



ประสบการณ์และความรู้ใหม่เกี่ยวกับ ยาขับเหล็กในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย

(Current knowledge and experience of iron chelation therapy in β -thalassaemia patients)

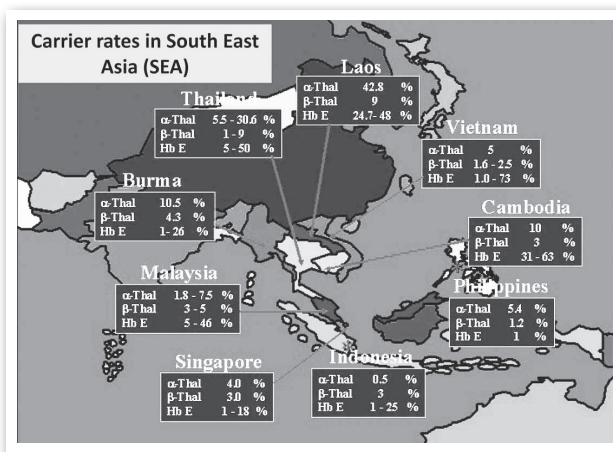
รศ. นพ. กิตติ ต่อจรัส

การประชุมวิชาการ “ การปลูกถ่ายไขกระดูกในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก ” หรือ Asean Pacific Bone Marrow Transplantation (APBMT) จัดขึ้นที่โรงแรมฮิลตัน กรุงเทพฯ เมื่อวันที่ 28-31 ตุลาคม 2553 มีเรื่องประชุมระหว่างอาหารกลางวัน (luncheon symposium) เกี่ยวกับยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียเมเจอร์และ ธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย โดยได้รับการสนับสนุนจาก บริษัทโนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด มีวิทยากรคือ Hishamshah Ibrahim จากโรงพยาบาลในกรุงกัวลาลัมเปอร์ (Hospital Kuala Lumpur) และ รศ. ดร. วิพร วิประภิต จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล และมี รศ. นพ. กิตติ ต่อจรัส เป็นผู้ดำเนินการอภิปราย

How can iron chelation therapy be optimized in β -thalassaemia major ?

วิทยากร: Hishamshah Ibrahim

ธาลัสซีเมียมีอุบัติการณ์สูงพบได้ทั่วภูมิภาคของโลก โดยเฉพาะผู้ที่ เป็น β -thalassaemia, α^0 -thalassaemia และ β^+ -thalassaemia ซึ่งพบได้ร้อยละ 3-13, 5-30 และ 12.6 ตามลำดับ ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (Southeast Asia) มีอุบัติการณ์สูง โดยเฉพาะประเทศไทยพบ α -thalassaemia, β -thalassaemia และ Hb E ร้อยละ 5.5-30.6, 4.3 และ 5-50 ตามลำดับ ส่วนในประเทศมาเลเซียอุบัติการณ์ของ α -thalassaemia, β -thalassaemia และ Hb E ร้อยละ 1.8-7.5, 3-5 และ 5-46 ตามลำดับ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงอุบัติการณ์ ของธาลัสซีเมียในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

นโยบายการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียประกอบด้วย

1. การรณรงค์ (campaigns) ให้ประชาชนมีการตระหนัก (public awareness) และให้ความรู้เกี่ยวกับโรคและพาหะของธาลัสซีเมีย (health education) ผ่านทางโทรทัศน์ วิทยุ และสื่อสิ่งพิมพ์ (mass media)

2. การตรวจกรองพาหะในประชากร (population screening) ในกลุ่มเป้าหมาย (focus groups) ได้แก่ ผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ โดยใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการในการตรวจพาหะของธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ

3. การรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียอย่างครบวงจร (comprehensive management)

4. มีการลงทะเบียนผู้ป่วยในระดับประเทศ (national thalassaemia registry)

จากการลงทะเบียนผู้ป่วยของมาเลเซียทั่วประเทศ ใน ค.ศ. 2009 มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 4,768 ราย เป็นผู้ป่วย β -thalassaemia major 2,105 ราย (44%), β -thalassaemia/Hb E 1,488 ราย (31%), β -thalassaemia intermedia 465 ราย (10%), Hb H disease 476 ราย (10%) และ ชนิดอื่นๆ 234 ราย (5%) จากการใช้นโยบายควบคุมและป้องกันโรคพบว่าผู้ป่วยที่เกิดขึ้นใหม่ในปี ค.ศ. 2001 จากจำนวน 226 คนลดลงเหลือผู้ป่วยเกิดใหม่ 20 คน ในปี ค.ศ. 2009

การรักษาโดยการให้เลือดและยาขับเหล็กมีการพัฒนามากขึ้นในปัจจุบันทำให้อายุเฉลี่ย (median age) ของผู้ป่วย β -thalassaemia major ในปี ค.ศ. 1977, 1987 และ 1997 เพิ่มขึ้นเป็น 6, 12 และ 18 ปีตามลำดับ ดังนั้นการให้ยาขับเหล็กที่เหมาะสม (optimal chelation therapy) จึงมีความจำเป็นด้วยเหตุผล ดังนี้

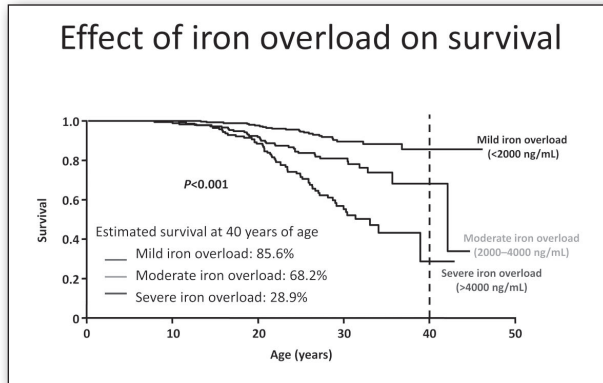
1. ทำให้อัตราการรอดชีวิตเพิ่มมากขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกิน
2. ผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดมากขึ้นแปรตามการร่วมมือในการบริหารยาขับเหล็ก (well compliance)
3. ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น
4. ลดภาวะเหล็กเกินในการทำลายอวัยวะต่างๆ

(end-organ toxicities) โดยการลด NTBI/LPI

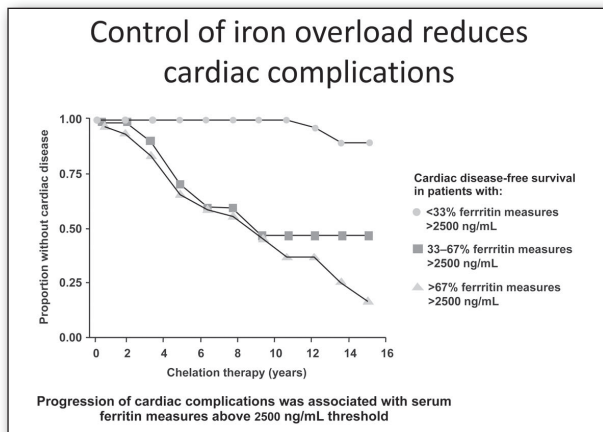
การประเมินภาวะเหล็กเกิน (iron overload) ที่ง่ายและใช้ในทางคลินิกโดยดูจากค่า serum ferritin พบว่าผลของภาวะเหล็กเกินมีค่า ferritin สูงทำให้อัตราการรอดชีวิตน้อยลงในผู้ป่วย β -thalassaemia major ที่อายุ 40 ปี ถ้าระดับ ferritin ที่ < 2,000, 2,000-4,000 และ > 4,000 ng/ml จะมีอัตราการรอดชีวิต (estimated survival) ที่ 85.6, 68.2 และ 28.9% ตามลำดับ ดังรูปที่ 2 นอกจากนี้เมื่อติดตามการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาขับเหล็ก ในผู้ป่วยกลุ่มที่มี serum ferritin > 2,500 ng/ml พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ไม่มีปัญหาของโรคหัวใจ (cardiac disease-free survival) เป็น 100% และ 91% เมื่อติดตามผู้ป่วยที่น้อยกว่า 33% ของการวัดระดับ serum ferritin เกิน 2,500 ng/ml ที่ 10 และ 15 ปีตามลำดับ ในทางตรงกันข้าม 33-67% ของการวัดระดับ serum ferritin ที่เกิน 2,500 ng/ml จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ปราศจากโรคหัวใจที่ 10 และ 15 ปี เป็น 48% ขณะที่กลุ่มมากกว่า



67% ของการวัดระดับ serum ferritin ที่เกิน 2,500 ng/ml จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ปราศจากโรคหัวใจเป็น 38 และ 15% ที่ 10 และ 15 ปีตามลำดับ (รูปที่ 3) โดยสรุปผู้ป่วยที่ได้ regular transfusion และ ยาขับเหล็กชนิดฉีด (deferoxamine) โดยคุมระดับ serum ferritin ให้ต่ำกว่า 2,500 ng/ml เป็นปัจจัยสำคัญต่อพยากรณ์โรคที่ดี (excellent prognosis)

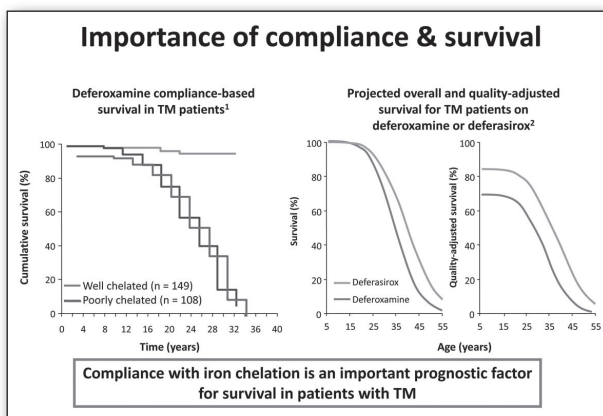


รูปที่ 2 ผลของภาวะเหล็กเกินมีค่า ferritin สูงทำให้อัตราการรอดชีวิตน้อยลง



รูปที่ 3 แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ไม่มีปัญหาของโรคหัวใจ

ความร่วมมือกับการให้ยา (compliance) ของผู้ป่วยที่ได้รับ ยาขับเหล็กชนิดฉีด (deferoxamine) เป็นปัจจัยที่สำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้น ผู้ที่ร่วมมือกับการให้ยาขับเหล็ก (well chelated) จะมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ไม่ค่อยร่วมมือ (poor chelated) นอกจากนั้นยังพบว่ากลุ่มที่ได้ยาขับเหล็กชนิดรับประทาน (deferiprone) จะมีอัตราการรอดชีวิตและ Quality-adjusted survival สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาฉีด (deferoxamine) ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงอัตราการรอดชีวิตและ Quality-adjusted survival

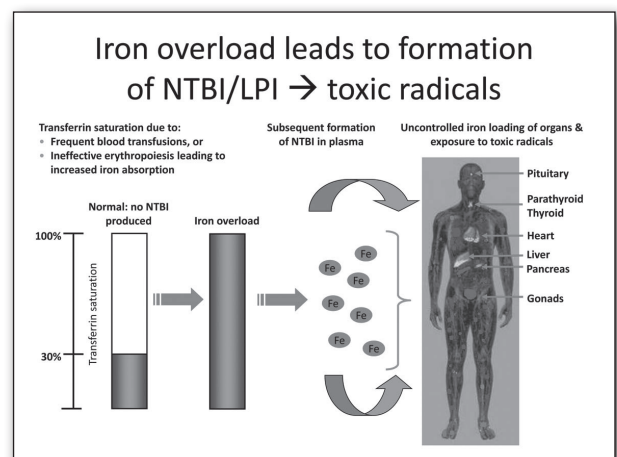
คุณภาพชีวิต

จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่ฉีดยาขับเหล็ก (deferoxamine) พบว่ามีผลกระทบ (impact) ด้านจิตใจและมีผลต่อคุณภาพชีวิตดังนี้

1. เจ็บบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา
2. รบกวนการนอน และเครื่องฉีดยา (ปั๊ม) มีเสียงดัง
3. ไม่สะดวกในการทำงาน
4. ชัดขวางกิจกรรมทางเพศ
5. ชัดขวางกิจกรรมด้านสังคม หรือการออกงานเวลา กลางคืน
6. ขาดความเชื่อมั่นตนเองเนื่องจากไม่สามารถทำกิจกรรมเหมือนปกติ ต้องพบปั๊มฉีดยาและมีจำบริเวณที่ฉีดยา
7. ความสัมพันธ์กับเพื่อนน้อยลง
8. มีผลกระทบต่อภาวะจิตใจ ได้แก่ เศร้า (depression) โกรธ (anger) ผิดหวัง-ท้อแท้ (frustration) และโศกเศร้า (sadness)
9. ผลกระทบของผู้ปกครองได้แก่ความรู้สึกละอาย (guilt) เครียด/วิตกกังวล (stress/worry) และความสัมพันธ์กับผู้ป่วยลดลง

Non-transferrin-bound iron (NTBI)

ภาวะเหล็กเกินจากการได้รับเลือดหรือการดูดซึมธาตุเหล็กเพิ่มมากขึ้นทำให้เกิดมี non-transferrin-bound iron (NTBI) ซึ่งจะ เป็น toxic radical ทำอันตรายต่ออวัยวะภายในร่างกาย ได้แก่ ต่อมพิตูอิทารี ต่อมพาราไทรอยด์ หัวใจ ตับ ตับอ่อน และอวัยวะสืบพันธุ์ ดังรูปที่ 5 นอกจาก NTBI จะเพิ่มขึ้นใน plasma แล้ว labile pool iron (LPI) จะเพิ่มขึ้นในเซลล์ทำให้มี organelle damage รบกวน electrical และ mechanical process ของกล้ามเนื้อหัวใจ ผลของ end organ toxicities สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1



รูปที่ 5 แสดง toxic radical ทำอันตรายต่ออวัยวะภายในร่างกาย



ตารางที่ 1 แสดงอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกิน (End organ toxicities in thalassemia)

Complication	Prevalence (%)
1. Growth impairment	54.5
2. Pubertal delay	21.2
3. Lung dysfunction	33.3
4. Hypothyroidism (subclinical)	5.6
5. Osteoporosis	84.2
6. Impaired GTT	44.4, 22.2
7. Diabetes mellitus	1.9
8. Cardiac dysfunction	70

จุดมุ่งหมายของการรักษาภาวะเหล็กเกิน (therapeutic goal) ประกอบด้วย

1. ใช้ diagnostic parameters และ clinical indicators ในการกำหนดแนวทางการรักษา
2. ควบคุมระดับ NTBI/LPI
3. ใช้ยาขับเหล็กที่มีความสามารถขับเหล็กได้ตลอด 24 ชม.

ตารางที่ 2 แสดง diagnostic parameter และภาวะเหล็กเกินในคนปกติและเหล็กเกินระดับต่างๆ

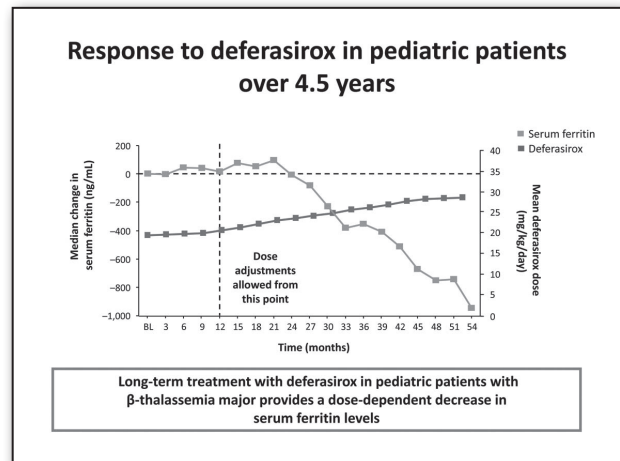
Parameter	Normal	Mild	Moderate	Severe
Liver iron concentration (mg Fe/g dw)	< 1-2	3-7	7-15	> 15
T2* (ms)	> 20	15-20	10-15	< 10
Serum Ferritin (ng/ml)	< 300	300-1,000	1,000-2,500	> 2,500
NTBI/LPI/LCI	To be kept constantly within normal limits			

ตารางที่ 3 แสดง clinical indicators for quality management

Indicators	Quality management
1. จำนวนร้อยละของเลือดชนิด leuco reduced packed red blood cell	1. Good blood transfusion service
2. จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ ferritin > 1,000 ng/ml ที่ได้รับยาขับเหล็ก	2. Compliance of chelation therapy
3. จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ mean annual serum ferritin < 2,500 ng/ml	3. Quality of chelation therapy
4. Mortality rate	4. Mortality trend

ยาขับเหล็ก (iron chelation therapy)

ยาขับเหล็กในปัจจุบันมี 3 ชนิด ได้แก่ ยาฉีดใต้สเฟอรรอลหรือ deferoxamine (DFO) ขนาด 20-40 mg/kg/day ยาขับประทานคือเฟอริโพรนอน หรือ แอลวันหรือ deferiprone (DFP) ขนาด 75-100 mg/kg/day และยาขับรับประทานหรือ deferasirox (DFX) ขนาด 20-30 mg/kg/day พบว่าการให้ร่วมกัน (combined iron chelation) ของ DFO และ DFP สามารถลดระดับ LPI ลงได้นอกจากนั้นยังพบว่ายา DFX ขนาด 20 mg/kg รับประทานวันละครั้งสามารถลดระดับ LPI ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) และจากการศึกษาในระยะยาว 4.5 ปีพบว่า DFX สามารถลดระดับ ferritin ลงได้ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 แสดงการศึกษาระยะยาว 4.5 ปี พบว่า DFX สามารถลดระดับ ferritin ลงได้

สรุป

การควบคุมระดับ NTBI/LPI สามารถลดระดับ ferritin และภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกินในระยะยาวได้โดยการให้ยาขับเหล็กและปรับขนาดของยาให้อยู่ระดับที่เหมาะสมนอกจากนั้นยังทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตมากขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

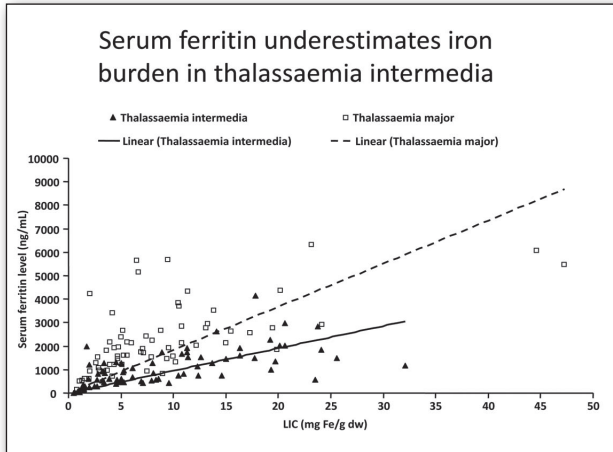
Role of iron chelation therapy in thalassemia intermedia

วิทยากร: รศ. ดร. วิพร วิประภษิต

ธาตุสัสมียอินเตอร์มีเดียหรือ Thalassemia intermedia (TI) หมายถึงกลุ่มโรคที่มีอาการอยู่ระหว่าง β -thalassemia major และ minor ซึ่งมีลักษณะดังนี้ มีความหลากหลายของพันธุกรรม (genetic interaction), การสร้างสายเบต้าโกลบินได้ไม่เต็มที่ (moderately impaired globin chain production), มีภาวะซีดระดับน้อยถึงปานกลาง (mild-moderated anemia) และได้รับเลือดไม่บ่อย (infrequent blood transfusion) โดยมีลักษณะทางพันธุกรรม (genotype) ได้แก่ β^0/β^+ , β^+/β^+ , β^0/HPFH , β^+/HPFH , $\beta^0/\delta\beta$ -thal, $\beta^+/\delta\beta$ -thal, $\beta^0/\alpha\alpha$ และ $\beta^+/\alpha\alpha$ เป็นต้น การประเมินภาวะเหล็กเกินใน TI พบว่าค่าเฉลี่ยของธาตุเหล็กที่ตับหรือ mean liver iron concentration (LIC) สัมพันธ์กับ serum ferritin โดยมีค่า serum ferritin ต่ำใน TI (รูปที่ 7) แต่ในกลุ่มที่ไม่ได้รับเลือด serum ferritin จะมีค่าการประเมินต่ำกว่าความจริง (underestimate)

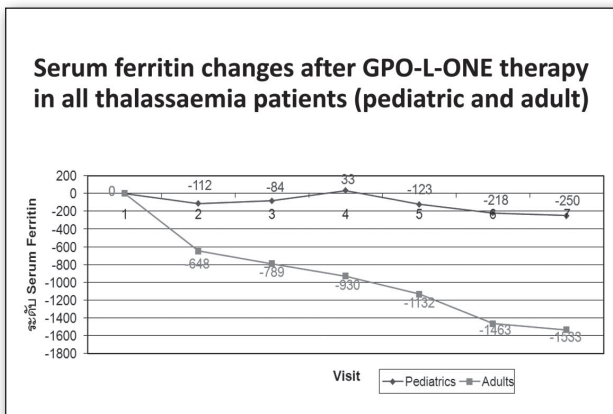


หรือเป็นปัจจัยที่ใช้ในการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (poor predictor) ดังนั้นในปัจจุบันจึงแนะนำว่าการเริ่มให้ยาขับเหล็กในผู้ป่วย TI เมื่อ LIC ≥ 7 mg Fe/g dw



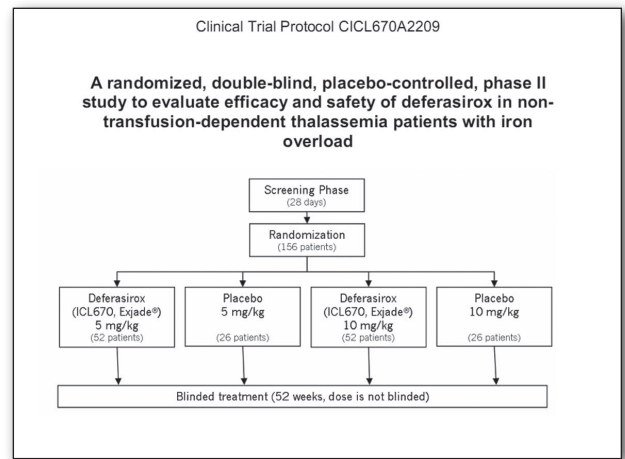
รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์กับ serum ferritin กับ LIC

การศึกษาทางคลินิกของยาดีเฟอรัพرونหรือแอลวัน (clinical trial of deferiprone) ในประเทศไทยซึ่งศึกษาในหลายสถาบัน “Multi-centre national trial for clinical efficacy and adverse effects of GPO-L-ONE” เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและข้อแทรกซ้อนของยา พบว่า serum ferritin ลดลงในผู้ป่วยผู้ใหญ่มากกว่าผู้ป่วยเด็ก (รูปที่ 8) ผู้ป่วย 20 ใน 137 ราย (15%) ออกจากการวิจัยทั้งนี้เนื่องจากพบภาวะแทรกซ้อนการทำหน้าที่ของตับผิดปกติ (transaminitis) 55%, เม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) 25%, การติดเชื้อ (sepsis) 15% และ ภาวะซีดเฉียบพลัน (acute anemia) 10%

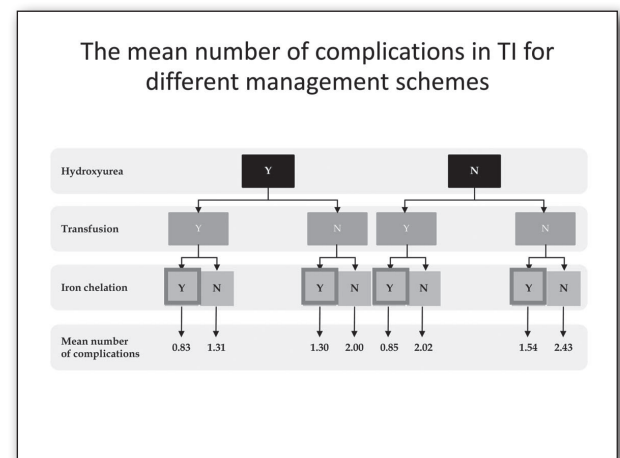


รูปที่ 8 แสดง GPO-L-ONE พบว่า serum ferritin ลดลง
ในผู้ป่วยผู้ใหญ่มากกว่าผู้ป่วยเด็ก

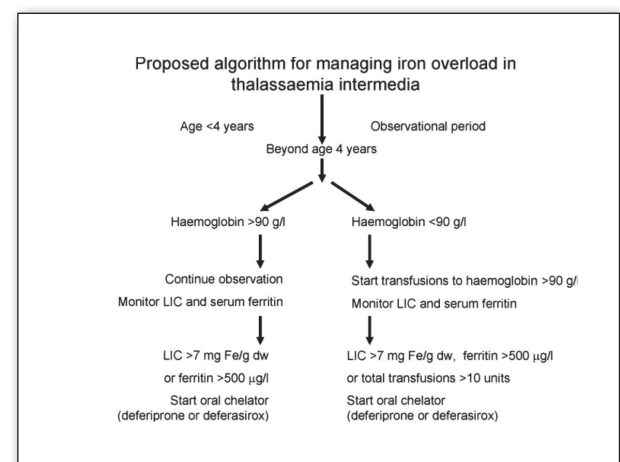
จากการศึกษาวิจัย (THALASSA-Study) เกี่ยวกับบทบาทของดีเฟอรัพราซีร็อกหรือ deferiasirox (DFX) ในผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องได้เลือดเป็นประจำ (non-transfusion dependent) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มที่ได้รับยา DFX 5mg/kg, 10 mg/kg และยาหลอก (placebo) 5 mg/kg, 10 mg/kg และติดตามไป 1 ปี (รูปที่ 9) พบว่ากลุ่มที่ได้ยา DFX จะมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่ากลุ่ม placebo (รูปที่ 10) และได้เสนอขั้นตอนการรักษาระยะแรกเริ่มในผู้ป่วย TI ดังรูปที่ 11



รูปที่ 9 แสดงการศึกษายา deferiasirox เทียบกับ ยาหลอก (placebo)



รูปที่ 10 แสดงกลุ่มที่ได้ยา DFX จะมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่ากลุ่ม placebo



รูปที่ 11 แสดงขั้นตอนการรักษาระยะแรกเริ่มในผู้ป่วย TI

สรุป

ยังไม่มีคู่มือการรักษา (standard guideline) ของการให้ยาขับเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดียการให้ยาดีเฟอรัพร็อก (DFO) และดีเฟอรัพرون (DFP) มีประสิทธิภาพในการลดเหล็กเกินได้ดี แต่ยาดีเฟอรัพราซีร็อก (DFX) ก็อาจจะมีส่วนลดภาวะแทรกซ้อนจากยาได้มากกว่า DFO และ DFP