

Cost-Effectiveness of Rituximab Versus Bortezomib in Kidney Transplant Patients

Yadgar Rashidi¹
 Abasat Mirzaei²
 Peivand Ghasemzadeh³
 Hamidreza Gholamrezaei⁴

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Department of Health Care Management, Faculty of Health, Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran

³ Department of Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Management, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

⁴ Department of Urology, Faculty of Medicine, Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran

(Received November 21, 2023; Accepted May 25, 2024)

Abstract

Background and purpose: Kidney transplantation is still the most important and main treatment for advanced kidney failure. However, some patients reject the transplant through an immune system reaction. Improvement of immunosuppression with drugs such as rituximab and bortezomib allows these patients to be eligible for transplantation. This study aims to determine the cost-effectiveness of rituximab versus bortezomib in kidney transplant patients at Farhikhtegan Hospital, Tehran.

Materials and methods: The target statistical population in this research was inpatients receiving rituximab and bortezomib in 2022 in Farhikhtegan Hospital. Rituximab with a minimum dose of 375 mg/m² was administered one day before transplantation. Bortezomib was administered at a dose of 1.3 mg/m² on four occasions (usually days 1, 4, 8, and 11). The indicators related to the calculation of the cost of the disease and the parameters indicating the effectiveness were determined through library studies and interviews with experts, and finally, the aforementioned information was collected through the examination of the patient's records (hospital database). Cost indicators include the cost of a physician visit (first day, second day, general practitioner, emergency department, discharge day), medicine (main medicine, complementary medicine), hospital hoteling (nursing services, consumables, bed, radiology, ECG, critical care, physiotherapy, preparation of nutrition formulary, examination, and burial permit) and tests (all tests necessary to evaluate and monitor the patient). Efficacy indices included IgG class I, IgG class II, IgM class I, and IgM class II. The data analysis was conducted by SPSS software.

Results: 77 kidney transplant patients including 53 treated with bortezomib and 24 receiving rituximab with an average age of 41.01±8.50 years were studied. Our findings showed that the average cost of the bortezomib group was 19,548,230.86 tomans. Before taking bortezomib, the average level of class I and class II IgG was 68.16±6.34 and 67.11±4.96, respectively, which significantly decreased to 17.28±15.73 and 18.13±16.75 after treatment with bortezomib (P=0.000). The average IgM class I and class II before taking medicine were 5.69±1.30 and 5.54±0.95, respectively, which reached 5.43±0.79 and 5.13±0.39 after taking Bortezomib, respectively. This decrease was significant for IgM class II (P=0.000), but not significant for IgM class I (P=0.223). In patients receiving rituximab, before taking the drug, the average level of class I and class II IgG was 71.66±7.86 and 67.83±4.53, respectively, which significantly decreased to 13.95±13.82 and 15.83±14.15 after treatment with rituximab (P=0.000). The average IgM class I and class II before taking rituximab was 5.70±1.23 and 5.45±0.97, respectively, after taking the drug, it decreased to 5.41±0.65 and 5.16±0.38, respectively, and this decrease was not statistically significant (P>0.05). The average cost of the rituximab group was 28,261,539.29 Tomans and caused a significant decrease in the average level of IgG class I and II. The incremental cost-effectiveness rate (ICER) was 1770997.65, which was lower than the threshold defined by WHO.

Conclusion: The results of our study showed that rituximab is cost-effective compared to bortezomib.

Keywords: cost-effectiveness, rituximab, bortezomib, kidney transplantation

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (233): 84-95 (Persian).

Corresponding Author: Yadgar Rashidi - Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran. (E-mail: Yadegar877@gmail.com)

بررسی هزینه اثربخشی ریتوکسیماب در مقایسه با بورترومیب در بیماران پیوند کلیه

یادگار رشیدی^۱اباسط میرزائی^۲پیوند قاسم زاده^۳حمیدرضا غلامرضایی^۴

چکیده

سابقه و هدف: پیوند کلیه همچنان مهم ترین و اصلی ترین درمان نارسایی پیشرفته کلیه می باشد. با این حال برخی از بیماران، پیوند کلیه را به وسیله واکنش سیستم ایمنی پس می زنند. بهبود سرکوب سیستم ایمنی با داروهایی مثل ریتوکسیماب و بورترومیب به این بیماران اجازه می دهد که واجد شرایط پیوند باشند. این مطالعه با هدف تعیین هزینه- اثربخشی مصرف ریتوکسیماب در مقایسه با بورترومیب در بیماران پیوند کلیه بیمارستان فرهیختگان تهران، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی گذشته نگر، جامعه آماری مورد نظر، بیماران بستری دریافت کننده ریتوکسیماب و بورترومیب در طول سال ۱۴۰۱، در بیمارستان فرهیختگان بود. ریتوکسیماب با حداقل دوز 375 mg/m^2 یک روز قبل از پیوند برای بیماران تجویز شد. بورترومیب با دوز $1/3 \text{ mg/m}^2$ در چهار نوبت (معمولاً روزهای ۱، ۴، ۸ و ۱۱) برای بیماران تجویز گردید. شاخص های مرتبط با محاسبه هزینه بیماری و پارامترهای تعیین کننده اثربخشی از طریق مطالعات کتابخانه ای و مصاحبه با خبرگان تعیین شد و در نهایت اطلاعات مذکور از طریق بررسی پرونده بیماران (بانک اطلاعاتی بیمارستان) جمع آوری گردید. شاخص های هزینه شامل هزینه ویزیت پزشک (روز اول، روز دوم، پزشک عمومی، بخش اورژانس، روز ترخیص)، دارو (داروی اصلی، داروی مکمل)، هتلینگ بیمارستان (خدمات پرستاری، لوازم مصرفی، تخت، رادیولوژی، ECG، مراقبت بحرانی، فیزیوتراپی، تهیه فرمولاری تغذیه معاینه و صدور جواز دفن) و آزمایشات (کلیه آزمایشات لازم برای ارزیابی و مانیتور بیمار) بود. شاخص های اثربخشی شامل IgG کلاس I، IgG کلاس II، IgM کلاس I و IgM کلاس II بود. تحلیل داده های پژوهش با نرم افزار SPSS و به وسیله آزمون های آماری t مستقل و زوج و ANOVA انجام شد.

یافته ها: ۷۷ بیمار پیوند کلیه شامل ۵۳ نفر تحت درمان با داروی بورترومیب و ۲۴ نفر دریافت کننده داروی ریتوکسیماب با میانگین سنی $41/01 \pm 8/50$ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. یافته نشان داد میانگین کل هزینه تمام شده داروی بورترومیب برابر با $19548230/86$ تومان بود. قبل از مصرف بورترومیب میانگین IgG کلاس I و کلاس II به ترتیب $68/16 \pm 6/34$ و $67/11 \pm 4/96$ بود که پس از درمان با بورترومیب به ترتیب به $17/28 \pm 15/73$ و $18/13 \pm 16/75$ کاهش یافت که این کاهش سطح IgG از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/000$). میانگین IgM کلاس I و کلاس II قبل از مصرف دارو به ترتیب $5/69 \pm 1/30$ و $5/54 \pm 0/95$ که پس از مصرف بورترومیب به ترتیب به $5/43 \pm 0/79$ و $5/13 \pm 0/39$ کاهش یافت که این کاهش برای IgM کلاس II معنی داری بود ($P=0/000$)؛ اما برای IgM کلاس I غیرمعنی دار بود ($P=0/223$). در بیماران دریافت کننده ریتوکسیماب، قبل از مصرف دارو میانگین IgG کلاس I و کلاس II به ترتیب $71/66 \pm 7/86$ و $67/83 \pm 4/53$ بود که پس از درمان با ریتوکسیماب به ترتیب به $13/95 \pm 13/82$ و $15/83 \pm 14/15$ کاهش یافت که این کاهش سطح IgG از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/000$). میانگین IgM کلاس I و کلاس II قبل از مصرف دارو به ترتیب $5/70 \pm 1/23$ و $5/45 \pm 0/97$ که پس از مصرف دارو به ترتیب به $5/41 \pm 0/65$ و $5/16 \pm 0/38$ کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود ($P>0/05$). میانگین کل هزینه تمام شده داروی ریتوکسیماب برابر با $28261539/29$ تومان بود و موجب کاهش چشمگیر میانگین سطح IgG کلاس I و کلاس II شد. نرخ هزینه- اثربخشی افزایشی (ICER) $1770997/65$ بود که از آستانه تعریف شده توسط WHO کم تر بود.

استنتاج: نتایج مطالعه حاضر نشان داد داروی ریتوکسیماب در مقایسه با بورترومیب هزینه- اثربخش می باشد.

واژه های کلیدی: هزینه، اثربخشی، ریتوکسیماب، بورترومیب، پیوند کلیه

E-mail: Yadegar877@gmail.com

مؤلف مسئول: یادگار رشیدی - تهران: واحد علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده داروسازی

۱. دانشجوی دکتری داروسازی، گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، واحد علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، دانشکده بهداشت، واحد علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

۳. استادیار، گروه اقتصاد و مدیریت دارو، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴. استادیار، گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۱۱/۱۵ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۰۳/۰۵

مقدمه

پیوند کلیه، انتقال یک کلیه سالم از یک اهداکننده سازگار به بدن فرد دیگری با کلیه ناتوان است و امیدوارکننده ترین گزینه برای بیماران مبتلا به مرحله آخر بیماری کلیوی (ESRD) است (۲،۱). سه منبع اصلی پیوند کلیه شامل خویشاوندان زنده بیمار، افراد بیگانه دارای منافع مالی یا انگیزه نوع دوستانه و اهداکنندگان مرگ مغزی است (۳،۱). پیوند موفقیت آمیز نیاز به دیالیز را از بین می برد و منجر به بهبود کیفیت زندگی بیمار می شود (۱). در جوامع غربی، پیوند کلیه از اهداکنندگان زنده در حال افزایش است (۴). طبق آمار سالانه، بیشترین تعداد پیوند کلیه اهدا کنندگان زنده به ترتیب در ایالات متحده آمریکا (۶۴۳۵)، برزیل (۱۷۶۸)، ایران (۱۶۱۵)، مکزیک (۱۴۵۹) و ژاپن (۹۳۹) انجام می شود (۵،۶). در سال ۱۹۸۸، برنامه پیوند کلیه از اهداکنندگان زنده غیر خویشاوند در ایران به تصویب رسید. در نتیجه تعداد مراکز پیوند کلیه به سرعت افزایش یافت، به طوری که تا سال ۱۹۹۹ لیست انتظار پیوند کلیه در کشور با موفقیت حذف شد. تا پایان سال ۲۰۰۵، ۱۹۶۰۹ پیوند کلیه در ایران انجام شد. در حال حاضر ۵۰ درصد از بیماران ESRD در ایران با کلیه پیوندی زندگی می کنند (۷،۴). تعداد سالانه پیوند کلیه در ایران از کم تر از ۱۰۰ پیوند در سال ۱۹۸۶ به ۱۸۰۰ پیوند در سال ۲۰۰۶ رسید و در سال های اخیر، میزان پیوند کلیه مجدداً افزایش یافته است و تقریباً ۲۵۰۰-۲۷۰۰ پیوند کلیه در سال انجام می شود (۸،۷). البته در سال ۲۰۱۹ مجموعاً ۲۱۰۱ پیوند کلیه در مراکز ایران صورت گرفته است که نسبت به سال های گذشته کم تر بوده است. در سال های اخیر اهدا کنندگان مرده بیش تر از اهدا کنندگان زنده بودند به طوری که در سال ۲۰۱۹، ۷۴۷ اهدا کننده زنده و ۱۳۵۴ اهدا کننده مرده کلیه در ایران ثبت شده است در حالی که در سال ۲۰۱۳ ۱۵۵۱ اهدا کننده زنده و ۱۱۷۱ اهدا کننده مرده برای پیوند کلیه گزارش شده است (۹). خطر مرگ در دریافت کنندگان نسبت به بیماران

دیالیزی بیش از ۵۰ درصد کم تر است. علاوه بر این، اکثر دریافت کنندگان پیوند بهبود کیفیت زندگی را گزارش کرده اند (۱۰). استراتژی های حذف یا کاهش آنتی بادی های از پیش ساخته شده در بیماران حساس، حساسیت زدایی نامیده می شود. بررسی ادبیات بقای یک ساله آلوگراف را بین ۶۹ تا ۹۶ درصد برای بیماران با حساسیت زدایی نشان می دهد (۱۱). ریتوکسیماب یک آنتی بادی مونوکلونال کایمیریک در برابر لنفوسیت CD ۲۰+ است. به طور خاص، آپوپتوز سلول های B نابالغ و بالغ از طریق سمیت سلولی وابسته به آنتی بادی و وابسته به کمپلمان القا می شود. علاوه بر این، ریتوکسیماب به گیرنده های FC متصل می شود و به ماکروفاژها و سلول های کشنده طبیعی واکنش نشان می دهد. ریتوکسیماب بلافاصله پس از تجویز اثرات خود را نشان می دهد و اثرات آن از ۶ ماه تا ۲ سال طول می کشد (۱۲). تا سال ۲۰۰۴، اسپلنکتومی برای تخلیه سلول های B قبل از پیوند استفاده می شد. اما اکنون تجویز ریتوکسیماب ۵ تا ۷ روز قبل از پیوند به رایج ترین روش درمانی تبدیل شده است. پس از استانداردسازی تجویز ریتوکسیماب، کاهش دوز، به نگرانی بعدی در ایمونولوژی پیوند تبدیل شد زیرا دوزهای بالای ریتوکسیماب با عفونت های مختلف مرتبط است (۱۳).

بورترومیب، دارویی است که پاسخ ایمنی سلول T را کاهش می دهد و مسیر یوئیکوئیتین- پروتئازوم را مهار می کند و در حال حاضر برای درمان بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما و لنفوم سلول منتهل مورد استفاده قرار گرفته شده است. در سال های اخیر از بورترومیب در پیوند کلیه برای کاهش بروز رد پیوند با واسطه آنتی بادی (AMR) و بهبود پایداری آلوگراف استفاده شده است (۱۴). در سال ۲۰۰۸، محققان دانشگاه سینسیناتی تجربه خود را از ۶ بیمار مبتلا به AMR و آنتی بادی های اختصاصی دهنده پیوند (DSA) پس از پیوند که به یک چرخه بورترومیب پاسخ داده بودند، منتشر کردند (۱۵). چندین مرکز پیوند دیگر از آن زمان از بورترومیب

برای درمان AMR با موفقیت‌های متفاوت استفاده کرده‌اند (۱۶، ۱۷).

عملکرد و تاثیر گذاری دو داروی ریتوکسیماب و بورترومیب در حساسیت‌زدایی بیماران کاندید پیوند کلیه در مطالعات مختلف بررسی شده است که نتایج متناقضی گزارش شده است (۲۰-۱۸). از طرفی باتوجه به مشکلات اقتصادی موجود در کشور ایران و تحریم‌های اقتصادی لازم است تا هزینه‌های مربوط به درمان تا حد ممکن بهینه شوند. لذا با توجه به هزینه بالای داروهای ریتوکسیماب و بورترومیب، نیاز است مطالعات بیش‌تری به بررسی اثربخشی آن‌ها نسبت به هزینه‌هایی که بر دوش سیستم سلامت و بیماران می‌گذارند، پردازند. در این مطالعه به بررسی هزینه-اثربخشی ریتوکسیماب در مقایسه با بورترومیب در بیماران پیوند کلیه بیمارستان فرهیختگان، پرداخته شد. یافتن درمانی که بیش‌ترین اثر را در ازای هر واحد هزینه صورت گرفته ارائه دهد، دورنمای پژوهش حاضر می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مقطعی گذشته‌نگر است و شامل تمام بیماران مبتلا به ESRD کاندید پیوند کلیه که در طول سال ۱۴۰۱ در بیمارستان فرهیختگان بستری بودند می‌باشد. قبل از انجام پژوهش، طرح تحقیقاتی توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مورد تایید قرار گرفت (IR.IAU.PS.REC.1401.189). معرفی‌نامه از شورای پژوهشی اخذ شد و هماهنگی‌های لازم با مسئولین بیمارستان فرهیختگان صورت گرفت. معیار خروج شامل سوابق پزشکی ناقص، سن زیر ۱۸ سال، عدم تجویز هیچ کدام از داروهای ریتوکسیماب و بورترومیب، عدم وجود اطلاعات مربوط به سطح ایمنوگلوبولین‌ها IgG و IgM کلاس I و II در زمان‌های قبل و بعد از دریافت دارو بود. به دلیل محدودیت جامعه مورد پژوهش تمام بیماران کاندید پیوند کلیه که در طول سال ۱۴۰۱ در بیمارستان فرهیختگان، داروهای

ریتوکسیماب یا بورترومیب را دریافت کرده بودند؛ وارد مطالعه شدند و از این بین ۷۷ نفر واجد معیارهای ورود و فاقد معیارهای خروج بودند که در بررسی نهایی وارد شدند. روش نمونه‌گیری شیوه سرشماری بود. ریتوکسیماب با حداقل دوز 375 mg/m^2 یک روز قبل از پیوند برای بیماران تجویز شده بود. بورترومیب با دوز $1/3 \text{ mg/m}^2$ در چهار نوبت (معمولاً روزهای ۴، ۸ و ۱۱) برای بیماران تجویز شده بود (۲۱).

ابزار جمع‌آوری اطلاعات شامل چک لیستی جهت استخراج متغیرها بود. چک لیست شامل سه بخش بود که بخش اول اطلاعات دموگرافیک که شامل سن و جنسیت بوده است، بخش دوم اطلاعات مربوط به هزینه که شامل هزینه ویزیت پزشک (روز اول، روز دوم، پزشک عمومی، بخش اورژانس، روز ترخیص)، دارو (داروی اصلی، داورى مکمل)، هتلینگ بیمارستان (خدمات پرستاری، لوازم مصرفی، تخت، رادیولوژی، ECG، مراقبت بحرانی، فیزیوتراپی، تهیه فرمولاری تغذیه معاینه و صدور جواز دفن) و آزمایشات (کلیه آزمایشات لازم برای ارزیابی و مانیتور بیمار) بود و بخش سوم، که در آن شاخص‌های اثر بخشی شامل IgG کلاس I، IgG کلاس II، IgM کلاس I و IgM کلاس II وجود داشت. این داده‌ها از بخش مدارک پزشکی بیمارستان و مصاحبه با بیماران استخراج شد. ارزیابی سطح آنتی‌بادی جزئی از روند بررسی وضعیت بیماران پیوند کلیه بود (۲۲). پس از استخراج اطلاعات هزینه درمان و تکمیل چک لیست شاخص‌های اثربخشی و اطلاعات دموگرافیک، از آزمون‌هایی مانند T TEST، کای اسکور و ANOVA و ابزار SPSS برای تجزیه تحلیل اطلاعات استفاده شد. در آخر نیز از فرمول ICER برای تعیین هزینه-اثربخشی و مقایسه داروها استفاده شد (فرمول شماره ۱). برای برآورد هزینه ویزیت پزشک، دارو، هتلینگ بیمارستان و آزمایشات برای بیماران درمان شده با هر دارو با یکدیگر جمع می‌شود. به تفاضل این دو پارامتر هزینه افزایشی گفته می‌شود. اثر بخشی از میزان میانگین سطح

آنتی‌بادی در بیماران در هر گروه برآورد می‌شود و تفاضل این دو مقدار نیز اثر بخشی افزایشی می‌باشد. با تقسیم هزینه افزایشی به اثر بخشی افزایشی، نرخ هزینه-اثر بخشی افزایشی (ICER) گزارش می‌شود. میزان ICER براساس توصیه سازمان بهداشت جهانی باید کم‌تر از سه برابر سرانه تولید ناخالص داخلی باشد تا به‌عنوان مداخله هزینه-اثر بخش در نظر گرفته شود.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Cost A} - \text{Cost B}}{\text{Benefit A} - \text{Benefit B}} \quad \text{فرمول شماره ۱:}$$

Cost A: میانگین هزینه‌های درمان با ریتوکسیماب،
Cost B: میانگین هزینه‌های درمان با بورترومیب،
Benefit A: میزان کاهش سطح IgG در گروه ریتوکسیماب،
Benefit B: میزان کاهش سطح IgG در گروه بورترومیب

در مطالعه حاضر مجموعاً ۷۷ بیمار پیوند کلیه با میانگین سن $41/01 \pm 8/50$ سال ارزیابی شدند که ۵۳ نفر تحت درمان با داروی بورترومیب بوده و برای ۲۴ نفر نیز داروی ریتوکسیماب تجویز شده بود. جنسیت ($P=0/678$) و سن ($P=0/270$) بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین هزینه‌های صرف شده برای بیماران مصرف‌کننده بورترومیب $19548230/86$ تومان بود که از هزینه صرف شده در بیماران مصرف‌کننده ریتوکسیماب ($28261539/29$ تومان) کم‌تر بود (جدول شماره ۱). در این بررسی قبل از مصرف بورترومیب میانگین IgG کلاس I و کلاس II به ترتیب $68/16 \pm 6/34$ و $67/11 \pm 4/96$ بود که پس از درمان با بورترومیب به ترتیب به $17/28 \pm 15/73$ و $18/13 \pm 16/75$ کاهش یافت که این کاهش سطح IgG از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/000$).

جدول شماره ۱: هزینه‌های درمان با داروی بورترومیب و ریتوکسیماب در بیماران پیوند کلیه

	بورترومیب		ریتوکسیماب	
	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد
هزینه آزمایش	۲۵۳۴۷۳/۹۴	۳۶۱۰۷۶۲/۹۹	۳۵۹۷۸۷۸/۳۷	۴۴۴۶۰۱۸/۸۱
هزینه دارو	۵۵۷۷۹۱۱/۶۴	۲۹۶۰۵۴۱/۲۴	۹۶۵۷۸۶۵/۹۱	۷۸۲۸۱۰۷/۶۲
هزینه ویزیت	۱۱۹۵۰۷۷/۳۵	۱۰۷۲۲۴۵/۶۵	۱۰۵۱۳۸۳/۳۳	۴۵۷۲۳۲/۵۱
هزینه هتلیتگ	۱۰۲۴۰۷۶۷/۹۲	۱۹۹۲۰۹۳۸/۲۱	۱۳۹۵۴۴۱۱/۶۶	۲۷۵۵۶۲۰/۱۰
کل	۱۹۵۴۸۲۳۰/۸۶	۲۲۲۵۱۸۷۴/۵۰	۲۸۲۶۱۵۳۹/۲۹	۳۴۵۱۶۱۹۵/۸۳

میانگین IgM کلاس I و کلاس II قبل از مصرف دارو به ترتیب $5/69 \pm 1/30$ و $5/54 \pm 0/95$ که پس از مصرف بورترومیب به ترتیب به $5/43 \pm 0/79$ و $5/13 \pm 0/39$ کاهش یافت که این کاهش برای IgM کلاس II معنی‌داری بود ($P=0/000$)، اما برای IgM کلاس I غیر معنی‌دار بود ($P=0/223$). در بیماران دریافت‌کننده ریتوکسیماب، قبل از مصرف دارو میانگین IgG کلاس I و کلاس II به ترتیب $71/66 \pm 7/86$ و $67/83 \pm 4/53$ بود که پس از درمان با ریتوکسیماب به ترتیب به $13/95 \pm 13/82$ و $15/83 \pm 14/15$ کاهش یافت که این کاهش سطح IgG از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/000$). میانگین IgM کلاس I و کلاس II قبل از مصرف دارو به ترتیب $5/70 \pm 1/23$ و $5/45 \pm 0/97$ که پس از مصرف دارو به ترتیب به $5/41 \pm 0/65$ و $5/16 \pm 0/38$ کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P>0/05$) (جدول شماره ۲). مقایسه اثر بخشی بین دو گروه با بررسی تغییرات آنتی‌بادی‌ها بین دو گروه انجام شد، نتایج نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری بین دو دارو از نظر اثر گذاری بر کاهش آنتی‌بادی‌های مورد مطالعه، وجود ندارد ($P>0/05$) (جدول شماره ۳). $5/41 \pm 0/65$ و $5/16 \pm 0/38$ کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P>0/05$) (جدول شماره ۲). مقایسه اثر بخشی بین دو گروه با بررسی تغییرات آنتی‌بادی‌ها بین دو گروه انجام شد، نتایج نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری بین دو دارو از نظر اثر گذاری بر کاهش آنتی‌بادی‌های مورد مطالعه، وجود ندارد ($P>0/05$) (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۲: بررسی شاخص‌های اثر بخشی قبل و بعد از مصرف داروی توسیلیزوماب

	بورترومیب		ریتوکسیماب	
	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو
IgG - کلاس I	$68/16 \pm 6/34$	$17/28 \pm 15/73$	$67/11 \pm 4/96$	$13/95 \pm 13/82$
IgG - کلاس II	$67/11 \pm 4/96$	$18/13 \pm 16/75$	$67/83 \pm 4/53$	$15/83 \pm 14/15$
IgM - کلاس I	$5/69 \pm 1/30$	$5/43 \pm 0/79$	$5/70 \pm 1/23$	$5/41 \pm 0/65$
IgM - کلاس II	$5/54 \pm 0/95$	$5/16 \pm 0/38$	$5/45 \pm 0/97$	$5/13 \pm 0/39$

جدول شماره ۳: مقایسه میانگین کاهش شاخص‌های اثربخشی بین بیماران دو گروه

	بورترومیب	ریتوکسیمب	سطح معنی داری
IgG-کلاس I	۵۰/۸۸ ± ۱۷/۰۲	۵۷/۷۱ ± ۱۳/۸۴	۰/۰۸۹
IgG-کلاس II	۴۸/۹۸ ± ۱۷/۰۲	۵۲/۰۰ ± ۱۳/۶۳	۰/۴۴۷
IgM-کلاس I	۰/۲۶۴ ± ۱/۵۶	۰/۲۹۲ ± ۱/۴۹	۰/۹۴۲
IgM-کلاس II	۰/۴۱۵ ± ۰/۷۴	۰/۲۹۲ ± ۰/۸۰	۰/۵۱۴

در بیماران ۵۱ تا ۶۰ ساله و ۴۱ تا ۵۰ ساله به‌طور معنی‌داری کم‌تر از سایر گروه‌های سنی بود ($P < ۰/۰۵$).

جدول شماره ۴: مقایسه هزینه و اثربخشی بین داروهای مورد مطالعه

هزینه	هزینه افزایشی	اثربخشی	اثربخشی افزایشی	نرخ هزینه - اثربخشی افزایشی
۱۹۵۴۸۲۳۰/۸۶	۸۷۱۳۳۰/۸۴۳	۴۹/۹۳	۴/۹۲	۱۷۷۰۹۹۷/۶۵
۲۸۲۶۱۵۳۹/۲۹		۵۴/۸۵		

بحث

مطالعه حاضر با هدف تعیین هزینه-اثربخشی مصرف داروهای بورترومیب و ریتوکسیمب بر روی ۷۷ بیمار پیوند کلیه در بیمارستان فرهیختگان انجام شد. چشم‌انداز این پژوهش، یافتن درمانی می‌باشد که بیش‌ترین اثر را در ازای هر واحد هزینه صورت گرفته ارائه دهد. ۵۳ نفر تحت درمان با داروی بورترومیب بوده و برای ۲۴ نفر نیز داروی ریتوکسیمب تجویز شده بود. نرخ هزینه-اثربخشی افزایشی (ICER) ۱۷۷۰۹۹۷/۶۵ بود. با توجه به سرانه تولید ناخالص داخلی (GDP) ایران که در سال ۲۰۲۲ برابر ۲۱۴۲۴۷۹۱۹ تومان (۴۳۸۷ دلار) می‌باشد و هم‌چنین آستانه تعریف شده توسط WHO مبنی بر این که اگر ICER کم‌تر از سه برابر GDP سرانه باشد، مداخله هزینه اثربخش است و با توجه به مقادیر ICER که رقم پایین‌تری هم می‌باشد، استفاده از داروی ریتوکسیمب با توجه به اثربخشی بیش‌تر، هزینه-اثربخش است (۲۳). حساس شدن به HLAs یک مانع مهم برای پیوند کلیه و یک عامل خطر برای رد با واسطه آنتی‌بادی است (۲۴). پروتکل‌های حساسیت‌زدایی جدید شامل پلاسمافرزیز، IVIG، و ریتوکسیمب و/یا داروهای جدیدتر از جمله بورترومیب می‌توانند سطوح آنتی‌بادی (Ab) را در برابر HLAهای آلونیک در برخی از بیماران بسیار حساس به HLA مبتلا به مرحله نهایی بیماری کلیوی کاهش دهند و در نتیجه پیوند کلیه با موفقیت انجام شود (۲۵). سابقه بارداری، انتقال خون یا پیوند اعضا گاهی اوقات باعث ایجاد حساسیت شدید علیه HLA

در نهایت با توجه به نتایج جدول شماره ۴، نرخ هزینه-اثربخشی افزایشی (ICER) ۱۷۷۰۹۹۷/۶۵ بود. با توجه به سرانه تولید ناخالص داخلی (GDP) ایران که در سال ۲۰۲۲ برابر ۲۱۴۲۴۷۹۱۹ تومان (۴۳۸۷ دلار) می‌باشد و هم‌چنین آستانه تعریف شده توسط WHO مبنی بر این که اگر ICER کم‌تر از سه برابر GDP سرانه باشد، تجویز ریتوکسیمب هزینه اثربخش است. نتایج آزمون آماری t مستقل نشان داد که هیچ‌کدام از شاخص‌های هزینه شامل هزینه آزمایش، دارو، ویزیت، هتلینگ و هزینه کل و شاخص‌های اثربخشی شامل IgG کلاس I، IgG کلاس II، IgM کلاس I و IgM کلاس II تفاوت معنی‌داری بین زنان و مردان تحت درمان با بورترومیب یا ریتوکسیمب نداشت ($P > ۰/۰۵$). جهت ارزیابی ارتباط سن با شاخص‌های هزینه و اثربخشی، افراد به ۴ گروه سنی تقسیم گردید که جوان‌ترین گروه افراد ۲۰ الی ۳۰ سال و مسن‌ترین گروه افراد ۵۱ الی ۶۰ ساله بودند. نتایج آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه نشان داد که در میان افراد دریافت‌کننده بورترومیب هزینه دارو در بیماران ۵۱ تا ۶۰ ساله گروه بورترومیب به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از سایر گروه‌های سنی بود ($P < ۰/۰۵$). گروه سنی افراد در گروه ریتوکسیمب هیچ ارتباط معنی‌داری با شاخص‌های هزینه نداشت ($P > ۰/۰۵$). از نظر معیارهای اثربخشی، تغییرات IgG کلاس I در بیماران ۵۱ تا ۶۰ ساله و تغییرات IgG کلاس II در بیماران ۵۱ تا ۶۰ ساله و ۴۱ تا ۵۰ ساله در گروه بورترومیب به‌طور معنی‌داری کم‌تر از سایر گروه‌های سنی بود ($P < ۰/۰۵$). در میان بیماران دریافت‌کننده ریتوکسیمب نیز تغییرات IgG کلاس I

می شود (۲۶). در چنین بیماران حساسی، سلول B حافظه که به HLA پاسخ می دهند و پلاسماسل هایی که آنتی بادی ضد HLA ترشح می کنند، اهدافی برای حساسیت زدایی هستند که برای از بین بردن مداوم آنتی بادی های ضد HLA در نظر گرفته شده است. ریتوکسیماب یک آنتی بادی مونوکلونال ضد CD20 می باشد که مدت کوتاهی پس از تجویز آن، کاهش سلول های B ساده در خون در گردش حاصل می شود. در پیگیری طولانی مدت، کاهش سلول های B حافظه CD27+ در خون و مغز استخوان نیز مشاهده شده است (۲۷). این ممکن است از تجدید سریع پیش سازهای سلول های ترشح کننده ضد HLA Ab جلوگیری کند. اگرچه پلاسماسل ها (سلول های CD20-B تمایز یافته نهایی که Abs ترشح می کنند) نسبت به ریتوکسیماب مقاوم هستند، اما پلاسماسل ها با عمر کوتاه احتمالاً مدت کوتاهی پس از درمان با ریتوکسیماب طول عمر خود را از دست می دهند (۲۸). لذا با توجه به عملکردهای ذکر شده برای ریتوکسیماب یکی از مهم ترین جنبه های ارزیابی اثربخشی این دارو بررسی سطح ایمونوگلوبولین های سرم می باشد.

در مطالعه حاضر کلاس I و II از ایمونوگلوبولین IgG و IgM برای این منظور مورد استفاده قرار گرفتند. یافته ها حاکی از آن بود که سطح هر دو کلاس از دو نوع ایمونوگلوبولین پس از درمان با ریتوکسیماب کاهش پیدا کرد. با این حال کاهش سطح IgG کلاس I و II معنی داری بود. در موارد رد پیوند با واسطه ایمونوگلوبولین، سمیت سلولی وابسته به مکمل و سمیت سلولی وابسته به آنتی بادی (ADCC) مکانیسم های اولیه محسوب می شوند و عمدتاً توسط زیرکلاس های IgG ایجاد می شوند (۲۵-۲۳). بنابراین کاهش IgG می تواند ارزش بالایی برای کاهش احتمال رد پیوند داشته باشد.

مطالعات بسیار محدودی به بررسی هزینه اثربخشی داروی ریتوکسیماب در بیماران کاندید پیوند کلیه پرداخته اند. مطالعه ای توسط Vo و همکاران در سال

۲۰۱۳ با هدف بررسی اثربخشی، پیامدها و مقرون به صرفه بودن حساسیت زدایی با استفاده از ایمونوگلوبولین داخل وریدی با دوز بالا (IVIG) و ریتوکسیماب برای بهبود نرخ پیوند در بیماران حساس شده، انجام شد. آن ها ۲۰۷ بیمار کاندید پیوند حساس شده را با استفاده از IVIG و ریتوکسیماب حساسیت زدایی کردند. مجموع هزینه ۳ ساله برای بیماران تحت درمان در گروه حساسیت زدایی ۲۱۹۹۱۴ دلار برای هر بیمار در مقایسه با ۲۳۸۶۶۷ دلار برای هر بیمار درمان شده در گروه دیالیز بود. بنابراین، تخمین زده شد که هر بیمار تحت درمان با حساسیت زدایی در سال ۲۰۱۱، ۱۸۷۵۳ دلار برای سیستم مراقبت های بهداشتی ایالات متحده صرفه جویی می کند (۲۹). آن ها نشان دادند که حساسیت زدایی نسبت به دیالیز هزینه اثربخش تر می باشد. بنابراین پیوند کلیه با استفاده از حساسیت زدایی از طریق ریتوکسیمب علاوه بر این که نتایج بهتری نسبت به دیالیز دارد، هزینه کمتری نیز ایجاد می کند. لذا با توجه به این یافته ها ارزیابی هزینه اثربخشی روش های مختلف حساسیت زدایی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه کاندید پیوند کلیه، اهمیت دارد. با این حال تاکنون هیچ مطالعه ای هزینه اثربخشی تجویز دو دارو ریتوکسیماب و بورترومیب را بررسی نکرده بود. یک مطالعه توسط Nakagawa و همکاران (۲۰۱۱) مزایای قابل توجهی را با استفاده از ریتوکسیماب پیدا کرد و ۴۲ گیرنده حساسیت زدایی شده با ریتوکسیماب و بازلیکسیماب را با ۱۹ بیمار که تحت عمل برداشتن طحال قرار گرفته بودند، مقایسه کرد. کاهش غیرمعنی داری در تیترا آنتی بادی در گروه ریتوکسیماب وجود داشت که منجر به کاهش قابل توجهی در میزان کلی رد پیوند حاد شد (۱۹/۰ درصد در مقابل ۶۸/۴ درصد) (۳۰). این یافته ها با نتایج مطالعه حاضر همسو بود و نشان می دهد که کاهش سطح آنتی بادی از جمله فاکتورهای اصلی در بررسی اثربخشی داروی ریتوکسیمب محسوب می شود. در مطالعه حاضر دوز تجویز شده بیماران درمان شده با ریتوکسیماب

کنترل نشد که البته مطالعات گذشته نشان داده اند که دوز این دارو تفاوت قابل توجهی در اثر بخشی آن در بیماران پیوندی ندارد. مطالعه اخیر Thukral و همکاران در سال ۲۰۲۱ با هدف بررسی ارتباط دوز ریتوکسیماب با تعداد سلول های B مطلق محیطی، عملکرد پیوند، بقای پیوند و بیمار، و عوارض عفونی طراحی شد. این مطالعه شامل ۵۲ گیرنده ABOiKT بزرگ سال با تیتراژ آنتی بادی ضد A/B تا حداکثر ۱:۵۱۲ بود. شرکت کنندگان بر اساس دوز ریتوکسیماب مورد استفاده به ۲ گروه ۲۶ تایی تقسیم شدند. گروه A، ۱۰۰ میلی گرم برای بیمار و گروه B، ۲۰۰ میلی گرم برای بیمار دریافت کردند. هر دو دوز به طور موثری تعداد سلول های B مطلق را کاهش دادند. بقای بیماران، بقای پیوند، عملکرد پیوند، دوره های رد حاد و بستری شدن در بیمارستان پس از پیوند در هر دو گروه مشابه بود (۳۱).

در مطالعه حاضر، در افراد تحت درمان با بورترومیب میانگین IgG کلاس I و کلاس II و IgM کلاس II پس از درمان به طور معنی داری کاهش یافت. بورترومیب یک دی پپتیدیل بورونیک اسید و یک مهارکننده پروتئازوم برگشت پذیر (PI) درجه یک است که توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده در سال ۲۰۰۳ برای درمان نوع مقاوم یا عودکننده مولتیپل میلوم (یک اختلال بدخیم پلاسماسل ها) تایید شد (۳۲). دلیل استفاده از این عامل تأثیر آن بر پلاسماسل های تولیدکننده آلوآنتی بادی و سایر اجزای مهم ایمنی اختصاصی است (۳۳). مطالعات کنترل نشده نشان داده است که بورترومیب ممکن است سطح آنتی بادی HLA را کاهش دهد و در نتیجه با رد آلوگرافت مقابله کند (۳۴، ۳۵). البته یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و کنترل شده توسط Eskandary و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان داد که استفاده از بورترومیب جهت توقف پیشرفت رد دیررس پیوند کلیه (ABMR) با واسطه آنتی بادی اختصاصی دهنده (DSA)، نمی تواند تاثیرات قابل قبولی ایجاد کند. آن ها هیچ تفاوت معنی داری بین گروه های تحت درمان

با بورترومیب و دارونما در میانگین GFR، غلظت پروتئین ادرار، سطوح آنتی بادی DSA، یا فنوتیپ های رد مورفولوژیکی یا مولکولی در نمونه های بیوپسی ۲۴ ماهه پیگیری مشاهده نکردند، با این حال، بورترومیب با سمیت گوارشی و هماتولوژیک همراه بود (۳۶).

براساس یافته های مطالعه حاضر تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر اثربخشی و مهار تولید آنتی بادی ها وجود نداشت. طبق شواهد موجود، برخلاف ریتوکسیماب، بورترومیب مرحله نهایی تولید آنتی بادی را مسدود می کند. پس از اکسپوز شدن آنتی ژن، لنفوسیت های B حافظه به پلاسمابلاست های فعال تبدیل می شوند که آنتی بادی های بیش تری نسبت به لنفوسیت های B ترشح می کنند. پلاسمابلاست ها به پلاسماسل های بالغ تمایز می یابند که حجم زیادی از آنتی بادی ها را در مغز استخوان و در مرحله دوم در بافت لنفاوی ترشح می کنند.

Perry و همکاران پلاسماسل های جمع آوری شده از مغز استخوان گیرندگان پیوند کلیه را ارزیابی کردند و این سلول ها را در شرایط آزمایشگاهی با گلوبولین آنتی تیموسیت خرگوش (rATG)، ریتوکسیماب، ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) یا بورترومیب درمان کردند. در مقایسه با سلول های تیمار نشده، تنها بورترومیب به طور قابل توجهی آپوپتوز پلاسماسل ها را القا کرد. مطابق با این یافته ها، مقدار و تعداد آنتی بادی های ضد HLA (آنتی ژن لکوسیت انسانی) تولید شده توسط پلاسماسل های مشتق شده از مغز استخوان تنها با درمان بورترومیب کاهش یافت. نکته مهم این بود که، درمان بورترومیب از تولید آنتی بادی ضد HLA برای هر دو کلاس I و II جلوگیری کرد (۳۷). این یافته ها هم جهت با نتایج مطالعه حاضر بود. در بررسی حاضر سطح آنتی بادی های ضد HLA به دلیل این که برای همه بیماران در دسترس نبود، اندازه گرفته نشد، اما سطوح آنتی بادی ها IgG و IgM کلاس I و II بررسی شد که مشابه با مطالعه فوق کاهش چشمگیری در سطح این آنتی بادی ها مشاهده شد.

در سال ۲۰۱۲، Everly و همکاران درمان پیشگیرانه با بورتزومیب را در ۲۶ بیمار در دوره‌های مختلف پس از پیوند با DSA مثبت ارزیابی کرد (۵۴ درصد از این DSA کلاس II بودند). درمان حدود ۳۰ روز پس از تشخیص DSA آغاز شد. حدود ۱ ماه پس از درمان، ۱۸ بیمار پاسخ کامل (حذف DSA) و ۷ بیمار پاسخ نسبی (بیش از ۵۰ درصد کاهش در سطح DSA) ارائه کردند (۳۸). اخیراً، گروه‌های دیگر تجربیات خود را با بورتزومیب در مدیریت AMR نه تنها با آنتی‌بادی‌های ضد HLA بلکه با آنتی‌بادی‌های غیر HLA نیز منتشر کرده‌اند. در این گزارش‌ها، بیماران مبتلا به اپیزودهای اولیه AMR پاسخ بهتری به درمان نشان دادند. در کیس سری منتشر شده توسط Lee و همکاران (۲۰۱۵)، یک یا دو چرخه بورتزومیب برای درمان ۱۰ بیمار مبتلا به AMR و DSA مثبت، ۱ بیمار دارای آنتی‌بادی ضد ABO و ۱ بیمار با گیرنده ضد آنژیوتانسین II نوع ۱ (AT1R) استفاده شد. آنتی‌بادی‌ها در ۸ بیمار از ۱۰ بیمار کاهش یافته یا به‌طور قابل توجهی کاهش یافت و نتایج بهتری در کسانی که AMR اولیه را ارائه کردند، مشاهده شد. بین ۲ بیمار که پاسخ ندادند، یکی رد را با واسطه AT1R و دیگری رد را با واسطه آنتی‌بادی‌های ضد HLA نشان داد (۳۹). با توجه به مطالعات فوق مشخص است که یکی از عملکردهای اصلی بورتزومیب کاهش سطح آنتی‌بادی‌های ضد HLA و آنتی‌بادی‌های غیر HLA می‌باشد. در مطالعه حاضر نتایج مشابهی گزارش شد و کاهش معنی‌دار آنتی‌بادی‌ها در بیماران دریافت‌کننده بورتزومیب مشاهده شد.

هیچ مطالعه‌ای به بررسی هزینه-اثربخشی بورتزومیب در مقایسه با سایر داروهای مورد استفاده در حساسیت‌زدایی بیماران پیوند کلیه یا درمان وضعیت‌های رد پیوند در این بیماران نپرداخته است. تقریباً تمام مطالعاتی که هزینه-اثربخشی بورتزومیب را بررسی کرده‌اند در زمینه بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما بوده است. یک مطالعه در سال ۲۰۱۸ توسط Aceituno و همکاران با

هدف ارزیابی هزینه-اثربخشی لنالیدومید در ترکیب با دگزامتازون در مقایسه با بورتزومیب در ترکیب با دگزامتازون در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما که قبلاً با بورتزومیب درمان شده‌اند، انجام شد. لنالیدومید در ترکیب با درمان دگزامتازون ۱/۴۱ سال طول عمر افزایشی و ۰/۸۳ افزایش سال زندگی با کیفیت در مقایسه با بورتزومیب در ترکیب با دگزامتازون، با هزینه افزایشی ۱۹۵۸۹/۸۶ دلار آمریکا ارائه کرد. هزینه اثربخشی افزایشی ۱۳۸۸۶/۳۵ دلار آمریکا/سال عمر افزایش یافته برآورد شد (۴۰).

در مطالعه حاضر نرخ هزینه-اثربخشی افزایشی (ICER) ۱۷۷۰۹۹۷/۶۵ تومان بود. با توجه به سرانه تولید ناخالص داخلی (GDP) ایران که در سال ۲۰۲۲ برابر ۲۱۴۲۴۷۹۱۹ تومان (۴۳۸۷ دلار) می‌باشد و هم‌چنین آستانه تعریف شده توسط WHO مبنی بر این که اگر ICER کم‌تر از سه برابر GDP سرانه باشد، استفاده از ریتوکسیماب در مقایسه با بورتزومیب هزینه-اثربخش است (۲۳). در مطالعه حاضر متوسط هزینه دارو برای بیماران دریافت‌کننده ریتوکسیماب ۹۶۵۷۸۶۵/۹۱ تومان بود که حدود ۷۳ درصد بیش‌تر از میزان هزینه دارو برای دریافت‌کنندگان بورتزومیب (۵۵۷۷۹۱۱/۶۴ تومان) بود. با این حال در هر دو گروه هزینه هتلینگ بیمارستان بیش‌ترین هزینه پرداختی بود و یافته‌ها نشان می‌دهد که با وجود هزینه بیش‌تر ریتوکسیماب، اثربخشی آن بر کاهش سطح آنتی‌بادی‌ها می‌تواند باعث هزینه-اثربخش بودن این دارو شود. از آنجایی که مطالعه حاضر از نوع گذشته‌نگر بود، تنها با استفاده از داده‌های ثبت شده در سیستم‌های ثبت بیمارستانی، اطلاعات مربوط به هزینه استخراج شد. به همین دلیل امکان کنترل هزینه‌های انجام شده بین بیماران از نظر خدمات و داروهای دریافتی وجود نداشت که از محدودیت‌های این مطالعه محسوب می‌شود. هم‌چنین کنترل دوز داروها نیز امکان‌پذیر نبود و برای برخی بیش‌تر از دوز ذکر شده، تجویز شده بود. با توجه به این که قیمت داروها

سپاسگزاری

از پرسنل بیمارستان فرهیختگان که در جمع آوری داده‌ها همکاری داشتند، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

در داخل ایران ثبات ندارد و سرانه تولید ناخالص داخلی در سال‌های آینده نیز تغییر می‌کند، نمی‌توان با اطمینان نتایج این مطالعه قابل تعمیم دانست.

References

1. Mahdavi-Mazdeh M, Rouchi AH, Norouzi S, Aghighi M, Rajolani H, Ahrabi S. Renal Replacement Therapy in Iran. *Urology J* 2007; 4(2): 66-70.
2. Sun F, Wang Y, Xu W, Tian Y, Zhang L, Tang Y, et al. Medical ethical management: support for Living related-donor kidney transplantation. *Dialysis & Transplantation* 2011; 40(10): 458-461.
3. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney international* 2000; 57: S39-S45.
4. Malekshahi A, MortezaNejad HF, Taromsari MR, Gheshlagh RG, Delpasand K. An evaluation of the current status of kidney transplant in terms of the type of receipt among Iranian patients. *Renal Replacement Therapy* 2020; 6(1): 1-5.
5. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Archives of internal medicine* 2004; 164(13): 1373-1388.
6. Purnell TS, Luo X, Cooper LA, Massie AB, Kucirka LM, Henderson ML, et al. Association of race and ethnicity with live donor kidney transplantation in the United States from 1995 to 2014. *JAMA* 2018; 319(1): 49-61.
7. Shrestha B, Haylor J. Factors influencing long-term outcomes following renal transplantation: a review. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2007; 46(167): 136-142.
8. Meier-Kriesche H-U, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58(3): 1311-1317.
9. Shadnough M, Latifi M, Rahban H, Pourhosein E, Shadnough A, Jafarian A, et al. Trends in organ donation and transplantation over the past eighteen years in Iran. *Clin Transplant* 2023; 37(2): e14889.
10. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23): 1725-1730.
11. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant* 2010; 10(3): 449-457.
12. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008; 85(12): 1745-1754.
13. Lee HR, Kim K, Lee SW, Song JH, Lee JH, Hwang SD. Effect of rituximab dose on induction therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: A network meta-analysis. *Medicine* 2021; 100(10): e24853.
14. Shah N, Meouchy J, Qazi Y. Bortezomib in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20(6): 652-656.
15. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Bortezomib

- provides effective therapy for antibody-and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008; 86(12): 1754-1761.
16. Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, Candon S, Martinez F, Snanoudj R, et al. Bortezomib as the sole post-renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. *Am J Transplant* 2010; 10(3): 681-686.
 17. Wahrmann M, Haidinger M, Körmöczí GF, Weichhart T, Säemann MD, Geyeregger R, et al. Effect of the proteasome inhibitor bortezomib on humoral immunity in two presensitized renal transplant candidates. *Transplantation* 2010; 89(11): 1385-1390.
 18. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. *Transplantation* 2014; 98(8): 794-805.
 19. Lemy A, Tounouz M, Abramowicz D. Bortezomib: a new player in pre-and post-transplant desensitization? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11): 3480-3489.
 20. Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ, et al. Desensitization using bortezomib and high-dose immunoglobulin increases rate of deceased donor kidney transplantation. *Medicine* 2016; 95(5): e2635.
 21. Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant* 2014; 28(4): 494-507.
 22. Girlanda R, Mannon RB, Kirk AD. Diagnostic tools for monitoring kidney transplant recipients. *Semin Nephrol* 2007; 27(4): 462-478.
 23. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny M-P, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ* 2016; 94(12): 925-930.
 24. Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA antibody testing in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(7): 1489-1502.
 25. Jordan S, Choi J, Kahwaji J, Vo A. Progress in desensitization of the highly HLA sensitized patient. *Transplant Proc* 2016; 48(3): 802-805.
 26. Pandey P, Setya D, Sinha V, Bhatt A, Devra A, Pande A, et al. Renal transplantation in HLA sensitized patients: Traversing the immunological barrier. *Ther Apher Dial* 2020; 24(5): 578-590.
 27. Feugier P. A review of rituximab, the first anti-CD20 monoclonal antibody used in the treatment of B non-Hodgkin's lymphomas. *Future Oncol* 2015; 11(9): 1327-1342.
 28. Tiburzy B, Kulkarni U, Hauser AE, Abram M, Manz RA. Plasma cells in immunopathology: concepts and therapeutic strategies. *Semin Immunopathol* 2014; 36(3): 277-288.
 29. Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, Sinha A, Kahwaji J, Peng A, et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. *Transplantation* 2013; 95(6): 852-858.
 30. Nakagawa Y, Saito K, Takahashi K. The Clinical Study of Immunosuppression Protocol in ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Transpl Int* 2011; 24(suppl 2): 36-37.
 31. Thukral S, Shinde N, Ray DS. Effect of Different Rituximab Doses on B Cell Count, Anti-A/B Antibody Titer, Graft Function, and Infectious Complications in ABO-Incompatible Renal Transplantation: A Prospective Study. *Transplant Proc* 2021; 53(3): 970-975.
 32. Bross PF, Kane R, Farrell AT, Abraham S, Benson K, Brower ME, et al. Approval

- summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(12 pt 1): 3954-3964.
33. Khalesi N, Korani S, Korani M, Johnston TP, Sahebkar A. Bortezomib: a proteasome inhibitor for the treatment of autoimmune diseases. *Inflammopharmacology* 2021; 29(5): 1291-1306.
 34. Méndez JB, y López LL, Díaz MS, Curiel IT, Galindo-Lopéz R, Córdova AB, et al. Antibody-mediated rejection treatment with bortezomib in renal transplant recipients: a single-center 24-month follow-up case report. *Transplant Proc* 2020; 52(4): 1123-1126.
 35. Kolonko A, Słabiak-Błaż N, Karkoszka H, Więcek A, Piecha G. The Preliminary Results of Bortezomib Used as A Primary Treatment for An Early Acute Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation—A Single-Center Case Series. *J Clin Med* 2020; 9(2): 529.
 36. Eskandary F, Regele H, Baumann L, Bond G, Kozakowski N, Wahrmann M, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(2): 591-605.
 37. Perry D, Burns J, Pollinger H, Amiot B, Gloor J, Gores G, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. *Am J Transplant* 2009; 9(1): 201-209.
 38. Everly MJ, Terasaki PI, Trivedi HL. Durability of antibody removal following proteasome inhibitor-based therapy. *Transplantation* 2012; 93(6): 572-577.
 39. Lee J, Kim BS, Park Y, Lee JG, Lim BJ, Jeong HJ, et al. The effect of bortezomib on antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Yonsei Med J* 2015; 56(6): 1638-1642.
 40. Aceituno S, Gozalbo I, Appierto M, Lizán T L. Cost-effectiveness of lenalidomide in combination with dexamethasone compared to bortezomib in combination with dexamethasone for the second-line treatment of multiple myeloma in Chile. *Medwave* 2018; 18(3): e7220.