

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ปัญหาที่ทำวิจัยและความสำคัญของปัญหา

โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่มีความผิดปกติของการสร้างฮีโมโกลบินทำให้เม็ดเลือดแดงมีลักษณะผิดปกติและแตกง่าย (Hemolytic Anemia) ก่อให้เกิดการซีด เหลือง ตับม้ามโต โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคพันธุกรรมมีอุบัติการณ์ในประเทศไทยพบได้ร้อยละ 1 ของประชากรไทย หรือประมาณ 60,000 รายทั่วประเทศ<sup>1</sup> การดูแลผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียถือได้ว่ามีความยุ่งยาก เนื่องจากจะต้องมารับบริการที่โรงพยาบาลบ่อยครั้งเพื่อรับเลือดและหรือยาขับธาตุเหล็ก เป็นภาระของผู้ป่วยและญาติที่ต้องเสียค่าใช้จ่ายสูงเป็นภาระทางเศรษฐกิจ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยยังค่อนข้างต่ำด้วย

แนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงให้หายขาดจากโรคได้มีเพียงวิธีเดียว คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต<sup>2</sup> อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวยังมีข้อจำกัดหลายประการ กล่าวคือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยที่มีอายุมากโดยเฉพาะวัยรุ่นและผู้ใหญ่มีอัตราการเสียชีวิต 40% และอัตราการปฏิเสธ graft (Graft Rejection) 20% ที่สูงกว่าในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต<sup>2</sup> อีกทั้งโอกาสที่จะพบผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเกิดขึ้นได้น้อย โดยผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตต้องมี HLA ที่ตรงกับผู้ป่วย ซึ่งโดยทั่วไปมักทำให้พี่น้องที่มาจากพ่อแม่เดียวกัน (Matched Related Donor) ซึ่งมีโอกาสที่มี HLA เหมือนผู้ป่วย 25% ในขณะที่โอกาสบุคคลอื่นที่มี HLA ตรงกับผู้ป่วย (Matched Unrelated Donor) พบได้ 1 ใน 50,000 เท่านั้น<sup>3-5</sup>

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตแบบ Reduced Intensity [Reduced Intensity Hematopoietic Stem Cell Transplantation : RI-HSCT] นี้เป็นวิธีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบใหม่ที่พัฒนาขึ้นให้สามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตได้ในผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ทั้งนี้เนื่องจากในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 10 ปีจะมี Erythroid Expansion ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่เป็นโรคธาลัสซีเมียในไขกระดูกอยู่เป็นจำนวนมากจากการที่เป็นโรคธาลัสซีเมียมาเป็นเวลานาน อีกทั้งการกำจัดเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ผิดปกติทำได้ไม่หมดในขณะที่ทำการปลูกถ่าย ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้บริจาคไม่สามารถเข้าไป Engraftment ในไขกระดูกของผู้ป่วยได้ จึงมีโอกาที่จะเสียชีวิตและปฏิเสธ graft ได้สูง<sup>2</sup> เป็นผลให้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตแบบเดิมไม่เป็นผลดีสำหรับกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว การศึกษาในเบื้องต้นโดยทำ RI-HSCT ในผู้ป่วยที่มีอายุ 10-18 ปี จำนวน 8 รายทำการติดตามผลการรักษาภายหลังการปลูกถ่ายพบว่าได้ผลการรักษาที่ดี ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เสียชีวิต อัตราการหายจากโรคธาลัสซีเมียถึง 100% อัตราการอยู่ในโรงพยาบาลสั้นลง และมีอาการแทรกซ้อนน้อย<sup>6</sup>

ถือได้ว่า RI-HSCT เป็นการเพิ่มโอกาสในการรักษาให้กับผู้ป่วยในกลุ่มวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ประกอบกับภาครัฐได้เล็งเห็นถึงประโยชน์ที่จะได้รับจึงได้มีแนวคิดที่พิจารณาความเป็นไปได้ที่จะให้มีการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวเป็นหนึ่งในสิทธิประโยชน์ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการรักษาด้วย RI-HSCT มีต้นทุนสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ

กับการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ดังนั้นจึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะมีการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ โดยอาศัยข้อมูลด้านต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-Utility Analysis) ของ RI-HSCT ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เป็นวัยรุ่นและผู้ใหญ่เปรียบเทียบกับวิธีการรักษาแบบประคับประคองซึ่งเป็นการให้เลือดแบบ Hypertransfusion และ Iron Chelation Program โดยวิเคราะห์ในมุมมองทางสังคมเพื่อนำข้อมูลเหล่านี้มาใช้ประกอบการตัดสินใจในระดับนโยบายต่อไป

## 1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

### 1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิต ภาวะแทรกซ้อน และอัตราการหายขาดจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เป็นวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ด้วย conditioning regimen แบบใหม่ที่เรียกว่า reduced intensity regimen เมื่อเปรียบเทียบกับ anecdotal record
2. เพื่อประเมินต้นทุนประสิทธิภาพ (cost effectiveness analysis) ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เป็นวัยรุ่นและผู้ใหญ่ด้วย conditioning regimen แบบใหม่ที่เรียกว่า reduced intensity regimen เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการให้เลือดแบบ hypertransfusion และยาขับเหล็ก (iron chelation therapy) ไปตลอดชีวิต

### 1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

1. ศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ก่อนปลูกถ่ายและหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต
2. ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของโรคแทรกซ้อนจากโรคธาลัสซีเมียก่อนปลูกถ่ายและหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตว่าดีขึ้นอย่างไร

## 1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย

โครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบสหสถาบันในสถาบัน/โรงพยาบาลที่ทำการรักษาดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ที่สามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

## 1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับหรือผลลัพธ์ (outcome) และหน่วยงานที่นำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

### 1.4.1 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับหรือผลลัพธ์

1. อัตราการรอดชีวิตและการหายขาดจากโรคธาลัสซีเมียที่รักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่เพิ่มขึ้น
2. เพิ่มคุณภาพชีวิต ของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย รวมถึงการลดอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนของผู้ป่วยในระยะยาว

3. สามารถนำข้อมูลการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโลหิตในผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่เป็นธาลัสซีเมียมาใช้ในการวิจัยเรื่อง cost effectiveness analysis เพื่อจะเป็นประโยชน์ในการวางนโยบายของระบบการประกันสุขภาพได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม

#### 1.4.2 หน่วยงานที่นำผลการวิจัยไปใช้

1. โรงพยาบาลที่ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตสามารถนำไปใช้ในการเป็นแบบแผนในการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียกลุ่มดังกล่าวได้
2. สำนักงานประกันสุขภาพแห่งชาติสามารถนำข้อมูลไปใช้ในการวางแบบแผนการประกันสุขภาพของโรคธาลัสซีเมีย

#### 1.5 การทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ (information) ที่เกี่ยวข้อง

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตนับว่าเป็นการรักษาวิธีการเดียวให้หายขาดจากโรค อย่างไรก็ตาม Lucalrelli และคณะได้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมียในทุกอายุแล้ว พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอายุมากโดยเฉพาะวัยรุ่นและผู้ใหญ่มีอัตราการเสียชีวิต (40%) และอัตราการปฏิเสธ graft (graft rejection) (20%) ที่สูงกว่าในผู้ป่วยธาลัสซีเมียเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ทั้งนี้เนื่องมาจากผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เป็นวัยรุ่นและผู้ใหญ่มี erythroid expansion ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่เป็นโรคธาลัสซีเมียมากในไขกระดูก จากการที่ผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการธาลัสซีเมียเป็นระยะเวลานาน ทำให้การกำจัดเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ผิดปกติของตนเองไม่หมดในขณะปลูกถ่าย ดังนั้นเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้บริจาคเข้าไป engraftment ในไขกระดูกของผู้ป่วยไม่ได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยธาลัสซีเมียกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต เพราะอวัยวะภายในเสื่อมจากสภาวะเหล็กคั่งมานาน ทำให้เกิดผลข้างเคียงสูงจากการใช้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงในการปลูกถ่ายแบบดั้งเดิมที่เรียกว่า myeloablative transplantation

นอกจากนี้ Hongeng และคณะ ได้ตีพิมพ์ผลงานการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอายุมากกว่า 10 ปี ลงใน Am J Hematol; 2007:82; 1095-1098 โดย Hongeng และคณะได้ทำการศึกษาและคิดค้นวิธีการรักษาการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอายุระหว่าง 10-18 ปีในผู้ป่วยไทย โดยในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดนี้เป็นผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 15 ปี อยู่จำนวนทั้งหมด 3 คน (15 ปี 17 ปี และ 18 ปี) พบว่ามีผลการรักษาที่ดี โดยไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต และมีอัตราการหายขาดจากโรคธาลัสซีเมีย 80% โดยผู้ป่วยเหล่านี้จัดอยู่ในประเภท Lucarelli class 3 ทั้งหมดซึ่งเป็นผู้ป่วยที่แต่ก่อนสามารถนำมาปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตให้สำเร็จได้ยากจากที่ Lucarelli และคณะได้รายงานไว้

## 1.6 ทฤษฎี สมมติฐาน หรือกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย

### 1.6.1 กรอบแนวคิดในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตแบบ reduced intensity

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตแบบ reduced intensity นี้เป็นวิธีการที่ใหม่ยังไม่เป็นที่แพร่หลายที่ใช้ในโรคร้ายสซีเมีย ซึ่งผู้วิจัยได้มีผลงานที่ตีพิมพ์ไปแล้วซึ่งเป็น preliminary report ว่าได้ผลงานดี อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น อัตราการหายขาดจากโรคร้ายสซีเมียสูงขึ้น อัตราการอยู่ในโรงพยาบาลสั้นลง นอกจากนี้ยังเป็นการรักษาและศึกษาในประเทศไทยเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานจากหลายประเทศที่ผ่านมา อีกทั้งการเก็บข้อมูลเบื้องต้นด้านค่าใช้จ่ายนั้นพบว่าค่าใช้จ่ายไม่สูงมากนัก ดังนั้นผู้วิจัยต้องการศึกษาที่เป็น prospective cohort study และยังมีประเด็นถึง การเปรียบเทียบเรื่อง quality of life ตลอดจนเรื่อง cost effective analysis กับการที่ผู้ป่วยรับการรักษาแบบประคับประคองที่ใช้การรักษาโดยวิธี hypertransfusion และ iron chelation therapy program

### 1.6.2 กรอบแนวคิดทางการวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์ ทางสังคม : มุมมอง time horizon cost components

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อแสดงผลทางคลินิกและผลกระทบทางเศรษฐศาสตร์ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เป็นวัยรุ่นและผู้ใหญ่ด้วย conditioning regimen แบบใหม่ที่เรียกว่า reduced intensity regimen เปรียบเทียบกับผลการให้เลือดแบบ hypertransfusion และยาขับเหล็ก (iron chelation therapy)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลของเทคโนโลยีใหม่ (การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด) และการรักษาที่ส่วนใหญ่ใช้กันในปัจจุบัน ในทั้งมุมมองของสังคม (societal perspective) และมุมมองของระบบสุขภาพ (health care system perspective) เพื่อให้เข้าใจถึงผลกระทบทั้งหมด จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาผลกระทบตลอดช่วงอายุของผู้ป่วย (lifetime horizon) แต่เนื่องด้วยข้อจำกัดของการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยจริง ที่ไม่สามารถติดตามผลลัพธ์ของผู้ป่วยได้ตลอดชีวิต จึงมีความจำเป็นต้องใช้แบบจำลอง (model) ชนิด Markov model ที่สร้างขึ้นเพื่อประมาณการผลกระทบของทางเลือกทั้งสอง โดยศึกษาถึงผลลัพธ์ตลอดอายุขัยของผู้ป่วย

การศึกษานี้จะเป็นการวิเคราะห์ทั้งในส่วนของต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) และต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ผู้วิจัยจะวิเคราะห์ incremental cost-effectiveness ratio (ICER) โดยผลลัพธ์ที่จะนำมาใช้ในการศึกษาคือ Incremental cost per life year gained, incremental cost per Quality-adjusted Life Years (QALYs) gained, life year saved, QALYs gained, differences in total costs