

Abstract

PORNNIPA TIANDECH

Background: Transfusional iron overload can result in several complications including cardiac failure, diabetes mellitus, growth and gonadal failure and a risk of carcinogenesis in thalassaemia patients. At present, iron overload is the major cause of death in transfusion dependent thalassaemia patients worldwide including Thailand. The only measure to remove extra iron out from tissues and internal organs is by using iron chelator such as subcutaneous deferoxamine (DFO) injection or oral iron chelators; deferiprone (DFP) and deferasirox (DFX). Due to a high cost of imported iron chelators, the Thai government has manufactured a generic DFP to be subsidiarily used for a large number of patients in this country. Previously, it has been showed that only 45% of patients under DFP monotherapy showed a significant reduction of serum ferritin (SF) over one year of treatment. A combination therapy using DFO and DFP was reported in the literatures to be an effective measure however such protocol has not been tested in Asian population.

Object: To study clinical effectiveness of a combination regimen in thalassaemia patients who showed no clinical response to DFP monotherapy. In addition, a long-term clinical effectiveness (up to 60 months) and drug tolerance of patients who originally responded to DFP was also analysed.

Methods: A retrospective cohort study in a group of transfusion dependent thalassaemia patients who have followed up from 2006-2012 was conducted. All patients received regular blood transfusion to keep their pre-transfusion hemoglobin (Hb) ≥ 9.5 g/dL. Their clinical effectiveness of relevant iron chelation regimens and demographic data were determined by from a planned observational database including; age, sex, onset of anemia, BMI, weight and height z-score, size of liver and spleen, haematological parameters, serum ferritin, T2* analysis for cardiac and liver iron evaluation and all follow up data for a period up to 7.5 ± 4.6 years.

Results: Thirty five thalassaemia patients (male = 15, 43%) have been recruited to our analysis. Over 90% of patients were Hb E/beta thalassaemia and they were all severe patients who presented at the median age of 1.5 yrs with baseline Hb of 7.1 ± 1.3 g/dL. All patients received starting dose of 75 mg/kg/day of DFP with dose adjustment (increase or decrease by 5-10 mg/kg/day) based on SF trend measured every 6 week interval. Sixteen patients (45%) did not respond to DFP after a drug exposure period of 22 ± 17 months with the final dose of DFP at 87.7 ± 8.2 mg/kg/day. Their median SF increased from 2640.0 (range; 1967.0-3754.0) (pre-DFP) to 3064.0 (range; 1702.0-7862.0) (pre-combination) ng/mL. Therefore they were switched to a combination regimen by addition of DFO subcutaneously at 20-30 mg/kg/d for 3-5 days per week. With a median follow up of 30 months, all patients revealed a significant reduction of their SF from 3 months of combination therapy onward. Their median final SF was

1669.5 (range; 1164.0-6705.0) ng/mL. A progressive reduction of SF was observed over the follow up period. There was no increase in adverse event rate comparing between pre and post-combination DFP-DFO suggesting that both chelators had no adverse drug interaction. Nineteen patients (55%) showed significant response to DFP as their median SF (ng/mL) declined progressively from baseline, 12, 24, 36, 48 and 60 month post-DFP were 2614.0 1900.0, 1956.0, 2240.0, 1928.5 and 1586.0, respectively. Average overall DFP dose was 81.5 ± 11.7 mg/kg/day. Two patients can reach the level of SF < 1000 ng/mL after 60 months DFP exposure. The incidence of common adverse events in patients who received a long term use of DFP did not accumulated and similar with reported data in Thailand.

Conclusions: In transfusion dependent thalassaemia patients who do not respond to DFP monotherapy, a combination of DFO-DFP can improve iron chelation efficacy. In response patients, a continuation of DFP would not result in drug-intolerance as a progressive reduction of SF could be observed even at 60 months of therapy. Our findings provide a strong evidence to suggest a role of combined iron chelation regimen and support a long term clinical efficacy of DFP monotherapy. This data will further improve our current clinical practice guideline for iron chelation therapy used in Thailand.

บทคัดย่อ

นางสาวพรนิภา เทียรเดช

บทนำ: ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอจะเกิดภาวะเหล็กเกิน (Iron overload) โดยเหล็กที่สะสมนั้นเป็นพิษและส่งผลเสียต่อการทำงานต่อระบบต่างๆภายในร่างกาย อาทิ ตับ หัวใจ ไต และระบบต่อมไร้ท่อ นำไปสู่โรคแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมามากมายได้แก่ หัวใจวาย หัวใจเต้นผิดจังหวะ ตับเป็นพังผืด และตับวาย โรคเบาหวาน การขาดฮอร์โมนของต่อมไทรอยด์ ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะเหล็กเกิน ก็จะเสียชีวิตเล็กและไม่มีอาการเจริญเติบโตเป็นหนุ่มสาวตามปกติ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจนั้นเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในปัจจุบันของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ต้องการการให้เลือดสม่ำเสมอทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ดังนั้นการรักษาด้วยการใช้ยาขับธาตุเหล็ก (iron chelating therapy) จึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการเพิ่มคุณภาพชีวิต ลดโรคแทรกซ้อน ตลอดจนเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย การใช้ยาขับเหล็กมีทั้งในรูปแบบยาฉีด คือ deferoxamine (Desferal[®]) และรูปแบบยารับประทาน เช่น deferiprone (DFP) และ deferasirox (DFX) แต่เนื่องจากราคายาเข้ามามีราคาสูง ดังนั้น องค์การเภสัชกรรมประเทศไทย จึงได้ทำการผลิตยาที่มีคุณสมบัติเหมือนกันกับยาต้นแบบ deferiprone มาใช้ในผู้ป่วยชาวไทย ในอดีตพบว่า มีผู้ป่วยธาลัสซีเมียเพียง 45% ที่ตอบสนองดีต่อ deferiprone เป็นยาเดี่ยว มีระดับซีรัมเฟอร์ริตินลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษา 1 ปี และมีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิภาพการให้ยาขับเหล็กร่วมกันระหว่าง deferiprone และ deferoxamine อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มประชากรชาวเอเชีย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาขับเหล็กร่วมระหว่าง deferiprone และ deferoxamine ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา deferiprone เป็นยาเดี่ยว นอกจากนี้ ยังทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพ ผลข้างเคียงและความปลอดภัย ตลอดจนความทนต่อยาในระยะยาว ในผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อยา deferiprone โดยผลการศึกษาจะทำในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มาทำการตรวจรักษาต่อเนื่องที่ รพ.ศิริราช อย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 1 ปี

วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort ในผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามต่อเนื่องที่ รพ.ศิริราช ระหว่างปี 2006-2012 โดยผู้ป่วยจะต้องมาติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 1 ปี ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอทุก 3 – 4 สัปดาห์ โดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดทุกครั้งมากกว่า 9.5 กรัม/ดล. ได้มีการรวบรวมข้อมูลใน case record form ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง BMI ชนิดของโรคธาลัสซีเมีย ระยะเวลาที่เริ่มมีภาวะโลหิตจาง ระยะเวลาที่ได้รับเลือดครั้งแรก ชนิดและขนาดของยาขับเหล็กที่ผู้ป่วยได้รับ ชนิดของภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว เวียนศีรษะ ปวดข้อ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count ; CBC) การทำงานของไต ได้แก่ ระดับ BUN และ creatinine การทำงานของตับ (liver function test ;

LFT) ระดับของ serum ferritin รวมถึง ปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในหัวใจและตับ โดยได้ทำการศึกษาดูตาม ในระยะเวลา 7.5 ± 4.6 ปี

ผลการศึกษา: ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย 35 ราย (เพศชาย 15 ราย, ร้อยละ 43) มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย เป็นธาลัสซีเมียชนิด Hb E/beta thalassaemia และทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง โดยเริ่มมีอาการแสดง ภาวะซีดที่อายุเฉลี่ย 1.5 ปี ระดับฮีโมโกลบินพื้นฐาน 7.1 ± 1.3 ก./ดล. ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับขนาดยาเริ่มต้นของ deferiprone 75 มก./กก./วัน และมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือลดลง 5-10 มก./กก./วัน ตามระดับของ ซีรัมเฟอร์ริตินที่ทำการตรวจติดตามทุก 6 สัปดาห์ พบว่า มีผู้ป่วย 16 ราย (ร้อยละ 45) ที่ไม่ตอบสนองต่อ deferiprone หลังจากรักษาเป็นระยะเวลา 22 ± 17 เดือน โดยที่ขนาดยาค้างสุดท้ายที่ให้ คือ 87.7 ± 8.2 มก./กก./วัน ค่ามัธยฐานระดับซีรัมเฟอร์ริตินเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก 2640 นก./มล. (พิสัย 1967.0-3754.0) (ก่อนได้รับยา deferiprone) เป็น 3064 นก./มล. (พิสัย 1702.0-7862.0) (ก่อนได้รับยาขับเหล็กร่วม) ดังนั้น ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงได้รับยาขับเหล็กร่วม โดยใช้ deferiprone ร่วมกับ deferoxamine ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 20-30 มก./กก./วัน เป็นระยะเวลา 3-5 วัน/สัปดาห์ หลังจากติดตามการรักษาเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 30 เดือน พบว่า ผู้ป่วย ทั้งหมดมีระดับซีรัมเฟอร์ริตินลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษาโดยใช้ยาขับเหล็กร่วมตั้งแต่ 3 เดือนเป็นต้น ไป โดยมีค่ามัธยฐานระดับซีรัมเฟอร์ริตินครั้งล่าสุดเฉลี่ย 1669 นก./มล. (พิสัย 1164.0-6705.0 นก./มล.) ใน ระหว่างที่ผู้ป่วยมาตรวจติดตามการรักษา พบการลดลงอย่างต่อเนื่องของระดับซีรัมเฟอร์ริติน และไม่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของผลข้างเคียงระหว่างก่อนและหลังการให้ยาขับเหล็กร่วม ซึ่งแสดงให้เห็นว่าไม่มีปฏิกิริยา ระหว่างยาขับเหล็กทั้ง 2 ชนิดนี้

พบผู้ป่วย 19 ราย (ร้อยละ 55) ที่ตอบสนองดีต่อการให้ยา deferiprone เป็นยาเดี่ยว มีระดับของซีรัมเฟอร์ริตินลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่าเฉลี่ยของซีรัมเฟอร์ริตินจากระยะเวลาเริ่มต้น, 12, 24, 36, 48 และ 60 เดือน คือ 2614.0, 1900.0, 1956.0, 2240.0, 1928.5 และ 1586.0 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของขนาดยา deferiprone อยู่ที่ 81.5 ± 11.7 มก./กก./วัน และพบผู้ป่วย 2 ราย สามารถลดระดับซีรัมเฟอร์ริตินลงจนเหลือน้อยกว่า 1000 นก./มล. หลังการรักษาด้วย deferiprone เป็นระยะเวลานาน 60 เดือน ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงหลังการรักษา ด้วย deferiprone ในระยะยาว

บทสรุป: ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอที่มีภาวะเหล็กเกิน ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการ รักษาด้วย deferiprone เป็นยาเดี่ยว การรักษาโดยการให้ยาขับเหล็กร่วมระหว่าง deferiprone และ deferoxamine สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการขับเหล็กออกจากร่างกาย และในกลุ่มที่ตอบสนองดีต่อการรักษา ด้วย deferiprone สามารถลดระดับของซีรัมเฟอร์ริตินลงอย่างต่อเนื่องหลังจากติดตามการรักษาเป็นระยะ เวลานาน 60 เดือน จากการศึกษา พบมีหลักฐานสนับสนุนการให้ยาขับเหล็กร่วมระหว่าง deferiprone และ deferoxamine รวมถึงประสิทธิภาพของการรักษาโดยใช้ยา deferiprone เป็นยาเดี่ยวในระยะยาว ซึ่งข้อมูล เหล่านี้ สามารถใช้เป็นแนวทางพัฒนาการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินในประเทศไทยต่อไป