

## บทบรรณาธิการ

# การใช้ Thrombopoietin ในการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อ

กาญจนา จันทรวงศ์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โรคไขกระดูกฝ่อ (Aplastic anemia) ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ 3-5 ต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี<sup>1</sup> นับว่าพบไม่บ่อย แต่ก็มีความสำคัญเนื่องจากเป็นโรคร้ายแรงที่ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตมากและการรักษาตามมาตรฐานมีค่าใช้จ่ายสูงในปัจจุบันการรักษานี้ผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรงทำได้ 2 วิธีคือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคที่มี HLA ตรงกับผู้ป่วยซึ่งเป็นการรักษาที่ให้ผลดีที่สุดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี แต่มีข้อจำกัดคือต้องเป็นผู้บริจาคที่เหมาะสม และไม่มีโรคประจำตัวที่เป็นอุปสรรคต่อการทำการปลูกถ่าย ด้วยเงื่อนไขดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยที่มีโอกาสได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้มีจำนวนจำกัด การรักษาตามมาตรฐานวิธีที่สองคือการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน Anti-Thymocyte Globulin (ATG) ร่วมกับ cyclosporine การรักษาด้วยวิธีการนี้มีข้อจำกัดน้อยกว่าการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาวิธีนี้ได้มากกว่า แต่ผลการรักษาก็ยังไม่เป็นที่น่าพอใจนักเนื่องจากอัตราการตอบสนองต่อการรักษามีเพียงร้อยละ 45-60 และยังต้องใช้เวลาในการรอผลประมาณ 4 เดือนจึงจะทราบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยาในกลุ่มนี้ยังค่อนข้างรุนแรงการใช้ยาต้องกระทำในโรงพยาบาลที่มีความพร้อม และมีการติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด ในประเทศไทยผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อสามารถเข้าถึงการรักษาตามมาตรฐานได้ทุกสิทธิการรักษา อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยอีกอย่างน้อยร้อยละ 20-30 ที่ไม่สามารถรับการรักษามาตรฐานได้ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องพึ่งพาการรับเลือดและเกล็ดเลือดจากผู้อื่นเพื่อพียงชีพและมักถึงแก่กรรมในระยะเวลาอันสั้น

Thrombopoietin (TPO) เป็น Hematopoietic growth factor สำคัญที่กระตุ้นการสร้างเกล็ดเลือดโดยออกฤทธิ์ผ่านทาง TPO receptors หรือที่รู้จักกันในชื่อ *c-Mpl* receptors ซึ่งพบใน megakaryocyte และ hematopoietic progenitor cells (HPC)<sup>2</sup> สารนี้ส่งเสริมให้ megakaryocyte เพิ่มจำนวนและพัฒนาเป็นเซลล์โตเต็มวัยได้ดีขึ้นรวมทั้งกระตุ้นการปล่อยเกล็ดเลือดเข้าสู่กระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น ยังผลให้ระดับเกล็ดเลือดในเลือดเพิ่มขึ้น นอกจากนั้นยังมีบทบาทสำคัญในการจำลองตนเองขยายตัวเพิ่มจำนวน และ ความคงชีพของ HPC อีกด้วย<sup>3</sup> มีรายงานถึงความเกี่ยวข้องของการกลายพันธุ์ของยีน *c-Mpl* กับ

การเกิดโรคไขกระดูกฝ่อในครอบครัว<sup>4</sup> การศึกษาในหนูทดลองแสดงให้เห็นว่าการขาด *c-Mpl* receptors สัมพันธ์กับการลดจำนวนของ HPC<sup>5</sup> หลักฐานดังกล่าวบ่งว่า TPO มีบทบาทสำคัญมากกว่าการกระตุ้นการสร้างเกล็ดเลือดเพียงอย่างเดียว

หลังการค้นพบ TPO ในปี ค.ศ. 1950 และความสำเร็จในการสกัด TPO protein ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1994 เป็นต้นมาได้มีความพยายามพัฒนาชีวโมเลกุลที่มีลักษณะเลียนแบบ TPO ขึ้นมาหลายชนิด แต่เป็นที่น่าเสียดายว่าสารที่พัฒนาขึ้นมาในตระกูลแรกนั้นแม้จะช่วยกระตุ้นการสร้างเกล็ดเลือดได้ผล แต่ก็มีรายงานการก่อให้เกิดสารต้าน TPO ที่สร้างขึ้นในร่างกายตามธรรมชาติจนทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำขึ้นดังนั้นจึงทำให้เกิดการยุติการพัฒนาสารเหล่านี้ไปในปี ค.ศ. 2002 บทเรียนจากความล้มเหลวนี้ช่วยให้เกิดการพัฒนชีวโมเลกุลเลียนแบบ TPO ตระกูลที่สองที่ทำงานได้ดีกว่าขึ้น โดยยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ Romiplostim ซึ่งได้รับการรับรองให้ใช้รักษาภาวะเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วย immune thrombocytopenia (ITP), MDS, ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากเคมีบำบัด และภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ยานี้ได้ผลดีและไม่กระตุ้นการสร้างสารต้าน TPO ที่สร้างขึ้นในร่างกายตามธรรมชาติ แต่การบริหารยาทำได้ไม่สะดวกเนื่องจากต้องใช้ในรูปแบบยาฉีด ส่วน Eltrombopag เป็น non-peptide TPO receptor agonist ที่กระตุ้น *c-Mpl* receptors ผ่านกลไกที่แตกต่างจาก Romiplostim ยานี้มีข้อได้เปรียบคือเป็นยาที่บริหารโดยการกินและได้รับการรับรองให้ใช้รักษาภาวะเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วย immune thrombocytopenia (ITP) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีระหว่างรับการรักษาด้วย interferon และผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน<sup>6</sup>

ข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ Eltrombopag รักษาโรคไขกระดูกฝ่อยังมีจำกัดแต่ก็เริ่มมีการศึกษาอย่างเป็นระบบแล้ว โดยงานวิจัยแรกเกี่ยวกับเรื่องนี้รายงานโดย Olnes และคณะในปี ค.ศ. 2012 รายงาน Phase II study<sup>7</sup> ในผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อที่ล้มเหลวจากการรักษามาตรฐานจำนวน 25 คน ให้การรักษาด้วย Eltrombopag เริ่มที่ขนาด 50 mg แล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้น 25 mg ทุกสองสัปดาห์จนได้ขนาดสูงสุดที่ 150 มก./วัน หลังให้การรักษาไป 3-4 เดือน ผู้ป่วย 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 44

ตอบสนองต่อการรักษาโดยมีระดับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว หรือเกล็ดเลือดอย่างใดอย่างหนึ่งเพิ่มขึ้น ในจำนวนนี้มี 4 รายที่มีการตอบสนองของเม็ดเลือดสองชนิด และมีหนึ่งรายที่เม็ดเลือดทั้งสามชนิดเพิ่มขึ้น ผู้ป่วย 7 ใน 11 รายได้รับยาต่อเนื่องโดยมีค่ากลางของการติดตามที่ 16 เดือน ผู้ป่วย 6 ใน 7 รายมีการตอบสนองที่ดีของเม็ดเลือดทั้งสามชนิด

Desmond และคณะ<sup>9</sup> รายงานผลการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อเนื่องในอีก 2 ปีต่อมาโดยเพิ่มเติมข้อมูลของผู้ป่วยรายใหม่เข้าไปอีก 18 ราย รวมเป็นผู้ป่วยที่ติดตามทั้งสิ้น 43 ราย พบว่าเมื่อให้ยาไปแล้ว 3-4 เดือนผู้ป่วยร้อยละ 40 มีค่าการตรวจนับเม็ดเลือดดีขึ้น ในผู้ป่วย 14 รายที่ได้รับการให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 16 เดือน ร้อยละ 50 มีการตอบสนองที่ดีของเม็ดเลือดทั้งสามชนิดผู้ป่วย 5 รายที่มีผลตรวจนับความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดกลับมาเป็นปกติหยุดยาหลังจากได้รับยามา 20.5 (9-37) เดือนและเมื่อติดตามไป 13 (1-15) เดือน ก็พบว่าผลตรวจนับความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดยังเป็นปกติผู้ป่วย 8 รายเกิด clonal evolution ระหว่างรับการรักษาด้วย Eltrombopag ในจำนวนนี้ 5 รายพบความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 7 แต่ไม่มีผู้ใดเกิด acute myeloid leukemia (AML)

ผลการศึกษาล่าสุดเกี่ยวกับการใช้ Eltrombopag รักษาโรคไขกระดูกฝ่อตีพิมพ์ใน The New England Journal of Medicine ฉบับประจำเดือนเมษายน ค.ศ. 2017 โดย Danielle และคณะ<sup>9</sup> ศึกษาการเพิ่ม Eltrombopag เข้าไปร่วมกับการรักษาผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อด้วยยาควบคุมภูมิคุ้มกันโดยแบ่งผู้ป่วยจำนวน 92 รายออกเป็น 3 กลุ่ม ทั้งหมดได้รับ ATG ร่วมกับ cyclosporine ตามมาตรฐาน ขนาดของ Eltrombopag ที่ใช้ในผู้ป่วยที่อายุเกิน 12 ปีคือ 150 มก./วัน หากผู้ป่วยมีเชื้อสายจากเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ขนาดยาที่ใช้จะลดลงครึ่งหนึ่งเหลือเพียง 75 มก./วัน ทั้งนี้ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จะได้รับ Eltrombopag จากวันที่ 14 หลังเริ่มการรักษาต่อเนื่องไปจนถึง 6 เดือน กลุ่มที่สอง ได้รับ Eltrombopag จากวันที่ 14 หลังเริ่มการรักษาต่อเนื่องไปจนถึง 3 เดือน ส่วนกลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยจะได้รับ Eltrombopag ตั้งแต่เริ่มวันแรกที่เริ่มรักษาและให้ต่อเนื่องไปจนครบ 6 เดือน ผลการศึกษพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ 6 เดือน ร้อยละ 80, 87 และ 94 ตามลำดับ มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ ร้อยละ 33, 26 และ 58 ตามลำดับ เมื่อติดตามต่อเนื่องไป 2 ปีพบว่าผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ร้อยละ 97 โดยผู้ป่วย 1 รายที่เสียชีวิตระหว่างการศึกษาก่อจากสาเหตุที่ไม่เกี่ยวข้องกับยาวิจัย ข้อมูลที่ได้แสดงว่าการเพิ่ม Eltrombopag เสริมจากยาควบคุมภูมิคุ้มกันมาตรฐานที่ใช้รักษาโรคไขกระดูกฝ่อช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างมีนัยสำคัญโดยการให้จากวัน

แรกที่เริ่มรักษาต่อเนื่องจนครบ 6 เดือนเป็นวิธีการให้ที่มีประสิทธิภาพสูงสุด

แม้ว่าในปัจจุบันจะยังขาดข้อมูลการศึกษาที่เป็น Randomized controlled trial ขนาดใหญ่ แต่ผลการศึกษามีอยู่ส่วนใหญ่นับประสิทธิผลของการใช้ Thrombopoietin ในการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อไม่จะเป็นการใช้เป็นยาเดี่ยวในกรณีผู้ป่วยล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาควบคุมภูมิคุ้มกันมาก่อน หรือใช้ร่วมกับยาควบคุมภูมิคุ้มกันมาตรฐานในผู้ป่วยรายใหม่ก็ตาม อย่างไรก็ตามสิ่งที่ต้องการคำตอบ อีกหลายเรื่อง เช่น ขนาดยาที่ใช้ในคนไทยควรจะเป็นเท่าไร จึงจะได้ผลดีและประหยัดค่าใช้จ่ายที่สุด ควรเริ่มให้ยาเมื่อใด และควรให้ไปนานเท่าใด จะสามารถใช้ Thrombopoietin เพียงอย่างเดียวรักษาโรคไขกระดูกฝ่อที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยโดยไม่ต้องให้ยาควบคุมภูมิคุ้มกันหรือไม่ ฯลฯ ข้อมูลเหล่านี้จะช่วยให้การตัดสินใจในการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อทำได้ดีขึ้นและในอนาคตยาในกลุ่มนี้น่าจะเข้ามามีบทบาทในการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อมากขึ้นเรื่อยๆ

### เอกสารอ้างอิง

1. Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, Thamprasit T, Porapakham Y, Vannasaeng S, et al. Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group. *Am J Hematol.* 1999;61:164-8.
2. Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, Keller GA, Donahue C, Schreiber RB, et al. In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-Mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells. *Blood.* 1994;84:4045-52.
3. Qian H, Buza-Vidas N, Hyland CD, Jensen CT, Antonchuk J, Månsson R, et al. Critical role of thrombopoietin in maintaining adult quiescent hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell.* 2007;1:671-84.
4. Walne AJ, Dokal A, Plagnol V, Beswick R, Kirwan M, de la Fuente J, et al. Exome sequencing identifies MPL as a causative gene in familial aplastic anemia. *Haematologica.* 2012;97:524-8.
5. Kimura S, Roberts AW, Metcalf D, Alexander WS. Hematopoietic stem cell deficiencies in mice lacking c-Mpl, the receptor for thrombopoietin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:1195-200.
6. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(suppl 3):S347-56.
7. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012;367:11-9.
8. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevens M, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014;123:1818-25.
9. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017;376:1540-50.