



## 14<sup>th</sup> International Conference on Thalassemia and Other Haemoglobinopathies & 16<sup>th</sup> TIF Conference for Patients and Parent

ณ เมืองเทซาโลนิกี ประเทศกรีซ วันที่ 17-19 พ.ย 2560

ดร. นพ.กิตติพงษ์ ไพบูลย์สุขวงศ์ ศูนย์วิจัยธาลัสซีเมีย สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล

วัตถุประสงค์ทุกท่าน ฉบับนี้ผมขออนุญาตเป็นนักเขียนเฉพาะกิจ สรุปรายงานการประชุม ธาลัสซีเมียนานาชาติ ซึ่งจัดโดย Thalassemia International Federation หรือเรียกสั้นๆ ว่า TIF การประชุมปีนี้ได้จัดขึ้นเป็นครั้งที่ 14 แล้ว หากยังจำกันได้ การประชุมครั้งที่ 13 นั้นจัดที่ ฮานอย ประเทศเวียดนามใกล้ๆ บ้านเราเอง [อ่านสรุปการประชุมครั้งที่ 13 ในฉบับย้อนหลังได้ที่ จุลสารชมรมโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทยปีที่ 23 ฉบับที่ 1 ประจำเดือน มกราคม-เมษายน 2557]

เดิมทีการประชุมครั้งที่ 14 มีแผนจะจัดที่กรุงเบอร์ลิน ประเทศเยอรมนี ซึ่งประเทศในยุโรปตอนเหนือและตอนกลาง เดิมทีไม่ค่อยมีปัญหาเรื่องโรคธาลัสซีเมีย แต่ภายหลังจากการมี ปัญหาผู้ลี้ภัยและแรงงานต่างชาติดอพยพเข้ามาเป็นจำนวนมาก ก็ได้นำเอาธาลัสซีเมียเข้ามา ในภูมิภาค [ฟังดูก็คล้ายปัญหาแรงงาน AEC บ้านเราเนะครับ] ก่อให้เกิดปัญหาโรคธาลัสซีเมีย รายใหม่ตามมา ทำให้ประเทศเหล่านี้ตื่นตัวเรื่องธาลัสซีเมียมาก แต่จากปัญหาบางประการ การประชุมครั้งที่ 14 นี้จึงต้องย้ายมาจัดที่เมืองเทซาโลนิกี (Thessaloniki) ประเทศกรีซ ซึ่งเป็น ประเทศทางยุโรปตอนใต้ติดทะเลเมดิเตอร์เรเนียน ซึ่งทะเลนี้เองที่เป็นที่มาของคำว่า ธาลัสซีเมีย โดยคำว่า **Thalassemia** มีรากศัพท์จากภาษากรีก คือ **thalassa** (θάλασσα) แปลว่า **ทะเล** กับ ภาษาละติน **-emia** ซึ่งแปลว่า **เลือด** ใช้เรียกผู้ป่วยโรคโลหิตจาง ที่พบในประเทศแถบทะเล เมดิเตอร์เรเนียน คำว่า ธาลัสซีเมีย เริ่มใช้กันครั้งแรกในปี ค.ศ 1932 [พ.ศ 2475]

ประเทศกรีซ ถือเป็นแหล่งชุมนุมของโรคของโรคเบต้า ธาลัสซีเมียเมเจอร์ (beta thalassemia major หรือ homozygous beta thalassemia) โดยพบผู้ป่วยชนิดนี้มากเป็นอันดับต้นๆ ของ โลกเลยทีเดียว ในขณะที่ประเทศไทยคนไข้เบต้าธาลัสซีเมียที่พบ เยอะคือ เบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี (betathalassemia/HbE) เนะครับ จากการที่มีคนไข้ธาลัสซีเมียในประเทศไทยอยู่มาก จึงได้ มีการจัดตั้งสมาคมเกี่ยวกับธาลัสซีเมียอยู่หลายสมาคม อาทิเช่น

❶ Greek Thalassemia Federation (E.O.TH.A) เว็บไซต์ [www.eotha.gr](http://www.eotha.gr) (ผมเข้าไปลองเยี่ยมชมแล้วมีแต่ภาษากรีก) ก่อตั้ง ขึ้นเมื่อปี ค.ศ 1991 (พ.ศ. 2534) ปัจจุบัน มีประธานชื่อ Mr. Vasileios Dimos ดูแลสมาคมธาลัสซีเมียต่างๆ ในกรีซกว่า 25 สมาคม มี คนไข้ทั่วประเทศประมาณ 5,000 ราย

❷ Greek Thalassemia Association-Thessaloniki (ESTHA) เว็บไซต์ [www.estha.gr](http://www.estha.gr) (มีแต่ภาษากรีกเหมือนกัน) ก่อตั้งขึ้นเมื่อปี ค.ศ 1975 (พ.ศ. 2518) โดยกลุ่มแพทย์ ผู้ป่วย ธาลัสซีเมีย และพ่อแม่ของผู้ป่วย ปัจจุบันมี ประธานชื่อ Ms. Styliani Mina สมาคมฯ มีจุดประสงค์เพื่อคอยสนับสนุนและหา ทุนทำวิจัยในด้านต่างๆ เกี่ยวกับธาลัสซีเมียในเมืองเทสลอนิกี เมืองนี้มีผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียอยู่ประมาณ 500 ราย

ในงานประชุมนี้ ยังได้รับเกียรติจากรัฐมนตรีว่าการกระทรวง สาธารณสุขของประเทศกรีซ นายแพทย์ Andreas Xanthos เข้าร่วมพิธีเปิดด้วย โดยตอนหนึ่งท่านได้กล่าวว่า แม้ประเทศกรีซ กำลังอยู่ในช่วงที่มีความยากลำบากทางเศรษฐกิจ แต่ทางกระทรวง สาธารณสุขก็ขอให้คำมั่นว่าจะไม่ลดมาตรฐานการบริการทาง สาธารณสุข แก่คนไข้ธาลัสซีเมียโดยเด็ดขาด คนในห้องประชุม ได้ยินดังนั้น ก็ปรบมือกันเกรียวกราวเลยทีเดียว ฟังแล้วก็น่า ปลื้มใจแทนคนไข้ธาลัสซีเมียของประเทศกรีซจริงๆ ที่ผู้บริหาร ประเทศ มีแนวคิดดูแลผู้ป่วยของเขาเป็นอย่างดี เพราะค่าใช้จ่าย ในการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียให้ได้ตามมาตรฐานจะมีค่าใช้จ่าย ก่อนข้างสูง เคยมีการประมาณค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาคนไข้ ธาลัสซีเมียชนิดเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี ของประเทศไทย ว่าทางกระทรวงสาธารณสุข ต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายประมาณ 220,000 บาท/คน/ปี เลยทีเดียว หากคิดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่ มีประเทศไทยทั้งหมด ต่อให้ที่ตุนบอดี้สแลม (คุณอาทิตย์วราห์ คงมาลัย นักร้องวงรณรงค์โครงการ "ก้าวคนละก้าว" เพื่อระดม ทุนมอบให้โรงพยาบาล 11 โรงพยาบาล) วิ่งรอบโลก ก็น่าจะไม พอดีค่าใช้จ่ายแม้เพียงปีเดียว ดังนั้นการควบคุมป้องกันจึงยังคง มีความสำคัญ

ขอย้อนกลับมาที่เมืองเทสซาโลนีกี (Thessaloniki) เมืองที่จัดงานประชุมหน้อยครั้ง ปกติแล้วเวลาพูดถึงประเทศกรีซ คนไทยมักจะนึกถึงแต่กรุงเอเธนส์ (Athens) เมืองแห่งมหาวิทยาลัยของเหล่าเทพต่าง ๆ หรือไม่กี่เกาะซานโตรินิ (Santorini) เกาะแห่งความโรแมนติกที่คู่รักนิยมมาฮันนีมูนกัน ในขณะที่เมืองเทสซาโลนีกี มักไม่ค่อยคุ้นชื่อกันเท่าไร แต่กลับเป็นเมืองที่มีความสำคัญมากเมืองหนึ่งของประเทศกรีซ เพราะเป็นเมืองใหญ่อันดับ 2 ของกรีซ ทั้งในด้านขนาดพื้นที่และขนาดเศรษฐกิจ ตั้งอยู่ทางตอนเหนือของประเทศกรีซ ถูกสร้างขึ้นเมื่อ 315 ปีก่อนคริสต์ศักราช โดยพระเจ้าคัสแซนเดอร์แห่งมาซิโดเนีย ชื่อเมืองนี้ถูกตั้งตามชื่อ พระมเหสีของกษัตริย์ ซึ่งมีศักดิ์เป็นน้องสาว (ต่างบิดา/มารดา) ของอเล็กซานเดอร์มหาราช เมืองนี้รายล้อมไปด้วยด้วยแหล่งสำคัญทางประวัติศาสตร์ตั้งแต่ยุค ไบเซนไทน์ โดยมี White Tower (Lefkos Pyrgos) เป็นสัญลักษณ์ของเมืองแห่งนี้

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่างานประชุมธาลัสซีเมียนานาชาติครั้งนี้ จัดขึ้นเป็นครั้งที่ 14 แล้ว และยังจัดร่วมกับงานประชุมของ TIF สำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียและครอบครัว ซึ่งก็จัดขึ้นเป็นครั้งที่ 16 ทำให้งานนี้มีผู้เข้าร่วมประชุม ทั้งแพทย์ นักวิจัย ผู้ป่วย และครอบครัว จากประเทศต่างๆ ทั่วโลก กว่า 1,100 คนเลยทีเดียว โรงแรม Grand Hotel Palace ซึ่งใช้เป็นสถานที่จัดการประชุม ดูเล็กไปถนัดตาเมื่อต้องจุคนจำนวนมากเช่นนี้

ในงานประชุมจะพบบูธแสดงกิจกรรมของสมาคมธาลัสซีเมียจากประเทศต่างๆ เท่าที่เห็น ได้แก่จาก ประเทศกรีซ ได้วันสหรับรัฐอาหรับเอมิเรตส์ มัลดีฟส์ สหราชอาณาจักร และอินเดีย ซึ่งแม้ประเทศไทยจะไม่ได้มีบูธแสดงกิจกรรม แต่ก็ได้ส่งตัวแทน

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียมาเข้าร่วมงานประชุมถึง 3 คนแถมมีแอบเซอร์ไพรส์ แต่งชุดไทยมาร่วมงานกาลาดินเนอร์ในคืนวันที่ 18 พ.ย ด้วย ได้แก่

- 1 คุณชุตติกร พูลทรัพย์ (ชมพู่) ประธานชมรมผู้ป่วยธาลัสซีเมียโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 2 คุณนุชจรี ชิวเกษมกุล (นุช) เลขานุการชมรมผู้ป่วยธาลัสซีเมียโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 3 คุณสุรพงษ์ วัฒนายน (ใหม่) ฝ่ายประชาสัมพันธ์ชมรมผู้ป่วยธาลัสซีเมียโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นอกจากนี้ประเทศไทยยังได้รับเกียรติ จากผู้จัดการประชุมให้ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์สุทัศน์ ฟูเจริญ จากสถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล และศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์วิพร วิประกษิต จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล มาเป็นวิทยากรบรรยาย และเป็น chairperson ในหลายๆ หัวข้อการประชุมนอกเหนือไปจากการบรรยายที่อัดแน่นทั้ง 3 วัน จำนวน 9 session แล้วยังมีการนำเสนอผลงานด้วยวาจา (oral presentation) จำนวน 32 เรื่อง และการนำเสนอผลงานแบบโปสเตอร์ (poster presentation) อีกจำนวน 126 เรื่อง ซึ่งผมเองก็ได้้นำผลงานไปนำเสนอแบบโปสเตอร์ เรื่อง “An Open-Label Randomized Clinical Trial with Multiple Doses of Pegylated Bovine Carboxy-hemoglobin (SANGUINATETM) in Thalassemia Patients”

สำหรับเนื้อหาในการประชุม ที่ผมคิดว่าน่าสนใจ และมีความก้าวหน้าในหลายๆ เรื่องผมขอสรุปไว้เป็นหัวข้อดังนี้ครับ

## 1 ยาขับเหล็ก Jadenu

เชื่อว่าในเมืองไทยคงมีผู้ป่วยธาลัสซีเมียหลายๆ รายที่ต้องใช้ยาขับเหล็ก Deferasirox (Exjade) อยู่ อาจจะเนื่องด้วยจากการมีผลข้างเคียงจากยา Deferiprone หรือ การขับเหล็กที่ยังไม่ได้ประสิทธิภาพเพียงพอ แม้ว่ายา Exjade จะมีคุณสมบัติในการขับเหล็กที่ดี มีผลข้างเคียงน้อย แต่ก็ยังพบปัญหาจากการใช้งานในผู้ป่วย ได้แก่การที่ต้องมีขั้นตอนการละลายยาในน้ำก่อนรับประทาน ซึ่งก็ได้ออกมาเป็นสารแขวนลอยอยู่ในน้ำลักษณะคล้ายผงชอล์ก รสชาติก็ยังไม่ถูกปากผู้ป่วย แถมยังต้องดื่มในปริมาณมาก ผู้ป่วยบางรายประสบปัญหา กินยาแล้วเกิดอาการระคายเคืองในระบบทางเดินอาหาร ทำให้ผู้ป่วยหลายรายเลิกการกินยาไปเลยก็มี บริษัทยา Novartis และนักวิจัย จึงได้ทำการวิจัยในโครงการ ECLIPSE โดยได้นำยา Exjade มาทำให้อยู่ในรูปแบบใหม่ คือเป็นเม็ดยาเคลือบด้วยฟิล์ม (Film-coated tablet) หรือเรียกชื่อว่า Jadenu จากนั้นทำการทดลองเพื่อเทียบประสิทธิภาพในการขับเหล็ก และผลข้างเคียงของยา เมื่อเทียบกับยา Exjade รูปแบบเดิม (Dispersible tablet) ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ผลการศึกษาพบว่า ยา jadenu มีประสิทธิภาพในการขับเหล็กดีกว่ายาในรูปแบบเดิม ถึง 30% เนื่องจากมีชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ที่ดีกว่านั่นเอง นอกจากนี้ยังลดอาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารลงด้วย ผู้ป่วยจึงให้ความร่วมมือในการใช้ยาอย่างต่อเนื่องดีขึ้น ก็คาดหวังว่ายา Jadenu ที่เม็ดยาอยู่ในรูปแบบเคลือบด้วยฟิล์มจะนำเข้ามาในประเทศไทยในเร็ววัน

## 2

### ปัญหาเรื่องธาลัสซีเมียที่มาพร้อมกับผู้ป่วยพ

ประเทศในแถบยุโรปโดยเฉพาะ ในแถบยุโรปตอนเหนือและตอนกลาง ซึ่งแต่เดิมไม่ค่อยมีผู้ป่วยธาลัสซีเมียในประเทศสักเท่าไร แต่ในช่วงระยะเวลาหลายปีมานี้ มีผู้ป่วยพมาจากทางยุโรปตอนใต้และยุโรปตะวันออกมากขึ้น ทั้งจากการลักขโมยสงครามรวมถึงแรงงานอพยพ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ได้นำยีนธาลัสซีเมียเข้ามาด้วย กลายเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศที่ต้องจัดการเรื่องการตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ปัญหาที่สำคัญได้แก่

- 2.1 แพทย์และเจ้าหน้าที่สาธารณสุขในประเทศเหล่านี้ ไม่ได้รับการอบรมเพื่อรักษาโรคธาลัสซีเมียเนื่องจากไม่ใช่โรคในภูมิภาค
- 2.2 ระบบบริการสาธารณสุขไม่ได้เตรียมพร้อมสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียจำนวนมากเช่นการให้เลือด การทำ MRI การตรวจเลือดในทารกแรกเกิด เป็นต้น
- 2.3 ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่เป็นผู้ป่วยพ มักมีปัญหาทางสุขภาพที่ซับซ้อนกว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียทั่วไป เช่น ภาวะเหล็กเกินที่สูงมาก อวัยวะต่างๆ ที่เสียหายจากภาวะของโรคเกินกว่าจะแก้ไขให้กลับเป็นปกติได้
- 2.4 ภาระค่าใช้จ่ายทางสาธารณสุข ที่รัฐบาลของประเทศนั้นๆ ต้องรับผิดชอบเอง
- 2.5 การตรวจวินิจฉัย มีความยุ่งยากขึ้น เนื่องจากชนิดของกลายพันธุ์เป็นชนิดที่พบได้ไม่บ่อย ทำให้ต้องพัฒนาเทคนิคในการตรวจวินิจฉัย รวมถึงต้องจัดทำกระบวนการควบคุมคุณภาพในการตรวจวินิจฉัย
- 2.6 การแต่งงานระหว่างผู้ป่วยพกับคนพื้นเมือง อาจทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมียที่มีจีโนไทป์ (genotype) ใหม่ๆ ที่ไม่ได้ระบุไว้ในตำรา ทำให้เกิดความยากลำบากในการคำปรึกษาแก่คู่เสี่ยง

ในประเทศอังกฤษเอง ก็ได้มีการปรับเปลี่ยนแนวทางในการตรวจวินิจฉัย หลังจากพบว่า การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี Amplification-refractory mutation system (ARMS) สำหรับเบต้าโกลบิน ไม่ค่อยได้ประโยชน์ เนื่องจากกลุ่มประชากรในประเทศที่เปลี่ยนแปลงไป จึงได้เปลี่ยนเทคนิคเป็นการทำ DNA sequencing ซึ่งตลอดเวลา 10 กว่าปีที่เปลี่ยนวิธีตรวจ ได้ค้นพบการกลายพันธุ์ชนิดใหม่ ถึง 60 ชนิดเลยทีเดียว ประเทศไทยเองก็มีปัญหาเรื่องธาลัสซีเมียจากแรงงานข้ามชาติเช่นกัน อาจจะมากกว่าด้วย โดยจำนวนผู้ป่วยที่มีอยู่ในไทยราว 2 ล้านคน เทียบกับในประเทศอังกฤษที่มีผู้ป่วยพเข้ามาราว 40,000 คนเท่านั้น ดังนั้นรัฐบาลโดยเฉพาะอย่างยิ่งกระทรวงสาธารณสุขของไทย อาจต้องตื่นตัวและให้ความสำคัญในเรื่องปัญหาโรคธาลัสซีเมียที่มากับแรงงานข้ามชาติเหล่านี้ เนื่องจากเป็นแรงงานที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ทำให้เกิดเป็นคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้ และเกิดเป็นปัญหาที่ต้องดูแลผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

## 3

### Global Globin 2020 Challenge [GG2020]

เป็นโครงการที่จัดตั้งขึ้นมาตั้งแต่ปี พ.ศ 2558 เพื่อแบ่งปันข้อมูลทางจีโนมิกส์ ที่เกี่ยวกับกลายพันธุ์ในโรคธาลัสซีเมียและความผิดปกติของฮีโมโกลบิน เพื่อให้ประเทศในกลุ่มที่มีรายได้ปานกลางและรายได้ต่ำซึ่งเป็นประเทศที่มีผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียจำนวนมาก ให้สามารถเข้าถึงข้อมูลดังกล่าวได้และนำไปใช้ในการวางแผนดูแลรักษาและควบคุมป้องกันโรคธาลัสซีเมียต่อไปในขณะนี้มีส่วนร่วมจาก 40 ประเทศ และผู้เชี่ยวชาญทางด้านธาลัสซีเมีย 62 คน เข้าร่วมโครงการแล้ว สามารถเข้าไปดูข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่เว็บไซต์ <http://www.humanvariomeproject.org/gg2020/index.html>

เนื่องจากการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียเป็นสิ่งจำเป็น แต่ประเทศในกลุ่มที่มีรายได้ปานกลางและรายได้ต่ำยังขาดเครื่องมือและผู้เชี่ยวชาญสำหรับการตรวจวินิจฉัย การพัฒนาเครื่องมือตรวจวินิจฉัยที่ง่ายและมีความแม่นยำสูงจึงมีความจำเป็น ทางโครงการ GG2020 จึงได้ร่วมมือกับทางบริษัท QuantuMDx เพื่อพัฒนาเครื่องตรวจวินิจฉัยที่มีขนาดเล็กประมาณมือถือสำหรับการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมีย โดยจะใช้เลือดเพียงหนึ่งหยดเข้าเครื่องแล้วนำไปสู่กระบวนการสกัดดีเอ็นเอ การทำ Polymerase Chain Reaction (PCR) และ microarray ทำให้สามารถตรวจวินิจฉัยได้ภายในเวลา 15-20 นาที โดยที่เครื่องมือจะมีราคาอยู่ที่ 1000 ยูโร และค่าตรวจอยู่ที่ 3 ยูโร/ตัวอย่าง หากอุปกรณ์ดังกล่าวพัฒนาได้สำเร็จ จะเกิดการเปลี่ยนแนวทางในการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียขนานใหญ่ ทั่วโลกแน่ๆ

## 4

### เทคนิคการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียแบบใหม่

จากที่ได้กล่าวมาแล้วเรื่องปัญหาผู้อพยพที่นำเอาธาลัสซีเมียชนิดใหม่ๆ เข้ามาในภูมิภาค ทำให้เกิดความท้าทายในการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมีย จึงต้องมีการเปลี่ยนแนวทางการตรวจรวมถึงค้นหาเทคนิคใหม่ๆ สำหรับการตรวจวินิจฉัย เพื่อให้ได้ผลที่รวดเร็วและคุ้มค่าที่สุด โดยในปัจจุบัน หลายๆ ห้องปฏิบัติการเริ่มมีการประยุกต์ใช้เทคนิคใหม่ๆ เช่น Next Generation Sequencing (NGS), Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) สำหรับการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมีย ดังเช่น ที่ประเทศจีน ได้ใช้เทคโนโลยี NGS ในการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในกลุ่มประชากร พบว่าการใช้เทคโนโลยี NGS ตรวจวิธีเดียวสามารถตรวจพบพาหะธาลัสซีเมียได้ถึง 49.5% ในขณะที่วิธีการแบบเดิม [การใช้ red cell indexes ร่วมกับ hemoglobin electrophoresis จากนั้นจึงทำ DNA sequencing ในรายที่สงสัย] ตรวจพบเพียงแค่ 22% (Jing He MS. Genetics in Medicine (2017)) อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญได้ให้คำแนะนำไว้ว่าการจะนำเอาเทคโนโลยีใหม่ๆ เข้ามาใช้ อาจเพิ่มความเสี่ยงในการแปลผลที่ผิดพลาดได้ หากไม่มีการควบคุมคุณภาพการตรวจที่ได้มาตรฐาน (internal และ external quality control) รวมถึงถ้าไม่มีผู้เชี่ยวชาญในการแปลผลทั้งทางด้านพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล และ โลหิตวิทยา

## 5

### ปัญหาเรื่องโรคแทรกซ้อนในธาลัสซีเมีย

จากการที่ปัจจุบันการแพทย์และสาธารณสุขมีความเจริญก้าวหน้าทางเป็นอย่างมาก ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยธาลัสซีเมียดีขึ้น ส่งผลให้มีอายุขัยเฉลี่ยสูงขึ้นกว่าในอดีต จากเดิม ในปี พ.ศ 2507 ผู้ป่วยมีอายุขัยแค่ 16 ปี (ร้อยละ 37) เพิ่มขึ้นเป็น 49 ปี (ร้อยละ 89) ในปี พ.ศ 2554 (ตัวเลขดังกล่าวมาจากการรวบรวมข้อมูลประเทศในแถบยุโรป)

สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยก็เปลี่ยนไป จากเดิมในช่วงปี พ.ศ 2493-2512 ผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยภาวะซีด ต่อมาเมื่อการรักษาด้วยการเติมเลือดเป็นแนวปฏิบัติทั่วไป สาเหตุการเสียชีวิตจึงเปลี่ยนไปเป็นปัญหาแทรกซ้อนจากการมีภาวะเหล็กเกิน จนเมื่อมีการนำเอายาขับเหล็กชนิดคิดค้นมาใช้ การเสียชีวิตด้วยสาเหตุนี้จึงลดลง

การที่ผู้ป่วยมีอายุขัยที่สูงขึ้น ทำให้ได้พบอาการแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่มีลักษณะแตกต่างจากในอดีต ปัญหาพยาธิสภาพที่เกิดจากเหล็กสะสมในหัวใจ ก็มีจำนวนลดลง 3 เท่า แต่ไปพบปัญหาที่ตับเพิ่มแทน นอกจากนี้ปัญหาเรื่องโรคต่อมไร้ท่อที่พบมากขึ้น ทั้งเรื่อง ภาวะพร่องไทรอยด์ และ ภาวะเบาหวาน ซึ่งการรอให้มีอาการแล้วค่อยรักษาในกรณีของโรคต่อมไร้ท่อนั้น จะช้าเกินไปทำให้อวัยวะที่เกี่ยวข้องได้แก่ ต่อมพิทูอิทารี และตับอ่อน เกิดความเสียหายจนอาจเกินจะรักษาให้กลับมาทำงานได้เป็นปกติ ดังนั้นการเริ่มต้นให้ยาขับเหล็กที่เร็ว จะเป็นแนวทางป้องกันที่ดีกว่า

ปัญหาโรคตับที่พบในผู้ป่วยเพิ่มขึ้น เกิดขึ้นจากทั้งสาเหตุภาวะเหล็กเกิน ซึ่งส่งผลต่อ Kuffer cells stellate cells และ endothelial cells ทำให้เกิดภาวะพังผืด (fibrosis) และ การอักเสบของเซลล์และเนื้อเยื่อ อีกสาเหตุคือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซึ่งจะส่งผลให้เซลล์ตับ (hepatocytes) เกิดการตายแบบ apoptosis หรือ necrosis ได้ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบได้บ่อยในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิด พังผืดในตับ (liver fibrosis) การรักษาด้วยวิธีมาตรฐานที่ใช้กันอยู่คือ การให้อินเตอร์เฟอรอน (interferon) ร่วมกับยาด้านไวรัส Ribavirin แต่ก็ได้ผลเพียง 25-64% และอาจเกิดผลข้างเคียงคือทำให้ซีดมากขึ้นจนต้องเติมเลือดบ่อยขึ้นได้ ปัจจุบันมียาใหม่เรียกว่า Direct-acting antiviral drugs (DAAs) ซึ่งจะได้ผลดีในการรักษามากกว่า 90% โดย สูตรยา DAAs อาจใช้ได้ดังต่อไปนี้

Sofosbuvir (SOF) + Ribavirin

Sofosbuvir (SOF) + Daclatasvir (DCV)

Sofosbuvir (SOF) + Ledipasvir (LDV) +/- Ribavirin

Sofosbuvir (SOF) + Simeprevir (SMV) +/- Ribavirin

Ombitasvir (OBV)/ Paritaprevir (PTV)-Ritonavir +Dasabuvir (DBV) +/- Ribavirin

ไตของผู้ป่วยก็เป็นอวัยวะที่พบปัญหาได้บ่อย โดยสาเหตุอาจเกิดจากภาวะซีดเรื้อรัง ภาวะ hypoxia ภาวะเหล็กเกิน และผลจากยาขับเหล็กที่ได้รับมากเกินไป เป็นผลให้อัตราการกรองของไตลดลง (glomerular filtration rate; GFR)

## 6

### ยีนบำบัดและการปรับแต่งยีน (Gene Therapy and Gene Editing)

ในปี พ.ศ. 2561 ที่กำลังจะมาถึง นักวิจัยและบริษัทต่างๆ มีแผนที่จะทำการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับยีนบำบัด อยู่หลายกลุ่มทีเดียว โดยกลุ่มที่เป็นที่รู้จักกันดีคือ บริษัท Bluebird Bio หลังจากประสบความสำเร็จในการใช้เว็คเตอร์พาหะ ชนิดเล็นติไวรัส (Lentiviral vector) ในการนำยีนเบต้าโกลบินเข้าสู่เซลล์ต้นกำเนิดและปลูกถ่ายสร้างกายผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ทำให้ผู้ป่วยลดความถี่ในการเติมเลือดลง หรือบางรายไม่ต้องเติมเลือดอีกเลย โดยมีการดำเนินการไปแล้ว 3 โครงการวิจัย ได้แก่

โครงการ NORTHSTAR (HGB-204; 18 ราย)

โครงการ HGB-205 (4 ราย)

โครงการ NORTHSTAR-2 (HGB-207; 3 ราย) และในปีหน้าจะมีการเปิดอีก 1

โครงการ คือ NORTHSTAR-3 (HGB-212) โดยมีเป้าหมายหลักในการทำวิจัยในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิด  $\beta^0/\beta^0$  thalassemia disease จำนวน 15 ราย

อีกกลุ่มคือนักวิจัยจากประเทศอิตาลี ทำการวิจัยโครงการ TIGET-BTHAL ซึ่งใช้เว็คเตอร์พาหะชนิดเล็นติไวรัส (Lentiviral vector) ในการนำยีนเบต้าโกลบินเข้าสู่เซลล์ต้นกำเนิดของผู้ป่วยธาลัสซีเมียเช่นกัน โดยทำในผู้ป่วยอายุ 3-65 ปี ผลเบื้องต้นพบว่าผู้ป่วยหลังได้รับการทำยีนบำบัด ลดความต้องการในการเติมเลือดลง และบางรายไม่ต้องเติมเลือดอีกเลย โดยมีระดับความเข้มข้นฮีโมโกลบินพื้นฐานอยู่ที่ 9-10 กรัม/เดซิลิตร

บริษัท Sangamo Therapeutics เป็นบริษัทที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านเอ็นไซม์ Zinc Finger Nuclease (ZFNs) ได้พัฒนาเทคนิคในการยับยั้งการแสดงออกของ BCL 11A โดยใช้ ZFNs ทำให้มีการแสดงออกของฮีโมโกลบินเอฟ (HbF) เพิ่มขึ้น ช่วยลดอาการในผู้ป่วยธาลัสซีเมียและโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell) ได้ อัตราการจับยีนเป้าหมายผิดพลาด (off target) ที่พบไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ทำให้มีความปลอดภัยสูง

อีกเทคโนโลยีหนึ่งที่กำลังมาแรงคือการปรับแต่งจีโนม (genome editing) ด้วย CRISPR/Cas9 ทางบริษัท CRISPR Therapeutics ได้พัฒนา CRISPR/Cas9 เพื่อปรับแต่งยีนในเซลล์ต้นกำเนิดของผู้ป่วยให้สร้างฮีโมโกลบินเอฟ (HbF) เพิ่มขึ้น ทางบริษัทวางแผนที่จะทำโครงการวิจัยในผู้ป่วยธาลัสซีเมียในปี พ.ศ. 2561 โดยใช้ชื่อโครงการว่า CTX001

ปีหน้าคงเป็นปีที่ทีมงานวิจัยที่น่าสนใจเกี่ยวกับธาลัสซีเมียออกมามากมายครับ

## 7

### วิธีการรักษาใหม่ๆ สำหรับโรคธาลัสซีเมีย

ยา Sotatercept (ACE-011) และ Luspatercept (ACE-536) เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยทำตัวคล้ายกับ activin receptor สามารถจับกับโปรตีน GDF11 ซึ่งพบมากในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และยังเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) ในผู้ป่วย ผลจากการทำวิจัยใน Phase 2 พบว่ายานี้ ช่วยลดความต้องการในการเติมเลือดลงได้และสามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้ 1-1.5 กรัม/เดซิลิตร เลยทีเดียว จากผลสำเร็จนี้ทำให้ทางทีมวิจัยได้ทำการศึกษาต่อใน Phase 3 ชื่อโครงการ The BELIEVE Study

สำหรับการสรุปประชุมงาน TIF 2017 ผมคงจบแต่เพียงเท่านี้ครับ หากมีเรื่องน่าสนใจใหม่ๆ หรืองานประชุมที่เกี่ยวข้องกับธาลัสซีเมียที่เกี่ยวข้อง ผมจะมานำเสนอผู้อ่านอีกครั้งครับ ตอนนี้อย่าไปก่อนครับ สวัสดีครับ



- 1 โรงแรม Grand Hotel Palace สถานที่จัดการประชุม Thalassaemia International Federation TIF 2017
- 2 อาจารย์สุทัศน์ ฟูเจริญ กับ Mr. George Constantinou และบุตรสาว (Mr. George Constantinou เป็นผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีบทบาทสำคัญในการปรับปรุงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในประเทศไซปรัสและประเทศอังกฤษ)
- 3 อาจารย์วิปร วิประกษิต กับ Mr. Vasileios Dimos ประธาน Greek Thalassaemia Federation (E.O.TH.A) และ 3 ตัวแทนจากประเทศไทย ชมรมผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 4 นายแพทย์กิตติพงศ์ ไพบูลย์สุขวงศ์ กับ คุณนุช และ คุณชมพู่ ชมรมผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 5 คุณใหม่ และ คุณชมพู่ ตัวแทนผู้ป่วยธาลัสซีเมียจากประเทศไทย แต่งชุดไทยในงานกาลาดินเนอร์



Arch of Galerius อนุสาวรีย์ที่โด่งดังที่สุดของเมือง Thessaloniki ซึ่งเป็นสัญลักษณ์ของเมืองและตัวอย่างของสถาปัตยกรรมโรมันสมัยศตวรรษที่ 4

White Tower (Lefkos Pyrgos) สัญลักษณ์ของเมืองเมือง Thessaloniki



Aristotelous เป็นจัตุรัสหลักของเมือง Thessaloniki ซึ่งเป็นแหล่งรวมตัวในหมู่คนท้องถิ่น และเป็นสถานที่จัดงานสำคัญๆ ตลอดทั้งปี