

บทบรรณาธิการ

การรักษาผู้ป่วยโรคซีโมฟีเลียเอที่มีสารต้านแฟคเตอร์

ดารินทร์ ซอโสติกุล

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อุบัติการณ์ของการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ในผู้ป่วยโรคซีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก เป็นร้อยละ 21-31^{1,2} และร้อยละ 3-13 ในผู้ป่วยชนิดรุนแรงปานกลาง และ รุนแรงน้อย³ ส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นหลังได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นไปแล้วเป็นจำนวน 9-12 วัน (FVIII exposure days) โดยมีอายุเฉลี่ยตั้งแต่ 1.7 ถึง 3.3 ปี⁴ การเกิดสารต้านแฟคเตอร์ก่อให้เกิดปัญหาในการดูแลรักษา และมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคซีโมฟีเลีย วัตถุประสงค์หลักของการรักษาภาวะนี้ทั้งระยะสั้นและระยะยาว คือ การห้ามหรือหยุดเลือดเมื่อเกิดภาวะเลือดออกตามอวัยวะต่างๆ และการลดระดับหรือการกำจัดสารต้านแฟคเตอร์ให้หมดไปด้วยวิธี Immune tolerance induction (ITI) ตามลำดับ

สาเหตุของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ในผู้ป่วยโรคซีโมฟีเลีย เอ ที่เกิดขึ้นจากตัวผู้ป่วย และ จากการรักษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางโมเลกุลของยีนแฟคเตอร์ VIII แบบยีนแหว่งชนิด Large และ multidomain deletions⁵ จะมีความเสี่ยงสูงขึ้น 7 ถึง 10 เท่าต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ หรือพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในครอบครัวเดียวกันที่มีพี่หรือน้องที่มีสารต้านแฟคเตอร์เกิดขึ้นสูงถึงร้อยละ 726 และเชื้อชาติมีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ โดยชาว African American มีโอกาสเกิดภาวะสารต้านแฟคเตอร์สูงกว่าชาว Caucasians ถึง 2 เท่า และรวมถึงวิธีการรักษาเริ่มแรก กล่าวคือ อัตราเสี่ยงต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์สูงขึ้นในผู้ป่วยหลังจากได้รับแฟคเตอร์ VIII เข้มข้นจากการทำหัตถการทางศัลยกรรม เมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับ

แฟคเตอร์ VIII เข้มข้นเพื่อหยุดเลือดเมื่อเกิดภาวะเลือดออก หรือเพื่อการป้องกันภาวะเลือดออก¹⁶

ความรุนแรงของผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟคเตอร์ แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ชนิดที่มีสารต้านแฟคเตอร์ต่ำ (Low titer) จะมีปริมาณสารต้านแฟคเตอร์ น้อยกว่า 5 Bethesda Unit (BU) และ ชนิดที่มีสารต้านแฟคเตอร์สูง (High titer) จะมีปริมาณสารต้านแฟคเตอร์มากกว่า หรือ เท่ากับ 5 BU 7 และ มีการแบ่งประเภทของผู้ป่วยตามการตอบสนองของสารต้านแฟคเตอร์ หลังจากรับแฟคเตอร์ VIII ที่เรียกว่า anamnestic response โดยแบ่งเป็น Low responders คือ มีระดับสารต้านแฟคเตอร์ ไม่เปลี่ยนแปลง หรือ เพิ่มขึ้นเล็กน้อย หลังการรักษาด้วยแฟคเตอร์ VIII โดยยังมีปริมาณน้อยกว่า 5 BU และ High responders คือ มีระดับสารต้านแฟคเตอร์ เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว หลังการรักษาด้วยแฟคเตอร์ VIII โดยมีระดับสารต้านแฟคเตอร์ มากกว่า หรือ เท่ากับ 5 BU

กลไกการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ในผู้ป่วยโรคซีโมฟีเลีย เอ เกิดจากมีการสร้าง alloantibodies จำเพาะต่อ epitopes บนโมเลกุลของแฟคเตอร์ VIII ส่วนใหญ่ของ antibodies ที่เกิดขึ้นมักจำเพาะต่อตำแหน่ง C2 domains คิดเป็นร้อยละ 82⁸ A₂ domains คิดเป็นร้อยละ 70⁹ และ ส่วนของ light chain อื่นๆ ที่ตำแหน่งของ A₃ domains⁹

หลักการรักษาผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟคเตอร์เมื่อเกิดภาวะเลือดออก ขึ้นอยู่กับ ระดับของสารต้านแฟคเตอร์ การตอบสนองของสารต้านแฟคเตอร์หลังจากได้รับ

แฟกเตอร์ VIII และ ระดับความรุนแรงของอาการเลือดออก กรณีผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟกเตอร์ต่ำและเป็น Low responders การรักษาในกลุ่มนี้ ยังสามารถให้การรักษาด้วยแฟกเตอร์ VIII ปริมาณมากๆ เพื่อให้ส่วนหนึ่งไปจับกับสารต้านแฟกเตอร์ และส่วนที่เหลืออยู่ยังคงทำให้เลือดแข็งตัวได้ เลือดจึงหยุดไหล แต่กรณีผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟกเตอร์สูงและเป็น High responders การรักษาในกลุ่มนี้ต้องใช้ bypass therapy เช่น activated prothrombin complex concentrates (APCC) หรือ recombinant activated factor VII (rFVIIa) หรือ การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasma exchange) หรือ (plasma pheresis) วิธีนี้จะสามารถลดระดับ anti-FVIII antibody ได้อย่างรวดเร็ว เพื่อหวังผลที่จะสามารถให้การรักษาด้วยแฟกเตอร์ VIII ในขนาดสูงได้ มักจะต้องให้ในรูปแบบของ continuous infusion ในระหว่างการผ่าตัดหรือการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง

ปัจจุบันมีการใช้ APCC หรือชื่อทางการค้า FEIBA[®] ในการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟกเตอร์ที่มีเลือดออกแบบไม่รุนแรง หลักการของ APCC ทำให้เกิดลิ้มเลือดจากการกระตุ้นทางแฟกเตอร์ X โดยตรงผ่านทาง Alternative pathway ขนาดที่ใช้ในครั้งแรกคือ 50-100 ยูนิต/กก. ต่อด้วยขนาด 100 ยูนิต/กก. ทางหลอดเลือดดำทุกๆ 12 หรือ 24 ชั่วโมง โดยขนาดสูงสุดที่ใช้ได้คือ 200 ยูนิต/กก./วัน¹⁰ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากให้ APCC คือ การเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis) เช่น myocardial infraction ดังนั้นไม่ควรให้รวมกับ antifibrinolytic agents เช่น tranexamic acid และมีการนำ rFVIIa หรือชื่อทางการค้า Novoseven[®] มาใช้ ในการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟกเตอร์ และพบว่าได้ผลดี กล่าวคือ ร้อยละ 70-100 ของการให้ rFVIIa ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในข้อ กล้ามเนื้อ และสมอง สามารถห้ามเลือดได้ดี¹¹ และการให้ rFVIIa แต่เนิ่นๆ เมื่อมีเลือดออก จะ

ทำให้สามารถลดจำนวนครั้งที่ไข้สูง และการตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น ขนาดที่ใช้ทั่วไปคือ 90-120 ไมโครกรัม/กก. ทางหลอดเลือดดำทุก 2-3 ชั่วโมง และระยะเวลาของการรักษาขึ้นกับตำแหน่งและความรุนแรงของภาวะเลือดออก โดยทั่วไปในกรณีที่มีเลือดออกในกล้ามเนื้อ มีรายงานการใช้ rFVIIa จำนวน 1-3 ครั้ง สามารถห้ามเลือดได้ และหากมีเลือดออกในอวัยวะที่สำคัญจำเป็นต้องให้ rFVIIa ทุก 3-4 ชั่วโมง นานเป็นเวลา 10-14 วัน

การรักษาผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟกเตอร์ในระยะยาว เพื่อลดระดับหรือการกำจัดสารต้านแฟกเตอร์ให้หมดไปด้วยวิธี ITI เริ่มมีการให้การรักษาด้วยวิธีนี้เป็นผลสำเร็จครั้งแรกโดย Brackmann ในปี ค.ศ. 1977¹² หลักการของการรักษาคือ การทำให้สารต้านแฟกเตอร์มีปริมาณลดลง โดยการให้ร่างกายสร้าง immune tolerance ขึ้นหลังจากการให้แฟกเตอร์ VIII ขนาดสูงบ่อยๆ เพียงอย่างเดียว หรือให้ร่วมกับยากภูมิคุ้มกัน¹³ ปัจจัยที่จะทำให้การรักษาด้วยวิธี immune tolerance สำเร็จมากยิ่งขึ้น ได้แก่ หากมีระดับสารต้านแฟกเตอร์ ก่อนการรักษาน้อยกว่า 10 BU (Low pre IT inhibitor titre < 10 BU) หรือมีประวัติในอดีตว่ามีสารต้านแฟกเตอร์ระดับที่สูงสุดน้อยกว่า 200 BU (Low peak historical inhibitor titre < 200 BU) หรือระดับสูงสุดของสารต้านแฟกเตอร์ในระหว่างการทำ immune tolerance ต่ำ (Low peak inhibitor titer on IT) และมีการให้ขนาดของแฟกเตอร์ VIII สูงมากในแต่ละวัน (มากกว่า 200 ยูนิต/กก./วัน)^{14,15}

สรุป

การเกิดภาวะสารต้านแฟกเตอร์ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เป็นปัญหาสำคัญมากในการดูแลรักษาและต้องใส่ใจให้จ่ายสูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับมีสารต้านแฟกเตอร์สูง หากไม่เฝ้าระวังการเกิดภาวะนี้ อาจให้การักษาผู้ป่วยไม่ถูกต้อง เป็นอันตรายถึงชีวิต หรือ พิการได้

เอกสารอ้างอิง

1. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:453-9.
2. Rasi V, Ikkala E. Haemophiliacs with factor VIII inhibitors in Finland: prevalence, incidence and outcome. *Br J Haematol* 1990;76:369-71.
3. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost* 1998;79:762-6.
4. Lusher JM. First and second generation recombinant factor VIII concentrates in previously untreated patients: recovery, safety, efficacy, and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:273-6.
5. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, et al. Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995;74:1402-6.
6. Astermark J, Berntorp E, White GC, Kroner BL. The Malmo International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia* 2001;7:267-72.
7. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:560.
8. Lorenzo JJ, Lopez A, Altisent C, Aznar JA. Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol* 2001;113: 600-3.
9. Lorenzo JJ, Lopez A, Altisent C, Aznar JA. Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol* 2001;113: 600-3.
10. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost* 1997;77:1113-9.
11. Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, et al. A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. rFVIIa Study Group. *Haemophilia* 1998;4: 790-8.
12. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977;2(8044):933.
13. Colowick AB, Bohn RL, Avorn J, Ewenstein BM. Immune tolerance induction in hemophilia patients with inhibitors: costly can be cheaper. *Blood* 2000;96: 1698-702.
14. DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002;87:52-7.
15. DiMichele DM KB. Immune tolerance: The North American Immune Tolerance Registry. Oxford (UK): Blackwell Science; 2002.
16. Gouw SC, van der, Bom JG, et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648.

