครรภ์ภายหลังการปลูกถ่ายตับเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี<sup>[2]</sup> โดยควรพิจารณาชนิดและปริมาณของยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับ และประวัติการมีภาวะ rejection เพื่อกำหนดระยะเวลาการตั้งครรภ์ที่เหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่องระหว่างการตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ rejection ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในปัจจุบันทุกตัวมีโอกาสการผ่านรกเข้าสู่ระบบการหมุนเวียนเลือดของทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามจากข้อมูลการศึกษาพบว่ายากดภูมิคุ้มกันบางชนิดมีโอกาสทำให้เกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ไม่แตกต่างจากการตั้งครรภ์ทั่วไป<sup>[3]</sup> และสามารถใช้ได้ในช่วงตั้งครรภ์ ได้แก่ prednisolone, azathioprine, cyclosporine และ tacrolimus โดยผลของยากดภูมิคุ้มกันต่อมารดาและบุตร และคำแนะนำการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร ได้สรุปไว้ดังตารางที่ 15<sup>[4-7]</sup>

ตารางที่ 15 ผลของยากดภูมิคุ้มกันต่อมารดาและบุตร และคำแนะนำในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร

ยา	ผลที่อาจเกิดต่อมารดาและบุตร	Pregnancy category*	คำแนะนำในหญิงตั้งครรภ์	คำแนะนำในหญิงให้นมบุตร
Corticosteroids	ความดันโลหิตสูง เบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ ภาวะปากแห้งเพดานโหว่ ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต ในทารก	C/D	ใช้ได้	ใช้ได้ (ในกรณีที่ใช้ยาขนาดปกติ ในช่วง maintenance)
Calcineurin inhibitors ได้แก่ cyclosporine และ tacrolimus	ความดันโลหิตสูง เบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ ภาวะครรภ์เป็นพิษ ไตเสื่อม หน้าที่ ทารกคลอดก่อนกำหนด ทารกน้ำหนักน้อย ทารกแรกเกิด มีโพแทสเซียมในเลือดสูง	C	ใช้ได้	ใช้ได้
Azathioprine	แท้งบุตร ทารกมีเม็ดเลือดขาวหรือ เกิดเลือดต่ำ ทารกน้ำหนักน้อย	D	ใช้ได้	ใช้ได้
Mycophenolic acid	แท้งบุตร ความผิดปกติแต่กำเนิด	D	ห้ามใช้	ไม่แนะนำ
mTOR inhibitors ได้แก่ sirolimus	แท้งบุตร ทารกน้ำหนักน้อย	C	ข้อมูลไม่เพียงพอ	ไม่แนะนำ

\*อ้างอิงตามคำแนะนำเดิมขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

ข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม MPA ในช่วงตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมีโอกาการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ได้ร้อยละ 23<sup>[3]</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต การได้รับ MPA มีโอกาการแท้งบุตรได้มากกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ยากลุ่มนี้ (ความเสี่ยง 9.4 เท่า)<sup>[8]</sup> และความผิดปกติของทารกในครรภ์ได้มากกว่า (ความเสี่ยง 6.1 เท่า)<sup>[8]</sup> ซึ่งความผิดปกติแต่กำเนิดที่พบ ได้แก่ ภาวะใบหูเล็กไม่สมบูรณ์ (microtia) เนื้อตาแห้ง (colobomas) ความผิดปกติของกะโหลกศีรษะและใบหน้า ความผิดปกติของหัวใจ และหลอดอาหารอุดตันโดยสมบูรณ์แต่กำเนิด (esophageal atresia)<sup>[8,9]</sup> ดังนั้นจึงแนะนำให้หยุดยา MPA อย่างน้อย 6 สัปดาห์ก่อนเริ่มตั้งครรภ์

มีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยา sirolimus ระหว่างตั้งครรภ์แล้วให้ผลลัพธ์ที่หลากหลาย<sup>[10]</sup> ทั้งตั้งครรภ์และคลอดปกติ หรือทำให้ทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย มีการแท้ง และรายงานการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในรายงานที่มีการแท้งและความผิดปกติแต่กำเนิดมีการใช้ยาในกลุ่ม MPA ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม mTOR inhibitors ในช่วงตั้งครรภ์มีค่อนข้างจำกัด จึงแนะนำให้หยุดยาก่อนการตั้งครรภ์หากสามารถทำได้

การศึกษาย้อนหลังพบว่าในช่วงตลอดการตั้งครรภ การตรวจระดับยา tacrolimus ในเลือดจะมีระดับยาต่อปริมาณยาที่รับประทานลดต่ำลงกว่าก่อนตั้งครรภ และมีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่อง<sup>[11]</sup> โดยมีระดับยาในเลือดต่อปริมาณยาที่รับประทานต่ำที่สุดที่ขณะตั้งครรภเดือนที่ 7 ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาน้อยเดือนละครั้งโดยเฉพาะในช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3 ซึ่งเป็นช่วงที่มีปริมาณเลือดหมุนเวียนในร่างกายสูงขึ้น เพื่อปรับระดับยาให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ และภาวะซีดที่พบขณะตั้งครรภอาจทำให้ระดับของ unbound tacrolimus สูงขึ้นได้<sup>[12]</sup> และอาจส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงของยา แม้ว่าการตรวจเลือดจะพบระดับยา tacrolimus อยู่ในเกณฑ์ ดังนั้นหากมีการปรับเพิ่มขนาดยาจึงต้องมีการเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นได้ร่วมด้วย

ข้อมูลจากรายงาน case series พบอัตราการเกิดภาวะ rejection ระหว่างตั้งครรภร้อยละ 10-17<sup>[1,13,14]</sup> จากรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะ rejection จำนวน 12 รายพบว่าเป็นภาวะ rejection เล็กน้อย 8 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับอยู่เดิม ส่วนอีก 4 รายมีภาวะ rejection รุนแรงและได้รับการรักษาด้วยยา methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำในขนาด 1 กรัม/วัน เป็นเวลา 3 วันตามด้วยยา prednisolone 20 มก./วัน รับประทานต่อเนื่องและลดขนาดยาลงเรื่อย ๆ จนคลอดบุตร<sup>[1]</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Relat M, Heaton ND, et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl.* 2006;12(7):1138-43.
2. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(7):1592-9.
3. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2010:65-85.
4. Ziogas IA, Hayat MH, Tsoulfas G. Obstetrical and gynecologic challenges in the liver transplant patient. *World J Transplant.* 2020;10(11):320-9.
5. Sarkar M, Bramham K, Moritz MJ, Coscia L. Reproductive health in women following abdominal organ transplant. *Am J Transplant.* 2018;18(5):1068-76.
6. Marzec I, Slowakiewicz A, Gozdowska J, Tronina O, Pacholczyk M, Lisik W, et al. Pregnancy after liver transplant: maternal and perinatal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):627.
7. Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(8):1163-73.
8. King RW, Baca MJ, Armenti VT, Kaplan B. Pregnancy Outcomes Related to Mycophenolate Exposure in Female Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(1):151-60.
9. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(6):1241-8.

10. Tshering S, Dorji N, Youden S, Wangchuk D. Maternal sirolimus therapy and fetal growth restriction. *Arch Clin Cases*. 2021;8(2):19-24.
11. Versluis J, Bourgonje AR, Touw DJ, Meinderts JR, Prins JR, de Jong MFC, et al. Pharmacokinetics of Tacrolimus in Pregnant Solid-Organ Transplant Recipients: A Retrospective Study. *J Clin Pharmacol*. 2024;64(4):428-36.
12. Hebert MF, Zheng S, Hays K, Shen DD, Davis CL, Umans JG, et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation*. 2013;95(7):908-15.
13. Marson EJ, Kamarajah SK, Dyson JK, White SA. Pregnancy outcomes in women with liver transplants: systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2020;22(8):1102-11.
14. Kanzaki Y, Kondoh E, Kawasaki K, Mogami H, Chigusa Y, Konishi I. Pregnancy outcomes in liver transplant recipients: A 15-year single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(11):1476-82.

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุ

1. พิจารณาให้ผู้สูงอายุที่ได้รับการปลูกถ่ายตับใช้ยากดภูมิคุ้มกันในขนาดต่ำเมื่อเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย [+ , IIa, C]
2. พิจารณาใช้ยา tacrolimus ระดับต่ำโดยประยุกต์ใช้แนวทางการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง [+ , IIa, C]
3. พิจารณาการใช้ corticosteroids ในขนาดต่ำหรือสูตรยาที่ไม่มี corticosteroids [+ , IIa, C]

### คำอธิบาย

ผู้สูงอายุ (ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี) มีภูมิคุ้มกันที่ต่ำลงเนื่องจากการผลิต T cells และ B cells ลดลง รวมไปถึงมีการตอบสนองลดลงต่อสิ่งแปลกปลอม<sup>[1,2]</sup> อีกทั้งยังมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง ภาวะกระดูกพรุน โรคในกลุ่มหลอดเลือดหัวใจ ความดันโลหิตสูง รวมไปถึงภาวะเบาหวาน มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย<sup>[3]</sup> จากปัจจัยต่าง ๆ ข้างต้น ทำให้ผู้สูงอายุมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยากดภูมิคุ้มกันมากขึ้น ได้แก่ ความเสี่ยงในการติดเชื้อ ความเสี่ยงการทำงานของไตที่ลดลงจากการได้รับยา CNI รวมไปถึงการเกิดภาวะกระดูกหักหลังผ่าตัด ทั้งนี้ผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะยอมรับ (tolerance) ได้สูงกว่าผู้ป่วยอายุน้อย<sup>[4]</sup> จากการศึกษาพบว่าผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่อายุมากกว่า 65 ปี มีโอกาสที่จะเกิดภาวะยอมรับโดยไม่ต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกันได้ถึงมากกว่าร้อยละ 40 และโอกาสจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อระยะเวลาหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับผ่านไปนานขึ้น ดังนั้นการพิจารณาใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุอาจเลือกใช้ยาในขนาดที่น้อยกว่าผู้ป่วยทั่วไป<sup>[5,6]</sup> โดยปรับขนาดยาพร้อมกับติดตามภาวะ rejection เป็นระยะ

การศึกษาที่ใช้ยา tacrolimus ในขนาดที่ต่ำ หรือเริ่มการให้ยาช้า ในปัจจุบันที่ได้รับการตีพิมพ์เกือบทั้งหมดไม่ได้เจาะจงศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุ แต่มุ่งเน้นศึกษาผลลัพธ์ในแง่ผลกระทบของยากดภูมิคุ้มกันต่อการทำงานของไต ในผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงที่จะมีการทำงานของไตที่ลดลงจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน CNI จึงอาจนำผลการศึกษากลุ่มนี้มาประยุกต์ใช้กับผู้สูงอายุได้

การศึกษาในผู้ป่วยที่ให้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะ induction โดยใช้ basiliximab หรือ ATG และไม่ใช่ corticosteroids ในระยะ maintenance ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิด rejection ไม่ต่างกับกลุ่มที่ได้ corticosteroids แต่มีแนวโน้มในการเกิดภาวะเบาหวานและความดันโลหิตสูง รวมถึงมีอัตราการเป็นซ้ำของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ corticosteroids<sup>[7,8]</sup> แม้ว่าการศึกษาดังกล่าวไม่ได้ทำการศึกษาเจาะจงในกลุ่มผู้สูงอายุ แต่เมื่อพิจารณาจากการที่ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกพรุน มีโอกาสสูงที่จะมีโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูงร่วมด้วย รวมถึงผู้สูงอายุมีโอกาสที่จะมียาที่ใช้เป็นประจำหลายชนิด จึงพิจารณาการใช้ corticosteroids ในขนาดต่ำหรือสูตรยาที่ไม่มี corticosteroids ในการปรับยา

กตภูมิคุ้มกันสำหรับผู้สูงอายุ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับโรคทางเมแทบอลิกและลดการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาจากการใช้ยาหลายชนิด

### เอกสารอ้างอิง

1. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol.* 2018;19(1):10-9.
2. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int.* 2009;22(11):1041-50.
3. Guzzi J, Strand E, Ozturk B, Agarkov D, Deshpande R. Liver and Kidney Transplantation in Elderly Patients. *Transplantology.* 2024;5(2):98-109.
4. Benítez C, Londoño MC, Miquel R, Manzia TM, Abraldes JG, Lozano JJ, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology.* 2013;58(5):1824-35.
5. Dolnikov S, Adam R, Cherqui D, Allard MA. Liver transplantation in elderly patients: what do we know at the beginning of 2020? *Surg Today.* 2020;50(6):533-9.
6. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70(4):745-58.
7. Trunečka P, Klemptauer J, Bechstein WO, Pirenne J, Friman S, Zhao A, et al. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens-The DIAMOND Study. *Am J Transplant.* 2015;15(7):1843-54.
8. Wei Q, Xu X, Wang C, Zhuang R, Zhuang L, Zhou L, et al. Efficacy and Safety of a Steroid-Free Immunosuppressive Regimen after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver.* 2016;10(4):604-10.



# การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน สำหรับผู้ป่วยเด็ก ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ



## การให้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะชักนำ (Induction Therapy)

1. ในกรณีทั่วไป ควรให้ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroids [++, I, A]
2. อาจพิจารณาให้ MPA ร่วมกับ tacrolimus และ corticosteroids เพื่อลดเป้าหมายระดับยา tacrolimus [ +/-, IIb, C]
3. ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง พิจารณาใช้ IL-2RA ร่วมกับ corticosteroids และชะลอการเริ่มยา CNI [+ , I, C]
4. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตปกติ อาจพิจารณาการใช้ยา IL-2RA ร่วมกับ corticosteroids และชะลอการเริ่มยา CNI [ +/-, IIb, B]

### คำอธิบาย

สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในระยะ induction สำหรับผู้ป่วยเด็กกระหว่างผ่าตัดและหลังปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่ยังใช้ corticosteroids เป็นยาหลัก ร่วมกับ CNI ได้แก่ tacrolimus และอาจร่วมกับ antimetabolites กลุ่ม MPA ได้แก่ MMF หรือ EC-MPS ในบางสถาบัน อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีการนำยา IL-2RA มาใช้เป็น induction therapy มากขึ้นทำให้สามารถชะลอการให้ CNI ออกไป โดยอัตราการเกิด rejection และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ไม่เพิ่มขึ้น<sup>[1,2]</sup> ส่วนยา cyclosporine และ ATG ไม่นิยมใช้เป็น induction therapy ในปัจจุบัน เนื่องจากประสิทธิภาพที่ต่ำกว่า tacrolimus และผลข้างเคียงที่รุนแรงของ ATG ตามลำดับ

คำแนะนำการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับในระยะ induction มีดังนี้

Tacrolimus เป็นยากลุ่ม CNI ตัวหลักที่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนว่ามีประสิทธิภาพในการลดภาวะ rejection ดีกว่าและมีผลข้างเคียงด้านความสวยงามน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ cyclosporine<sup>[3-6]</sup> โดยยาที่ให้ร่วมกับ tacrolimus คือ methylprednisolone ขนาดสูงในช่วงผ่าตัด และค่อย ๆ ลดขนาดลงในช่วง 5 วันแรก และให้ maintenance ต่อด้วย prednisolone (ขนาดยาตามตารางที่ 14) อย่างไรก็ตาม ขนาดยา methylprednisolone อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน<sup>[7]</sup>

MPA เป็นยาที่มีการใช้เพื่อลดภาวะ rejection ในผู้ใหญ่มาเป็นเวลานาน และมีการใช้ในผู้ป่วยเด็กหลังปลูกถ่ายไตอย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตาม MMF ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม MPA เพิ่งได้รับการอนุมัติอย่างเป็นทางการจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ให้ใช้ในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายตับเมื่อ พ.ศ. 2566 โดยอ้างอิงข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับผู้ใหญ่ และผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายไต<sup>[8]</sup> ทั้งนี้มีการศึกษาทางเภสัชจลศาสตร์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเด็ก แนะนำให้ใช้ขนาดเริ่มต้น 600 มก./ตร.ม. แบ่งให้ 2 ครั้ง และขนาดสูงสุดไม่เกิน 900 มก./ตร.ม.<sup>[8]</sup> การศึกษาแบบไปข้างหน้า ศึกษาประสิทธิภาพและความ

ปลอดภัยของการใช้ MMF ร่วมกับ tacrolimus ขนาดต่ำลง ในผู้ป่วยเด็กเข้ารับการปลูกถ่ายตับที่มีการทำงานของไตปกติ เทียบกับกลุ่มที่ได้กับ tacrolimus หรือ cyclosporine อย่างเดียว (matched historical control) พบว่าอุบัติการณ์ของ rejection และ eGFR ไม่ต่างกัน แต่กลุ่มที่ใช้ MMF ร่วมกับ tacrolimus มีอุบัติการณ์การติดเชื้อสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเกิดจากในการศึกษานี้ไม่สามารถลดระดับยา tacrolimus ได้ตามเป้าหมายที่ต้องการ<sup>[9]</sup> ทั้งนี้การใช้ MMF ร่วมกับ tacrolimus จึงมีข้อพึงระวังเนื่องจากมีรายงานอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้นได้

การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตบกพร่องพบว่าการใช้ basiliximab เป็น induction therapy ร่วมกับการชะลอการเริ่มยา tacrolimus ทำให้ค่าการทำงานของไตดีขึ้นในระยะสั้น และยังดีเทียบเท่าผู้ป่วยที่ไม่มีค่าไตบกพร่องก่อนปลูกถ่ายตับในระยะยาว โดยการเกิด rejection ไม่ต่างกัน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ tacrolimus อย่างเดียว<sup>[10]</sup> นอกจากนี้ การศึกษาระยะยาวพบว่าภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้แก่ PTLD ความดันโลหิตสูง ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท และพิษต่อตับ ที่ระยะเวลา 2-4 ปีหลังปลูกถ่ายตับไม่ต่างกับกลุ่มควบคุม<sup>[2]</sup> จึงแนะนำให้ใช้ basiliximab ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยขนาดยา ที่ใช้ในเด็กคิดตามน้ำหนักตัว<sup>[6]</sup> (ตารางที่ 14)

อาจพิจารณาใช้ basiliximab เป็น induction therapy ร่วมกับการชะลอการเริ่มยา tacrolimus ในผู้ป่วยเด็กในที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการบาดเจ็บของไต เช่น Alagille syndrome, congenital hepatic fibrosis, hepatorenal syndrome หรือกรณีที่ได้รับยาที่มีผลต่อไต (nephrotoxic drugs) เป็นต้น<sup>[7]</sup> จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าการใช้ IL-2RA เป็น induction therapy ร่วมกับ corticosteroids ในระหว่างผ่าตัด หรือให้ร่วมกับ CNI โดยอาจให้หรือไม่ให้ corticosteroids ต่อในระยะหลังผ่าตัด พบว่า IL-2RA สามารถลดการเกิด rejection ที่ระยะ 6 เดือนหรือหลังจากนั้น โดยผลข้างเคียงไม่ต่างจากกลุ่มที่ใช้ corticosteroids ร่วมกับ CNI<sup>[11]</sup> อย่างไรก็ตาม มีข้อจำกัดคือ การศึกษาในการวิเคราะห์ห่อภิมาณนี้มีจำนวนน้อย และแต่ละการศึกษาที่มีประชากรไม่มาก นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาแบบ randomized open-label trial ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเด็กจำนวน 150 ราย เปรียบเทียบระหว่างการ induction ด้วย IL-2RA และ methylprednisolone ในระหว่างผ่าตัดโดยไม่ให้ corticosteroids ต่อ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroids และค่อย ๆ ลดขนาด corticosteroids จนหยุดภายใน 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ใช้ IL-2RA มีอัตราการเกิด rejection ภายใน 2 ปี และการเกิด de novo DSA น้อยกว่า โดยไม่มีผลกับภาวะแทรกซ้อนอื่นและการเกิดพังผืดในตับตามมา<sup>[12]</sup> ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีขนาดเล็กกว่า<sup>[13]</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายตับ 2,748 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ induction therapy โดย IL-2RA มีความเสี่ยงต่อการเกิด PTLD ภายใน 2 ปีแรกมากกว่ากลุ่มที่ได้ induction therapy โดย corticosteroids<sup>[14]</sup> จึงเป็นข้อควรเฝ้าระวังในการใช้ยาก่อนเพื่อ induction therapy ผู้ป่วยเด็ก

## เอกสารอ้างอิง

1. Ganschow R, Broering DC, Stuerenburg I, Rogiers X, Hellwege HH, Burdelski M. First experience with basiliximab in pediatric liver graft recipients. *Pediatr Transplant*. 2001;5(5):353-8.
2. Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A, Von Hugo A, Rogiers X, Burdelski M. Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005;9(6):741-5.
3. McDiarmid SV, Busuttill RW, Ascher NL, Burdick J, D'Alessandro AM, Esquivel C, et al. FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the U.S. Multicenter Trial. *Transplantation*. 1995;59(4):530-6.
4. Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M, et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1054-61.
5. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol*. 2013;191(12):5785-91.
6. Miloh T, Barton A, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transpl*. 2017;23(2):244-56.
7. Smets F. Anti-rejection Strategies. In: Nedim Hadzic UB, Valerie McLin, editor. *Pediatric Liver Transplantation a Clinical Guide*. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 157-63.
8. Al-Khouja A, Chaudhri N, Velidedeoglu E, Belen O, Bi Y, Doddapaneni S, et al. Approval of Mycophenolate Mofetil for Prophylaxis of Organ Rejection in Pediatric Recipients of Heart or Liver Transplants: A Regulatory Perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;116(3):807-13.
9. Leiskau C, Rajanayagam J, Pfister ED, Goldschmidt I, Junge N, Karch A, et al. Side effects and efficacy of renal sparing immunosuppression in pediatric liver transplantation-A single center matched cohort study. *Pediatr Transplant*. 2018;22(5):e13207.
10. Mouzaki M, Yap J, Avinashi V, Babu A, Fu A, Deangelis M, et al. Basiliximab with delayed introduction of calcineurin inhibitors as a renal-sparing protocol following liver transplantation in children with renal impairment. *Pediatr Transplant*. 2013;17(8):751-6.
11. Crins ND, Rover C, Goralczyk AD, Friede T. Interleukin-2 receptor antagonists for pediatric liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Pediatr Transplant*. 2014;18(8):839-50.
12. Dong C, Song Z, Sun C, Wang K, Zhang W, Chen J, et al. Basiliximab Induction and Postoperative Steroid-free Immunosuppression With Tacrolimus in Pediatric Liver Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *Transplantation*. 2024;108(8):1769-75.
13. Gras JM, Gerkens S, Beguin C, Janssen M, Smets F, Otte JB, et al. Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: clinical and pharmacoeconomic study in 50 children. *Liver Transpl*. 2008;14(4):469-77.
14. Wood P, Huang YS, Sanchez L, Kitt E, Abt PL, Bittermann T. The effectiveness and safety of antibody induction immunosuppression in a large cohort of United States pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2023;23(6):794-804.

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะคงสภาพ (Maintenance Immunosuppression)

1. ควรให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน CNI เป็นหลัก โดยใช้ tacrolimus เป็นการรักษาระดับแรก และพิจารณาให้ยา cyclosporine หากมีข้อห้ามหรือมีภาวะแทรกซ้อนจากยา tacrolimus [++, I, B]
2. หากผู้ป่วยมีค่าการทำงานของตับปกติและไม่มีภาวะ rejection ควรลดขนาด corticosteroids อย่างช้า ๆ และหยุดยาที่ระยะเวลาประมาณ 3-6 เดือน หลังปลูกถ่ายตับ [++, IIa, C]
3. อาจพิจารณาให้ยา MPA ร่วมด้วย เพื่อลดระดับยา CNI [+/-, IIb, C]
4. หากผู้ป่วยสามารถกลืนยาได้ทั้งหมด ในระยะยาว อาจพิจารณาให้ prolonged-release tacrolimus ได้ เพื่อช่วยเพิ่ม adherence [+/-, IIb, C]

### คำอธิบาย

ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในผู้ป่วยเด็ก ขนาดยาและระดับยาแนะนำ สรุปไว้ดัง ตารางที่ 14

การศึกษารูปแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจำนวน 84 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ยา tacrolimus มีอุบัติการณ์สะสมของ acute rejection ซึ่งวินิจฉัยจากการตรวจชิ้นเนื้อตับ ที่หลังปลูกถ่ายตับนาน 12 เดือน ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine อย่างมีนัยสำคัญ และมีอัตราการตายสะสมและอัตราสูญเสียตับที่ต่ำกว่า แต่มีอุบัติการณ์ของโรคท้องร่วงมากกว่า<sup>[1]</sup> นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาย้อนหลังที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ยา tacrolimus มีอุบัติการณ์ของ acute rejection โดยรวม และ acute rejection ที่ไม่ตอบสนองต่อ corticosteroids ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine อย่างมีนัยสำคัญ<sup>[2]</sup>

การรักษาด้วย corticosteroids ในระยะยาวมีผลข้างเคียงได้หลายประการ แม้จะให้ยาขนาดที่ต่ำ การศึกษาย้อนหลังพบว่า การให้ corticosteroids ในระยะยาวมีความสัมพันธ์กับการเติบโตล่าช้า<sup>[3]</sup> ในแต่ละสถาบันมีการให้ corticosteroids ในระยะ maintenance ที่แตกต่างกัน โดยทั่วไปแนะนำให้ลดขนาด corticosteroids ลงช้า ๆ และหยุดยาภายในระยะ 3-6 เดือน หลังปลูกถ่ายตับ จากการศึกษาโดย Society of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT)<sup>[4]</sup> พบว่า สถาบันส่วนใหญ่มักพิจารณาหยุด corticosteroids หลังการปลูกถ่ายตับ 6 เดือน (ร้อยละ 36) หรือ 3 เดือน (ร้อยละ 32) หรือ 12 เดือน (ร้อยละ 14) ทั้งนี้ การหยุด corticosteroids ควรทำอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคได้สูง เช่น autoimmune hepatitis<sup>[5]</sup> หรือได้รับการปลูกถ่ายตับข้ามหมู่เลือด ABO (ABO incompatibility) หรือเคยได้รับการวินิจฉัย ABMR

MMF มีข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับ โดยสามารถให้ร่วมกับ CNI ขนาดต่ำ เพื่อลดผลข้างเคียงทางไตในระยะยาว<sup>[6]</sup> โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะไตทำงานบกพร่อง จากการศึกษาแบบ matched

cohort ในเด็กปลูกถ่ายตับจำนวน 57 ราย โดยพบว่าเด็กที่ได้รับการรักษาด้วย tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันเพียงตัวเดียว มีอุบัติการณ์ของภาวะ rejection และค่าการทำงานของไตที่ไม่แตกต่างจากการรักษาด้วย tacrolimus ขนาดต่ำร่วมกับ MMF แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF มีอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อมากกว่า<sup>[7]</sup> การศึกษาย้อนหลังในเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจำนวน 25 ราย ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>[8]</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ corticosteroids และ CNI ร่วมกับ antimetabolites ได้แก่ azathioprine หรือ MMF มีอุบัติการณ์ของ rejection ภายในระยะ 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายตับ (ร้อยละ 27) ต่ำกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ corticosteroids ร่วมกับ CNI (ร้อยละ 57) แต่ยังไม่มียาสำคัญทางสถิติ โดยพบผลข้างเคียงของ CNI ที่ไม่แตกต่างกัน

ในปัจจุบันแต่ละสถาบันมีแนวทางการใช้ MPA หลังการปลูกถ่ายตับเด็กที่แตกต่างกัน บางสถาบันไม่ได้ให้ MPA ในผู้ป่วยทุกราย จากการศึกษาโดย SPLIT<sup>[4]</sup> พบว่า สถาบันส่วนใหญ่มักให้ยากดภูมิคุ้มกันเพียงตัวเดียวโดยใช้ tacrolimus (ร้อยละ 61) บางสถาบันให้การรักษาโดยใช้ tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate (ร้อยละ 32) จากการศึกษาโดยสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยใน พ.ศ. 2566<sup>[9]</sup> พบว่า ผู้ป่วยเด็กในระยะ maintenance ได้รับ tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันเพียงตัวเดียว (ร้อยละ 28.5) tacrolimus ร่วมกับ MPA และ prednisolone (ร้อยละ 25.5) และ tacrolimus ร่วมกับ MPA (ร้อยละ 23.9)

Prolonged-release tacrolimus สามารถบริหารยาโดยให้กินวันละ 1 ครั้ง จากการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยเด็ก 179 ราย<sup>[10]</sup> พบว่า ผู้ป่วยมี adherence ที่ดีขึ้นหลังเปลี่ยนจาก immediate-release tacrolimus เป็น prolonged-release tacrolimus นอกจากนี้ ทำการศึกษารูปแบบสังเกตในผู้ป่วยเด็กจำนวน 55 ราย และพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง (eGFR 60-80 มล./นาที/ตร.ม.) จำนวน 15 ราย มีระดับ eGFR ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังเปลี่ยนเป็น prolonged-release tacrolimus ที่ระยะเวลา 1 และ 3 ปี หลังเปลี่ยนยา<sup>[11]</sup> ทั้งนี้ หากจะพิจารณาเปลี่ยน immediate-release tacrolimus เป็น prolonged-release tacrolimus ผู้ป่วยควรมีอาการคงที่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังเปลี่ยนยา (ร้อยละ 84.9) แต่มักตรวจพบระดับยาลดลงกว่าเดิมเล็กน้อย จึงควรปรับเพิ่มขนาดของ tacrolimus โดยมีสัดส่วนการเปลี่ยนขนาดยาที่แตกต่างจากผู้ใหญ่เล็กน้อย (สัดส่วนการเปลี่ยน prolonged-release ต่อ immediate-release tacrolimus conversion ratio เท่ากับ 0.75 หรือเพิ่มขนาดของ prolonged-release tacrolimus ให้มีขนาดประมาณ 1.3 เท่าของขนาดของยาเดิม)<sup>[12]</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Ruijter BN, Inderson A, van den Berg AP, Metselaar HJ, Dubbeld J, Tushuizen ME, et al. Randomized trial of ciclosporin with 2-h monitoring vs. tacrolimus with trough monitoring in liver transplantation: DELTA study. *J Clin Transl Hepatol.* 2023;11:839-49.
2. Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Green M, Gronsky C, Starzl TE, et al. Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation. *Transplantation.* 2000;70:617-25.
3. Leiskau C, Samuel S, Pfister E-D, Junge N, Beneke J, Stupak J, et al. Low-dose steroids do make a difference: Independent risk factors for impaired linear growth after pediatric liver transplantation. *Pedi-*

- atr Transplant. 2021;25:e13989.
4. Slowik V, Lerret SM, Lobritto SJ, Voulgarelis S, Vitola BE. Variation in immunosuppression practices among pediatric liver transplant centers—Society of Pediatric Liver Transplantation survey results. *Pediatr Transplant*. 2021;25:e13873.
  5. Samuel D, De Martin E, Berg T, Berenguer M, Burra P, Fondevila C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol*. 2024;81:1040-86.
  6. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, Lemaitre F, et al. Personalized therapy for mycophenolate: Consensus report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit*. 2021;43.
  7. Leiskau C, Rajanayagam J, Pfister E-D, Goldschmidt I, Junge N, Karch A, et al. Side effects and efficacy of renal sparing immunosuppression in pediatric liver transplantation—A single center matched cohort study. *Pediatr Transplant*. 2018;22:e13207.
  8. Vorasittha A, Sutherasan M, Taesombat W, Sirichindakul P, Nivatvong S, Nonthasoot B. A comparison of efficiency and safety between dual and triple immunosuppressive regimens in pediatric living donor liver transplantation at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Transplant Rep*. 2021;6:100088.
  9. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. แนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ พ.ศ. 2565. กรุงเทพฯ: สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย; 2565.
  10. An S, Lee S, Rhu J, Kim JM, Choi G-S, Joh J-W. Safety and efficacy of conversion to once-daily tacrolimus from twice-daily tacrolimus in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Surg*. 2023;58:2054-8.
  11. Quintero J, Juampérez J, Ortega J, Molino JA, Castells L, Bilbao I, et al. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulation in pediatric liver transplant recipients – a long-term prospective study. *Transplant International*. 2018;31:38-44.
  12. Huang X, Hapgood K, Allan K, Pruette C, Goswami E. Extended-release tacrolimus dosing and outcomes in pediatric and young adult transplant recipients – A single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2024;28:e14611.

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคไตเรื้อรัง

### 1. พิจารณาให้ยา mycophenolate mofetil ร่วมกับลดขนาดยา CNI ลง [++, IIa, B]

#### คำอธิบาย

โรคไตเรื้อรังเป็นภาวะแทรกซ้อนหลังปลูกถ่ายตับในเด็กเช่นเดียวกับผู้ใหญ่ โดยพบได้ถึงร้อยละ 25-40 ของผู้ป่วยเด็กหลังได้รับการปลูกถ่ายตับ 5 ถึง 15 ปี และร้อยละ 5 มีการดำเนินโรคจนเป็นโรคไตระยะสุดท้ายที่ 20 ปีหลังปลูกถ่ายตับ นอกจากนี้ร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยเริ่มมีความดันโลหิตสูงตั้งแต่ 3-5 ปีหลังปลูกถ่ายตับ นอกเหนือจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม CNI ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดการการทำงานของไตลดลงและโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ โรคประจำตัวก่อนปลูกถ่ายตับ เช่น Alagille syndrome, congenital hepatic fibrosis, tyrosinemia และ Wilson disease นอกจากนี้ ยังมีปัจจัยอื่น ๆ เช่น hepatorenal syndrome การได้รับยาที่เป็นพิษต่อไต (nephrotoxic drugs) ความดันโลหิตสูงหลังปลูกถ่ายตับ เป็นต้น<sup>[1]</sup>

การศึกษาแบบไปข้างหน้าขนาดเล็กในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมานานเกิน 5 ปีและมีค่าการทำงานของไตบกพร่องจากสาเหตุ cyclosporine nephrotoxicity 11 ราย พบว่าการเปลี่ยนมาใช้ยา MMF ร่วมกับลดขนาดยา cyclosporine ทำให้ค่า creatinine และค่าการทำงานของไตดีขึ้นที่ 1 ปีหลังเปลี่ยนยา โดยไม่มีภาวะ rejection เลยเมื่อติดตามไป 2 ปี<sup>[2]</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่องหลังปลูกถ่ายตับและมีการเปลี่ยนมาใช้ยา MMF ร่วมกับลดขนาดยา CNI เป็น maintenance พบว่าช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้น โดยไม่ทำให้เกิด acute rejection เพิ่มขึ้น<sup>[3,4]</sup> แต่ยังมีข้อพึงระวังเกี่ยวกับผลข้างเคียงที่อาจพบ ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรียและไวรัสที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ MMF ร่วมกับ CNI<sup>[5]</sup>

#### เอกสารอ้างอิง

1. Debray D. Immunological and Other Late Complications. In: Nedim Hadzic UB, Valerie McLin, editor. Pediatric Liver Transplantation a Clinical Guide. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 255-64.
2. Ferraris JR, Duca P, Prigoshin N, Tambutti ML, Boldrini G, Cardoni RL, et al. Mycophenolate mofetil and reduced doses of cyclosporine in pediatric liver transplantation with chronic renal dysfunction: changes in the immune responses. *Pediatr Transplant*. 2004;8(5):454-9.
3. Evans HM, McKiernan PJ, Kelly DA. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2005;79(11):1575-80.
4. Tannuri U, Gibelli NE, Maksoud-Filho JG, Santos MM, Pinho-Apezato ML, Velhote MC, et al. Mycophenolate mofetil promotes prolonged improvement of renal dysfunction after pediatric liver transplantation: experience of a single center. *Pediatr Transplant*. 2007;11(1):82-6.
5. Leiskau C, Rajanayagam J, Pfister ED, Goldschmidt I, Junge N, Karch A, et al. Side effects and efficacy of renal sparing immunosuppression in pediatric liver transplantation-A single center matched cohort study. *Pediatr Transplant*. 2018;22(5):e13207.

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเด็กที่เกิดมะเร็ง ภายหลังการปลูกถ่ายตับ

1. พิจารณาหยุดหรือลดขนาดของยากดภูมิคุ้มกันหากมีภาวะ PTLD และควรเฝ้าติดตามภาวะ rejection [+ , IIa, B]
2. อาจพิจารณาให้ยากลุ่ม mTOR inhibitors เป็นการรักษาทดแทนหรือการรักษาเสริมยากลุ่ม CNI ขนาดต่ำในระยะ maintenance หากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายตับเนื่องจากมะเร็ง hepatoblastoma มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) หรือเป็นมะเร็งหลังการปลูกถ่ายตับ [+/- , IIb, C]

### คำอธิบาย

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ<sup>[1]</sup> ซึ่งรวบรวมจากการศึกษาย้อนหลัง พบว่าการหยุดหรือลดขนาดยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะ CNI เป็นการรักษาสำคัญของ PTLD แต่มักพบอุบัติการณ์ของ rejection สูงได้ถึงร้อยละ 31.3 ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาย้อนหลังที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี (ร้อยละ 33.3)<sup>[2]</sup> จากการสำรวจโดย Healthcare Working Group of the European Reference Network on Pediatric Transplantation (ERN TransplantChild)<sup>[3]</sup> พบว่าสถาบันส่วนใหญ่มักพิจารณาลดขนาดหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกัน (ร้อยละ 90)

การศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ<sup>[4]</sup> แนะนำว่าอาจพิจารณาให้ยากลุ่ม mTOR inhibitors เป็นการรักษาทดแทนหรือการรักษาเสริมยากลุ่ม CNI ในระยะ maintenance หากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายตับเนื่องจากมะเร็ง hepatoblastoma มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) หรือเป็นมะเร็งหลังการปลูกถ่ายตับ แต่ข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่ยังมีจำนวนน้อยและเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังหรือเป็นกรณีศึกษา การศึกษาย้อนหลังในเด็กจำนวน 39 ราย ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับเนื่องจากมะเร็ง โดยมีผู้ป่วยเป็นมะเร็ง hepatoblastoma จำนวน 31 ราย และพบว่า ยา sirolimus อาจมีแนวโน้มลดอุบัติการณ์เกิดมะเร็งเป็นซ้ำ แต่ยังไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>[5]</sup> นอกจากนี้ การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 10 ราย ที่ได้รับยา everolimus ร่วมกับการรักษาด้วย CNI ขนาดต่ำ ไม่มีมะเร็งเป็นซ้ำหลังติดตามนาน 12-36 เดือน อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบไปข้างหน้าจากหลากหลายสถาบันพบว่า การรักษาด้วย CNI ขนาดต่ำ ร่วมกับ everolimus มีอุบัติการณ์ของ PTLD สูงขึ้นกว่าการรักษามาตรฐานด้วย CNI เป็นยากดภูมิคุ้มกันเพียงตัวเดียว หรือให้ร่วมกับ MPA<sup>[7]</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Haider MZ, Zamani Z, Taqi M, Mirza HM, Khalid Y, Shahid H, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after liver transplant in the pediatric population: A systematic review. *Blood*. 2020;136:38-9.
2. Phengsalae K, Getsuwan S, Boonsakan P, Pongphitcha P, Lertudomphonwanit C, Khiankaew B, et al. Clinical manifestations and outcomes of posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplantation recipients. In: *The Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*, editor. APPSPGHAN 2023 Abstract Book Seoul: The Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 2023. p. S349.
3. Baker A, Frauca Remacha E, Torres Canizales J, Bravo-Gallego LY, Fitzpatrick E, Alonso Melgar A, et al. Current practices on diagnosis, prevention and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients after solid organ transplantation: Results of ERN TransplantChild Healthcare Working Group Survey. *Children*. 2021;8(8):661.
4. Moghadamnia M, Dashti-Khavidaki S, Alimadadi H. Role of mTOR inhibitors in pediatric liver transplant recipients: A systematic review. *Pediatr Drugs*. 2024;9:1-21.
5. Leiskau C, Junge N, Mutschler FE, Laue T, Ohlendorf J, Richter N, et al. Long-term outcome following liver transplantation for primary hepatic tumors—A single centre observational study over 40 years. *Children*. 2023;10(2):202.
6. Wehming M, Krebs-Schmitt D, Briem-Richter A, Hegen B, Brinkert F, Fischer L, et al. Experience with the mTOR inhibitor everolimus in pediatric liver graft recipients. *Children*. 2023;10(2):367.
7. Ganschow R, Ericzon B-G, Dhawan A, Sharif K, Martzloff E-D, Rauer B, et al. Everolimus and reduced calcineurin inhibitor therapy in pediatric liver transplant recipients: Results from a multicenter, prospective study. *Pediatr Transplant*. 2017;21(7):e13024.

## การรักษาภาวะ rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเด็กและผู้ใหญ่

1. การรักษา early และ late TCMR ควรพิจารณาตามระดับความรุนแรง Rejection Activity Index (RAI) ดังนี้
  - 1.1 Mild TCMR ควรเพิ่มขนาดยา CNI ให้ได้ระดับยาในเกณฑ์ที่เหมาะสม เปลี่ยน cyclosporine เป็น tacrolimus และเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น antimetabolites หรือ mTOR inhibitors [++, IIa, B]
  - 1.2 Moderate to severe TCMR ควรเพิ่มขนาดยา CNI ร่วมกับการให้ corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ [++, IIa, B]
  - 1.3 Severe TCMR ที่มีการทำงานของตับผิดปกติอย่างมากและมีภาวะคั่งน้ำดีร่วมด้วย อาจพิจารณาให้ lymphocyte-depleting agent เช่น ATG เป็นการรักษาลำดับแรก [ +/-, IIb, C]
  - 1.4 Steroid-resistant TCMR ควรให้การรักษาด้วย lymphocyte-depleting agent เช่น ATG [++, IIb, C]
2. การรักษา chronic TCMR พิจารณาใช้ tacrolimus ขนาดสูง และ/หรือ เพิ่มชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน เช่น mTOR inhibitors [+ , IIb, C]
3. การรักษา plasma cell-rich rejection พิจารณาใช้ corticosteroids ร่วมกับ CNI และ/หรือ antimetabolites โดยลด corticosteroids แบบค่อยเป็นค่อยไป หรือพิจารณาใช้ corticosteroids ขนาดต่ำอย่างต่อเนื่อง [+ , IIa, C]
4. การรักษา acute ABMR เบื้องต้นพิจารณาใช้ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroids หากไม่ตอบสนองต่อการรักษา พิจารณา plasma exchange และ/หรือ IVIG และ/หรือ anti-CD20 antibody และ/หรือ proteasome inhibitors [+ , IIb, C]
5. การรักษา chronic ABMR พิจารณาปรับยา tacrolimus ให้มีระดับสูงและพิจารณาใช้ยา mTOR inhibitors เพิ่มเติม หากรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว พิจารณาให้ corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ IVIG และ/หรือ plasmapheresis และ/หรือ anti-CD20 antibody [+ , IIb, C]

## คำอธิบาย

Allograft rejection เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด graft loss ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ การวินิจฉัยภาวะ allograft rejection ทำได้โดยการตรวจชิ้นเนื้อตับเพื่อประเมินลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา แบ่งเป็น 2 ประเภทหลัก คือ T cell-mediated rejection (TCMR) และ antibody-mediated rejection (ABMR)<sup>(1,2)</sup>

### T cell-mediated rejection (TCMR)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มี TCMR มักไม่มีอาการ และตรวจพบค่าการทำงานของตับผิดปกติจากการนัดติดตามทั่วไป อย่างไรก็ตาม ควรวินิจฉัยแยกโรคจากสาเหตุอื่น ๆ<sup>(3)</sup> การวินิจฉัย TCMR ทำได้โดยการตรวจชิ้นเนื้อตับทางจุลพยาธิวิทยา แบ่งเป็น early และ late TCMR โดยมีพยาธิกรรมโรคที่แตกต่างกัน คือ late TCMR สัมพันธ์กับการเกิด chronic rejection และลดอัตราการรอดของตับและของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(4)</sup> ในขณะที่ early TCMR ผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าภาวะนี้ไม่มีผลต่ออัตราการรอดของตับและของผู้ป่วย แต่ในบางการศึกษาพบผลตรงข้าม ทั้งนี้ขึ้นกับกลุ่มอายุผู้ป่วย ยากตมภูมิคุ้มกันหลัก ช่วงเวลาที่ทำการศึกษา และความรุนแรงของ TCMR<sup>(2,5-9)</sup>

- Early TCMR พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 10-30 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาสำคัญในภาวะนี้ได้แก่ 1) portal inflammation 2) bile duct inflammation/damage และ 3) venous endothelial inflammation คะแนนแต่ละส่วนจะถูกนำมารวมกันเพื่อสร้างดัชนีระดับความรุนแรงของการปฏิเสธอวัยวะ (Rejection Activity Index; RAI) ได้แก่ ระดับน้อย (mild, RAI < 4), ระดับปานกลาง (moderate, RAI 4-6), และระดับรุนแรง (severe, RAI > 6-9) (ตารางที่ 16)

### ตารางที่ 16 Rejection Activity Index (RAI)<sup>[1]</sup>

การจำแนกความผิดปกติ	ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา	คะแนน
Portal inflammation	พบการอักเสบที่มีเซลล์ lymphocyte เด่น ในบาง portal tract	1
	พบเซลล์อักเสบหลายชนิด เช่น lymphocyte, neutrophil, eosinophil หรือ blast กระจายทั่ว portal tract ส่วนใหญ่ หรือทั้งหมด (หากพบ eosinophil เด่น ร่วมกับ microvascular endothelial hypertrophy ควรพิจารณาวินิจฉัยแยกโรค acute ABMR)	2
	เหมือนเกณฑ์ 2 คะแนน ร่วมกับพบ interface hepatitis	3
Bile duct inflammation/damage	พบเซลล์อักเสบแทรกใน bile duct บางส่วนและเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงของ bile duct epithelium	1
	พบเซลล์อักเสบแทรกใน bile duct ส่วนใหญ่หรือทั้งหมด และเริ่มพบความเสียหายของ bile duct epithelium บางส่วน (เช่น nuclear pleomorphism, disordered polarity, cytoplasmic vacuolization)	2
	เหมือนเกณฑ์ 2 คะแนน และพบความเสียหายของ bile duct epithelium หรือ focal luminal disruption ใน bile duct ส่วนใหญ่หรือทั้งหมด	3
Venous endothelial inflammation	พบ lymphocyte แทรกในชั้น subendothelial ในบาง portal และ/หรือ hepatic venule	1
	พบ lymphocyte แทรกในชั้น subendothelial ใน portal และ/หรือ hepatic venule ส่วนใหญ่หรือทั้งหมด อาจพบ confluent hepatocyte necrosis/dropout ในบาง perivenular region	2
	เหมือนเกณฑ์ 2 คะแนน และพบ confluent hepatocyte necrosis/dropout ใน perivenular region ส่วนใหญ่	3

การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยผู้ใหญ่หลังการปลูกถ่ายตับจำนวน 495 ราย ซึ่งได้รับยา tacrolimus มีผู้ป่วย 231 รายที่มีจุลพยาธิวิทยาของตับเข้าได้กับ rejection พบว่า RAI ไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิก ได้แก่ ค่าการทำงานของตับ การเกิด steroid-resistant rejection หรือ graft loss<sup>[10]</sup> การศึกษาจุลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ 70 ตัวอย่าง แบ่งเป็นกลุ่มไม่มี rejection 35 ตัวอย่างและกลุ่มที่มี moderate to severe rejection 35 ตัวอย่าง ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าการทำงานของตับและ RAI เช่นกัน<sup>[11]</sup> นอกจากนี้ รายงานการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าการทำงานของ

ดับกับการเกิด rejection ซึ่งวินิจฉัยจากการ protocol liver biopsy ในผู้ป่วยจำนวน 1500 ราย พบ 1048 ราย ที่มี rejection และในจำนวนนี้ร้อยละ 32 มีค่าการทำงานของตับปกติ<sup>[9]</sup>

- Late TCMR เกิดขึ้นภายหลังปลูกถ่ายตับมากกว่า 90 วัน พบร้อยละ 7.5-23 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ หลายการศึกษาพบว่าภาวะนี้ส่งผลต่ออัตราการรอดของตับ<sup>[4-6,12]</sup> โดยมีปัจจัยเสี่ยง คือ อายุน้อย เพศหญิง โรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตัวเอง การเกิด early TCMR มาก่อน และ noncompliance ความแตกต่างที่สำคัญระหว่าง early TCMR และ late TCMR คือ ใน early TCMR อาจมีลักษณะของน้ำดีคั่ง (cholestasis) มากกว่า ส่วน late TCMR มักมีลักษณะของการทำลายเซลล์ตับ (hepatocellular pattern) นอกจากนี้ผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาอาจพบ interface hepatitis, plasma cell infiltration และ perivenulitis ร่วมด้วย การรักษา late TCMR ใช้วิธีเดียวกับ early TCMR พบผู้ป่วยร้อยละ 28 ที่มี late TCMR มีการดำเนินโรคไปสู่ chronic TCMR โดยเฉพาะในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา<sup>[12]</sup>

การรักษา early TCMR<sup>[2,3,13]</sup>

- Mild TCMR รักษาโดยเพิ่มขนาดยา tacrolimus หรือเปลี่ยน cyclosporine เป็น tacrolimus การศึกษาแบบย้อนหลังที่ศึกษาการใช้ tacrolimus รักษาผู้ป่วย steroid-resistant TCMR โดยเปลี่ยนยา maintenance จาก cyclosporine เป็น tacrolimus พบการหายเป็นปกติของ TCMR สูงถึงร้อยละ 77.8-88.9<sup>[14,15]</sup> และอาจเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นร่วมด้วย เช่น antimetabolites (MMF อัตราการตอบสนองร้อยละ 80.8-100<sup>[16,17]</sup> และ mTOR inhibitors อัตราการตอบสนองร้อยละ 50-100<sup>[18-20]</sup>) โดยระดับยา tacrolimus ที่ใช้รักษาช่วงระยะ acute TCMR ควรอยู่ที่ 8-12 นก./มล. การศึกษาแบบย้อนหลังขนาดใหญ่ในผู้ป่วย mild TCMR ที่ได้รับการรักษาโดยปรับระดับยากดภูมิคุ้มกันให้เหมาะสม โดยไม่ได้ให้ corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ พบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการทำงานของตับล้มเหลว<sup>[21,22]</sup> นอกจากนี้ ยังมีกรณีศึกษาขนาดเล็กพบว่า กลุ่มที่เป็น mild to moderate TCMR บางราย สามารถหายเองได้แม้ไม่ได้รับการรักษาด้วย corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ จึงควรปรับขนาดหรือชนิดของยากดภูมิคุ้มกันให้เหมาะสมก่อน และหากไม่ดีขึ้นจึงให้การรักษาด้วย corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ

- Moderate to severe TCMR ควรให้ corticosteroids ทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย นอกเหนือจากเพิ่มขนาด CNI โดยในเด็ก ให้ methylprednisolone ขนาด 5-10 มก./กก./วัน ขนาดยาสูงสุด 1,000 มก./วัน<sup>[13]</sup> นาน 3 วัน ส่วนในผู้ใหญ่ให้ methylprednisolone 500-1,000 มก./วัน หรือ 1,000 มก. ทางหลอดเลือดดำในวันแรก 200 มก. ในวันที่ 2 และปรับลดลงวันละ 40 มก. จนกระทั่งได้ขนาดยาเทียบเท่า prednisolone 20 มก. ในวันที่ 7 และค่อยปรับลดยาเป็น corticosteroids ชนิดกิน โดยทั่วไปค่าการทำงานของตับมักดีขึ้นภายใน 3-5 วัน<sup>[23]</sup> แต่หากไม่ตอบสนองอาจพิจารณาให้ methylprednisolone อีกเป็นระยะเวลา 3-7 วัน หากยังไม่ดีขึ้นควรทบทวนการวินิจฉัยและทำการตรวจชิ้นเนื้อตับซ้ำ หากเข้าได้กับ steroid-resistant TCMR พิจารณาให้ยา ATG 1.5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำนาน 4-7 วัน<sup>[13]</sup> การศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า ATG มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 90 ในการรักษา steroid-resistant TCMR<sup>[24,25]</sup> แต่ก็พบผู้ป่วยหลาย

รายมีภาวะแทรกซ้อนติดเชื้อฉวยโอกาสระหว่างการรักษา จึงควรพิจารณาให้ยาป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jiroveci* และ CMV นอกจากนี้ยังพบว่า ATG เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด PTLD<sup>[26]</sup>

มีรายงานการใช้ basiliximab ในผู้ป่วย steroid resistant TCMR ในผู้ใหญ่เป็น case report โดยมีการตอบสนองร้อยละ 50-100<sup>[18,27,28]</sup> ส่วนในเด็ก มีการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในผู้ป่วยเด็ก 7 ราย ที่ได้รับการยืนยันภาวะ steroid-resistant TCMR จากการตรวจชิ้นเนื้อตับ ผู้ป่วย 5 รายได้รับ basiliximab ขนาด 10 มก. 2 ครั้ง ระยะเวลาห่างกัน 3-7 วัน และอีก 2 รายได้ครั้งเดียว พบว่า 3 รายมีระดับ AST กลับสู่ปกติภายในเวลา 12, 21 และ 30 วัน หลังได้ basiliximab อีก 2 ราย AST ไม่กลับสู่ค่าปกติ แต่ก็ไม่มีพบหลักฐานของ rejection จากการตรวจชิ้นเนื้อซ้ำ และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยา<sup>[29]</sup>

ในผู้ป่วยที่มีค่า alanine aminotransferase สูง และ bilirubin สูง หรือมี cholestasis และมีผลทางจุลพยาธิวิทยาเป็น severe TCMR มีโอกาสที่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids<sup>[20,30]</sup> จากคำแนะนำของ International Liver Transplant Society ในปี พ.ศ. 2561 แนะนำว่าอาจพิจารณาให้การรักษาด้วย ATG เป็นลำดับแรก<sup>[2]</sup>

Chronic TCMR เกิดจาก acute rejection ที่รุนแรงหรือเป็นระยะเวลานาน ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของท่อน้ำดีและหลอดเลือดแบบถาวร และเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยต้องปลูกถ่ายอวัยวะใหม่หรือเสียชีวิต พบอุบัติการณ์ในเด็กสูงกว่าในผู้ใหญ่ โดยพบได้ร้อยละ 5-12 ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ<sup>[31,32]</sup> ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ โรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตับตนเอง การได้ยา cyclosporine การกินยาไม่สม่ำเสมอ จำนวนครั้งและความรุนแรงของ TCMR<sup>[2]</sup> การศึกษาย้อนหลัง ในผู้ป่วยเด็ก 537 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายตับพบ chronic TCMR ร้อยละ 5.4 ในกลุ่มนี้ ร้อยละ 34.5 สามารถรักษาได้ผลดีด้วยการปรับยาภูมิคุ้มกัน และร้อยละ 65.5 ของกลุ่มที่มี chronic TCMR ต้องได้รับการปลูกถ่ายตับใหม่หรือเสียชีวิต โดยพบว่าลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่มี ductopenia สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกที่ไม่ดี<sup>[32]</sup>

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ chronic TCMR ดังแสดงในตารางที่ 17 โดยจะวินิจฉัยเมื่อพบลักษณะอย่างน้อย 2 ข้อขึ้นไป

ตารางที่ 17 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ chronic TCMR<sup>[1]</sup>

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา	Chronic TCMR ระยะแรก	Chronic TCMR ระยะท้าย
Bile duct ขนาดเล็ก (<60 ไมครอน)	พบ senescence-related change ใน bile duct ส่วนใหญ่ หรือพบ bile duct loss	Bile duct loss มากกว่าร้อยละ 50 และมี degenerative change ของ bile duct ที่เหลือ
Hepatic arteriole ใน portal tract	สูญหายไปน้อยกว่าร้อยละ 25	สูญหายไปมากกว่าร้อยละ 25
Terminal hepatic venules และ zone 3 hepatocyte	Perivenular mononuclear inflammation และ necrosis ร่วมกับ พังผืดเล็กน้อยบริเวณ perivenule	Variable inflammation ร่วมกับ พังผืดระดับปานกลางถึงรุนแรง
Large perihilar hepatic artery branch	มี intimal inflammation ร่วมกับ focal foam cell deposition แต่ไม่มีการตีบแคบของ lumen	Intimal foam cell deposition มีการตีบแคบของ lumen และ fibrointimal hyperplasia
Perihilar bile duct ขนาดใหญ่	มีการอักเสบและโดนทำลาย และพบ focal foam cell deposition	Mural fibrosis
อื่น ๆ	Transition hepatitis ร่วมกับ spotty necrosis	มีการสะสมของ foam cell ใน sinusoid และมีภาวะน้ำดีคั่ง

การรักษา chronic TCMR ในผู้ป่วยที่ใช้ยา cyclosporine ควรเปลี่ยนเป็นยา tacrolimus ข้อมูลการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่ใช้ tacrolimus ในการรักษา chronic rejection แทน cyclosporine มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 40.7-72.7<sup>[15, 33]</sup> อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา tacrolimus ก็สามารถเกิด chronic TCMR ได้<sup>[32]</sup> และมีการศึกษาพบประโยชน์ของการเพิ่มยา MMF และ sirolimus<sup>[3]</sup> โดยมีรายงานการตอบสนองต่อการเพิ่ม mTOR inhibitors ในผู้ใหญ่ร้อยละ 50-61.9<sup>[34-37]</sup> ไม่มีข้อมูลหรือการศึกษาถึงประโยชน์ของการใช้ corticosteroids ในผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic rejection หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีการทำงานของตับล้มเหลวอาจต้องพิจารณาปลูกถ่ายตับใหม่

#### Plasma cell-rich rejection

Banff Working Group ได้กำหนดให้ใช้คำว่า plasma cell-rich rejection แทนคำว่า de novo autoimmune hepatitis ในปี พ.ศ. 2559<sup>[1]</sup> สาเหตุยังไม่แน่ชัดและพบไม่บ่อย มีอุบัติการณ์ร้อยละ 3-5 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ และมักเกิดในระยะหลังมากกว่า 6 เดือนหลังการปลูกถ่าย โดยปัจจัยเสี่ยงได้แก่

การใช้ยา cyclosporine การติดเชื้อไวรัส (CMV, EBV, parvovirus, HCV) และเคยมีประวัติ rejection การศึกษาในผู้ใหญ่ 35 ราย ซึ่งร้อยละ 60 มีโรคไวรัสตับอักเสบซีเป็นสาเหตุของการปลูกถ่ายตับ พบ plasma cell-rich rejection หลังการปลูกถ่ายตับภายใน 2 ปี ร้อยละ 40 และในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผลการรักษาไม่ดีขึ้น ร้อยละ 68 เกิดภาวะตับแข็งและพบลักษณะจุลพยาธิวิทยาแบบ ductopenia<sup>[38]</sup> การศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ 633 ราย พบภาวะ interface hepatitis ร้อยละ 2 ซึ่งเกิดภายหลังการปลูกถ่ายตับ 3 ปี (ระหว่าง 0.7-9.5 ปี) พบว่าร้อยละ 23 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับการปลูกถ่ายตับใหม่ และร้อยละ 62 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดพังผืดที่ตับแม้ว่าจะได้รับการรักษาแล้วก็ตาม<sup>[39]</sup> การวินิจฉัยอาศัยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา<sup>[1]</sup> อย่างน้อยต้องประกอบไปด้วยเกณฑ์ข้อที่ 1 และ 2 คือ

- 1) Portal และ/หรือ perivenular plasma cell มากกว่าร้อยละ 30 ร่วมกับ periportal หรือ interface hepatitis และ/หรือ perivenular necro-inflammatory activity
- 2) โรคตับเดิมก่อนปลูกถ่ายไม่ใช่ autoimmune hepatitis
- 3) อาจพบ lymphocyte cholangitis

การรักษาประกอบด้วยการใช้ corticosteroids การปรับยากดภูมิคุ้มกัน และพิจารณาให้ azathioprine หรือ MMF โดยควรลดปริมาณ corticosteroids แบบค่อยเป็นค่อยไป นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางรายอาจต้องใช้ corticosteroids ในปริมาณต่ำอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากอุบัติการณ์ของ plasma cell-rich rejection ต่ำ จึงมีเพียงการศึกษาขนาดเล็กและไม่มีการเปรียบเทียบชนิดและขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาอย่างชัดเจน ส่วนใหญ่ปรับใช้ตามการรักษา autoimmune hepatitis ซึ่งขึ้นกับแต่ละสถาบัน ข้อมูลในผู้ใหญ่พบการรักษาโดยใช้ corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ 1 กรัม/วัน นาน 5 วัน ตามด้วย prednisolone 60 มก./วัน และค่อย ๆ ปรับลดลง ร่วมกับ tacrolimus, MMF และ everolimus ได้ผลดีในระยะสั้น อย่างไรก็ตามยังต้องมีการติดตามระยะยาวต่อไป<sup>[40]</sup> การศึกษาแบบย้อนหลังขนาดเล็กในเด็กมีรายงานการให้ azathioprine ร่วมกับ prednisolone<sup>[41]</sup> และ mTOR inhibitors<sup>[40,42]</sup>

#### Antibody-mediated rejection (ABMR)

กลไกการเกิด ABMR หลังจากการปลูกถ่ายตับเกิดจาก endothelium ของ allograft หลัง cytokine หลายชนิด กระตุ้น inflammatory cell มารวมตัวกัน ในช่วงที่มีการอักเสบนี้ endothelium ของ graft จะกระตุ้นการแสดงออกของ HLA class II ซึ่งจะถูกจดจำโดย DSA class II และไปกระตุ้น classic complement pathway จึงเกิด membrane attack complex ที่ endothelium ซึ่ง C4d เป็นผลจากการกระตุ้น complement pathway จะไปสะสมที่หลอดเลือดฝอยของ graft ระยะต่อมาเมื่อ endothelium เสียหาย HLA จะหลุดเข้ากระแสเลือด และจับกับ Fc receptor บน NK cell กระตุ้น cytotoxic effect ได้ อีกกลไกของ ABMR ที่ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของ graft คือ การเกิด platelet activation และ aggregation ซึ่งส่งผลร่วมให้เกิด vessel thrombosis และ cell necrosis อันนำไปสู่การทำงานผิดปกติของ graft<sup>[43]</sup>

อุบัติการณ์ของการเกิด ABMR ในการปลูกถ่ายตับประมาณร้อยละ 1 ซึ่งต่ำกว่าการปลูกถ่ายไตและหัวใจ อย่างไรก็ตาม ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่าง DSA กับภาวะ chronic rejection และการเพิ่มขึ้นของพังผืดในตับของผู้ป่วยเด็กที่ปลูกถ่ายตับระยะยาว ซึ่งอาจเกิดจากภาวะ ABMR<sup>[44]</sup>

Acute ABMR เป็นที่รู้จักและพบบ่อยในการปลูกถ่ายตับข้ามหมู่เลือด หรือ ABO-incompatibility อย่างไรก็ตาม เริ่มมีรายงานในผู้ป่วยที่มีหมู่เลือดเข้ากันกับผู้ให้ โดยมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 0.8-3.6<sup>[45]</sup> อาจพบอาการแสดงทางคลินิกหรือตรวจพบค่าการทำงานของตับผิดปกติได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์แรก ไปจนกระทั่ง 1 ปีหลังการปลูกถ่าย ผู้ป่วยส่วนใหญ่แสดงอาการของการทำงานของอวัยวะที่ปลูกถ่ายผิดปกติอย่างต่อเนื่อง แม้จะได้รับการรักษาด้วยยา corticosteroids ขนาดสูง การตรวจ DSA มักพบ HLA class I หรือ II ที่มีค่า mean fluorescence intensity (MFI) มากกว่า 3,000–5,000 MFI<sup>[46]</sup> การยืนยันการวินิจฉัย จะต้องประกอบไปด้วยเกณฑ์ทั้ง 4 ข้อ อ้างอิงจาก Banff Working Group 2016<sup>[1]</sup> ซึ่งประกอบด้วย

- 1) ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่เข้าได้ (ดังแสดงในตารางที่ 18)
- 2) ตรวจพบ DSA
- 3) ในรายที่เนื้อเยื่อเป็น ABO-compatible มีการย้อมติด C4d กระจายทั่วใน microvascular (คะแนนการย้อมติด C4d เท่ากับ 3) และในรายที่เป็น ABO-incompatible มีการย้อมติด C4d บริเวณ portal stroma
- 4) วินิจฉัยแยกโรคอื่นที่อาจเป็นสาเหตุของการทำงานของตับผิดปกติไปแล้ว

## ตารางที่ 18 เกณฑ์การให้คะแนนการวินิจฉัย acute ABMR

การย้อมติด C4d ในชิ้นเนื้อตับ	ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา
<p>0 คะแนน: ไม่พบการย้อมติดของ C4d ใน portal microvascular</p>	
<p>1 คะแนน: พบเล็กน้อย (&lt; ร้อยละ 10 ของ portal tracts) ใน &gt; ร้อยละ 50 ของเส้นรอบวงของผนัง portal microvascular (portal veins และ capillaries)</p>	<p>1 คะแนน: มีการขยายขนาดของเซลล์บุผนังหลอดเลือดฝอยในพอร์ทัล ได้แก่ portal veins, capillaries และ inlet venules ในบริเวณ portal tract ส่วนใหญ่ และพบการอักเสบของหลอดเลือดฝอยเพียงเล็กน้อย โดยพบ monocyte, neutrophil หรือ eosinophil ปริมาณ 3-4 เซลล์ ที่เกาะอยู่บริเวณขอบหรือภายในหลอดเลือดฝอยที่เกี่ยวข้อง</p>
<p>2 คะแนน: พบเป็นหย่อม (ร้อยละ 10-50 ของ portal tracts) ใน &gt; ร้อยละ 50 ของเส้นรอบวงของผนัง portal microvascular ส่วนมากจะมารวมถึง periportal sinusoids</p>	<p>2 คะแนน: มีการอักเสบของหลอดเลือดเซลล์บุผนังหลอดเลือดฝอยในพอร์ทัลซึ่งประกอบด้วยเซลล์อักเสบ monocyte, eosinophil หรือ neutrophil โดยพบเม็ดเลือดขาวอย่างน้อย 5-10 เซลล์ ที่ขอบหลอดเลือดหรือภายในหลอดเลือดฝอย ทำให้มีการขยายขนาดของเซลล์บุผนังหลอดเลือดฝอยพอร์ทัลหรือ sinusoid ร่วมกับการขยายขนาดของหลอดเลือดฝอยพอร์ทัลที่ชัดเจน</p>
<p>3 คะแนน: พบทั่ว ๆ (&gt; ร้อยละ 50 ของ portal tracts) ใน &gt; ร้อยละ 50 ของเส้นรอบวงของผนัง portal microvascular รวมถึง periportal sinusoids หรือ inlet venules</p>	<p>3 คะแนน: เช่นเดียวกับข้างต้น ร่วมกับการขยายตัวของหลอดเลือดฝอยอย่างมาก มีการอักเสบของหลอดเลือดฝอยชัดเจน โดยพบเม็ดเลือดขาวอย่างน้อย 10 เซลล์ ที่ขอบหลอดเลือดหรือภายในหลอดเลือดฝอย พบการทำลายหลอดเลือดขนาดเล็กในบางจุดร่วมกับการสะสมของ fibrin และมีเม็ดเลือดแดงเล็ดลอดเข้าสู่เนื้อเยื่อพอร์ทัลและ/หรือใต้ sinusoid</p>

การรักษา acute ABMR ยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน เนื่องจากไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมมากพอ ดังนั้นการรักษาจึงขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะที่ปลูกถ่าย ระดับ DSA และลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ซึ่งอาจจะแตกต่างกันไปตามประสบการณ์ของแต่ละสถาบัน โดยส่วนหนึ่งนำแนวทางการรักษามาจากการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ในผู้ใหญ่ การรักษา mild acute ABMR อาจพิจารณาให้ corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ เช่นเดียวกับการรักษา TCMR เนื่องจากมักพบร่วมกัน<sup>[47,48]</sup> จึงควรเริ่มให้การรักษาเหมือน TCMR และอาจให้ ATG ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อ corticosteroids<sup>[49-51]</sup> ส่วนการรักษา moderate to severe ABMR ควรให้การรักษาหลายอย่างร่วมกับ methylprednisolone ขนาดสูง<sup>[52]</sup> โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดปริมาณ DSA ในเลือด โดยวิธี plasmapheresis และ/หรือให้ IVIG<sup>[49,52-56]</sup> ร่วมกับการยับยั้งการสร้าง DSA โดยให้ anti-CD 20 antibody ได้แก่ rituximab<sup>[49,56,57]</sup> และ/หรือ proteasome inhibitors ได้แก่ bortezomib<sup>[55,56,58]</sup> และ/หรือการยับยั้งการกระตุ้น complement เช่น eculizumab<sup>[52]</sup>

ในเด็ก ผู้ป่วยที่มี acute ABMR ควรได้รับการรักษาเบื้องต้นเช่นเดียวกับการรักษา TCMR เช่น tacrolimus และ corticosteroids การรักษาในขั้นถัดไปควรพิจารณาการทำ plasmapheresis หรือการให้ IVIG ซึ่งส่วนใหญ่อ้างอิงจากการปลูกถ่ายอวัยวะ ABO-incompatible<sup>[59]</sup> ในกรณีที่ acute ABMR ระดับปานกลางถึงรุนแรง แพทย์สามารถพิจารณาใช้การรักษาขั้นที่สามด้วยยา anti-CD 20 antibody หรือ proteasome inhibitors อย่างไรก็ตามหลักฐานในเด็กยังมีน้อย<sup>[60,61]</sup>

#### Chronic ABMR<sup>[44]</sup>

ความชุกของ chronic ABMR ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่ได้รับการวินิจฉัย โดยอาจพบค่าการทำงานของตับผิดปกติเป็นเวลานานถึงแม้จะมีการบาดเจ็บของตับอย่างเรื้อรังก็ตาม พบผู้ป่วยประมาณร้อยละ 8-15 ที่มี preformed DSA หรือ de novo DSA โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อ HLA class II ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ chronic ABMR จากการส่งตรวจชิ้นเนื้อตับเนื่องจากภาวะต่อไปนี้เป็น การตรวจชิ้นเนื้อตับตาม protocol การลดขนาดยาที่ทำให้เกิดความทนทานต่อภูมิคุ้มกัน (tolerance-inducing weaning protocol) การหยุดยาจากการติดเชื้อไวรัสต่าง ๆ หรือ PTLD เป็นต้น

การวินิจฉัย chronic ABMR อ้างอิงตาม Banff Working group ซึ่งประกอบไปด้วย

- 1) ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเข้าได้กับ chronic ABMR ทั้ง 2 ข้อ คือ
  1. Mild mononuclear portal/perivenular inflammation ร่วมกับ interface และ/หรือ perivenular necro-inflammatory activity
  2. มีพังผืดระดับปานกลางขึ้นไปบริเวณ portal และ periportal
- 2) ตรวจพบ DSA ภายในเวลา 3 เดือนนับจากการตรวจชิ้นเนื้อตับ
- 3) ย้อมชิ้นเนื้อตับติด C4d มากกว่าร้อยละ 10 ของผนังหลอดเลือดพอร์ทัล
- 4) วินิจฉัยแยกสาเหตุอื่น ๆ ที่อาจทำให้มีการบาดเจ็บของตับคล้ายกันออกไปแล้ว

หากมีครบทั้ง 4 ข้อ เรียกว่า probable chronic ABMR แต่หากข้อมติ C4d เพียงเล็กน้อยหรือไม่ติดเลย เรียกว่า possible chronic ABMR

แนวทางการรักษา chronic ABMR ยังไม่มีแนวทางชัดเจน เนื่องจากมีข้อมูลจำกัด<sup>[46,62,63]</sup> การเปลี่ยนชนิด CNI จาก cyclosporine เป็น tacrolimus เนื่องจากมีรายงานผู้ป่วยที่มี chronic rejection มีการทำงานของตับดีขึ้นเมื่อเปลี่ยน CNI จาก cyclosporine เป็น tacrolimus สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในขั้นตอนลดยากดภูมิคุ้มกันควรเพิ่มขนาด tacrolimus<sup>[46,62,63]</sup>

การใช้ mTOR inhibitors ร่วมกับยาในกลุ่ม CNI อาจได้ผลดีใน chronic ABMR การศึกษาการใช้ยา everolimus รักษาผู้ป่วยเด็ก 12 รายที่มีภาวะ chronic liver allograft dysfunction พบผู้ป่วย 4 รายมีการทำงานของตับกลับสู่ปกติ และ 6 รายการทำงานของตับดีขึ้นบางส่วน<sup>[64]</sup> มีรายงานผู้ป่วยเด็ก 2 รายที่มีภาวะ steroid-resistant chronic rejection และค่าการทำงานของตับดีขึ้นหลังจากใช้ everolimus โดยไม่เกิดพังผืดเพิ่มขึ้น<sup>[65]</sup>

ในผู้ใหญ่ มีรายงานการให้ methylprednisolone ร่วมกับ plasmapheresis และ/หรือ IVIG และ/หรือ rituximab ใน chronic ABMR 25 ราย พบว่ามี graft survival หลังการรักษา ร้อยละ 52<sup>[52]</sup> การศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มี chronic ABMR 2 รายใน 4 ราย มีค่าการทำงานของตับดีขึ้นหลังได้ยา rituximab โดย 2 รายที่ไม่ดีขึ้นเป็นผู้ป่วยที่มีพังผืดที่ตับรุนแรงก่อนการรักษา<sup>[63]</sup>

## เอกสารอ้างอิง

- Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O’Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016;16:2816-35.
- Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O’Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018;102:727-43.
- Thomson M, Lake JR. CAQ Corner: Immune-mediated complications. *Liver Transplantation*. 2023;29:885-93.
- Nacif LS, Pinheiro RS, Pécora RA, Ducatti L, Rocha-Santos V, Andraus W, et al. Late acute rejection in liver transplant: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28:212-5.
- Jadlowiec CC, Morgan PE, Nehra AK, Hathcock MA, Kremers WK, Heimbach JK, et al. Not All Cellular Rejections Are the Same: Differences in Early and Late Hepatic Allograft Rejection. *Liver Transpl*. 2019;25:425-35.
- Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, Mansfield SA, Gillespie BW, Merion RM, et al. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:584-93.e2.
- Mugaanyi J, Tong J, Lu C, Mao S, Huang J, Lu C. Risk factors for acute rejection in liver transplantation and its impact on the outcomes of recipients. *Transplant Immunology*. 2023;76:101767.
- Rodríguez-Perálvarez M, Rico-Juri JM, Tsochatzis E, Burra P, De la Mata M, Lerut J. Biopsy-proven acute

- cellular rejection as an efficacy endpoint of randomized trials in liver transplantation: a systematic review and critical appraisal. *Transplant International*. 2016;29:961-73.
9. Bartlett AS, Ramadas R, Furness S, Gane E, McCall JL. The natural history of acute histologic rejection without biochemical graft dysfunction in orthotopic liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*. 2002;8:1147-53.
  10. Höroldt BS, Burattin M, Gunson BK, Bramhall SR, Nightingale P, Hübscher SG, et al. Does the Banff rejection activity index predict outcome in patients with early acute cellular rejection following liver transplantation? *Liver Transpl*. 2006;12:1144-51.
  11. Abraham SC, Furth EE. Receiver operating characteristic analysis of serum chemical parameters as tests of liver transplant rejection and correlation with histology. *Transplantation*. 1995;59:740-6.
  12. Thuraiajah PH, Carbone M, Bridgestock H, Thomas P, Hebbar S, Gunson BK, et al. Late Acute Liver Allograft Rejection; A Study of Its Natural History and Graft Survival in the Current Era. *Transplantation*. 2013;95:955-9.
  13. Thangarajah D, O'Meara M, Dhawan A. Management of acute rejection in paediatric liver transplantation. *Paediatr Drugs*. 2013;15:459-71.
  14. Platz KP, Mueller AR, Zytowski M, Bechstein WO, Blumhardt G, Lobeck H, et al. OKT3 vs FK 506 rescue management of acute steroid-resistant and chronic rejection. *Transplant Proc*. 1995;27:1111-3.
  15. Coelho FF, Coelho RF, Massarollo PC, Mies S. Use of tacrolimus in rescue therapy of acute and chronic rejection in liver transplantation. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2003;58:141-6.
  16. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Matsui Y, Kaneko J, Makuuchi M. Efficacy of mycophenolate mofetil for steroid-resistant acute rejection after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4870-2.
  17. Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, Uhl M, Neuhaus R, Settmacher U, et al. Mycophenolatemofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients. *Transplantation*. 2003;76:130-6.
  18. Lee TY, Choi HJ, Seo CH, Ahn J, Hong TH, You Y-K. Steroid-Resistant Rejection in Liver Transplant: A Single-Center Study for Risk Factor and Second-Line Treatment. *Transplantation Proceedings*. 2022;54:443-9.
  19. Lladó L, Fabregat J, Castellote J, Ramos E, Torras J, Serrano T, et al. Sirolimus-based rescue therapy after rejection in liver transplantation. *Clin Transplant*. 2009;23:89-95.
  20. Sudhindran S, Balakrishnan D, Tej Bathala B, Rajakrishnan H. Risk factors for steroid resistant rejection following live donor liver transplantation. *HPB*. 2024;26:S923.
  21. Demetris AJ, Ruppert K, Dvorchik I, Jain A, Minervini M, Nalesnik MA, et al. Real-time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema. *Transplantation*. 2002;74:1290-6.
  22. McVicar JP, Kowdley KV, Bacchi CE, Barr D, Marsh CL, Perkins JD, et al. The natural history of untreated focal allograft rejection in liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg*. 1996;2:154-60.
  23. Volpin R, Angeli P, Galioto A, Fasolato S, Neri D, Barbazza F, et al. Comparison between two high-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver transplant recipients: a controlled clinical trial. *Liver Transpl*. 2002;8:527-34.
  24. Palmer WC, Taner CB, Keaveny AP, Nakhleh RE, Nguyen JH, Rosser BG, Jr. Antithymocyte Globulin Use for Corticosteroids Nonresponsive Rejection After Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2018;50:3606-14.
  25. Schmitt TM, Phillips M, Sawyer RG, Northup P, Hagspiel KD, Pruett TL, et al. Anti-thymocyte globulin

- for the treatment of acute cellular rejection following liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2010;55:3224-34.
26. Kinch A, Baecklund E, Molin D, Pauksens K, Sundström C, Tufveson G, et al. Prior antithymocyte globulin therapy and survival in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Acta Oncol*. 2021;60:771-8.
  27. Fernandes ML, Lee YM, Sutedja D, Wai CT, Isacc J, Prabhakaran K, et al. Treatment of steroid-resistant acute liver transplant rejection with basiliximab. *Transplant Proc*. 2005;37(5):2179-80.
  28. Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Yamashiki N, Aoki T, et al. Basiliximab as therapy for acute rejection after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Biosci Trends*. 2011;5(2):57-60.
  29. Aw MM, Taylor RM, Verma A, Parke A, Baker AJ, Hadzic D, et al. Basiliximab (Simulect) for the treatment of steroid-resistant rejection in pediatric liver transplant recipients: a preliminary experience. *Transplantation*. 2003;75(6):796-9.
  30. Lee TY, Choi HJ, Seo CH, Ahn J, Hong TH, You YK. Steroid-Resistant Rejection in Liver Transplant: A Single-Center Study for Risk Factor and Second-Line Treatment. *Transplant Proc*. 2022;54(2):443-9.
  31. Dike PN, Schady D, Himes R, Goss JA, Guffey D, Cerminara D, et al. Incidence and risk factors for chronic rejection in pediatric liver transplantation. *Liver Transplantation*. 9900:10.1097/LVT.0000000000000488.
  32. Tannuri AC, Lima F, Mello ES, Tanigawa RY, Tannuri U. Prognostic factors for the evolution and reversibility of chronic rejection in pediatric liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(4):216-20.
  33. Charco R, Murio E, Edo A, Balsells J, Lázaro JL, Bilbao I, et al. Early use of tacrolimus as rescue therapy for refractory liver allograft rejection. *Transpl Int*. 1998;11 Suppl 1:S313-7.
  34. Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Gautam D, Rastogi A, Goja S, et al. Revisiting chronic rejection following living donor liver transplantation in the tacrolimus era: A single center experience. *Clin Transplant*. 2018;32(2).
  35. Manzia TM, Antonelli B, Carraro A, Conte G, Guglielmo N, Lauterio A, et al. Immunosuppression in adult liver transplant recipients: a 2024 update from the Italian Liver Transplant Working Group. *Hepatol Int*. 2024.
  36. Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G, Berney T, Bejarano PA, Joshi A, et al. A retrospective review of sirolimus (Rapamune) therapy in orthotopic liver transplant recipients diagnosed with chronic rejection. *Liver Transpl*. 2003;9(5):477-83.
  37. Nishida S, Pinna A, Verzaro R, Levi D, Kato T, Khan F, et al. Sirolimus (rapamycin)-based rescue treatment following chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1495.
  38. Ozturk NB, Schiano TD, Fiel MI. Histologic and Clinical Outcomes of Patients Developing Post-Liver Transplant Plasma Cell-Rich Rejection. *American Journal of Clinical Pathology*. 2023;160(1):49-57.
  39. Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Hayashino Y, Sakurai T, Minamiguchi S, et al. Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78(1):128-35.
  40. Montasser IF, Ebada H, Faheem H, Dabbous H, Massoud Y, Salah M, et al. Plasma cell-rich acute rejection after living donor liver transplantation: Unusual underestimated diagnosis? *Journal of Liver Transplantation*. 2022;8:100108.
  41. Cho JM, Kim KM, Oh SH, Lee YJ, Rhee KW, Yu E. De novo autoimmune hepatitis in Korean children after liver transplantation: a single institution's experience. *Transplant Proc*. 2011;43(6):2394-6.
  42. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolesi G, Shneider BL, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant*. 2005;5(5):1085-9.

43. Cuadrado A, San Segundo D, López-Hoyos M, Crespo J, Fábrega E. Clinical significance of donor-specific human leukocyte antigen antibodies in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015;21(39):11016-26.
44. Uebayashi EY, Okajima H, Yamamoto M, Ogawa E, Okamoto T, Haga H, et al. The New Challenge in Pediatric Liver Transplantation: Chronic Antibody-Mediated Rejection. *J Clin Med.* 2022;11(16).
45. Wozniak LJ, Naini BV, Hickey MJ, Bhattacharyya S, Reed EF, Busuttill RW, et al. Acute antibody-mediated rejection in ABO-compatible pediatric liver transplant recipients: case series and review of the literature. *Pediatric Transplantation.* 2017;21(1):e12791.
46. Lee BT, Fiel MI, Schiano TD. Antibody-mediated rejection of the liver allograft: An update and a clinico-pathological perspective. *J Hepatol.* 2021;75(5):1203-16.
47. Charlton M, Levitsky J, Aql B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2018;102(5):727-43.
48. Maurice JB, Nwaogu A, Gouda M, Shaw O, Sanchez-Fueyo A, Zen Y. Acute Antibody-mediated rejection in liver transplantation: Impact and applicability of the Banff working group on liver allograft pathology 2016 criteria. *Hum Pathol.* 2022;127:67-77.
49. Baradaran H, Dashti-Khavidaki S, Taher M, Talebian M, Nasiri-Toosi M, Jafarian A. Antibody-Mediated Rejection in Adult Liver Transplant Recipients: A Case Series and Literature Review. *J Clin Pharmacol.* 2022;62(2):254-71.
50. Paterno F, Shiller M, Tillery G, O'Leary JG, Susskind B, Trotter J, et al. Bortezomib for acute antibody-mediated rejection in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(9):2526-31.
51. Zheng J, Xue W, Qing X, Jing X, Hou J, Tian X, et al. Treatment of Biopsy-Proven Acute Antibody-Mediated Rejection Using Thymoglobulin (ATG) Monotherapy and a Combination of Rituximab, Intravenous Immunoglobulin, and Plasmapheresis: Lesson Learned from Primary Experience. *Clin Transpl.* 2014:223-30.
52. Dumortier J, Conti F, Hiriart J-B, Dharancy S, Duvoux C, Besch C, et al. Treatment of donor-specific anti-HLA antibodies-mediated rejection after liver transplantation: A French nationwide retrospective study. *Liver Transplantation.* 2023;29(12):1313-22.
53. Cicalese L, Walton ZC, Du X, Kulkarni R, Qiu S, El Hag M, et al. Antibody-Mediated Rejection in Liver Transplantation: Immuno-Pathological Characteristics and Long-Term Follow-Up. *Transpl Int.* 2024;37:13232.
54. Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the 'two-hit hypothesis'. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21(2):209-18.
55. Lee CF, Eldeen FZ, Chan KM, Wu TH, Soong RS, Wu TJ, et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(2):529-31.
56. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, Muscari F, Lavayssière L, Esposito L, et al. De novo donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver-transplant patients. *Transpl Int.* 2015;28(12):1371-82.
57. Kamar N, Lavayssière L, Muscari F, Selves J, Guilbeau-Frugier C, Cardeau I, et al. Early plasmapheresis and rituximab for acute humoral rejection after ABO-compatible liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(27):3426-30.
58. Tajima T, Hata K, Haga H, Kusakabe J, Kageyama S, Yurugi K, et al. Risk factors for antibody-mediated rejection in ABO blood-type incompatible and donor-specific antibody-positive liver transplantation.

Liver Transpl. 2023;29(7):711-23.

59. Lee EC, Kim SH, Park SJ. Outcomes after liver transplantation in accordance with ABO compatibility: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(35):6516-33.
60. Lee BT, Fiel MI, Schiano TD. Antibody-mediated rejection of the liver allograft: An update and a clinicopathological perspective. *Journal of Hepatology.* 2021;75(5):1203-16.
61. Yanagi Y, Sakamoto S, Yamada M, Mimori K, Nakao T, Kodama T, et al. Acute Antibody-mediated Rejection Coexisting With T Cell-mediated Rejection in Pediatric ABO-incompatible Transplantation. *Transplant Direct.* 2022;8(9):e1359.
62. Angelico R, Sensi B, Manzia TM, Tisone G, Grassi G, Signorello A, et al. Chronic rejection after liver transplantation: Opening the Pandora's box. *World J Gastroenterol.* 2021;27(45):7771-83.
63. Sakamoto S, Akamatsu N, Hasegawa K, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. The efficacy of rituximab treatment for antibody-mediated rejection in liver transplantation: A retrospective Japanese nationwide study. *Hepatol Res.* 2021;51(9):990-9.
64. Nielsen D, Briem-Richter A, Sornsakrin M, Fischer L, Nashan B, Ganschow R. The use of everolimus in pediatric liver transplant recipients: first experience in a single center. *Pediatr Transplant.* 2011;15(5):510-4.
65. Ueno T, Hiwatashi S, Saka R, Yamanaka H, Takama Y, Tazuke Y, et al. Everolimus Rescue Treatment for Chronic Rejection After Pediatric Living Donor Liver Transplantation: 2 Case Reports. *Transplant Proc.* 2018;50(9):2872-6.

**การรักษาและป้องกัน  
โรคติดเชื้อใน  
ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับ  
การปลูกถ่ายอวัยวะ**



## การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV)

1. แนะนำอย่างยิ่งให้เจาะตรวจ CMV IgG ทั้งในผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อประเมินความเสี่ยงของการติดเชื้อ CMV หลังปลูกถ่ายอวัยวะ [++, I, C]
2. สำหรับผู้รับอวัยวะที่มีผล CMV IgG เป็นลบ แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจ CMV IgG ซ้ำอีกครั้งในวันที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ [++, IIa, C]
3. แนวทางในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ขึ้นกับ CMV serostatus ของผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะ รวมทั้งชนิดของอวัยวะปลูกถ่าย โดยผู้รับอวัยวะที่มี CMV IgG D+/R- แนะนำให้เริ่ม prophylaxis ภายใน 7 วันหลังผ่าตัด [+ , IIa, C] (ตารางที่ 21 และรูปที่ 1)
4. ในกรณีตรวจพบไวรัสในเลือดตามหลังป้องกันด้วยวิธี preemptive approach (preemptive therapy)
  - 4.1 แนะนำเริ่มการรักษาด้วยยาต้าน CMV เมื่อตรวจพบไวรัสในเลือดทุกระดับ สำหรับ CMV IgG D+/R- [+ , IIa, C]
  - 4.2 แนะนำเริ่มการรักษาด้วยยาต้าน CMV เมื่อตรวจพบไวรัสในเลือด 2,000-3,000 ยูนิตสากล/มล. สำหรับ CMV IgG R+ [+ , IIa, C]
  - 4.3 แนะนำให้ยานานจนตรวจไม่พบ CMV viral load ในเลือดอย่างน้อย 1 ครั้ง จากนั้นตรวจติดตาม CMV viral load ทุก 1 สัปดาห์ต่ออีก 1-2 เดือน และเริ่มยาต้าน CMV อีกครั้ง หากระดับ CMV viral load เพิ่มขึ้นเกินระดับที่กล่าวข้างต้น [+ , IIa, C]
5. การรักษา CMV infection และ tissue-invasive CMV disease
  - 5.1 ในกรณีที่ เป็น CMV syndrome หรือ เกิด tissue-invasive CMV disease แนะนำอย่างยิ่งให้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ [++, I, A] จนกว่าอาการทางคลินิกจะดีขึ้น และหากระดับ CMV viral load ลดลงสามารถปรับเป็นยากิน valganciclovir [++, I, A] ได้ แต่ในกรณีติดเชื้อไม่รุนแรง และไม่มีภาวะบกพร่องในการดูดซึมยา อาจพิจารณาเริ่มด้วยยากิน valganciclovir [+/-, I, A] ได้
  - 5.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ทำการปรับขนาดยา ganciclovir และ valganciclovir ตามการทำงานของไต [++, I, A] (ตารางที่ 23)
  - 5.3 ให้ยาต้าน CMV จนกว่าตรวจไม่พบ CMV viral load ในเลือดและได้ยาไม่ต่ำกว่า 2 สัปดาห์ ยกเว้นกรณีที่เป็นการติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร แนะนำให้ยาอย่างน้อย 3 สัปดาห์ [Not graded]

5.4 ปรับลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะ corticosteroids และ mycophenolic acid และปรับลด through level ของยา tacrolimus ให้เหมาะสม [Not graded]

## 6. การรักษา refractory/resistant CMV infection

- 6.1 แนะนำส่งตรวจตรวจ genetic resistance testing ในผู้ป่วยที่ระดับ CMV viral load ลดลงน้อยกว่า 1 log ยูนิตสากล/มล. (10 เท่า) หลังจากให้การรักษาด้วยขนาดยาที่เหมาะสมร่วมกับการปรับลดขนาดภูมิคุ้มกันอย่างเหมาะสมนาน 2 สัปดาห์ และจะสามารถตรวจ genetic resistance testing ได้ในกรณีที่ CMV viral load > 1,000 ยูนิตสากล/มล. [+ , I, B]
- 6.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ เพื่อพิจารณาใช้ยา foscarnet, cidofovir, maribavir หรือ CMV IVIG ในการรักษา [++ , I, C]

### คำอธิบาย

Cytomegalovirus เป็นไวรัสชนิด DNA เช่นเดียวกับไวรัสที่ทำให้เกิดโรคเริมหรืองูสวัด ดังนั้นหลังจากการติดเชื้อ ไวรัสสามารถคงอยู่ในร่างกายได้ในลักษณะการติดเชื้อแฝง (latent infection) ซึ่งสามารถแบ่งตัวและก่อให้เกิดอาการหากผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันที่ลดลง การติดเชื้อ CMV เป็นปัญหาสำคัญที่พบได้หลังปลูกถ่ายอวัยวะในช่วง 3-6 เดือนแรก ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีการติดเชื้อ CMV มาก่อนและได้รับอวัยวะจากผู้ที่เคยมีการติดเชื้อ CMV มาก่อน (D+/R-) มีโอกาสเสี่ยงสูงสุดที่จะติดเชื้อและสามารถป้องกันได้โดยการให้ยาด้านไวรัส นอกจากนี้ CMV ยังกำเริบได้หลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะในผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อมาก่อน (R+) จากการศึกษาทาง serology ในประเทศไทยพบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อ CMV ในประชากรทั่วไปสูงถึงร้อยละ 85

การติดเชื้อ CMV มีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจากเป็นสาเหตุสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเจ็บป่วย การเสียชีวิต รวมถึงผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว CMV สามารถส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยได้ทั้งทางตรง คือทำให้เกิดโรคติดเชื้อ CMV (CMV disease) ได้แก่ CMV syndrome หรือการติดเชื้อแบบลุกลามที่อวัยวะต่าง ๆ (tissue invasive disease) โดยมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยตามตารางที่ 19 และทางอ้อมกล่าวคือมีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันทำให้เพิ่มอัตราการเกิด rejection หรือการติดเชื้อฉวยโอกาสอื่น ๆ ได้ การป้องกันการติดเชื้อ CMV สามารถทำได้โดยการให้ยาด้านไวรัส ที่เรียกว่า prophylaxis หรือตรวจติดตามปริมาณ CMV viral load ในเลือดอย่างต่อเนื่อง ถ้ามีการตรวจพบ CMV ในเลือด ควรเริ่มให้ยาด้านไวรัสก่อนที่จะเกิดอาการหรือเกิด tissue-invasive CMV disease เรียกวิธีนี้ว่า preemptive approach ข้อดีและข้อเสียของทั้ง 2 วิธี แสดงดังตารางที่ 20 โดยวิธี preemptive approach มีข้อดีในแง่ลดค่าใช้จ่ายของยา ganciclovir หรือ valganciclovir ลดการเกิดผลข้างเคียงของยา เช่น การกดการทำงานของไขกระดูก นอกจากนั้น ยังเกิด late-onset CMV disease และการดื้อยา ganciclovir น้อยกว่าวิธี prophylaxis ข้อเสียของการทำ preemptive approach คือ ค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยต้องมาเจาะเลือดทุกสัปดาห์ และไม่ป้องกันผลทางอ้อมของการกำเริบของเชื้อ CMV

## ตารางที่ 19 เกณฑ์การวินิจฉัย CMV disease

การติดเชื้อ	ระดับการวินิจฉัย	
	Proven	Probable
Pneumonia	มีอาการเข้าได้กับภาวะปอดอักเสบร่วมกับตรวจพบหลักฐานของ CMV ในเนื้อเยื่อปอด	ยังไม่มีคำนิยาม
Gastrointestinal disease	มีอาการทางระบบทางเดินอาหารตอนบนหรือตอนล่าง ร่วมกับมีความผิดปกติของ mucosa ซึ่งเห็นจากการส่องกล้องและตรวจพบหลักฐานของ CMV ในเนื้อเยื่อที่ biopsy	มีอาการทางระบบทางเดินอาหารตอนบนหรือตอนล่าง ร่วมกับตรวจพบหลักฐานของ CMV ในเนื้อเยื่อที่ biopsy แต่ไม่จำเป็นต้องมีความผิดปกติของ mucosa จากการส่องกล้อง
Hepatitis	พบความผิดปกติของ liver function test ร่วมกับตรวจพบหลักฐานของ CMV ในเนื้อเยื่อตับ	ยังไม่มีคำนิยาม
Encephalitis and ventriculitis	มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางร่วมกับตรวจพบหลักฐานของ CMV ในเนื้อเยื่อของระบบประสาท	มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางและตรวจพบหลักฐานของ CMV ใน cerebrospinal fluid ซึ่งไม่มีการปนเปื้อนของเลือด ร่วมกับพบความผิดปกติทางรังสีวิทยา
Nephritis, cystitis, myocarditis, pancreatitis และอื่น ๆ	มีอาการที่จำเพาะต่ออวัยวะดังกล่าวหรือตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของอวัยวะนั้น ๆ ร่วมกับตรวจพบหลักฐานของ CMV ในเนื้อเยื่อ	ยังไม่มีคำนิยาม
CMV syndrome	Probable CMV syndrome วินิจฉัยโดยพบ CMV DNA หรือ antigen ในเลือดในช่วง 1 สัปดาห์ที่มีอาการต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อ	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>ไข้ <math>\geq 38.0</math> องศาเซลเซียส อย่างน้อย 2 วัน</li> <li>มีอาการตาม CTCAE criteria อย่างน้อย grade 2 ขึ้นไป</li> <li>Leukopenia: WBC <math>&lt; 3,500</math> เซลล์/ลบ.มม. (baseline <math>\geq 4,000</math> เซลล์/ลบ.มม.) หรือลดลง <math>&gt;</math> ร้อยละ 20 (baseline <math>&lt; 4,000</math> เซลล์/ลบ.มม.)</li> <li>พบ atypical lymphocyte <math>\geq</math> ร้อยละ 5</li> <li>Thrombocytopenia: platelet <math>&lt; 100,000</math> เซลล์/ลบ.มม. (baseline <math>\geq 115,000</math> เซลล์/ลบ.มม.) หรือลดลง <math>&gt;</math> ร้อยละ 20 (baseline platelet <math>&lt; 115,000</math> เซลล์/ลบ.มม.)</li> <li>มีการเพิ่มขึ้นของ ALT หรือ AST เกิน 2 เท่าของค่าปกติหรือ baseline เดิม</li> </ol>	

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

การตรวจพบหลักฐานของไวรัส CMV ในเนื้อเยื่อสามารถใช้ viral culture, histopathology, immunohistochemistry หรือ DNA hybridization technique

## ตารางที่ 20 ข้อดีและข้อเสียของการป้องกันการติดเชื้อ CMV แบบ prophylaxis และ preemptive approach

	Prophylaxis	Preemptive approach
ประสิทธิภาพ	มีการศึกษา randomized trials ขนาดใหญ่หลายการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ CMV	มีการศึกษาขนาดเล็กพบว่า มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ CMV แต่ข้อมูลมีจำกัดในผู้ป่วย D+/R-
ความสะดวกในการติดตาม	ไม่ต้องติดตามการเจาะเลือด สะดวกต่อการติดตามการรักษา	ต้องติดตามเจาะเลือดทุกสัปดาห์ ผู้ป่วยบางรายอาจไม่สะดวกในการตรวจติดตาม
Late-onset CMV disease	พบได้บ่อยโดยเฉพาะ D+/R-	พบได้น้อยมาก
ค่าใช้จ่าย	ราคายาแพง	ราคาการตรวจทางห้องปฏิบัติการแพง
ผลข้างเคียงของยา	พบได้บ่อยโดยเฉพาะการกดไขกระดูก	พบได้ไม่บ่อย เพราะระยะเวลาที่ใช้ยาต้านไวรัสสั้น
ผลทางอ้อมของการติดเชื้อ CMV	การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมานพบสามารถลดการเกิดผลทางอ้อมต่อการติดเชื้อ CMV	ไม่มีการศึกษาที่พิสูจน์ได้ชัดเจนว่าช่วยป้องกันการเกิดผลข้างเคียงทางอ้อมจากการติดเชื้อ CMV
ภาวะดื้อยา	พบได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน	พบได้น้อยมาก

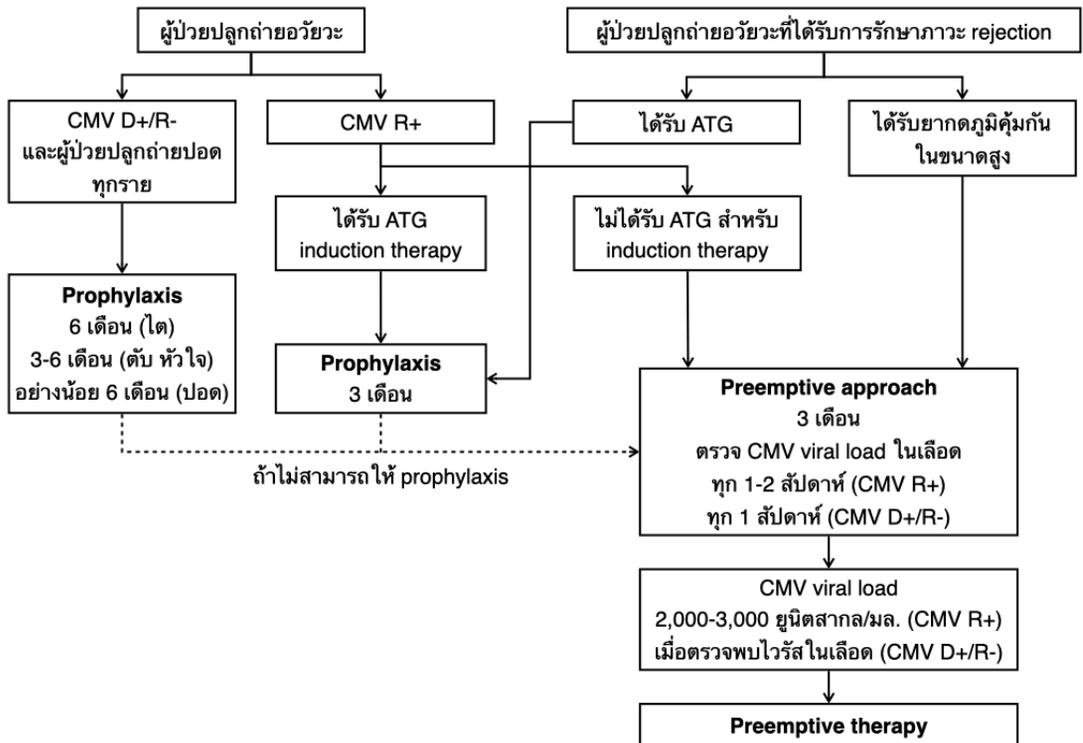
แนวทางในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ขึ้นกับ CMV serostatus ของผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะ รวมทั้งชนิดของอวัยวะปลูกถ่าย ดังแสดงในตารางที่ 21 และรูปที่ 1 ยาด้าน CMV ที่ใช้ในการป้องกันและรักษา ดังตารางที่ 22

## ตารางที่ 21 คำแนะนำในการป้องกันการเกิดโรคจากไวรัส CMV

อวัยวะที่ปลูกถ่าย	ความเสี่ยงของการเกิดโรค	คำแนะนำ
ไต	D+/R-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำอย่างยิ่งให้ prophylaxis ด้วย valganciclovir [++, I, A] หรือแนะนำ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ [+, I, A] หรือแนะนำ letermovir [+, I, A] เป็นเวลา 6 เดือน</li> <li>- ในกรณีไม่สามารถให้ valganciclovir ครบ 6 เดือน เนื่องจากผลข้างเคียงของยา อาจพิจารณาให้ valganciclovir 3 เดือน ตามด้วย letermovir จนครบ 6 เดือน หรือเปลี่ยนไปใช้วิธี preemptive approach ด้วยการเจาะ CMV viral load ทุก 1 สัปดาห์ จนครบ 6 เดือน [+/-, IIa, C]</li> <li>- ในกรณีที่ไม่สามารถให้ prophylaxis ได้ แนะนำเปลี่ยนไปใช้วิธี preemptive approach ด้วยการเจาะ CMV viral load ทุก 1 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และเริ่มการรักษาด้วยยา valganciclovir หรือ ganciclovir ในกรณีตรวจพบไวรัสในเลือดจนตรวจไม่พบ CMV ในเลือด [+, IIa, B]</li> </ul>
	R+	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ preemptive approach ด้วยการเจาะ CMV viral load ทุก 1-2 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และเริ่มการรักษาด้วยยา valganciclovir หรือ ganciclovir ในกรณีตรวจพบไวรัสในเลือดจนตรวจไม่พบ CMV ในเลือด [++, I, A]</li> <li>- ในกรณีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูงเพื่อรักษาภาวะ rejection แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ preemptive approach ด้วยการเจาะ CMV viral load ทุก 1-2 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และเริ่มการรักษาด้วยยา valganciclovir หรือ ganciclovir ในกรณีตรวจพบไวรัสในเลือดจนตรวจไม่พบ CMV ในเลือด [++, I, A]</li> <li>- แนะนำให้ prophylaxis ด้วย valganciclovir หรือ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3 เดือน โดยเฉพาะในกรณีได้รับ ATG induction therapy หรือได้รับ ATG เพื่อรักษาภาวะ rejection [+, IIb, A]</li> </ul>

อวัยวะที่ปลูกถ่าย	ความเสี่ยงของการเกิดโรค	คำแนะนำ
ตับ	D+/R-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำอย่างยิ่งให้ prophylaxis ด้วย valganciclovir หรือ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3-6 เดือน [++, I, A]</li> <li>- ในกรณีที่ไม่สามารถให้ prophylaxis ได้ แนะนำอย่างยิ่งให้เปลี่ยนไปใช้วิธี preemptive approach ด้วยการเจาะ CMV viral load ทุก 1 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และเริ่มการรักษาด้วยยา valganciclovir หรือ ganciclovir ในกรณีตรวจพบไวรัสในเลือดจนตรวจไม่พบ CMV ในเลือด [++, IIa, A]</li> </ul>
	R+	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ preemptive approach ด้วยการเจาะ CMV viral load ทุก 1-2 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และเริ่มการรักษาด้วยยา valganciclovir หรือ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำจนตรวจไม่พบ CMV ในเลือด [++, I, A]</li> <li>- แนะนำให้ prophylaxis ด้วย valganciclovir หรือ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3 เดือน โดยเฉพาะในกรณีได้รับ ATG induction therapy หรือได้รับ ATG เพื่อรักษาภาวะ rejection [+ , I, C]</li> </ul>
หัวใจ	D+/R-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำอย่างยิ่งให้ prophylaxis ด้วย valganciclovir หรือ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3-6 เดือน [++, I, B]</li> <li>- ในกรณีที่ไม่สามารถให้ prophylaxis ได้ อาจพิจารณาเปลี่ยนไปใช้วิธี preemptive approach ด้วยการเจาะ CMV viral load ทุก 1 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และเริ่มการรักษาด้วยยา valganciclovir หรือ ganciclovir ในกรณีตรวจพบไวรัสในเลือดจนตรวจไม่พบ CMV ในเลือด [+/-, IIb, C]</li> </ul>
	R+	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ preemptive approach ด้วยการเจาะ CMV viral load ทุก 1-2 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และเริ่มการรักษาด้วยยา valganciclovir หรือ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำจนผล CMV viral load เป็นลบ [++, I, B]</li> <li>- อาจพิจารณาให้ prophylaxis ด้วย valganciclovir หรือ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3 เดือน [+/-, IIb, C]</li> <li>- แนะนำให้ prophylaxis ด้วย valganciclovir หรือ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3 เดือน โดยเฉพาะในกรณีได้รับ ATG induction therapy หรือได้รับ ATG เพื่อรักษาภาวะ rejection [+ , I, C]</li> </ul>

อวัยวะที่ปลูกถ่าย	ความเสี่ยงของการเกิดโรค	คำแนะนำ
ปอด	D+/R-	- แนะนำให้ prophylaxis ด้วย valganciclovir หรือ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ อย่างน้อย 6 เดือน [+ , I , A] และอาจพิจารณาให้นานขึ้นเป็น 9-12 เดือน ในกรณีได้รับยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูงอย่างต่อเนื่อง [+/- , I , A]
	R+	- แนะนำให้ prophylaxis ด้วย valganciclovir หรือ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ อย่างน้อย 6 เดือน [+ , I , B]



รูปที่ 1 แนวทางป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ปลูกถ่าย

ตารางที่ 22 ยาที่ใช้ในการป้องกัน CMV แบบ prophylaxis และรักษาแบบ preemptive therapy และการรักษาการติดเชื้อ CMV

ชนิดยา	Preemptive therapy หรือรักษา	Prophylaxis	ข้อแนะนำ
Valganciclovir	900 มก. วันละ 2 ครั้ง	900 มก. วันละ 1 ครั้ง	<ul style="list-style-type: none"> <li>- บริหารยาง่าย แต่ลดการทำงานของไขกระดูกได้บ่อย</li> <li>- ต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต</li> </ul>
Ganciclovir	5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชม.	5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชม.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ต้องให้ยาทางหลอดเลือดดำ</li> <li>- ลดการทำงานของไขกระดูก</li> <li>- ต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต</li> </ul>
Letermovir	ไม่แนะนำให้ใช้ทั้ง preemptive therapy และรักษา	480 มก. วันละ 1 ครั้ง	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ใช้เฉพาะการปลูกถ่ายไตเท่านั้น</li> <li>- ลดขนาดยาเหลือ 240 มก. วันละ 1 ครั้งหากใช้ร่วมกับ cyclosporine</li> <li>- ต้องให้ acyclovir ร่วมกับ letermovir ด้วย เนื่องจาก letermovir ไม่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ herpes simplex virus และ varicella zoster virus</li> </ul>

### ตารางที่ 23 ขนาด ganciclovir และ valganciclovir ตามการทำงานของไต

CrCl* (มล./นาที)	ขนาดยาสำหรับการรักษา	ขนาดยาสำหรับการป้องกันการติดเชื้อ
Ganciclovir ฉีดทางหลอดเลือดดำ		
≥ 70	5.0 มก./กก. ทุก 12 ชม.	5.0 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง
50-69	2.5 มก./กก. ทุก 12 ชม.	2.5 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง
25-49	2.5 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง	1.25 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง
10-24	1.25 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง	0.625 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง
< 10	1.25 มก./กก. 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หลังฟอกเลือด	0.625 มก./กก. 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หลังฟอกเลือด
Valganciclovir ชนิดกิน		
≥ 60	900 มก. ทุก 12 ชม.	900 มก. วันละ 1 ครั้ง
40-59	450 มก. ทุก 12 ชม.	450 มก. วันละ 1 ครั้ง
25-39	450 มก. วันละ 1 ครั้ง	450 มก. ทุก 2 วัน
10-24	450 มก. ทุก 2 วัน	450 มก. 2 ครั้งต่อสัปดาห์
< 10	200 มก. 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หลังฟอกเลือด**	100 มก. 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หลังฟอกเลือด**

\*ใช้สูตร Cockcroft-Gault formula, CrCl, creatinine clearance

\*\*ควรใช้เป็นรูปยาน้ำ (oral solution) ยายังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

### เอกสารอ้างอิง

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):900-931
2. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13512
3. Kumar L, Murray-Krezan C, Singh N, Brennan DC, Rakita RM, Dasgupta S, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Optimized CMV Preemptive Therapy and Antiviral Prophylaxis for CMV Disease Prevention in CMV High-Risk (D+R-) Kidney Transplant Recipients. *Transplant Direct*. 2023 Jul 12;9(8):e1514
4. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jul 3;330(1):33-42

5. Ljungman P, Chemaly RF, Khawaya F, Alain S, Avery R, Badshah C, et al. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update from the Transplant Associated Virus Infections Forum. *Clin Infect Dis*. 2024 Sep 26;79(3):787-794.
6. Stewart AG, Kotton CN. What's New: Updates on Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2024 Apr 1;108(4):884-897

## การติดเชื้อ BK virus

1. แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจ BK viral load ในเลือดด้วยวิธี quantitative PCR ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทุกราย อย่างน้อยทุก 3 เดือน จนครบ 2 ปี หลังปลูกถ่ายไต [++, I, C] หรืออาจพิจารณาตรวจทุกเดือนในช่วง 9 เดือนแรกและทุก 3 เดือนจนครบ 2 ปีหลังปลูกถ่ายไต โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูง [+/-, I, B]
2. พิจารณาตรวจ BK viral load ในเลือด ในการประเมินหาสาเหตุของการทำงานของไตปลูกถ่ายที่ลดลงหรือตรวจอย่างน้อย 1 ครั้ง ภายใน 3 เดือนหลังให้การรักษภาวะ rejection [+, I, C]
3. อาจพิจารณาตรวจ BK viral load ในปัสสาวะ หรือตรวจ decoy cells แทน [+/-, II, C] และหากพบ BK viral load ในปัสสาวะมากกว่า  $10^7$  กอปปี/มล. หรือตรวจพบ decoy cells แนะนำอย่างยิ่งให้ทำการตรวจ BK viral load ในเลือดเพิ่มเติม และติดตามปริมาณในเลือดต่อจากนั้น [++, I, B]
4. แนวทางการปรับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ BK virus รวมถึงการใช้ยาเสริมยังขาดการศึกษาที่มากพอ และมีความหลากหลายตามแต่ละสถาบัน แนะนำอย่างยิ่งให้รอการศึกษาเพิ่มเติมสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศไทย [++, I, C]
5. แนะนำอย่างยิ่งให้เริ่มปรับยากดภูมิคุ้มกันในกรณีต่อไปนี้ (รูปที่ 2)
  - BK viral load ในเลือด  $10^3$ - $10^4$  กอปปี/มล. ติดต่อกัน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ [++, II, C]
  - BK viral load ในเลือด  $> 10^4$  กอปปี/มล. 1 ครั้ง [++, I, C]
  - เมื่อได้รับการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยา [++, I, C]
6. ปรับยากดภูมิคุ้มกันตามดุลยพินิจของแพทย์ โดยมีแนวทางตามลำดับต่อไปนี้ (รูปที่ 3)
  - 6.1 แนะนำอย่างยิ่งให้ปรับลดขนาด mycophenolic acid ลงครึ่งหนึ่ง [++, I, B]
  - 6.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ปรับลด trough level ของ tacrolimus หรือ cyclosporine ให้เหมาะสม [++, I, B]
  - 6.3 แนะนำอย่างยิ่งให้ปรับลดขนาด prednisolone ให้เหลือเพียง 5-10 มก./วัน [++, I, B]
  - 6.4 แนะนำอย่างยิ่งให้ติดตาม BK viral load ในเลือดทุก 2-4 สัปดาห์หลังปรับลดยากดภูมิคุ้มกันจนกระทั่ง BK viral load ในเลือด  $< 10^3$  กอปปี/มล. [++, I, B]
  - 6.5 หากปรับยาตามข้อ 6.1-6.3 แล้ว แต่ BK viral load ในเลือด  $\geq 10^3$  กอปปี/มล. แนะนำเปลี่ยนยา mycophenolic acid เป็นยากลุ่ม mTOR inhibitors ร่วมกับลด trough level ของ tacrolimus หรือ cyclosporine [+, II, B]

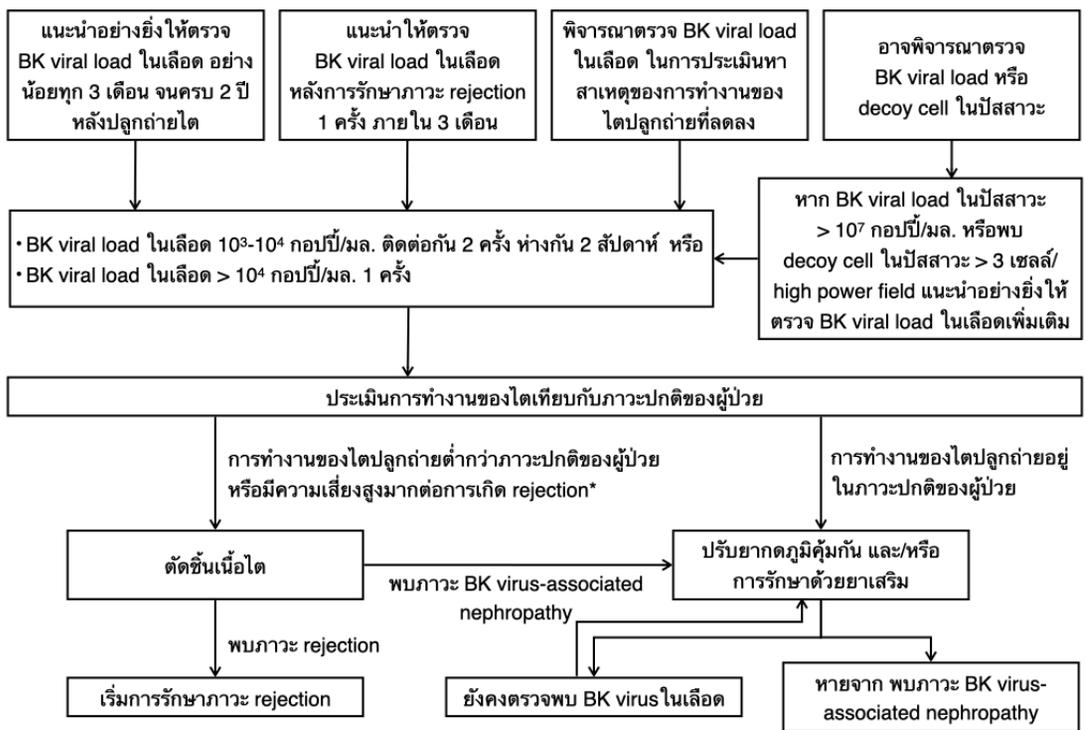
- 6.6 หากปรับยาตามข้อ 6.1-6.3 และ 6.5 แล้ว แต่ BK viral load ในเลือดยังคง  $\geq 10^3$  กอปปี/มล. แนะนำอย่างยิ่งให้ปรึกษาแพทย์โรคติดเชื้อเพื่อพิจารณาใช้ยาเสริม เช่น IVIG, cidofovir, leflunomide เป็นต้น [++, I, C]
- 6.7 พิจารณาให้ IVIG ขนาด 0.1-2 กรัม/กก./โดส 1 ครั้ง หรือให้ IVIG ขนาดต่ำ 0.1-0.3 กรัม/กก. ทุก 2-4 สัปดาห์ หรือให้ IVIG ขนาดสูง 0.5-2 กรัม/กก. 1-3 ครั้ง/สัปดาห์ [+ , II, C]
- 6.8 พิจารณาให้ IVIG โดยเฉพาะในรายที่ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตพบการอักเสบปริมาณมากหรือมีภาวะ rejection ร่วมด้วย [+ , II, C]
- 6.9 อาจพิจารณาให้ cidofovir ขนาด 0.25-1 มก./กก./โดส ทุก 1-3 สัปดาห์ โดยไม่ให้ probenecid ร่วม [+/- , II, C]
- 6.10 อาจพิจารณาให้ leflunomide ขนาด 100 มก. 5 วันแรก ตามด้วย 40 มก. วันละ 1 ครั้ง [+/- , II, C]
- 6.11 ไม่แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ ciprofloxacin หรือ levofloxacin [-- , III, A]
- 6.12 หากไม่สามารถทำให้ BK viral load ในเลือดหมดไป หรือ  $< 10^3$  กอปปี/มล. หลังใช้วิธีข้างต้นแล้ว แนะนำอย่างยิ่งให้ติดตาม BK viral load ในเลือด และค่าการทำงานของไตทุก 3 เดือน [++, I, C]

### คำอธิบาย

ภาวะไตเสื่อมจากไวรัสบีเค (BK virus-associated nephropathy) เกิดจากการติดเชื้อไวรัสบีเค (BK polyomavirus, BK virus) ซึ่งมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังตารางที่ 24 พบอุบัติการณ์ของภาวะ BKVAN ได้ร้อยละ 1-10 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต การศึกษาในประเทศไทยพบภาวะ BKVAN ร้อยละ 10-13 แบ่งเป็นชนิด probable ร้อยละ 3-4 และชนิด proven ร้อยละ 6-9<sup>[1,2]</sup> โดยได้รับการวินิจฉัยภายในปีแรก (ร้อยละ 55) และหลัง 1 ปี (ร้อยละ 45) จากการปลูกถ่ายไต<sup>[3]</sup> พบว่าการได้รับ MMF มากกว่า 1 กรัม/วัน การได้รับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต และมีการติดเชื้อชนิดอื่น ๆ ร่วม เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ BKVAN ในประเทศไทย<sup>[1,2]</sup> นอกจากนี้ ยังพบว่าภาวะ BKVAN ในประเทศไทยมักวินิจฉัยได้ช้า และนำไปสู่การทำงานที่เสื่อมลงหรือการสูญเสียไตปลูกถ่าย<sup>[3]</sup> การป้องกันโดยการคัดกรองหาภาวะ BK virus-associated nephropathy ยังไม่เป็นที่แพร่หลายในประเทศไทย ส่วนใหญ่มักทำการสืบค้นเมื่อตรวจพบมีการทำงานไตเสื่อมลงแล้ว

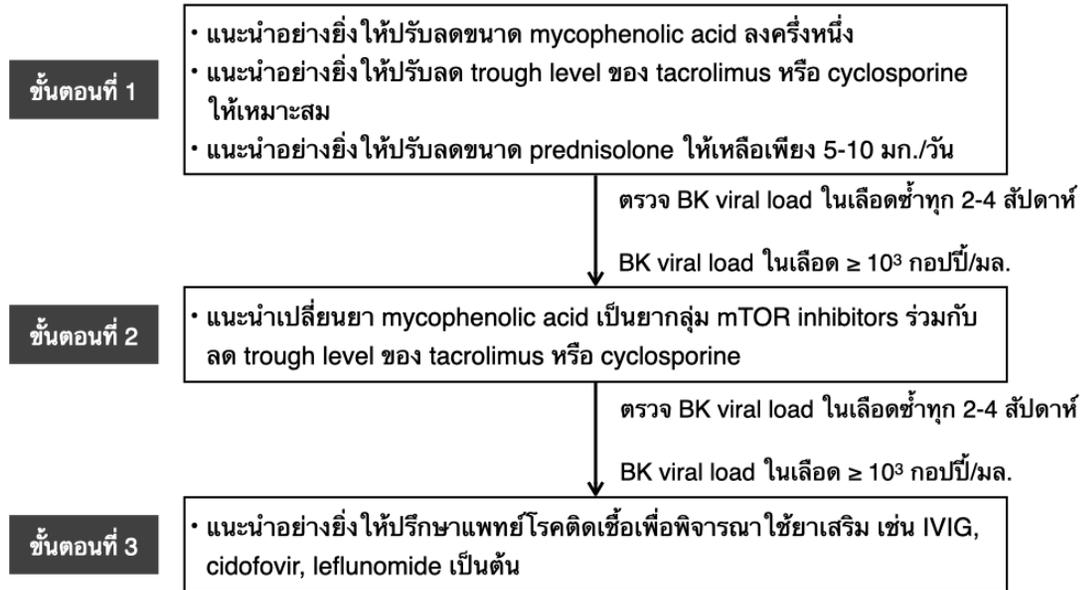
ตารางที่ 24 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ BK virus-associated nephropathy<sup>[4]</sup>

ระดับการวินิจฉัย	เกณฑ์การวินิจฉัย
Possible	ผลการตรวจปัสสาวะพบ 1 อย่าง ต่อไปนี้ - BK viral load > 10 <sup>7</sup> กอปปี/มล. - Decoy cells หรือ Haufen cells
Probable	ตรวจพบ BK viral load ในเลือด 10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup> กอปปี/มล. (ติดต่อกัน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์)
Presumptive	ตรวจพบ BK viral load ในเลือด > 10 <sup>4</sup> กอปปี/มล. 1 ครั้ง
Proven	ผลการตรวจจุลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตพบ - การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ที่ติดเชื้อ - พบหลอดไตอักเสบ (tubulitis) - พบพังผืดที่มากกว่าระดับ mild interstitial fibrosis หรือพบการฝ่อของหลอดไต (tubular atrophy)



\*ความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิด rejection ได้แก่ ตรวจพบ DSA หรือเคยมี DSA มาก่อน, ABO-incompatible transplantation หรือการปลูกถ่ายไตซ้ำ

รูปที่ 2 แนวทางการคัดกรอง BK virus-associated nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต<sup>[4,5,6]</sup>



รูปที่ 3 แนวทางการปรับยากดภูมิคุ้มกันสำหรับภาวะ BK virus-associated nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต<sup>[4,5,6]</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Yooprasert P, Rotjanapan P. BK Virus-Associated Nephropathy: Current Situation in a Resource-Limited Country. *Transplant Proc.* 2018 Jan-Feb;50(1):130-136.
2. Skulratanasak P, Mahamongkhonsawata J, Chayakulkeereeb M, Larpparisutha N, Premasathiana N, Vong-wiwatana A. BK Virus Infection in Thai Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2018 May;50(4):1077-1079.
3. Thiandech V, Kantachuvesiri S, Bruminhent J. 2105. Early-onset and Late-onset BK Polyomavirus-associated Nephropathy: A 10-year Retrospective Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Dec 15;9(Suppl 2):ofac492.1727.
4. Hirsch HH, Randhawa PS; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13528.
5. Kotton CN, Kamar N, Wojciechowski D, Eder M, Hopfer H, Randhawa P, et al. The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2024 Sep 1;108(9):1834-1866.
6. จักรพงษ์ บรูมินเหนทร์. การติดเชื้อไวรัสโพลีโอมา. ใน: จักรพงษ์ บรูมินเหนทร์, บรรณาธิการ. การติดเชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์รามาริบัติ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2567. หน้า 217-238.

## แนวทางการลดยากดภูมิคุ้มกันในขณะที่ติดเชื้อ

1. การติดเชื้อ CMV
  - 1.1 แนะนำให้การรักษาโดยการให้ยาต้าน CMV ส่วนการลดยากดภูมิคุ้มกันควรพิจารณาได้เป็นกรณี ๆ ไป [+ , IIa, C]
  - 1.2 แนะนำให้ลดยากดภูมิคุ้มกันในกรณี CMV end organ disease โดยเฉพาะการติดเชื้อที่มีความรุนแรงของโรคปานกลางถึงมาก [+ , IIa, C]
  - 1.3 แนะนำให้ลดยากดภูมิคุ้มกันในกรณีมีการติดเชื้อ CMV ลูกกลมเข้าอวัยวะในผู้ป่วยที่มี lymphocyte ต่ำ (< 1,000 เซลล์/ลบ.มม.) หรือ ที่ตรวจพบว่ามีการติดเชื้อภูมิคุ้มกันต่ำ หรือมีการติดเชื้อภูมิคุ้มกันต่อ CMV ต่ำร่วมด้วย [+ , IIa, C]<sup>[2,3]</sup>
2. EBV ซึ่งสามารถนำไปสู่การเกิด PTLD แนะนำให้ลดยากดภูมิคุ้มกันเมื่อตรวจพบเชื้อไวรัสอีบีวีในเลือด เฉพาะกรณีที่เป็นการติดเชื้อ primary infection กล่าวคือผู้บริจาคเคยติดเชื้อ แต่ผู้รับอวัยวะไม่เคยติดเชื้อ และสำหรับ PTLD นั้น แนะนำให้ลด calcineurin inhibitor ลงร้อยละ 30-50 และหยุดยากลุ่ม antiproliferative (เช่น azathioprine หรือ MMF) [+ , IIa, C] ส่วนการเปลี่ยนยาจาก calcineurin inhibitors เป็น mTOR inhibitors ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน<sup>[4]</sup>
3. พิจารณาลดยากดภูมิคุ้มกัน เมื่อมีการติดเชื้อ adenovirus โดยการลดยากดภูมิคุ้มกันถือเป็นการรักษาหลัก [+ , IIa, C] เนื่องจากการฟื้นตัวของปริมาณและการทำงานของเม็ดเลือดขาว เป็นปัจจัยสำคัญของการหายจากการติดเชื้อ<sup>[5]</sup>
4. แนะนำอย่างยิ่งให้ลดยากดภูมิคุ้มกันเมื่อมีการติดเชื้อรุนแรงที่อาจเสี่ยงต่อจะเสียชีวิต (severe life-threatening infection) [++ , IIa, C] โดยเฉพาะการลดยากลุ่ม CNI และ antiproliferative ในช่วงแรกของการติดเชื้อ<sup>[1]</sup>
5. การติดเชื้อฉวยโอกาส
  - 5.1 เชื้อฉวยโอกาส เช่น ภาวะปอดอักเสบจากวัณโรค วัณโรคเทียม เชื้อราสายลูกกลม (invasive mold infection) และเชื้อราพื้นถิ่นลูกกลม (endemic fungal infection) เช่น *Histoplasma* spp., *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia* spp. ควรพิจารณาลดยากดภูมิคุ้มกัน<sup>[6-12]</sup> ระหว่างการรักษา [+ , IIa, C] และแนะนำอย่างยิ่งให้เฝ้าติดตามการตอบสนองต่อการรักษา ปฏิบัติการระหว่างยา และการปรับเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันตามความเหมาะสมเป็นราย ๆ ไป [++ , IIa, C]
  - 5.2 ในกรณีมีการติดเชื้อราลูกกลมจาก *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp. หรือ *Pneumocystis jirovecii* แล้ว ควรพิจารณาลดยากดภูมิคุ้มกัน [+ , IIa, C] โดยอาจจะเลือกลด calcineurin

inhibitors ก่อน อย่างไรก็ตาม แนะนำอย่างยิ่งให้เฝ้าระวังภาวะภูมิคุ้มกันกำเริบ (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) ระหว่างการลดยาต้านภูมิคุ้มกันด้วย โดยเฉพาะการติดเชื้อ *Cryptococcus* spp. ในสมอง [++, IIa, C]<sup>[6,7]</sup>

5.3 กรณีการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* อาจพิจารณาให้ corticosteroids เพื่อลดการอักเสบของปอดร่วมด้วย [+/-, IIa, C]<sup>[8]</sup>

5.4 การลดยาต้านภูมิคุ้มกันอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะ corticosteroids ในกรณีการติดเชื้อวัณโรค ในสมอง แนะนำอย่างยิ่งให้ระวังการเกิดภาวะ IRIS ระหว่างการลดยาต้านภูมิคุ้มกัน [++, IIa, C]<sup>[11]</sup>

6. การติดเชื้อที่ไม่มียาจำเพาะ เช่น Norovirus, intestinal protozoa (*Cryptosporidium*, *Cystoisospora*, *Cyclospora*, *Microsporidia*), HCV, BK virus และ JC virus แนวทางการรักษาคือการลดยาต้านภูมิคุ้มกัน [+ , IIa, C]<sup>[13,14]</sup>

7. แนวทางการปรับยาต้านภูมิคุ้มกันในกรณีได้รับวัคซีน ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่ชัดเจน [Not graded]

## คำอธิบาย

หลักการสำคัญของการรักษาโรคติดเชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะคือการประเมินภาวะภูมิคุ้มกัน (net state of immunosuppression) การปรับขนาดยาต้านภูมิคุ้มกันและรักษาภาวะติดเชื้อด้วยยาฆ่าเชื้อที่เหมาะสมตามชนิดและตำแหน่งของการติดเชื้อ ทั้งนี้การประเมิน ภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยในช่วงที่ติดเชื้อ มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่ต้องพิจารณานอกเหนือจากขนาดยาต้านภูมิคุ้มกันที่ได้รับ ได้แก่ อายุ โรคประจำตัว ภาวะแทรกซ้อน ภาวะทุพโภชนาการ ชนิดของการติดเชื้อ เป็นต้น จวบจนปัจจุบัน ก็ยังไม่มีการตรวจที่ถือเป็นมาตรฐานในการประเมินภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ทั้งนี้ ข้อมูลเรื่องการปรับลดยาต้านภูมิคุ้มกันในระหว่างการติดเชื้อที่มีจนถึงปัจจุบัน โดยมากถูกอ้างอิงจากประสบการณ์ในการรักษาที่ผ่านมามากกว่าจากหลักฐานเชิงประจักษ์<sup>[1]</sup> เนื่องจากการติดเชื้อไวรัส สามารถพบได้หลายแบบ กล่าวคือ การตรวจพบเชื้อในเลือดระหว่างการป้องกันแบบ preemptive approach โดยไม่มีอาการ (asymptomatic viral infection/asymptomatic viremia) การเกิดโรคโดยมีอาการร่วม (symptomatic infection) การติดเชื้อไวรัสในอวัยวะ (end organ disease) หรือการติดเชื้อไวรัสแบบแพร่กระจาย (disseminated infection) โดยกลุ่มไวรัสที่สามารถรักษาได้ด้วยยาต้านไวรัส ได้แก่ CMV, varicella zoster virus และ herpes simplex virus

## เอกสารอ้างอิง

1. Roberts MB, Fishman JA. Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the “Net State of Immunosuppression”. Clin Infect Dis. 2021 Oct 5;73(7):e1302-e1317.
2. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019

- Sep;33(9):e13512.
3. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):900-931.
  4. Allen UD, Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13652.
  5. Florescu DF, Schaenman JM; AST Infectious Diseases Community of Practice. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13527.
  6. Baddley JW, Forrest GN; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13543.
  7. Sun HY, Alexander BD, Huprikar S, Forrest GN, Bruno D, Lyon GM, et al. Predictors of immune re-constitution syndrome in organ transplant recipients with cryptococcosis: implications for the management of immunosuppression. *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):36-44.
  8. Fishman JA, Gans H; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13587.
  9. Miller R, Assi M; AST Infectious Diseases Community of Practice. Endemic fungal infections in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13553.
  10. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13544.
  11. Subramanian AK, Theodoropoulos NM; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13513.
  12. Longworth SA, Daly JS; AST Infectious Diseases Community of Practice. Management of infections due to nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13588.
  13. La Hoz RM, Morris MI; AST Infectious Diseases Community of Practice. Intestinal parasites including Cryptosporidium, Cyclospora, Giardia, and Microsporidia, Entamoeba histolytica, Strongyloides, Schistosomiasis, and Echinococcus: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13618. doi: 10.1111/ctr.13618. Epub 2019 Jun 23. Erratum in: *Clin Transplant*. 2020 Mar;34(3):e13807.
  14. Angarone M, Snyderman DR; AST ID Community of Practice. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13550.

## การคัดกรองและป้องกันการติดเชื้อวัณโรค

1. แนะนำอย่างยิ่งให้ผู้เข้ารับการปลูกถ่ายอวัยวะและผู้บริจาคอวัยวะทุกรายตรวจคัดกรองวัณโรค (active TB) ด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ภาพถ่ายรังสีทรวงอก [++, I, B]
2. ผู้บริจาคอวัยวะที่ป่วยเป็นวัณโรคและยังไม่ได้การรักษาหรือรักษาไม่ครบ ถือเป็นข้อห้ามสำหรับการบริจาคอวัยวะ แต่หากผู้รับอวัยวะป่วยเป็นวัณโรค แนะนำอย่างยิ่งให้ได้รับการรักษาจนอาการดีขึ้น แล้วพิจารณาปลูกถ่ายอวัยวะตามความเร่งด่วนและดุลยพินิจของแพทย์ [++, I, B]
3. อาจพิจารณาให้ผู้รับอวัยวะและผู้บริจาคอวัยวะแบบมีชีวิตทุกรายตรวจคัดกรอง latent tuberculosis infection (LTBI) ด้วยวิธี tuberculin skin test (TST) หรือ interferon-gamma release assay (IGRA) โดยการตรวจ IGRA อาจมีข้อได้เปรียบกว่า TST กรณีที่มีประวัติเคยได้รับวัคซีน BCG มาก่อน หรือป่วยเป็นโรคไตหรือโรคตับเรื้อรัง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสวัณโรค หรือเคยเป็นวัณโรคมามาก่อนและรักษาไม่ครบ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิในขนาดสูง เช่น ผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ [+/-, II, B]
4. ผู้รับอวัยวะที่ผล TST หรือ IGRA เป็นบวก แนะนำอย่างยิ่งให้รักษา LTBI ทุกราย เมื่อยืนยันได้ว่าไม่ใช่ active TB [++, I, A]
5. ผู้รับอวัยวะที่มีประวัติสัมผัสวัณโรคใกล้ชิดหรือยาวนาน หรือมีภาพรังสีทรวงอกที่เข้าได้กับการติดเชื้อวัณโรคในอดีต แต่ไม่ใช่ active TB และไม่เคยรักษาวัณโรคมามาก่อน ควรพิจารณาให้การรักษา LTBI แม้ว่าการตรวจ TST หรือ IGRA จะให้ผลลบ [+ , IIb, C]
6. ผู้รับอวัยวะจากผู้บริจาคที่มีชีวิตที่มีผล TST หรือ IGRA เป็นบวก มีประวัติสัมผัสวัณโรค หรือมีภาพรังสีทรวงอกที่เข้าได้กับการติดเชื้อวัณโรคในอดีตที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา LTBI และไม่มี active TB ควรพิจารณาให้การรักษา LTBI ภายหลังปลูกถ่ายอวัยวะ [+ , IIa, C]
7. ในกรณีที่พบว่าผู้บริจาคอวัยวะป่วยเป็นวัณโรค ไม่แนะนำให้รับอวัยวะ [-, I, C] แต่ในกรณีที่รับอวัยวะและปลูกถ่ายให้ผู้ป่วยแล้ว แนะนำอย่างยิ่งให้ปรึกษาแพทย์โรคติดเชื้อและทำการรักษาวัณโรคให้แก่ผู้ป่วยภายหลังปลูกถ่ายอวัยวะด้วย [++, I, C]
8. การรักษา active TB ทั้งก่อนหรือหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ แนะนำอย่างยิ่งให้ทำหรือให้คำปรึกษา

โดยผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ [++, I, C]

9. แนะนำอย่างยิ่งให้ยา isoniazid (INH) ขนาด 300 มก. ร่วมกับ vitamin B6 ขนาด 25-50 มก. กินวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 9 เดือน เป็นสูตรแรกสำหรับการรักษา LTBI ทั้งก่อนหรือหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ [++, I, A] ในกรณีไม่สามารถใช้สูตรยาดังกล่าวได้ แนะนำให้ปรึกษาแพทย์โรคติดเชื้อเพื่อพิจารณาใช้สูตรยาทางเลือกสำหรับรักษา LTBI
10. สูตรยาทางเลือกที่อาจพิจารณาใช้ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่
  - ยา rifampin ขนาด 600 มก. กินวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 เดือน
  - ยา INH ขนาด 300 มก. ร่วมกับ rifapentine ขนาด 900 มก. กินสัปดาห์ละ 1 ครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์
  - ยา INH ขนาด 300 มก. ร่วมกับ rifampin ขนาด 600 มก. กินวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ทั้งนี้ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาสูตรทางเลือกดังกล่าวภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจากอันตรกิริยากับยากดภูมิคุ้มกัน [+/-, I, C]

สูตรยาทางเลือกที่อาจพิจารณาใช้ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่

  - ยา INH ขนาด 300 มก. กินวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 6 เดือน
  - ยา levofloxacin ขนาด 500-750 มก. หรือยา moxifloxacin ขนาด 400 มก. กินวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 9 เดือน แต่ข้อมูลหลักฐานสนับสนุนการใช้ยากลุ่ม fluoroquinolones ยังค่อนข้างน้อย [+/-, IIb, C]
11. ในผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) ควรพิจารณาเริ่มให้การรักษา LTBI ภายหลังการปลูกถ่ายตับ เพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงจากยา [+ , IIb, C]

## คำอธิบาย

วัณโรคเกิดจากการติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ประเทศไทยถือเป็นแดนชุก (endemic area) ของวัณโรคเนื่องจากมีอุบัติการณ์และความชุกของโรคสูงจนจัดเป็นหนึ่งในประเทศที่มีภาระวัณโรคสูง (high burden country lists) โดยในปี พ.ศ. 2566 มีผู้ติดเชื้อรายใหม่ประมาณ 111,000 ราย (อุบัติการณ์ของโรคที่ 155 คนต่อประชากรแสนคน) และจำนวนผู้เสียชีวิตอยู่ที่ประมาณ 12,000 คน (16 คนต่อประชากรแสนคน)<sup>[1]</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสำคัญของการติดเชื้อวัณโรค โดยการติดเชื้อวัณโรคภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ สามารถเกิดได้ทั้งจากการติดเชื้อจากผู้บริจาคอวัยวะ (donor-derived infection) การติดเชื้อใหม่ (de novo infection) และการกำเริบ (reactivation) ของการติดเชื้อวัณโรคแฝง (latent tuberculosis infection, LTBI) ไปสู่ระยะป่วยเป็นวัณโรค (active tuberculosis) สำหรับอุบัติการณ์

ของวัณโรคในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ มีความแตกต่างกันออกไปตามชนิดของการปลูกถ่ายอวัยวะ และบริเวณที่ผู้ป่วยพักอาศัย รวมถึงยังสามารถแปรผันตามช่วงเวลาได้อีกด้วย จากการศึกษาในอดีตของประเทศไทยพบอุบัติการณ์โดยรวมอยู่ที่ประมาณร้อยละ 2.3 โดยผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีสัดส่วนสูงสุดตามด้วยตับ หัวใจ ปอด และไตร่วมกับตับอ่อน ตามลำดับ ส่วนใหญ่เป็นการกำเริบของวัณโรคระยะแฝงภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่า 1 ปี ทั้งนี้คาดการณ์ว่าการติดเชื้อวัณโรคแฝงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะอาจสูงถึงร้อยละ 24<sup>[2]</sup>

วัณโรคในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมักจะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ทั้งจากโรคประจำตัว หรือภาวะภูมิคุ้มกันต่ำของผู้ป่วยเอง ร่วมกับอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะและคล้ายกับโรคติดเชื้อฉวยโอกาสอื่น ๆ จนอาจเกิดความล่าช้าในการวินิจฉัยและรักษา อาจพบการติดเชื้อนอกปอด (extrapulmonary tuberculosis) ได้ถึงครึ่งหนึ่ง และราวหนึ่งในสามยังเป็นการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (disseminated infection) ที่นำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจนอาจเกิดทุพพลภาพหรือเสียชีวิตได้ นอกจากนี้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวก็มีความซับซ้อนกว่าวัณโรคในประชากรทั่วไปเนื่องจากผลข้างเคียงจากยาต้านวัณโรคและอันตรกิริยา (drug interaction) กับยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ ร่วมกับการทำงานของอวัยวะและระบบภูมิคุ้มกันที่เสื่อมถอย ทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาไม่ดี มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากวัณโรคจนถึงขั้นเสียชีวิตหรืออวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่ายล้มเหลวได้ การคัดกรองและค้นหาผู้ติดเชื้อวัณโรคแฝงก่อนทำการปลูกถ่ายอวัยวะ (pre-transplant screening) และให้การรักษา จึงเป็นมาตรการสำคัญที่จะช่วยป้องกันการป่วยเป็นวัณโรคในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ โดยในประเทศไทยที่มีอุบัติการณ์และความชุกของวัณโรคน้อย ได้กำหนดเรื่องการตรวจคัดกรองการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงไว้ในแนวทางเวชปฏิบัติเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ แต่สำหรับแดนชุกวัณโรคอย่างประเทศไทยเองการตรวจคัดกรองและรักษาดังกล่าวยังต้องพิจารณาในเรื่องของคุ้มค่าและประสิทธิภาพ (cost-effectiveness) และความเสี่ยงต่อการเกิดวัณโรคดื้อยา (drug-resistant tuberculosis) ร่วมด้วยเสมอ

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023.
2. จักรพงษ์ บรมินهنทร์. การติดเชื้อมัยโคแบคทีเรีย. ใน: จักรพงษ์ บรมินهنทร์, บรรณาธิการ. การติดเชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์รามาริบัติ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2567. หน้า 319-42.
3. Subramanian AK, Theodoropoulos NM; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. Clin Transplant 2019;33(9):e13513.
4. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG, Aguado JM; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect 2014;20 Suppl 7:89-101.

5. Aguado JM, Silva JT, Samanta P, Singh N. Tuberculosis and Transplantation. *Microbiol Spectr* 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0005-2016.
6. Muñoz L, Santin M. Prevention and Management of Tuberculosis in Transplant Recipients: From Guidelines to Clinical Practice. *Transplantation* 2016;100(9):1840-52.
7. Morris MI, Daly JS, Blumberg E, et al. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 2012;12(9): 2288-300.
8. Yahav D, Gitman MR, Margalit I, Avni T, Leeflang MMG, Husain S. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Solid Organ Transplant Recipients to Predict Active Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Studies. *Open Forum Infect Dis* 2023;10(8):ofad324.

## การรักษาวัณโรค

1. การรักษาการติดเชื้อวัณโรคที่ไวต่อยา แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้สูตรยามาตรฐานได้แก่ 2HRZE/4HR [++, I, A]<sup>[6,7]</sup> (ระยะเวลาในการรักษาวัณโรค ดังแสดงในตารางที่ 25)
2. การรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน หรือ rifampicin resistant TB (MDR/RR-TB) ที่ไม่ดื้อยา fluoroquinolones แนะนำอย่างยิ่งให้ยาสูตร BPaLM ประกอบด้วยยา bedaquiline, pretomanid, linezolid และ moxifloxacin ระยะเวลา 6 เดือน ส่วนการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน หรือ MDR/RR-TB ที่ดื้อต่อ fluoroquinolones แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ยาสูตร BPaL ระยะเวลา 9 เดือน [++, I, A]<sup>[8,9]</sup>
3. แนะนำอย่างยิ่งให้ตรวจสอบอันตรกิริยาระหว่างยารักษาวัณโรคกับยากดภูมิคุ้มกัน รวมถึงยาอื่น ๆ เช่น ยาลดไขมันในเลือด เป็นต้น ที่ผู้ป่วยได้รับ และแนะนำอย่างยิ่งให้ติดตามระดับยากดภูมิคุ้มกัน อย่างใกล้ชิด [++, I, B]

### คำอธิบาย

ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่เป็นวัณโรคควรติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดเนื่องจากยากดภูมิคุ้มกันมีอันตรกิริยากับยารักษาวัณโรค (ตารางที่ 26 และ 27) โดยเฉพาะอย่างยิ่งยา rifampicin เนื่องจากยา rifampicin เป็น enzyme inducer ของ cytochrome P450 ส่งผลให้ระดับยา CNI, mTOR inhibitors และ corticosteroids ในเลือดลดลง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ hepatotoxicity, hypersensitivity reactions, thrombocytopenia และ hemolytic anemia

ยา isoniazid เป็นหนึ่งในยาหลักในการรักษาวัณโรค ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ hepatotoxicity และ peripheral neuropathy แนะนำให้ยา vitamin B6 ร่วมด้วยเพื่อป้องกันภาวะนี้

ยา pyrazinamide อยู่ในสูตรยามาตรฐานโดยเฉพาะในผู้ป่วยวัณโรคเชื้อหุ้มสมองเนื่องจากผ่านเชื้อหุ้มสมองอีกเสบได้ดีจากสภาวะกรด ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ hepatotoxicity, hyperuricemia, dysuria, malaise คลื่นไส้ อาเจียน และไข้

ยา ethambutol เป็นยาตัวที่ 4 ในสูตรยามาตรฐาน ไม่ควรใช้เป็นยาเดี่ยวเนื่องจากเสี่ยงจากการดื้อยา ผลข้างเคียงที่พบได้แก่ optic neuropathy ซึ่งมักพบเป็น color blindness หากต้องให้ยา ethambutol ควรส่งตรวจตา<sup>[2-5]</sup>

ตารางที่ 25 ระยะเวลาในการรักษาวัณโรคที่ไวต่อยา<sup>[6]</sup>

ตำแหน่ง	ระยะเวลาในการรักษาอย่างน้อย (เดือน)
ปอด	6
ต่อมน้ำเหลือง	6
เยื่อหุ้มปอด	6
เยื่อหุ้มหัวใจ	6
เยื่อหุ้มสมองอักเสบและวัณโรคสมอง (Tuberculoma)	> 12
กระดูกและข้อ	9-12
ระบบทางเดินปัสสาวะ	6
ชนิดแพร่กระจาย	ระยะเวลาตามการติดเชื้ออวัยวะเด่น

ตารางที่ 26 อันตรกิริยาระหว่างยารักษาวัณโรคกับยากดภูมิคุ้มกัน<sup>[2-5]</sup>

ยา	Corticosteroids	Azathioprine	Calcineirin inhibitor	mTOR inhibitor	Mycophenolic acid
Isoniazid	↓ Isoniazid	-	-	-	-
Rifampicin	↓ Corticosteroids	-	↓↓ Calcineirin inhibitor	↓↓ mTOR inhibitor	↓ Mycophenolic acid ชี้้นกับ UGT enzyme
Pyrazinamide	-	-	↓ Calcineirin inhibitor	-	-
Ethambutol	-	-	-	-	-
Bedaquiline	-	-	-	-	-
Pretomanid	-	-	-	-	-
Linezolid	-	-	-	-	-
Fluoroquinolones	-	-	-	-	-

mTORi, mTOR inhibitors; UGT, UDP-glucuronosyltransferase

ตารางที่ 27 อันตรกิริยาระหว่างยา rifampicin กับยากดภูมิคุ้มกันและยาอื่น ๆ และคำแนะนำในการปรับขนาดยา<sup>[2-5]</sup>

ยากดภูมิคุ้มกัน	ผลต่อระดับยา	AUC ที่เปลี่ยนแปลงและคำแนะนำในการปรับยา	ระดับคำแนะนำ
Calcineurin inhibitors	↓↓	เพิ่มขนาดยา 3-5 เท่า	++, I, C
Mycophenolate	-	ระดับยาไม่เปลี่ยนแปลง	++, I, C
Sirolimus	↓↓	เพิ่มขนาดยา 5-6 เท่า	++, I, C
Everolimus	↓↓	AUC ลดลงร้อยละ 60 / เพิ่มขนาดยา	++, I, C
Cyclosporin	↓↓	เพิ่มขนาดยา	++, I, C
Corticosteroid	↓↓	AUC ลดลงร้อยละ 28-60 / เพิ่มขนาดยา	++, I, C
Atorvastatin	↓↓	เพิ่มขนาดยา หรือใช้ยาลดไขมันตัวอื่นที่มีผลต่อ CYP3A4 น้อยกว่า	++, I, A
Simvastatin	↓↓↓	เปลี่ยนไปใช้ยาลดไขมันตัวอื่น	++, I, A
Rosuvastatin	↑	ใช้ยานขนาดต่ำและติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด	++, I, A
Pravastatin	↓↓	ติดตามระดับไขมันในเลือด	++, I, A
Pitavastatin	↓↓	ติดตามระดับไขมันในเลือด	++, I, A
Glipizide	↓	AUC ลดลงร้อยละ 22 / เพิ่มขนาดยา	++, I, A
Lamotrigine	↓↓	AUC ลดลงร้อยละ 44 / เพิ่มขนาดยา	++, I, A
Phenytoin	↓↓	AUC ลดลงร้อยละ 53 / เพิ่มขนาดยา	++, I, A
Valproate	↑	AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 40 / ลดขนาดยา	++, I, A
Ciprofloxacin	-	ระดับยาไม่เปลี่ยนแปลง	++, I, A
Clarithromycin	↓↓↓	Cmax ลดลงร้อยละ 87 / ใช้ยาอื่นทดแทน	++, I, A
Azithromycin	-	ระดับยาลดลงเล็กน้อย	++, I, A
Dapsone	↓↓	เพิ่มการขับออกร้อยละ 257 / เพิ่มขนาดยา	++, I, A
Doxycycline	↓↓	AUC ลดลงร้อยละ 54 / เพิ่มขนาดยา	++, I, A
Metronidazole	↓↓	AUC ลดลงร้อยละ 19 / เพิ่มขนาดยา	++, I, A

AUC, area under the concentration curve; Cmax, maximum concentration

### เอกสารอ้างอิง

1. Abad CLR, Razonable RR. Mycobacterium tuberculosis after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. *Clin Transplant*. 2018 Jun;32(6):e13259.
2. Kuypers D, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y. Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: Possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Jul;78(1):81–8.
3. Manitpisitkul W, McCann E, Lee S, Weir MR. Drug interactions in transplant patients: what everyone should know. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 Sep;18(5):404–11.
4. Naylor H, Robichaud J. Decreased tacrolimus levels after administration of rifampin to a patient with renal transplant. *Can J Hosp Pharm*. 2013 Nov;66(6):388–92.
5. Kim YH, Yoon YR, Kim YW, Shin JG, Cha IJ. Effects of rifampin on cyclosporine disposition in kidney recipients with tuberculosis. *Transplant Proc*. 1998 Nov;30(7):3570–2.
6. Division of Tuberculosis. National Tuberculosis Control Programme Guideline, Thailand 2021. Bangkok: Division of Tuberculosis. 2021;55–72.
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022.
8. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. 2022 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022.
9. Division of Tuberculosis. Division of Tuberculosis. Guideline for Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis 2024. Bangkok: Division of Tuberculosis. 2024;27–68.

## การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกราน

1. การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต<sup>[1]</sup>
  - 1.1 ไม่แนะนำให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกัน เนื่องจากความเสี่ยงต่ำ [-, I, C]
2. การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ<sup>[1-4]</sup>
  - 2.1 แนะนำอย่างยิ่งให้ยา fluconazole [++, I, A] หรืออาจพิจารณาให้ยา micafungin หรือ anidulafungin [+/-, IIa, B] เป็นระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรา *Candida* ได้แก่
    - ได้รับการผ่าตัดด้วยเทคนิค choledochojejunostomy
    - ได้รับส่วนประกอบของเลือดมากกว่า 40 ยูนิต
    - พบ colonization ของเชื้อรา *Candida* ระหว่างการผ่าตัด
  - 2.2 แนะนำอย่างยิ่งให้ยา fluconazole [++, I, A] หรืออาจพิจารณาให้ยา voriconazole หรือ micafungin หรือ anidulafungin [+/-, IIa, B] เป็นระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทั้งต่อการติดเชื้อรา *Candida* และ *Aspergillus* ได้แก่
    - ได้รับการปลูกถ่ายตับซ้ำ (re-transplantation)
    - ได้รับการผ่าตัดในช่องท้องหรือช่องอกหลังจากการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ
    - ได้รับการล้างไตภายใน 7 วันหลังการปลูกถ่ายตับ
3. การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ<sup>[2]</sup>
  - 3.1 พิจารณาให้ยา voriconazole เป็นระยะเวลา 3-6 เดือน แก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรา *Aspergillus* และราสายอื่น ๆ [+/-, IIb, C] ต่อไปนี้
    - ได้รับการผ่าตัดในช่องอกหลังจากการปลูกถ่ายหัวใจ
    - ได้รับการล้างไตภายใน 7 วันหลังการปลูกถ่ายหัวใจ
    - พบ colonization ของเชื้อรา *Aspergillus* ระหว่างการผ่าตัด
    - มีการติดเชื้อ CMV ร่วมด้วย
  - 3.2 อาจพิจารณาให้ยา voriconazole แก่ผู้ป่วยทุกราย เป็นระยะเวลา 3-6 เดือน กรณีอยู่ในสถานพยาบาลที่มีอุบัติการณ์การติดเชื้อรา *Aspergillus* สูงกว่าร้อยละ 6 [+/-, IIb, C]
  - 3.3 อาจพิจารณาใช้ isavuconazole แทน voriconazole กรณีไม่สามารถทนยา voriconazole ได้ หรือมีอันตรกิริยากับยาอื่นรุนแรง [+/-, IIb, C]
4. การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายปอด<sup>[2,5]</sup>

- 4.1 แนะนำให้ voriconazole แก่ผู้ป่วยทุกราย [+ , IIb, C] เป็นระยะเวลา 4-6 เดือน และแนะนำอย่างยิ่งในกรณีที่มีหลักฐานว่ามี colonization ของเชื้อรา *Aspergillus* เช่นค่า galactomannan จากน้ำล้างหลอดลม  $\geq 1$  หรือมีการเพาะเชื้อเป็นบวกจากตัวอย่างของระบบทางเดินหายใจ โดยเฉพาะในช่วง 1 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายปอด [++, I, A]
  - 4.2 อาจพิจารณาพ่น nebulized amphotericin B deoxycholate หรือ liposomal amphotericin B ร่วมด้วยอย่างน้อย 2 สัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายปอด เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด tracheobronchial aspergillosis [+/-, IIb, C]
  - 4.3 อาจพิจารณาใช้ isavuconazole แทน voriconazole กรณีไม่สามารถทนยา voriconazole ได้ หรือมีอันตรกิริยากับยาอื่นรุนแรง [+/-, IIb, C]
5. การให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายลำไส้<sup>[1]</sup>
    - 5.1 แนะนำให้ยา fluconazole เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยทุกราย [+ , IIa, C]
    - 5.2 อาจพิจารณาให้ยา micafungin หรือ anidulafungin แทน fluconazole กรณีอยู่ในสถานพยาบาลที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ fluconazole-resistant *Candida* spp. สูง [+/-, II, C]
6. การให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับอ่อน<sup>[1]</sup> หรือตับอ่อนร่วมกับไต
    - 6.1 แนะนำให้ยา fluconazole [+ , IIa, C] เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อรา *Candida* ได้แก่
      - ได้รับการผ่าตัดแบบ enteric drainage
      - เกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ vascular thrombosis หรือ post-perfusion pancreatitis
    - 6.2 อาจพิจารณาให้ยา micafungin หรือ anidulafungin แทน fluconazole กรณีอยู่ในสถานพยาบาลที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ fluconazole-resistant *Candida* spp. สูง [+/-, II, C]

### คำอธิบาย

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราแบบรุกรานเนื่องจากยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ โดยพบความเสี่ยงสูงสุดในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายปอด แพทย์ควรพิจารณาปัจจัยเสี่ยงและให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อมาก่อน ตามปัจจัยเสี่ยง และชนิดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย

**เอกสารอ้างอิง**

1. Aslam S, Rotstein C; AST Infectious Disease Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13623.
2. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13544.
3. Eschenauer GA, Kwak EJ, Humar A, et al. Targeted versus universal antifungal prophylaxis among liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15(1):180-9.
4. Winston DJ, Limaye AP, Pelletier S, Safdar N, Morris MI, Meneses K, Busuttil RW, Singh N. Randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014 Dec;14(12):2758-64.
5. Pilarczyk K, Haake N, Heckmann J, et al. Is universal antifungal prophylaxis mandatory in adults after lung transplantation? A review and meta-analysis of observational studies. *Clin Transplant*. 2016 Dec;30(12):1522-1531.

## การปรับยาภูมิคุ้มกันขณะติดเชื้อรากราน

1. ยากลุ่ม polyene และ echinocandin มีอันตรกิริยาน้อยมาก โดยทั่วไปมักไม่จำเป็นต้องปรับระดับยาภูมิคุ้มกัน แต่ต้องตรวจติดตามค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B เนื่องจากยาภูมิคุ้มกันและยา amphotericin B ต่างมี nephrotoxicity [++, I, C]
2. อันตรกิริยาระหว่างยาภูมิคุ้มกันและยา triazole ที่สำคัญ และคำแนะนำในการปรับยาภูมิคุ้มกัน [++, I, C] (ตารางที่ 28)

### คำอธิบาย

โรคติดเชื้อรากรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะเป็นโรคติดเชื้อรุนแรงที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1.3 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จนถึงร้อยละ 11.6 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายลำไส้เล็ก แต่ข้อมูลในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะในประเทศไทยยังมีน้อย อุบัติการณ์โรคติดเชื้อรากรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะมักเกิดหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ 2-6 เดือน แต่เชื้อราบางชนิดสามารถก่อโรคในผู้ป่วยแม้จะปลูกถ่ายอวัยวะไปหลายปี เช่น *Cryptococcus* อุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อรากรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะมีความแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของเชื้อราและอวัยวะที่ปลูกถ่าย โรคติดเชื้อราชนิดยีสต์ เช่น *Candida* มักก่อโรคในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ เชื้อรากลุ่ม mold เช่น *Aspergillus*, *Mucorales* มักพบในผู้ป่วยปลูกถ่ายปอด หัวใจ เป็นต้น

การรักษาโรคติดเชื้อรากรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะมีความซับซ้อนเนื่องจากยาต้านเชื้อราบางกลุ่ม โดยเฉพาะ azole จะมีอันตรกิริยากับยาภูมิคุ้มกัน แพทย์ผู้รักษาจำเป็นต้องปรับยาภูมิคุ้มกันให้เหมาะสม ยาต้านเชื้อราที่ใช้ในการรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อรากรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่

1. Polyenes ได้แก่ amphotericin B products
2. Triazole ได้แก่ fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, และ isavuconazole
3. Echinocandin ได้แก่ caspofungin, micafungin, และ anidulafungin

ตารางที่ 28 อันตรกิริยาระหว่างยา triazoles และยากดภูมิคุ้มกันและคำแนะนำในการปรับยากดภูมิคุ้มกัน

ยากดภูมิคุ้มกัน	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
Cyclosporine	- Fluconazole 200 มก./วัน เพิ่มระดับยา cyclosporine - ติดตามระดับยา cyclosporine เพื่อปรับขนาดยา	- เพิ่มระดับยาในเลือด 2-3 เท่า - ลดขนาดยา 1/3 ของขนาดปกติ	- เพิ่ม AUC 2 เท่า - ลดขนาดยา และตรวจติดตามระดับยาในเลือด	- เพิ่ม AUC < 2 เท่า - ลดขนาดยา และตรวจติดตามระดับยาในเลือด	- เพิ่ม AUC < 2 เท่า - ตรวจสอบระดับยาในเลือด
Tacrolimus	- ระดับยา tacrolimus เพิ่มขึ้น ประมาณร้อยละ 125-212 - ลดขนาดยา tacrolimus ลงร้อยละ 20-50	- เพิ่มระดับยาในเลือด 2-6 เท่า - ลดขนาดยา 2/3 ของขนาดปกติ	- เพิ่ม AUC 3 เท่า - ลดขนาดยา และตรวจติดตามระดับยาในเลือด	- เพิ่ม AUC 4-5 เท่า - ลดขนาดยา และตรวจติดตามระดับยาในเลือด	- เพิ่ม AUC 2 เท่า - ตรวจสอบระดับยาในเลือด
Sirolimus	- เพิ่มระดับยาในเลือด - ลดขนาดยา sirolimus ลงร้อยละ 33	- เพิ่มระดับยาในเลือด - ไม่มีคำแนะนำชัดเจน	- เพิ่ม AUC 11 เท่า - ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	- เพิ่ม AUC 9 เท่า - ติดตามระดับยาในเลือด	- เพิ่ม AUC 2 เท่า - ตรวจสอบระดับยาในเลือด
Everolimus	- เพิ่มระดับยาในเลือด - ลดขนาดยา everolimus ลงร้อยละ 25-50	- เพิ่มระดับยาในเลือด - ลดขนาดยา everolimus ลงร้อยละ 50	- เพิ่มระดับยา 8.7 เท่า - ลดขนาดยา everolimus ร้อยละ 80 หรือหยุดยา	- เพิ่มระดับยาในเลือด - ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	- เพิ่มระดับยาในเลือดเล็กน้อย - ติดตามระดับยา

ยากดภูมิคุ้มกัน	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
Mycophenolate	- มีผลน้อยต่อ ระดับยา - ไม่ต้อง ปรับขนาดยา	- เพิ่มระดับยา ในเลือด - ระดับยา	- ไม่มีผลต่อ ระดับยา - ไม่ต้องปรับ ขนาดยา	- มีอันตรกิริยา น้อย - ติดตาม ระดับยา	- มีอันตรกิริยา น้อย - ติดตามระดับยา
Corticosteroids	- เพิ่มระดับยา cortico- steroids เล็กน้อย - ติดตามผล ข้างเคียงของ cortico- steroids	- เพิ่มระดับยา methylpred- nisolone และ dexame- thasone แต่ไม่มีผลต่อ prednisolone - ติดตามผล ข้างเคียงของ cortico- steroids	- เพิ่มระดับยา cortico- steroids - ติดตามผล ข้างเคียงของ cortico- steroids	- เพิ่มระดับยา cortico- steroids - ติดตามผล ข้างเคียงของ cortico- steroids	- มีอันตรกิริยา น้อย - ติดตามผล ข้างเคียงของ cortico- steroids

AUC, area under the concentration curve

### เอกสารอ้างอิง

1. Lempers VJ, Martial LC, Schreuder MF, Blijlevens NM, Burger DM, Aarnoutse RE, et al. Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;24: 38-44.
2. Lewis R, Niazi-Ali S, McIvor A, Kanj SS, Maertens J, Bassetti M, et al. Triazole antifungal drug interactions- practical considerations for excellent prescribing. *J Antimicrob Chemother.* 2024 Jun 3;79(6):1203-1217.
3. Groll AH, Townsend R, Desai A, Azie N, Jones M, Engelhardt M, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(5).
4. He J, Yu Y, Yin C, Liu H, Zou H, Ma J, et al. Clinically significant drug-drug interaction between tacrolimus and fluconazole in stable renal transplant recipient and literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(2):264-269.
5. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 2010;30(8):842-54.

## การให้วัคซีนในผู้ป่วยผู้ใหญ่ก่อนและหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

1. แนะนำอย่างยิ่งให้ผู้ที่รอรับการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้รับวัคซีนเพื่อสร้างภูมิคุ้มกัน ตามอายุและโรคประจำตัว โดยอ้างอิงตามคำแนะนำของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย โดยเว้นระยะห่างอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนปลูกถ่ายอวัยวะสำหรับวัคซีนชนิดเชื้อตาย และ 4 สัปดาห์ก่อนปลูกถ่ายอวัยวะสำหรับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ [++, I, C]
2. กรณีไม่เคยได้รับวัคซีนก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ แนะนำให้วัคซีนชนิดเชื้อตายได้ตั้งแต่ 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ [+ , IIa, C] (ตารางที่ 29)
3. กรณีได้รับวัคซีนไม่ครบก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ แนะนำให้วัคซีนต่อได้ตั้งแต่ 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยไม่ต้องเริ่มนับหนึ่งใหม่ [+ , IIa, C]
4. ไม่แนะนำให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ [- , I, C]
5. แนะนำให้วัคซีนไขหวัดใหญ่ได้ตั้งแต่ 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ หากอยู่ในสถานการณ์ที่มีการระบาด [+ , IIa, B]
6. แนะนำให้วัคซีนห่างจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงเพื่อรักษาภาวะสลัดอวัยวะอย่างน้อย 3 เดือน [+ , IIa, C]

## ตารางที่ 29 วัคซีนที่แนะนำในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ<sup>[1-9]</sup>

ชนิดของวัคซีน	การให้วัคซีนหลังปลูกถ่ายอวัยวะ
ไข้หวัดใหญ่	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำอย่างยิ่งให้วัคซีนขนาดมาตรฐาน 1 โดสปีละครั้ง [++, I, A]</li> <li>- แนะนำให้วัคซีนกระตุ้นอีก 1 โดสห่างจากโดสแรกอย่างน้อย 4 สัปดาห์ หรือให้วัคซีนขนาดสูง 1 โดสปีละครั้งทดแทนวัคซีนขนาดมาตรฐาน [+ , IIa, A] เนื่องจากกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีกว่า</li> <li>- ไม่แนะนำวัคซีนชนิดพ่นเข้าจมูก [- , III, C]</li> </ul>
อาร์เอสวี	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อาจพิจารณาให้วัคซีนในผู้ป่วยที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป [+/-, IIb, C]</li> <li>- อาจพิจารณาให้วัคซีนแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายปอดโดยไม่ขึ้นกับอายุ [+/-, IIb, C]</li> </ul>
โควิด-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำอย่างยิ่งให้วัคซีนล่าสุด 1 โดสปีละครั้ง [++, I, A]</li> </ul>
นิวโมค็อกคัส	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำอย่างยิ่งให้วัคซีนชนิดคอนจูเกตชนิด 13 หรือ 15 สายพันธุ์ 1 โดส (PCV-13, PCV15) [++, I, A] และแนะนำให้วัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์ (PPSV-23) สองโดส หลังจากนั้น โดยโดสแรกห่างจากวัคซีนชนิดคอนจูเกต 8 สัปดาห์ และโดสที่สองห่างจากโดสแรก 5 ปี [+ , IIa, B]</li> <li>- อาจพิจารณาให้วัคซีนชนิดคอนจูเกต 20 สายพันธุ์เพียง 1 โดสทดแทนชนิด 13 สายพันธุ์โดยไม่ต้องให้วัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์เพิ่มเติม [+/-, IIb, C]</li> </ul>
บาดทะยัก คอตีบ และไอกรน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำให้วัคซีนชนิด Tdap 1 โดสทุก ๆ 10 ปี [+ , IIa, C]</li> </ul>
ตับอักเสบบี	<p>กรณีไม่มีภูมิคุ้มกันต่อตับอักเสบบี และไม่เคยรับวัคซีนมาก่อน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำให้วัคซีนขนาด 40 ไมโครกรัม 4 โดสที่ 0, 1, 2 และ 6 เดือน และตรวจ anti-HBs antibody ซ้ำที่ 1-2 เดือนหลังฉีด [+ , IIa, B] ก่อนปลูกถ่ายอวัยวะ</li> </ul> <p>กรณีไม่มีภูมิคุ้มกันต่อตับอักเสบบี แต่เคยได้รับวัคซีนขนาดปกติมาก่อน ได้รับวัคซีนไม่ครบหรือเกิดหลังปี พ.ศ. 2535</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำให้วัคซีนขนาด 40 ไมโครกรัม 1 โดส และตรวจ anti-HBs antibody ซ้ำที่ 1-2 เดือนหลังฉีด หากยังน้อยกว่า 10 ล้านหน่วยสากล/มล. แนะนำให้วัคซีนขนาด 40 ไมโครกรัม 4 โดสที่ 0, 1, 2 และ 6 เดือน และตรวจ anti-HBs antibody ซ้ำที่ 1-2 เดือนหลังฉีด หากยังน้อยกว่า 10 ล้านหน่วยสากล/มล. ให้ถือว่าไม่ตอบสนองต่อวัคซีน [+ , IIa, B]</li> </ul>
สุกใส	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ไม่แนะนำอย่างยิ่งให้วัคซีนชนิดนี้หลังปลูกถ่ายอวัยวะ [- , I, C]</li> </ul>
งูสวัด	<ul style="list-style-type: none"> <li>- แนะนำให้วัคซีนเชื้อตายชนิด recombinant zoster vaccine 2 โดสห่างกัน 1-2 เดือน [+ , IIa, B]</li> <li>- ไม่แนะนำอย่างยิ่งให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นหลังปลูกถ่ายอวัยวะ [- , III, C]</li> </ul>
หัด หัดเยอรมัน คางทูม	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ไม่แนะนำอย่างยิ่งให้วัคซีนชนิดนี้หลังปลูกถ่ายอวัยวะ [- , III, C]</li> </ul>

ชนิดของวัคซีน	การให้วัคซีนหลังปลูกถ่ายอวัยวะ
เอชพีวี	- แนะนำให้วัคซีนในผู้ป่วยอายุ 9-45 ปี 3 โดสที่ 0, 1 และ 6 เดือน [+ , IIa, B]
ไข้กาฬหลังแอ่น	- แนะนำให้วัคซีนชนิด MenACWY 2 โดส ห่างกัน 2 เดือน อย่างน้อย 2 สัปดาห์ และวัคซีน MenB 2 โดสห่างกัน 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับยา eculizumab [+ , IIa, B]
ฝีดาษวานร (Monkey pox)	- อาจพิจารณาให้วัคซีน 2 โดสห่างกัน 1 เดือน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง เหมือนบุคคลทั่วไป [+/- , IIb, C]
ไข้เหลือง	- ไม่แนะนำอย่างยิ่งให้วัคซีนชนิดนี้หลังปลูกถ่ายอวัยวะ [- , III, C]
ไข้เลือดออก	- ไม่แนะนำอย่างยิ่งให้วัคซีนชนิดนี้หลังปลูกถ่ายอวัยวะ [- , III, C]

### เอกสารอ้างอิง

1. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13563.
2. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, Aydilto T, Gavalda J, Moreno A, et al. Two Doses of Inactivated Influenza Vaccine Improve Immune Response in Solid Organ Transplant Recipients: Results of TRANSGRIPE 1-2, a Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2017 Apr 1;64(7):829-838
3. Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, Hoschler K, Ferreira V, Ashton P, et al. A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018 May 17;66(11):1698-1704.
4. Mombelli M, Neofytos D, Huynh-Do U, Sánchez-Céspedes J, Stampf S, Golshayan D, et al. Immunogenicity of High-Dose Versus MF59-Adjuvanted Versus Standard Influenza Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: The Swiss/Spanish Trial in Solid Organ Transplantation on Prevention of Influenza (STOP-FLU Trial). *Clin Infect Dis*. 2024 Jan 25;78(1):48-56.
5. Amstutz A, Chammartin F, Audigé A, Eichenberger AL, Braun DL, Amico P, et al. Antibody and T-Cell Response to Bivalent Booster SARS-CoV-2 Vaccines in People With Compromised Immune Function: COVERALL-3 Study. *J Infect Dis*. 2024 Oct 16;230(4):e847-e859.
6. Mulley WR, Le ST, Ives KE. Primary seroresponses to double-dose compared with standard-dose hepatitis B vaccination in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(1):136-143.
7. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 2;70(2):181-190.
8. Bahakel H, Feldman AG, Danziger-Isakov L. Immunization of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: A 2022 Update. *Infect Dis Clin North Am*. 2023 Sep;37(3):427-441.
9. คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ พ.ศ. 2566 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย [Internet]. 2023 [cited 26 February 2025]. Available from <https://www.idthai.org/Contents/Views/?d=!17!9!!954!>

**การรักษาและป้องกัน  
โรคติดเชื้อ  
ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ  
การปลูกถ่ายอวัยวะ**



## การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV)

1. แนะนำให้ตรวจ CMV IgG ทั้งในผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิด CMV disease ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ [++, I, C] โดยความเสี่ยงแบ่งเป็นความเสี่ยงสูง (D+/R-) ความเสี่ยงปานกลาง (D-/R+ หรือ D+/R+) และความเสี่ยงต่ำ (D-/R-)
2. การแปลผล CMV IgG ในเด็กอายุน้อยกว่า 18 เดือน ต่างจากผู้ใหญ่เนื่องจากเด็กอาจได้รับ CMV IgG จากมารดาผ่านทางรก ถ้าผล CMV IgG เป็นบวก ควรพิจารณาความเสี่ยงโดยคำนึงถึง CMV serostatus ของผู้บริจาคอวัยวะ เพื่อกำหนดแนวทางการป้องกัน CMV [+, I, B]
  - สำหรับผู้บริจาคอวัยวะที่อายุมากกว่า 18 เดือน หาก CMV IgG เป็นบวก ให้ถือว่าเป็นบวก (D+) จริง [++, I, B]
  - ในกรณีที่ผล CMV IgG ในเด็กอายุน้อยกว่า 18 เดือนเป็นบวกควรพิจารณาความเสี่ยงโดยคำนึงถึง CMV serostatus ของผู้บริจาคอวัยวะ เพื่อกำหนดแนวทางการป้องกัน CMV [+, I, B]
3. การให้ยาป้องกัน CMV infection มี 3 วิธี คือ prophylaxis, preemptive therapy และ hybrid approach (การให้ยาป้องกันระยะสั้น เช่น 2 สัปดาห์ ควบคู่ไปกับ preemptive therapy) ทั้ง 3 วิธี มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรค CMV ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ [+, I, C] อย่างไรก็ตาม การศึกษาในเด็กไม่เพียงพอที่จะเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวิธีการทั้งสามนี้
4. ไม่แนะนำให้ prophylaxis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่มีความเสี่ยงต่ำ (D-/R-) [-, III, C] แต่อาจพิจารณา preemptive therapy ได้เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ de novo CMV ได้จากชุมชน เช่น ศูนย์เลี้ยงเด็ก [+/-, IIb, C]
5. ยังไม่มีคำแนะนำมาตรฐานที่ชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกัน อาจพิจารณาระยะเวลาในการให้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ ตั้งแต่น้อย 14 วันจนถึง 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ [+/-, IIb, C] ยกเว้นผู้รับการปลูกถ่ายปอดที่มีความเสี่ยงสูง (D+/R- หรือ R+) แนะนำให้ prophylaxis เป็นเวลา 6-12 เดือน [+, I, A]
6. แนะนำให้ใช้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ หรือ valganciclovir สำหรับ prophylaxis และ preemptive therapy [++, I, B] (ขนาดยาในการป้องกันแสดงในตารางที่ 30)

7. ความเสี่ยงของการเกิด late-onset CMV infection สูงที่สุดในช่วง 3 เดือนแรกหลังจากหยุดยาต้านไวรัส แนะนำให้ผู้ป่วยเด็กได้รับการตรวจติดตาม CMV viral load ในช่วงนี้ [+ , IIa, B]
8. กรณีที่ใช้วิธี preemptive therapy แนะนำให้ตรวจ CMV viral load อย่างน้อยทุก 1-2 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์หลังปลูกถ่าย เพื่อเฝ้าระวังและพิจารณาการเริ่มยาต้านไวรัส [+ , IIa, B]
9. ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ไต และหัวใจที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูง (R+ หรือ D+/R-) สามารถพิจารณาการป้องกันได้ทั้งวิธี prophylaxis, preemptive therapy และ hybrid approach
10. การรักษา CMV infection และ tissue-invasive CMV disease
  - 10.1 การรักษา CMV DNAemia ที่ไม่มีอาการเมื่อใช้วิธี preemptive อาจพิจารณาใช้ valganciclovir ได้ [+/-, I, C]
  - 10.2 การรักษา mild to moderate CMV disease แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ [++, I, B] หรืออาจพิจารณาใช้ valganciclovir ได้ [+/-, IIa, B]
  - 10.3 การรักษา severe CMV disease แนะนำอย่างยิ่งให้ใช้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ เป็นยาอันดับแรก [++, I, B]
  - 10.4 ในผู้ป่วยที่มีอาการคงที่ และมี CMV viral load ลดลงและควบคุมได้ดี รวมถึงอาการทางคลินิกที่หายหรือกำลังดีขึ้น อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็น valganciclovir ได้ [+/-, IIb, C]
  - 10.5 แนะนำให้ลดยากดภูมิคุ้มกันในระหว่างการรักษา CMV infection หากเป็นไปได้ [+ , I, B]
  - 10.6 ไม่แนะนำให้ใช้ CMV immunoglobulin หรือ IVIG เป็นยาเดี่ยวในการรักษา [- , III, C] แต่อาจพิจารณาใช้ร่วมกับ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำ ในการการรักษาโรค CMV ที่มีความรุนแรงมาก เช่น CMV pneumonitis [+/-, IIb, C]
  - 10.7 ผู้ป่วยเด็กที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ CMV และได้รับยากดภูมิคุ้มกันบางชนิดสำหรับการรักษา rejection เช่น antilymphocyte, corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ อาจพิจารณา preemptive therapy ในช่วงที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันได้ [+/-, IIb, C]
11. การรักษา refractory/resistant CMV infection
  - 11.1 การวินิจฉัยจำเป็นต้องส่งตรวจ genetic resistance testing โดยควรส่งในกรณีที่ CMV viral load ลดลงน้อยกว่า 1 log ยูนิตสากล/มล. (10 เท่า) หลังจากให้การรักษาด้วยยาที่เหมาะสมนานกว่า 2 สัปดาห์ (สามารถตรวจ genetic resistance testing ได้ในกรณีที่ CMV viral load > 1,000 ยูนิตสากล/มล.) และแนะนำอย่างยิ่งให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ [++, I, C]

## คำอธิบาย

Cytomegalovirus (CMV) เป็นหนึ่งในการติดเชื้อไวรัสที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อ CMV ในช่วงหลังการปลูกถ่ายสามารถเกิดขึ้นได้ทั้ง primary infection หรือ reactivation การติดเชื้อ CMV ส่งผลกระทบต่ออวัยวะที่ปลูกถ่ายและยังเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น การปฏิเสธอวัยวะ การติดเชื้อฉวยโอกาสอื่น ๆ แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการให้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV ในบางการปลูกถ่าย อุบัติการณ์การติดเชื้อ CMV พบว่า 1 ใน 3 ของเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะเกิด CMV reactivation หลังการปลูกถ่ายและร้อยละ 4-10 เกิดเป็น CMV disease เนื่องจากความเสี่ยงของการเกิด CMV reactivation ขึ้นกับประวัติการติดเชื้อ CMV ของผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะ จึงแนะนำให้เจาะตรวจ CMV IgG antibody ทั้งในผู้บริจาคและผู้รับบริจาคอวัยวะก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อเป็นการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรค

ตารางที่ 30 ยาต้านไวรัสสำหรับผู้ป่วยเด็กที่ใช้ในการป้องกัน CMV แบบ prophylaxis, preemptive และการรักษา CMV disease (ขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ)

ชนิดยา	Prophylaxis	Preemptive หรือ รักษา	ข้อแนะนำ
Ganciclovir	5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมง	5 มก./กก. ทางหลอดเลือด ดำ ทุก 12 ชั่วโมง	- ต้องให้ยาทางหลอดเลือดดำ - กดการทำงานของไขกระดูก
Valganciclovir	7 x body surface area x creatinine clearance วันละ 1 ครั้ง	7 x body surface area x creatinine clearance วันละ 2 ครั้ง	- การบริหารยาทางปาก - กดการทำงานของไขกระดูก

### หมายเหตุ:

- ขนาดยา valganciclovir ในเด็ก แนะนำให้คำนวณตาม body surface area (BSA) และการทำงานของไต [+ , I, B]
- Creatinine clearance คำนวณโดยใช้สูตร modified Schwartz formula โดย creatinine clearance สูงสุดที่ใช้คำนวณ คือ 150 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. โดยขนาดสูงสุดไม่เกิน 900 มก.ต่อครั้ง

## การติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV)

1. แนะนำอย่างยิ่งให้มีการเจาะตรวจ EBV IgG ทั้งในผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อเป็นการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคจาก EBV ภายหลังจากการปลูกถ่ายอวัยวะ [++, I, B] ผู้ป่วยเด็กที่ผล EBV IgG เป็นบวก อาจพิจารณาตรวจ EBV QNAT เพิ่มเติมเพื่อประเมินสถานะของการติดเชื้อ EBV ก่อนการปลูกถ่าย [+/-, IIb, C]
2. ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือปานกลางต่อการเกิดโรคจาก EBV/PTLD แนะนำการตรวจติดตามระดับ EBV QNAT เพื่อเฝ้าระวังและประกอบการพิจารณา preemptive therapy [+, I, B]
3. ผู้ป่วยเด็กที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคจาก EBV/PTLD ได้แก่ D+/R- แนะนำให้ติดตาม EBV QNAT เพื่อตรวจหาการติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการ ซึ่งมีโอกาสเกิดสูงสุดในช่วง 2-4 เดือนแรก โดยตรวจ EBV QNAT ทุก 1-2 สัปดาห์ ในช่วง 3-6 เดือนแรกหลังปลูกถ่าย จากนั้นติดตามห่างขึ้นเป็นทุก 1 เดือน ในช่วง 6-12 เดือนหลังปลูกถ่าย [+, I, C]
4. ผู้ป่วยเด็กที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อการเกิดโรคจาก EBV/PTLD ได้แก่ D-/R-, R+ ที่เป็น recent infection กลุ่มนี้แนะนำให้ติดตาม EBV QNAT เดือนละครั้ง ในช่วง 6 เดือนแรกหลังปลูกถ่าย จากนั้นติดตามห่างขึ้นเป็นทุก 3-6 เดือน หรือเมื่อมีอาการที่สงสัย PTLD [+, I, C]
5. การติดตามระดับ EBV QNAT แนะนำอย่างยิ่งให้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีการเดียวกัน หากผล EBV QNAT เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.5 log ยูนิตสากล/มล. ให้ preemptive therapy โดยแนะนำอย่างยิ่งให้ลดยากดภูมิคุ้มกันหากเป็นไปได้ [++, I, B]
  - 5.1 ไม่แนะนำยาต้านไวรัส หรือ anti-CD20 antibody เป็น preemptive therapy [-, III, C]
  - 5.2 ไม่แนะนำ IVIG เพื่อป้องกันการเกิดโรคจาก EBV เนื่องจากข้อมูลจำกัดและมีผลข้างเคียง รวมทั้งไม่แนะนำยาต้านไวรัสเพื่อป้องกัน PTLD ในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายอวัยวะ [-, III, B]
6. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย หากสงสัย PTLD แนะนำส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย [+, I, B]
7. การรักษา PTLD
  - 7.1 การรักษาหลักที่แนะนำอย่างยิ่งคือ การลดขนาดยากดภูมิคุ้มกัน โดยต้องคำนึงถึงความเสี่ยงของ rejection ร่วมด้วย [++, I, B]

- 7.2 ในรายที่มีอาการรุนแรง หรือไม่ตอบสนองต่อการลดยาเคมีคุ้มกัน แนะนำการรักษาด้วย anti-CD20 antibody (rituximab) ควบคู่ไปกับการลดยาเคมี [+ , I, C] โดยอาการรุนแรง เช่น monomorphic PTLD, diffuse large B cell lymphoma type (DLBCL-type), multi-system disease, end-organ dysfunction
- 7.3 ไม่แนะนำ IVIG หรือยาต้านไวรัสเป็นการรักษาเพียงอย่างเดียว โดยไม่มีการรักษาข้างต้น [- , III, C]
- 7.4 เด็กที่วินิจฉัยเป็น DLBCL-type อาจพิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนาดต่ำร่วมด้วย [+/- , IIb, C]

### คำอธิบาย

การติดเชื้อ EBV เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายอวัยวะ นำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น PTLD และภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่ส่งผลต่ออวัยวะปลูกถ่าย อุบัติการณ์การเกิด PTLD ในผู้ป่วยเด็กพบร้อยละ 3.5 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ร้อยละ 5-10 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ร้อยละ 15 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายปอด และสูงสุดประมาณร้อยละ 20 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายลำไส้ ปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อ EBV disease และ PTLD คือ ประวัติการติดเชื้อ EBV และภูมิคุ้มกันของผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะ โดย primary EBV infection จากผู้บริจาค (D+/-) เป็นปัจจัยเสี่ยงหลักในการเกิดโรครุนแรงและ PTLD ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ อายุน้อย (ทารกและเด็กวัยหัดเดิน) ประเภทของอวัยวะที่ปลูกถ่าย การรักษาด้วย lymphocyte-depleting antibodies อาการทางคลินิกของการติดเชื้อ EBV มีตั้งแต่การติดเชื้อแบบไม่มีอาการไปจนถึงโรคที่มีอาการ โดยอาการมีหลากหลายตั้งแต่ อาการไข้ไม่จำเพาะเจาะจง อาการไม่จำเพาะ เช่น ต่อมทอนซิลโต ต่อมทอนซิลโต อาการตามระบบ (end-organ disease เช่น hepatitis, enteritis) เช่น ปวดท้อง ถ่ายมีเลือดปน ไปจนถึง life-threatening PTLD

## การติดเชื้อ Adenovirus

1. ไม่แนะนำ Prophylaxis หรือ Preemptive therapy ในการป้องกันการเกิดโรคจาก Adenovirus ในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายอวัยวะ [-, III, B]
2. แนวทางการรักษาการติดเชื้อ Adenovirus
  - 2.1 แนะนำอย่างยิ่งว่าให้การรักษาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากการกดภูมิคุ้มกัน (net state of immunosuppression) ตำแหน่งของการติดเชื้อ และระดับการแพร่กระจายของการติดเชื้อ (degree of dissemination) [++, I, B]
  - 2.2 การรักษาหลักที่แนะนำอย่างยิ่งคือ การลดขนาดยาหรือหยุดยาคดภูมิคุ้มกันชั่วคราว โดยต้องคำนึงถึงความเสี่ยงของ rejection ร่วมด้วย [++, I, B]
  - 2.3 อาจพิจารณาการให้ยาต้านไวรัสจำเพาะ เช่น cidofovir ซึ่งเป็นยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อ Adenovirus [+/-, IIb, B] อย่างไรก็ตาม ยานี้มีผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อไต ดังนั้นจึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง มักจำเป็นต้องใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเป็นอันตรายถึงชีวิต
  - 2.4 แนะนำการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา โดยการตรวจติดตาม QNAT จากสิ่งส่งตรวจที่เกี่ยวข้อง เช่น เลือด สารคัดหลั่งทางเดินหายใจ ปัสสาวะ หรือสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ที่เริ่มแรกให้ผลบวก ผู้ป่วยที่ viral load ไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากได้รับการรักษา 1-2 สัปดาห์ แนะนำให้การรักษาเพิ่มเติม [+ , I, B]
  - 2.5 ระยะเวลาในการรักษา แนะนำให้รักษาจนกว่าอาการดีขึ้นร่วมกับตรวจไม่พบไวรัสจากสิ่งส่งตรวจที่เป็นตำแหน่งการติดเชื้อจำนวนสองครั้งต่อเนื่องกันและห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ [+ , I, C]

### คำอธิบาย

การติดเชื้อ Adenovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะเด็กสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อในหลายระบบของร่างกาย เช่น ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาทส่วนกลาง ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ Adenovirus ได้แก่ ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะเด็กโดยเฉพาะอายุน้อยกว่า 5 ปี การได้รับ lymphocyte-depleting agents และผู้ป่วยที่มี D+/R- Adenovirus ปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรครุนแรง ได้แก่ การติดเชื้อในเดือนแรกหลังการปลูกถ่าย การตรวจพบไวรัสจากมากกว่า 1 ตำแหน่ง การมี persistent viremia และมี viral load สูง อาการทางคลินิกของการติดเชื้อ Adenovirus มีตั้งแต่การติดเชื้อแบบไม่มีอาการไปจนถึงโรคที่มีอาการ โดยอาการมีหลากหลาย เช่น ไข้ ไอ หายใจลำบาก ปวดท้อง ท้องเสีย หรือมีอาการทางระบบประสาท โดยอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่ายมักจะเป็นตำแหน่งของการติดเชื้อ เช่น pneumonia ในผู้รับการปลูกถ่ายปอด hepatitis ในผู้รับการปลูกถ่ายตับ enterocolitis ในผู้รับการปลูกถ่ายลำไส้ ซึ่งการติดเชื้อ

Adenovirus ในกลุ่มนี้อาจรุนแรงเป็น disseminated disease และเสียชีวิต แตกต่างจากการติดเชื้อ Adenovirus ในผู้รับการปลูกถ่ายไต มักก่อให้เกิด hemorrhagic cystitis หรือ nephritis ที่เป็นภาวะที่มีความรุนแรงน้อยกว่า

ไม่แนะนำการตรวจคัดกรองและการตรวจติดตามระดับ Adenovirus ในเลือด เนื่องจากอาจพบ asymptomatic adenovirus DNAemia โดยไม่ได้สัมพันธ์กับการเกิดโรค และไม่จำเป็นต้องให้การป้องกันหรือรักษา แต่ควรตรวจเมื่อมีอาการที่สงสัยเข้าได้กับโรคจากการติดเชื้อ Adenovirus

## การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดรุกราน

1. ยังไม่มีแนวทางชัดเจนเกี่ยวกับการให้ Universal antifungal prophylaxis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะเด็ก แต่ควรพิจารณาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายพิจารณาตามความเสี่ยงและชนิดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย (ตารางที่ 31)

### คำอธิบาย

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อราชนิดรุกรานในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะเด็กน้อยกว่าในผู้ใหญ่ โดยมีรายงานอัตราการเกิดการติดเชื้อราชนิดรุกรานเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 2 พบสูงสุดในการปลูกถ่ายหัวใจและปอด (ร้อยละ 12.5) และการปลูกถ่ายปอด (ร้อยละ 11.4) การติดเชื้อราชนิดรุกรานที่พบบ่อยที่สุดคือ Candidiasis ตามด้วย Aspergillosis และ Mucormycosis

ตารางที่ 31 การพิจารณาให้ antifungal prophylaxis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะเด็ก

อวัยวะที่ปลูกถ่าย	การติดเชื้อราชนิดรุกรานที่สำคัญ	กลุ่มเสี่ยงสูง	Antifungal prophylaxis	ระยะเวลา
ตับ	<i>Candida</i> spp.	Surgical revision, prolonged surgery, retransplantation, high intraoperative transfusion requirement, kidney failure	Fluconazole [+ , I, B] หรือ Echinocandins [+ , I, B]	4 สัปดาห์
	<i>Aspergillus</i> spp.	Pretransplantation fulminant hepatic failure, retransplantation, poor allograft function, kidney failure with dialysis up to 7 days of transplant, reoperation involving thoracic or intra-abdominal cavity	อาจพิจารณาให้ Liposomal amphotericin B [+/-, IIb, C] หรือ Voriconazole หรือ Echinocandins [+/-, IIb, C]	4 สัปดาห์
ไต	พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราชนิดรุกรานต่ำจึงไม่แนะนำให้เข้าป้องกัน [- , III, C]			
หัวใจ	<i>Aspergillus</i> spp.	Reoperation, CMV infection, post transplantation hemodialysis, rejection	อาจพิจารณาให้ Itraconazole หรือ Voriconazole หรือ Echinocandins [+/-, IIb, C]	3-6 เดือน
ปอด	<i>Aspergillus</i> spp.	Airway specimen cultures positive for <i>Aspergillus</i> , rejection/increased immunosuppression, CMV infection, obliterative bronchiolitis	Voriconazole [+ , I, B] หรือ Itraconazole (oral solution) [+ , I, B] อาจพิจารณาพ่น Liposomal amphotericin B ร่วมด้วย [+/-, IIb, B]	6-12 เดือน

## การให้วัคซีนในผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

1. การให้วัคซีนในผู้ป่วยเด็กก่อนได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ
  - 1.1 แนะนำอย่างยิ่งให้เด็กที่รอรับการปลูกถ่ายอวัยวะทุกคนรับวัคซีนป้องกันโรคพื้นฐานทุกชนิดตามเกณฑ์อายุเช่นเดียวกับเด็กปกติ [++, I, B] (ตารางที่ 32)
  - 1.2 กรณีที่ทราบกำหนดนัดหมายสำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะล่วงหน้า แนะนำอย่างยิ่งให้เว้นระยะห่างอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะสำหรับวัคซีนชนิดเชื้อตาย และเว้นระยะห่างอย่างน้อย 4 สัปดาห์ สำหรับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ [++, I, C]
  - 1.3 เด็กที่รอรับการปลูกถ่ายอวัยวะทุกคน แนะนำให้รับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ให้ครบก่อนได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ วัคซีนป้องกันโรค หัด หัดเยอรมัน คางทูม (Mump, Measles, Rubella; MMR) โดยวัคซีน MMR แนะนำให้ได้ในเด็กอายุตั้งแต่ 6-11 เดือน โดยให้ 2 โดส ห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน [+ , IIa, C] แต่หากอายุครบ 12 เดือนแล้วยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ แนะนำอย่างยิ่งให้วัคซีน MMR ซ้ำอีกครั้ง [++, I, B] สำหรับวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใส (Varicella) แนะนำให้ได้ในเด็กอายุตั้งแต่ 6-11 เดือน โดยให้ 2 โดส ห่างกันอย่างน้อย 3 เดือน [+ , I, C]
2. การให้วัคซีนในผู้ป่วยเด็กหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ
  - 2.1 แนะนำให้เริ่มฉีดวัคซีนที่ 2-6 เดือน หลังจากที่เด็กได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจากช่วง 2 เดือนแรกผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายอวัยวะมักจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูง ซึ่งส่งผลให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันไม่ดี [+ , IIa, C] อย่างไรก็ตามในช่วงที่มีการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ แนะนำให้ inactivated influenza vaccine ได้ตั้งแต่ 1 เดือน หลังจากที่เด็กได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ [+ , IIa, B]
  - 2.2 ไม่แนะนำอย่างยิ่งสำหรับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ทุกชนิด ภายหลังจากที่เด็กได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ [- , I, C]

### ตารางที่ 32 คำแนะนำการให้วัคซีนในผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

วัคซีน	อายุน้อยที่สุดที่สามารถให้วัคซีนได้	ระยะห่างน้อยที่สุดระหว่างโดส	แนะนำก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ	คำแนะนำหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ	การตรวจภูมิคุ้มกัน
DTwP/DTap <sup>n</sup>	6 สัปดาห์	- โดส 1, 2 และ 3 ห่างกัน โดสละ 4 สัปดาห์ - โดส 3, 4 และ 5 ห่างกัน โดสละ 6 เดือน	ให้ [++, I, B]	ให้ [+ , I, B] หากได้รับไม่ครบก่อนปลูกถ่ายอวัยวะ	ไม่แนะนำ
Hemophilus influenzae b conjugate (Hib)	6 สัปดาห์	- โดส 1, 2 และ 3 ห่างกัน โดสละ 4 สัปดาห์ - โดส 3 และ 4 ห่างกัน 8 สัปดาห์	ให้ [++, I, B]	ให้ [+ , I, B] หากได้รับไม่ครบก่อนปลูกถ่ายอวัยวะ	ไม่แนะนำ
Inactivated polio vaccine (IPV)	6 สัปดาห์	- โดส 1, 2 และ 3 ห่างกัน โดสละ 4 สัปดาห์ - โดส 3 และ 4 ห่างกัน 6 เดือน	ให้ [++, I, B]	ให้ [+ , I, B] หากได้รับไม่ครบก่อนปลูกถ่ายอวัยวะ	ไม่แนะนำ
Oral polio vaccine-live (OPV)	6 สัปดาห์	- โดส 1, 2 และ 3 ห่างกัน โดสละ 4 สัปดาห์ - โดส 3, 4 และ 5 ห่างกัน โดสละ 6 เดือน	ให้ [++, I, B]	ห้ามให้ [- , I, B]	ไม่แนะนำ
Hepatitis A <sup>n</sup>	12 เดือน	- โดส 1 และ 2 ห่างกัน 6 เดือน	ให้ [++, I, B]	ให้ [++ , I, B] หากยังไม่ได้ก่อนก่อนปลูกถ่ายอวัยวะ	แนะนำ
Hepatitis B	แรกเกิด	- โดส 1 และ 2 ห่างกัน 4 สัปดาห์ - โดส 2 และ 3 ห่างกัน 8 สัปดาห์ และห่างจากโดส 1 อย่างน้อย 16 สัปดาห์	ให้ [++, I, B]	ให้ [++ , I, B]	แนะนำ
Influenza <sup>a</sup>	6 เดือน	- โดส 1 และ 2 ห่างกัน 4 สัปดาห์ หลังจากรับฉีดทุกปี	ให้ [++, I, B]	ให้ [+ , IIa, B]	ไม่แนะนำ
Pneumococcal conjugate (PCV- 13, PCV-15, PCV-20) <sup>a</sup>	6 สัปดาห์	- โดส 1, 2 และ 3 ห่างกัน โดสละ 4 สัปดาห์ - โดส 3 และ 4 ห่างกัน 8 สัปดาห์	ให้ [++, I, B]	ให้ [++ , I, A]	ไม่แนะนำ

วัคซีน	อายุน้อยที่สุดที่สามารถให้วัคซีนได้	ระยะห่างน้อยที่สุดระหว่างโดส	แนะนำก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ	คำแนะนำหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ	การตรวจภูมิคุ้มกัน
Pneumococcal polysaccharide (PPSV-23) <sup>1</sup>	2 ปี	<ul style="list-style-type: none"> <li>- กรณีเคยได้ PCV-13 หรือ PCV-15 มาก่อน แนะนำให้ PPSV-23 อีก 2 โดส โดยโดสแรกห่างจาก PCV โดสสุดท้าย 8 สัปดาห์ และให้ PPSV-23 โดสที่ 2 หลังจากโดสแรก 5 ปี</li> <li>- กรณีเคยได้ PCV-20 มาก่อน ไม่ต้องให้ PPSV-23 เพิ่มเติม</li> <li>- กรณีเคยได้ PPSV-23 มาก่อนแล้ว 1 โดส สามารถใช้ PCV-20 ทดแทน PPSV-23 โดสที่ 2 โดยห่างจาก PPSV-23 โดสแรกอย่างน้อย 1 ปี</li> </ul>	ให้ [++, I, B]	ให้ [++, IIa, B]	ไม่แนะนำ
Measles, Mumps, and Rubella-live	6 เดือน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- โดส 1 และ 2 ห่างกัน 4 สัปดาห์ และควรให้ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ 4 สัปดาห์</li> </ul>	ให้ [++, I, B]	ห้ามให้ [-, I, C]	แนะนำ
Varicella-live	6 เดือน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- โดส 1 และ 2 ห่างกัน 3 เดือน และควรให้ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ 4 สัปดาห์</li> </ul>	ให้ [++, I, B]	ห้ามให้ [-, I, C]	แนะนำ
Japanese encephalitis vaccine	9 เดือน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- โดส 1 และ 2 ห่างกัน 3-12 เดือน และควรให้ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ 4 สัปดาห์</li> </ul>	ให้ [++, I, B]	ห้ามให้ [-, I, C]	ไม่แนะนำ
Rotavirus	6 สัปดาห์	<ul style="list-style-type: none"> <li>- โดส 1 และ 2 ห่างกัน 4 สัปดาห์</li> <li>- โดส 2 และ 3 ห่างกัน 4 สัปดาห์ (หากใช้วัคซีนชนิด pentavalent)</li> </ul>	ให้ [++, I, B]	ห้ามให้ [-, I, C]	ไม่แนะนำ

วัคซีน	อายุน้อยที่สุดที่สามารถให้วัคซีนได้	ระยะห่างน้อยที่สุดระหว่างโดส	แนะนำก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ	คำแนะนำหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ	การตรวจภูมิคุ้มกัน
Human papillomavirus	9 ปี	- อายุ 9-14 ปี ฉีด 2 โดส โดยโดส 1 และ 2 ห่างกัน 6-12 เดือน - อายุ 15-45 ปี ฉีด 3 โดส โดยโดส 1 และ 2 ห่างกัน 1-2 เดือน และโดส 3 ที่เดือนที่ 6	ให้ [++, I, B]	ให้ <sup>a</sup> [+, IIa, B]	ไม่แนะนำ
COVID-19	6 เดือน	- ขนาดวัคซีน และจำนวนโดสขึ้นอยู่กับอายุที่เริ่มฉีด	ให้ [++, I, B]	ให้ <sup>b</sup> [++, I, A]	ไม่แนะนำ
Meningococcal	2-10 ปี	- ฉีดเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง จำนวนโดสขึ้นอยู่กับชนิดวัคซีน และอายุที่เริ่มฉีด	ให้เฉพาะผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง	ให้ <sup>c</sup> [+, IIa, B]	ไม่แนะนำ

<sup>a</sup> ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ และได้ DTP ครบโดสแล้ว แนะนำให้ Tdap กระตุ้นทุก 10 ปี

<sup>b</sup> ผู้ป่วยเด็กที่มีโรคตับเรื้อรัง และเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ มีความเสี่ยงต่อภาวะตับวายและเสียชีวิตจากโรคตับอักเสบเอ ดังนั้นแนะนำให้วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบเอแก่เด็กที่เตรียมการปลูกถ่ายตับ และในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับวัคซีนปลูกถ่ายตับแล้วทุกราย

<sup>c</sup> ผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะแนะนำให้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ทุกปี ในเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปีหากได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่เป็นครั้งแรกควรรีได้รับ 2 โดส ห่างกัน 4 สัปดาห์ จากนั้นแนะนำให้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นปีละ 1 ครั้ง

<sup>d</sup> ผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะแนะนำให้รับวัคซีน PCV ตามเกณฑ์อายุ และตามด้วย PPSV-23 อีก 2 โดส โดยให้ PPSV-23 โดสแรกเมื่ออายุ 2 ปีขึ้นไป และควรห่างจาก PCV โดสสุดท้าย 8 สัปดาห์ และให้ PPSV-23 โดสที่สองห่างจากโดสแรก 5 ปี หรือ สามารถใช้ PCV-20 1 โดสทดแทน โดยไม่ต้องให้ PPSV-23 เพิ่มเติม

<sup>e</sup> ไม่แนะนำให้ใช้ varicella vaccine แก่ผู้ป่วยเด็กภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ แต่อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการเปลี่ยนไตหรือตับที่ตรวจพบว่าไม่มีภูมิคุ้มกันต่ออีสุกอีใส และอยู่ในช่วงที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันในระดับต่ำหรือไม่มียากดภูมิคุ้มกัน และไม่มี rejection

<sup>f</sup> ผู้ป่วยเด็กหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ พิจารณาให้ฉีด HPV 3 โดสทุกอายุที่ 0, 1 และ 6 เดือน

<sup>g</sup> ผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะแนะนำให้รับวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ 19 ทุกปี ในเด็ก 6 เดือน - 11 ปี ขนาดวัคซีน และจำนวนโดสขึ้นอยู่กับอายุที่เริ่มฉีด จากนั้นแนะนำให้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นปีละ 1 ครั้ง

<sup>h</sup> พิจารณาให้วัคซีน meningococcal ในผู้ป่วยเด็กภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยา eculizumab [+, IIa, B] โดยให้วัคซีนชนิด MenACWY ในผู้ป่วยเด็กอายุ 2 เดือนขึ้นไป จำนวน 2 โดส ห่างกัน 8 สัปดาห์ และวัคซีนชนิด MenB-4C ในผู้ป่วยเด็กอายุ 10 ปีขึ้นไป จำนวน 3 โดสที่ 0, 1-2 และ 6 เดือน

### เอกสารอ้างอิง

1. Knackstedt ED, Anderson SG, Anand R, Mitchell J, Arnon R, Book L, et al. Cytomegalovirus (CMV) Prophylaxis in Pediatric Liver Transplantation (PLT): A Comparison of Strategies Across the SPLIT Consortium. *Am J Transplant*. 2024. S1600-6135(24)00594-X.
2. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-931.
3. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9).
4. Balani SS, Sadiq S, Jensen CJ, Kizilbash SJ. Prevention and management of CMV infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Front Pediatr*. 2023;11:1098434.
5. Suresh S, Lee BE, Robinson JL, Akinwumi MS, Preiksaitis JK. A risk-stratified approach to cytomegalovirus prevention in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2016;20(7):970-980.
6. Kriegl L, Boyer J, Egger M, Hoenigl M. Antifungal Stewardship in Solid Organ Transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2022;24:e13855.
7. Yamada M, L'Huillier AG, Green M. A Focused Review of Epstein-Barr Virus Infections and PTLT in Pediatric Transplant Recipients: Guidance From the IPTA and ECIL Guidelines. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13:S31-S8.
8. Allen UD, L'Huillier AG, Bollard CM, Gross TG, Hayashi RJ, Höcker B, et al. The IPTA Nashville Consensus Conference on Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders After Solid Organ Transplantation in Children: IV-Consensus Guidelines for The Management of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders in Children and Adolescents. *Pediatr Transplant*. 2024;28:e14781.
9. Al-Heeti OM, Cathro HP, Ison MG. Adenovirus Infection and Transplantation. *Transplantation*. 2022;106:920-7.
10. Ramos JT, Romero CA, Belda S, Candel FJ, Carazo Gallego B, Fernández-Polo A, et al. Clinical Practice Update of Antifungal Prophylaxis in Immunocompromised Children. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32:410-25.
11. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, et al; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44-100.
12. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13563.
13. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstance. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024. 107.
14. Casotti V, Stroppa P, Bravi M, Tebaldi A, Loglio A, Viganò M, et al. Vaccinations in Paediatric Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Vaccines*. 2024; 12(9):952.
15. Food and Drug Administration. Package insert: Bexsero. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2024.

**Practice Guidelines**  
**on Immunosuppressive Therapy**  
**and Infectious Disease Management**  
**in Solid Organ Transplantation**