

Project Code: RDG3/17/2542

Project Title: “ Effects of long-term treatment with low-dose hydroxyurea in β -thalassemia/hemoglobin E disease”

Investigators: Suporn Chuncharunee¹, Tanyachai Sura¹, Pranee Winichagoon²,

Sumalee Jindadamrongwech¹, Pensri Pootrakool², Ahnond Bunyaratvej¹

¹Ramathibodi Hospital, ²Thalassemia Research Center,
Mahidol University, Bangkok, Thailand

Email address : rasjn@mahidol.ac.th

Project Duration: 1 June 1999 – 30 June 2002

Abstract

In clinical trials, treatment with hydroxyurea (HU) at a dosage of 20 mg/kg/day for 20 weeks has been shown to increase the production of fetal hemoglobin (Hb F) in patients with β -thalassemia/hemoglobin E disease (E/ β -thal). The objective of the present study was to determine the hematological effects and toxicity of long-term treatment with HU. Twenty patients with (E/ β -thal), including 6 non-splenectomized and 14 splenectomized subjects, were treated with 10 mg/kg/day HU for 5 days/week for 36 months. Three patients were withdrawn from the study after 18 months, including two post-splenectomized patients who developed right-sided cardiac failure from chronic pulmonary thromboembolism and one who developed acute lymphoblastic leukemia. On average, HU treatment induced a 26.06% increase in absolute Hb F levels, with a reciprocal decline in Hb E levels. Hb levels, hematocrit levels, and mean corpuscular volume (MCV) were slightly increased by HU treatment. Serum transferrin receptor levels were also significantly decreased by HU treatment, indicating some improvement in the degree of ineffective erythropoiesis. Reticulocytosis was decreased and there was a tendency towards an increase in the $G\beta/A\beta$ ratio. The side effects of HU therapy were minimal and no evidence of myelosuppression was observed. All patients experienced an increase in the sense of well being and an improved quality of life (QOL). In conclusion, low-dose HU therapy administered five days per week is well tolerated and effective for increasing Hb F levels and Hb levels in patients with β -thalassemia/Hb E disease. Clinical trials in the large scale are warranted.

Keywords: Thalassemia, Hydroxyurea, Hemoglobin F

รหัสโครงการ : RDG3/17/2542

ชื่อโครงการ :

การใช้ยาไฮดรอกซียูเรียการใช้ยาไฮดรอกซียูเรียรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia/Hb E

ชื่อนักวิจัย : ศุภร จันท์จารุณี, รัชชชัย สุระ, ปราณี วินิจกุล, สุมาลี จินดาดำรงเดช,

เพ็ญศรี ภูตระกูล, อานนท์ บุญโตเวช

Email address : rasjn@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 3 ปี 1 มิถุนายน 2542 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2545

วัตถุประสงค์ของโครงการ:

ศึกษาประสิทธิภาพของยา hydroxyurea ขนาดต่ำในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia/hemoglobin E ขนาดต่ำติดต่อกันเป็นเวลานาน 3 ปี โดยติดตามผลของยาต่ออาการทางคลินิก คุณภาพชีวิต การเปลี่ยนแปลงของระดับ hemoglobin F (Hb F), hemoglobin function การสร้างเม็ดเลือดแดง ผลของยาต่อภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) และผลข้างเคียงของยาในระยะยาวทั้งต่อไขกระดูก การทำงานของตับและไต

วิธีการวิจัย : ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยา hydroxyurea ในขนาดตั้งต้น 5 mg/kg/day เป็นเวลา 5 วันต่อสัปดาห์ และมีการติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย อาการจากโลหิตจาง อาการปวดกระดูก ตรวจ hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), hemoglobin E (Hb E), hemoglobin F (Hb F), absolute hemoglobin F และ absolute reticulocyte count ก่อนและหลังได้รับยาทุก 4 สัปดาห์จนถึง 36 เดือน ติดตามการเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตก่อนและหลังได้รับยา ผลการศึกษาวิจัย :

ผู้ป่วย 20 ราย เป็นผู้ป่วยชาย 11 ราย หญิง 9 ราย อายุระหว่าง 20-50 ปี (เฉลี่ย 30.1 ปี) 14 รายใน 20 รายมีประวัติเคยได้รับการตัดม้าม หลังที่ได้รับยา 12 เดือนผู้ป่วยทุกรายมีการเปลี่ยนแปลงทางเลือดดีขึ้น โดยมีระดับการเพิ่มของ hemoglobin F และ absolute hemoglobin F เพิ่มขึ้น 21.44% และ 11.83% ตามลำดับ เทียบกับค่าเดิมก่อนการรักษา

หลังจากให้ยา 36 เดือน ระดับ HbF จากค่าเฉลี่ย $24.27\% \pm 11.91\%$ เป็น $28.80 \pm 16.71\%$ (เพิ่มขึ้น 22.31% , $P < 0.001$) และ absolute HbF เพิ่มขึ้นจาก 1.88 ± 0.89 g/dL เป็น 2.37 ± 0.97 g/dL (เพิ่มขึ้น 26.06% , $P < 0.001$) MCV เพิ่มขึ้นจาก 62.3 ± 8.24 fL เป็น 68.31 ± 8.25 fL ขณะที่ HbE ลดลงจาก $67.66 \pm 16.11\%$ เป็น $62.67 \pm 16.50\%$ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ Hb เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 6.15 ± 0.91 g/dL เป็น 6.71 ± 0.93 g/dL ส่วนค่า white cell count และ absolute neutrophil count และ reticulocyte count ไม่แตกต่างกับก่อนการรักษาแสดงว่าขนาดยาที่ใช้ไม่มีผลกดการสร้างเม็ดเลือด ผู้ป่วยที่ออกจากโครงการวิจัยก่อนครบกำหนดมีผู้ป่วย 3 ราย 2 รายแรกมีปัญหา severe pulmonary hypertension

ผู้ป่วยอีก 1 ราย เป็น acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี normal marrow cytogenetic (46 xy) โดยไม่มีหลักฐานของ secondary leukemia

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับยาในโครงการมีประวัติเคยตัดม้ามมาก่อน และส่วนใหญ่ไม่ได้รับยา iron chelating agent อยู่ ระดับ serum ferritin เฉลี่ย (mean±SD) $3,778 \pm 2,413 \mu\text{g/ml}$ หลังการรักษา 12 เดือน และ 24 เดือน ระดับ serum ferritin ลดลงเป็น $2,224 \pm 1,357 \mu\text{g/ml}$ และ $2,047 \pm 2,322$ ตามลำดับ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ต้องรับเลือดหลังได้รับยา hydroxyurea บางรายยังใช้ Deferoxamine ร่วมด้วยและผู้ป่วยบางรายที่ต้องรับเลือด 1-2 unit เฉพาะในช่วงที่เป็นไข้จากการติดเชื้อ 1-2 ครั้งใน 36 เดือน

หลังได้ยา hydroxyurea พบว่าระดับ serum transferrin receptor (TfR) ลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก $45.39 \pm 19.37 \square\text{g/ml}$ เป็น $34.44 \pm 16.16 \square\text{g/ml}$ ซึ่งแสดงถึงการสร้างเม็ดเลือดที่ดีขึ้น ที่เป็นผลมาจากเม็ดเลือดแดงที่มี Hb F เพิ่มขึ้น

ค่า $\gamma:\gamma^A$ ratio พบว่าเพิ่มขึ้นจาก 1.17 ± 0.17 เป็น 1.29 ± 0.16 ใน 12 เดือน หลังการรักษาและ 1.42 ± 0.22 ใน 24 เดือนหลังการรักษาแสดงถึงการเพิ่มขึ้นของ fetal type hemoglobin F

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการทั่วไปดีขึ้น อาการปวดกระดูกลดลง ออกกำลังกายได้มากขึ้น และพอใจกับการรักษา มีอาการทั่วไป (sense of well-being) ดีขึ้น คุณภาพชีวิตดีขึ้น (physical, mental, social and treatment-related domain) ออกกำลังกายได้มากขึ้น

ผู้ป่วยได้รับการตรวจ bone mineral density โดยวิธี dual energy X-ray absorptiometry (DXA) ก่อนเริ่มใช้ยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า T score ต่ำกว่า -2.5 ซึ่งเข้าได้กับภาวะ osteoporosis โดยมีค่าเฉลี่ย T score ของระดับ L2-L4 (mean ± SD) เท่ากับ -2.55 ± 1.3 หลังได้ยาครบ 36 เดือน มีค่า T score ของระดับ L2-L4 (mean ± SD) เท่ากับ -2.56 ± 1.19 ซึ่งไม่แตกต่างจากเดิม แสดงว่ายา hydroxyurea ไม่ได้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกระดูกในระยะ 3 ปี ของการศึกษา

จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยา hydroxyurea กับค่า parameter อื่นๆเช่น baseline hemoglobin F ภาวะที่เคยตัดม้ามมาก่อน XmmI polymorphism สรุปและอภิปรายผล :

งานวิจัยนี้แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา hydroxyurea ในขนาดต่ำ มีผลในการเพิ่มระดับ Hb F, absolute hemoglobin F และ MCV ควบคู่กับระดับ Hb E ลดลง แม้ว่ามีระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่จากการสำรวจคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยส่วนใหญ่มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ไม่พบผลข้างเคียงของยาโดยเฉพาะผลต่อการกดไขกระดูก ผลการศึกษาดังกล่าวสามารถเป็นพื้นฐานในการศึกษา phase III ในรูปแบบการศึกษาในหลายสถาบัน (multicenter study) และศึกษาหาปัจจัยที่ทำนายการตอบสนองต่อยา hydroxyurea เพื่อสามารถแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียได้เหมาะสมต่อไป