

รายงานความก้าวหน้า
และผลงานของโครงการ
“การใช้ยาไฮดรอกซียูเรียรักษาผู้ป่วย
ธาลัสซีเมียชนิด β -Thalassemia/Hb E”
ฉบับสมบูรณ์

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 Three patients were withdrawn from the study after 18 months, including two post-splenectomized patients who developed right-sided cardiac failure from chronic pulmonary thromboembolism and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 เฉพาะในช่วงที่เป็นไขจากการติดเชื้อ 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

รายงานผลการทดลองและวิจารณ์

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโครงการ (Patient's characteristic)

มีผู้ป่วย β -thalassemia/Hb E จำนวน 20 ราย เข้ารับยา hydroxyurea ที่โรงพยาบาลรามารักษ์ เป็นผู้ป่วยชาย 11 ราย หญิง 9 ราย อายุเฉลี่ย 30.1 ปี โดยมีอายุระหว่าง 20-50 ปี มีประวัติเคยได้รับการตัดม้าม 14 รายใน 20 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจ hemoglobin typing และ genotype ดังแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วย 3 ราย มีประวัติรับเลือดเป็นครั้งคราวในระยะเวลา 1 ปี ก่อนเข้ารับยาในโครงการ ได้รับการตรวจ 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 ก่อนการรักษา ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยา hydroxyurea ในขนาดตั้งต้น 5 mg/kg/day เป็นเวลา 5 วันต่อสัปดาห์ และมีการติดตามทุก 4 สัปดาห์จนถึง 36 เดือน ดังแสดงในตารางที่ 2

ผู้ป่วย 1 รายเป็น hepatitis B carrier และผู้ป่วย 2 รายมีผลบวกต่อการทดสอบ Anti HCV (hepatitis C virus) ไม่มีรายใดที่มีหลักฐานการติดเชื้อ HIV

ตารางที่ 1 ผลการตรวจ β -thalassemia gene mutation และ Viral study

β -thalassemia gene mutation

β^{17}/β^E	8	β^{4bp}/β^E	
$\beta^{IVSII-654}/\beta^E$	1	β^{IVSI-5}/β^E	1
$\beta^{71/72}/\beta^E$	1	$\beta^{Capsite}/\beta^E$	1

สรุปผลการรักษาและการเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการหลังจากดำเนินการวิจัย 36 เดือน

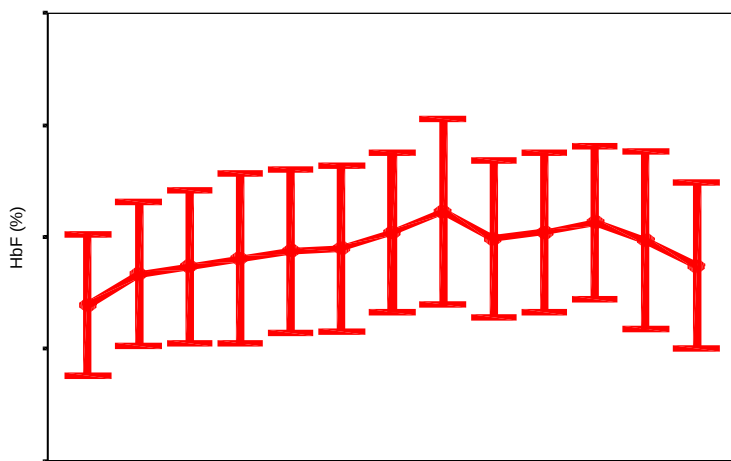
1. การเปลี่ยนแปลงทางเลือด

ผู้ป่วยที่เข้ารับยาในโครงการเป็น α^0 -thalassemia/Hb E มี α gene mutation ที่พบบ่อยในประเทศไทย⁽¹⁻²⁾ ตารางที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางเลือดก่อนเริ่มการรักษาและผลการตรวจเลือดทุก 3 เดือน หลังที่ได้รับยาเป็นเวลา 36 เดือนและตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนการรักษา และหลังการรักษา 12 เดือน 24 เดือนและ 36 เดือนตามลำดับ พบว่า หลังการรักษา 12 เดือนผู้ป่วยทุกรายมีการเปลี่ยนแปลงทางเลือดดีขึ้น โดยมีระดับการเพิ่มของ hemoglobin F และ absolute hemoglobin F เพิ่มขึ้น 21.44% และ 11.83% ตามลำดับ เทียบกับค่าเดิมก่อนการรักษา

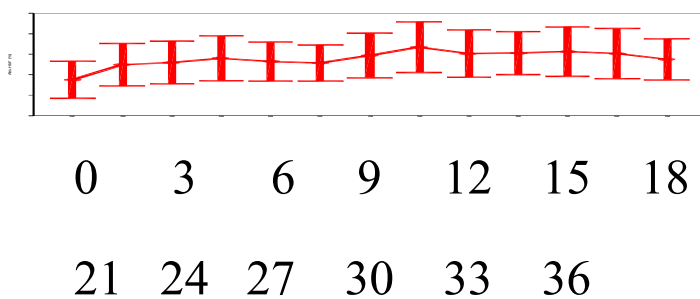
หลังจากให้ยา 36 เดือน (ตารางที่ 2-3, รูปที่ 1-2) ระดับ HbF จากค่าเฉลี่ย $24.27\% \pm 11.91\%$ เป็น $28.80 \pm 16.71\%$ (เพิ่มขึ้น 22.31%, $P < 0.001$) และ absolute HbF เพิ่มขึ้นจาก 1.88 ± 0.89 g/dL เป็น 2.37 ± 0.97 g/dL (เพิ่มขึ้น 26.06%, $P < 0.001$) MCV เพิ่มขึ้นจาก 62.3 ± 8.24 fL เป็น 68.31 ± 8.25 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 ไม่แตกต่างกับก่อนการรักษาแสดงว่าขนาดยาที่ใช้ไม่มีผลต่อการสร้างเม็ดเลือด

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงทางเลือดทุก 3 เดือนของผู้ป่วย ☐ thalassmia/Hb E ที่ได้รับยา hydroxyurea

Month	0	3	6	9	12
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
Hb (g/dL)	6.15 $\pm$.91	6.47 $\pm$ 1.02	6.46 $\pm$ 1.07	6.66 $\pm$ 0.91	6.32 $\pm$ 1.03
Hct (%)	21.72 $\pm$ 2.72	23.44 $\pm$ 2.93	23.49 $\pm$ 3.33	23.94 $\pm$ 2.39	22.85 $\pm$ 2.96
MCV (fL)	62.3 $\pm$ 8.24	66.84 $\pm$ 8.87	66.35 $\pm$ 8.26	67.25 $\pm$ 10.35	66.55 $\pm$ 8.10
MCH (pg)	17.25 $\pm$ 2.38	18.26 $\pm$ 2.31	18.16 $\pm$ 2.19	18.35 $\pm$ 2.41	18.35 $\pm$ 2.32
MCHC	27.9 $\pm$ 1.55	27.58 $\pm$ 1.68	27.42 $\pm$ 1.74	27.70 $\pm$ 1.80	27.65 $\pm$ 3.68
HbE (%)	67.66 $\pm$ 16.50	67.26 $\pm$ 10.73	67.20 $\pm$ 11.23	63.41 $\pm$ 16.72	65.77 $\pm$ 15.82
HbF (%)	24.27 $\pm$ 11.91	27.97 $\pm$ 10.97	27.6 $\pm$ 12.50	27.94 $\pm$ 13.89	29.51 $\pm$ 13.65
Abs.HbF(g/dl)	1.69 $\pm$ 1.20	2.08 $\pm$ 1.30	2.03 $\pm$ 1.34	1.86 $\pm$ 1.10	1.89 $\pm$ 1.08
Abs.Retic	260,396 $\pm$ 109,093	263,947 $\pm$ 125,106	277,272 $\pm$ 133,957	325,151 $\pm$ 191,624	292,273 $\pm$ 140,728
Month	15	18	21	24	27
Hb (g/dL)	6.30 $\pm$ 0.96	6.11 $\pm$ 0.88	6.41 $\pm$ 0.92	6.27 $\pm$ 0.72	6.38 $\pm$ 0.86
Hct (%)	22.76 $\pm$ 2.48	22.01 $\pm$ 2.05	23.08 $\pm$ 2.49	23.07 $\pm$ 1.53	22.63 $\pm$ 2.36
MCV (fL)	66.77 $\pm$ 8.66	65.02 $\pm$ 10.63	66.91 $\pm$ 7.76	66.80 $\pm$ 7.63	68.04 $\pm$ 8.51
MCH (pg)	18.39 $\pm$ 1.91	18.61 $\pm$ 2.11	18.29 $\pm$ 2.08	19.81 $\pm$ 8.16	19.17 $\pm$ 2.16
MCHC	27.69 $\pm$ 1.89	27.55 $\pm$ 1.95	27.16 $\pm$ 1.49	27.68 $\pm$ 1.76	27.91 $\pm$ 1.74
HbE (%)	65.12 $\pm$ 14.16	64.41 $\pm$ 14.41	65.97 $\pm$ 13.27	66.78 $\pm$ 13.18	66.64 $\pm$ 13.24
HbF (%)	29.37 $\pm$ 13.73	31.77 $\pm$ 13.74	32.23 $\pm$ 16.07	29.84 $\pm$ 13.61	30.41 $\pm$ 13.86
Abs.HbF(g/dl)	1.83 $\pm$ 0.99	2.14 $\pm$ 1.08	2.67 $\pm$ 1.20	2.51 $\pm$ 1.12	2.52 $\pm$ 1.02
Abs.Retic	318,550 $\pm$ 211,258	285,187 $\pm$ 168,010	311,822 $\pm$ 179,311	294,985 $\pm$ 224,765	302,725 $\pm$ 217,873
Month	30	36			
Hb (g/dL)	6.51 $\pm$ 0.87	6.71 $\pm$ 0.93			
Hct (%)	22.53 $\pm$ 2.21	23.03 $\pm$ 2.10			
MCV (fL)	69.22 $\pm$ 8.66	68.31 $\pm$ 8.25			
MCH (pg)	19.91 $\pm$ 2.34	19.90 $\pm$ 2.52			
MCHC	28.18 $\pm$ 2.75	28.98 $\pm$ 1.47			
HbE (%)	66.28 $\pm$ 12.64	62.67 $\pm$ 16.50			
HbF (%)	31.29 $\pm$ 13.27	28.80 $\pm$ 16.71			
Abs.HbF(g/dl)	2.56 $\pm$ 1.17	2.37 $\pm$ 0.97			
Abs.Retic	284,472 $\pm$ 212,860	265,804 $\pm$ 158,941			



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของระดับ hemoglobin F (%) หลังได้รับยา 36 เดือน



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของabsolute hemoglobinF(gm/dl) หลังได้รับยา 36 เดือน

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงทางเลือด, (ANC = absolute neutrophil count),

2, 3-diphosphoglyceric acid (DPG), whole blood DPG และ P50 ก่อนการรักษาและหลังการรักษา 12 เดือน 24 เดือน 36 เดือน ในผู้ป่วย β -thalassemia/HbE ที่ได้รับยา hydroxyurea

	Baseline (N = 20)	หลัง 12 เดือน (N = 20)	หลัง 24 เดือน (N = 17)	หลัง 36 เดือน (N = 17)
Hb (g/dL) (mean $\pm$ SD)	6.15 (0.91)	6.32 (1.03)	6.27 (0.72)	6.71 (0.93)
% HbF (mean (SD)	24.27 (11.91)	29.51 (13.65)	29.84 (13.61)	28.80 (16.71)
Absolute HbF (mean (SD)	1.69 (1.20)	1.89 (1.08)	2.51 (1.12)	2.37 (0.97)
MCV (fL) (mean (SD)	62.3 (8.24)	66.55 (8.10)	66.80 (7.63)	68.31 (8.25)
ANC (10 ⁹ /L) (mean (SD)	4.20 (2.36)	3.96(2.09)	3.32(1.73)	3.55 (1.82)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบระดับ baseline serum ferritin, serum transferrin receptor (TfR), $^G\gamma : ^A\gamma$ ratio ก่อนการรักษาและหลังได้รับการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารักษาในโครงการมีประวัติเคยตัดม้ามมาก่อน และส่วนใหญ่ไม่ได้รับยา iron chelating agent อยู่ ระดับ serum ferritin เฉลี่ย (mean $\pm$ SD) 3,778 $\pm$ 2,413 μ g/ml หลังการรักษา 12 เดือนและ 24 เดือน ระดับ serum ferritin ลดลงเป็น 2,224 $\pm$ 1,357 μ g/ml และ 2,047 $\pm$ 2,322 ตามลำดับ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ต้องรับเลือดหลังได้รับยา hydroxyurea บางรายยังใช้ Deferoxamine ร่วมด้วยและผู้ป่วยบางรายที่ต้องรับเลือด 1-2 unit เฉพาะในช่วงที่เป็นไขจากการติดเชื้อ 1-2 ครั้งใน 36 เดือน

สำหรับค่า serum transferrin receptor (TfR) ซึ่งบ่งถึงภาวะ erythropoiesis หรือขบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythroid marrow activity)⁽⁵⁻⁶⁾ ตรวจพบระดับ TfR เฉลี่ย (mean $\pm$ SD) 45.39 $\pm$ 19.3 mg/mL ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกเพิ่มสูงมาก เนื่องจากส่วนใหญ่ไม่ได้รับ hypertransfusion มาก่อน การติดตามระดับ TfR หลังได้ยา hydroxyurea พบว่าค่า TfR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 45.39 $\pm$ 19.37 mg/ml เป็น 34.44 $\pm$ 16.16 mg/ml ซึ่งแสดงถึงการสร้างเม็ดเลือดที่ดีขึ้น ที่เป็นผลมาจากเม็ดเลือดแดงที่มี Hb F เพิ่มขึ้น

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

ตารางที่ 4 แสดงผลการตรวจ serum ferritin(SF), serum transferrin receptor(Tf R), $G\gamma:A\gamma$ ratio, 2, 3-diphosphoglyceric acid (DPG), whole blood DPG และ P50 ของผู้ป่วยทั้ง 20 รายก่อนการรักษา (baseline) และหลังการรักษา

		หลังการรักษา (mean $\pm$ SD)		
	baseline	12 เดือน	24 เดือน	
Serum ferritin (μ g/ml)	3778 $\pm$ 2413	2,224 $\pm$ 1,357	2,047 $\pm$ 2,322	NS
Serum transferrin receptor	45.39 $\pm$ 19.37	34.44 $\pm$ 16.16	32.52 $\pm$ 17.18	P<0.05
$G\gamma:A\gamma$	1.17 $\pm$ 0.7	1.29 $\pm$ 0.16	1.42 $\pm$ 0.22	P<0.05
DPG (μ mol/g)	22.76 $\pm$ 3.00	21.96 $\pm$ 2.31	22.25 $\pm$ 2.53	NS
Whole blood DPG	1.33 $\pm$ 0.18	1.35 $\pm$ 0.31	1.34 $\pm$ 0.26	NS
P50	25.21 $\pm$ 1.76	24.77 $\pm$ 2.16	24.41 $\pm$ 1.84	NS

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่บ่งชี้การตอบสนองต่อ hydroxyurea (Predictors for HbF response)

HbF increment	N	Baseline HbF (%)	baseline Absolute HbF(g/dL)	XmnI -/+ : -/-	HbF(g/dL) increment	$G\gamma/A\gamma$ increment
0-25	9	27.65 + 4.54	1.92 + 0.32	7:2	12.93 + 2.54	0.55 + 0.34
26-50	6	20.81 + 6.07	2.22 + 0.42	3:3	31.11 + 2.31	0.52 + 0.27
51-100	5	26.44 + 1.47	1.34 + 0.09	4:1	75.84 + 7.9	0.26 + 0.16

ตารางที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงระดับ HbF และ $G\gamma/A\gamma$ globin chain ratio หลังการรักษาโดยจำแนกตามกลุ่ม XmnI - + และ XmnI - -

	XmnI - +		XmnI - -	
	Hb F (%)	$G\gamma/A\gamma$	Hb F (%)	$G\gamma/A\gamma$
Baseline	30.22 $\pm$ 8.77	1.255 $\pm$ 0.08	13.86 $\pm$ 9.16	1.088 $\pm$ 0.14
12 month	34.82 $\pm$ 9.19	1.30 $\pm$ 0.17	18.58 $\pm$ 13.14	1.252 $\pm$ 0.12
24 month	37.15 $\pm$ 8.17	1.386 $\pm$ 0.2	19.04 $\pm$ 12.5	1.27 $\pm$ 0.12
36 month	33.63 $\pm$ 9.63	1.442 $\pm$ 0.14	15.2 $\pm$ 13.5	1.254 $\pm$ 0.16

2. การเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิก

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการทั่วไปดีขึ้น อาการปวดกระดูกลดลง ออกกำลังกายได้มากขึ้น และพอใจกับการรักษา ผู้ป่วย 3 ราย ซึ่งมีประวัติรับเลือดเป็นครั้งคราว ภายในระยะเวลา 1 ปี ก่อนเข้ารับยาตามโครงการมีระดับ Hb ดีขึ้น และมีอาการทั่วไปดีขึ้น จึงหยุดการให้เลือดได้ ตารางที่ 6 แสดงคุณภาพชีวิต(Quality of life) ในผู้ป่วย β thalassemia/Hb E ที่ได้รับยา hydroxyurea ก่อนการรักษาและหลังการรักษา ผลของยาต่ออาการทางคลินิก (clinical response) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการทั่วไป (sense of well-being) ดีขึ้น คุณภาพชีวิตดีขึ้น (physical, mental, social and treatment-related domain) ออกกำลังกายได้มากขึ้น

ตารางที่ 6 คุณภาพชีวิต(Quality of life) ในผู้ป่วย β thalassemia/Hb E ที่ได้รับยา hydroxyurea ก่อนการรักษาและหลังการรักษา

Domain		Mean $\pm$ S.D.	p-value
Physical	ก่อนการรักษา	24.05 $\pm$ 4.02	.022
	หลังการรักษา	25.73 $\pm$ 3.63	
Psychological	ก่อนการรักษา	25.05 $\pm$ 7.29	<.001
	หลังการรักษา	27.42 $\pm$ 5.88	
Social	ก่อนการรักษา	26.89 $\pm$ 5.93	<.001
	หลังการรักษา	27.10 $\pm$ 5.54	
Treatment-related	ก่อนการรักษา	26.31 $\pm$ 4.66	<.001
	หลังการรักษา	28.42 $\pm$ 3.51	

3. การเปลี่ยนแปลงทางกระดูก

ก่อนเริ่มใช้ยาผู้ป่วยได้รับการตรวจ serum osteocalcin โดยใช้วิธี EIA ได้ค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ SD) 2.52 $\pm$ 1.58 Ng/ml ซึ่งต่ำกว่าค่าปกติ (เพศชาย 3.4-9.1 ng/ml, และเพศหญิง 3.7-10 ng/ml) และ bone mineral density โดยวิธี dual energy X-ray absorptiometry(DXA) ดังแสดงผลในตารางที่ 5 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า T score ต่ำกว่า -2.5 ซึ่งเข้าได้กับภาวะ osteoporosis โดยมีค่าเฉลี่ย T score ของระดับ L2-L4 (mean $\pm$ SD) เท่ากับ -2.55 $\pm$ 1.3

หลังได้ยาครบ 36 เดือน มีค่า T score ของระดับ L2-L4 (mean $\pm$ SD) เท่ากับ -2.56 $\pm$ 1.19 ซึ่งไม่แตกต่างจากเดิม แสดงว่ายา hydroxyurea ไม่ได้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกระดูกในระยะ 3 ปี ของการศึกษา

4. ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อน

ผู้ป่วยทุกรายรับยาได้ดี ไม่มีรายใดเกิดผลข้างเคียงของยา ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือติดเชื้อในระยะที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ไม่มีเลือดออกผิดปกติจากเกร็ดเลือดต่ำ

ผู้ป่วยที่ออกจากโครงการวิจัยก่อนครบกำหนดมีผู้ป่วย 3 ราย ที่เข้ารับการรักษาด้วย hydroxyurea ครบ 18 เดือน แล้วต้องออกจากโครงการวิจัยโดย 2 รายแรกมีปัญหา severe pulmonary hypertension และจำเป็นต้องรับเลือดร่วมกับขาด้านเกร็ดเลือดผู้ป่วยอีก 1 ราย มีอาการปวดกระดูกมากและไข้เรื้อรัง ตรวจไขกระดูกพบว่าเป็น acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี normal marrow cytogenetic (46 xy) โดยไม่มีหลักฐานของ secondary leukemia ขณะนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย standard chemotherapy และอยู่ในระยะโรคสงบ (remission) 6 เดือน ต่อมาเกิดโรคกำเริบ (relapse) และไม่ตอบสนองต่อการรักษา

5. ปัจจัยที่บ่งชี้ (predictor) การตอบสนองต่อ hydroxyurea

จากรายงานในต่างประเทศถึงปัจจัยที่บ่งชี้การตอบสนองต่อ hydroxyurea ในผู้ป่วย sickle cell anemia และใน homozygous β -thalassemia พบว่า ระดับของ hemoglobin F ก่อนการรักษา ภาวะ heterozygous XmnI polymorphism

ได้แบ่งผู้ป่วยทั้ง 20 รายออกเป็น 3 กลุ่ม ตามระดับการตอบสนองของ hemoglobin F คือ กลุ่มที่ตอบสนองดีมาก (HbF Increment 51-100% จาก baseline) 5 ราย กลุ่มที่ตอบสนองปานกลาง (HbF increment 26-50%) 6 ราย และกลุ่มที่ตอบสนองต่ำ (HbF increment 0-25%) 9 ราย ตามตารางที่ 5 ไม่พบว่ามีความแตกต่างระหว่าง baseline HbF, XmnI polymorphism ภาวะที่เคยดัดม้ามมาก่อน ในแต่ละกลุ่มแต่อย่างใด กลุ่ม heterozygous XmnI polymorphism และ homozygous XmnI polymorphism ตอบสนองไม่ความแตกต่างกัน

วิจารณ์

จากผลการศึกษาแบบ prospective study ในระยะเวลา 36 เดือน พบว่ายา hydroxyurea ในขนาดต่ำ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลา 5 วันต่อสัปดาห์ มีผลในการเพิ่มระดับ Hb F, MCV ควบคู่กับระดับ Hb E ลดลง ซึ่งจะเห็นผลได้ตั้งแต่ 3-6 เดือน หลังเริ่มให้ยา ไม่พบผลข้างเคียงของยาโดยเฉพาะผลต่อการกดไขกระดูก การศึกษาในระยะยาวแสดงให้เห็นว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ HbF และ absolute จะอยู่ในระดับคงที่หลังได้รับยาไปเป็นเวลา 1-3 ปี

เปรียบเทียบผลวิจัยกับการรายงานการใช้ยาในผู้ป่วย homozygous $\square$ thalassemia⁽³⁻⁴⁾ และในผู้ป่วย $\square$ thalassemia/Hb E ที่ได้รับยา hydroxyurea ในขนาด 10-20 mg/kg/d⁽⁵⁾ พบว่า Hb F เพิ่มขึ้นจากค่าเฉลี่ยของ baseline ถึง 32% ร่วมกับ Hb E ลดลง 59% เป็น 49% และระดับ Hb เพิ่มขึ้นจาก 6.6 ± 0.6 g/dL เป็น 7.3 ± 0.7 g/dL

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวควบคู่กับระดับ serum transferrin receptor ที่ลดลงแสดงให้เห็นผลของยาต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoietic activity) ที่ดีขึ้น⁽⁶⁻⁸⁾ หรือภาวะ ineffective erythropoiesis ที่ลดลง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจาก เม็ดเลือดแดงที่มี hemoglobin F เพิ่มขึ้นจะอยู่นานขึ้น แม้ว่าระดับ hemoglobin จะเปลี่ยนแปลงไปเล็กน้อย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ serum ferritin ลดลงเนื่องจากไม่ต้องรับเลือดหลังได้รับยา hydroxyurea มีบางรายที่ได้รับ Deferoxamine ร่วมด้วย

จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยา hydroxyurea กับค่า parameter อื่นๆเช่น baseline hemoglobin F ภาวะที่เคียดคัมมาก่อน XmmI polymorphism

ตารางที่ 4 แสดงผลการเปลี่ยนแปลง DPG, whole blood DPG และ P50 ก่อนการรักษาและหลังการรักษา 12 และ 24 เดือน ระดับของ 2, 3-diphosphoglyceric acid (2, 3-DPG) ในเม็ดเลือดแดง จะแสดงถึง hemoglobin function หรือ oxygen affinity ระดับ 2, 3-DPG ที่ลดลงจะมีผลทำให้มี oxygen affinity เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่เข้าโครงการ มีระดับ 2, 3-DPG ในเม็ดเลือดแดงสูงกว่าปกติตามที่เคยมีการศึกษามาก่อน การติดตามระดับของ 2,3-DPG หลังได้ยาระยะยาวพบว่าระดับ 2, 3-DPG, whole blood ไม่เปลี่ยนแปลงและระดับ P50 ลดลงเล็กน้อย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี osteoporosis จากการตรวจ bone mineral density โดยวิธี DXA พบว่าค่า T score ต่ำกว่า -2.5 โดยมีค่าเฉลี่ย T score ของระดับ L2-L4 (mean $\pm$ SD) ก่อนการรักษา -2.55 ± 1.3 ผลดังกล่าวตรงกับที่มีการศึกษาค่า bone mineral content ในผู้ป่วย α -thalassemia major⁽⁹⁻¹¹⁾ ซึ่งพบผู้ป่วย 42% ที่มี osteoporosis จากการวัด BMD โดยพบทั้งในกระดูก vertebrae และ femur ผู้ป่วยจะได้รับการติดตาม bone mineral density หลังได้ยาครบ 36 เดือน มีค่า Tscore ของระดับ L2-L4 (mean $\pm$ SD) เท่ากับ -2.56 ± 1.19 ซึ่งไม่แตกต่างจากเดิม แสดงว่ายา hydroxyurea ไม่ได้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกระดูกในระยะ 3 ปีของการศึกษาระดับ serum osteocalcin ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการมีค่าต่ำกว่าปกติ แสดงถึงภาวะ osteoblastic activity ลดลง เช่นเดียวกับที่มีการศึกษาในต่างประเทศ⁽¹²⁾

โดยสรุป จากงานวิจัยนี้แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา hydroxyurea เมื่อใช้กับผู้ป่วย β -thalassemia/hemoglobin E เป็นระยะเวลา 30 เดือน ในขนาดต่ำ (5-10 mg/kg/d) เป็นเวลา 5 วัน/สัปดาห์ 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

เอกสารอ้างอิง

1. Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in Southeast Asia. *Hemoglobin* 1987;11:65-8.
2. Fucharoen S, Winichagoon P, Pootradul P, Piankijagum A, Wasi P. Variable severity of Southeast Asian β -thalassemia/HbE disease *Birth Defect* 1988;23:241-8.
3. Zeng YT, Huang SZ, Ren ZR, et al : Hydroxyurea therapy in β -thalassemia intermedia : improvement in haematological parameters due to enhanced β -globin synthesis. *Br J Haematol.* 1995;90:557-563.
4. Loukopoulos D, Voskaridou E, Stamoulakatou A: Hydroxyurea therapy in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:120-128.
5. Fucharoen S., Siriratanakul N., Winichagoon P., Chowthaworn J, Siriboon W, Meangsup W, Chaicharoen S, Poolsub N, Chindavijak B, Pooteakood P, Piankijagum A, Schechter AN, Rodgers GP. Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in β -thalassemia/Hemoglobin E disease. *Blood* 1996;87:887-892.
6. Beguin Y, clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 1993;81:1067-1076.
7. C Barella, S., Cao, A. & Galanello, R. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in β -thalassaemia major *Br J Haem* 1995;89:473-478
8. Tancabelic J., Paik M. and Piomelle S. Circulating transferrin receptor (TfR) levels in patients with sickle cell disease and thalassemia on chronic transfusion. *Blood* 1997;90:Suppl 1(part 2 of 2) : 31b (abstract)
9. Ferrara M., Ponte G., Napoli G, Gangone F. and Esposito L. Osteoporosis in homozygous beta-thalassemia. *Blood* 1997;90:Suppl 1(part 2 of 2) : 35b (abstract)
10. Wonke B., Bone disease in α -thalassemia major. *Br J Haem* 1998;103:897-901.
11. Pootrakul, P., Hungsprenges, S., Fucharoen, S., Baylink, D., Thompson, E., English, E., Lee, M., Burnell, J. & Finch, C.A. Relation between erythropoiesis and bone metabolism in thalassemia. *N Engl J Med* 1981;04:1470-1473.
12. Dandona, P., Monor, R.K., Houlder, S., Thomas, M., Hoffgrand, A.V. & Flynn. D.M. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and osteocalcin concentrations in thalassaemia major. *Arch Dis Child.*1987; 62:474-477.
13. Rees, D.C., Porter, J.B., Clegg, J.B., Weatherall, D.J. (1999). Why Are Hemoglobin F Levels Increased in HbE/beta Thalassemia?. *Blood* 94:3199-3204.