

บทความพิเศษ

Pre-transfusion testing for patients receiving the Daratumumab

พลอยมณี สุวรรณวุฒิชัย

ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

บทนำ

โรค Multiple myeloma คือโรคมะเร็งของ plasma cells ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันของร่างกายในการสร้าง plasma protein ทำให้มีการสร้าง Myeloma protein (M-protein) สูงมากกว่าปกติ ผู้ป่วยจะมีภาวะไตถูกทำลาย มีความบกพร่องทางภูมิคุ้มกัน มีภาวะ pancytopenia เนื่องจากไขกระดูกสร้าง plasma cells ปริมาณมาก จึงทำให้ลดการสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด มีภาวะกระดูกเปราะเนื่องจาก plasma cells ยับยั้งการทำงานของ osteoblasts ทำให้ไม่มีการสร้างกระดูกชดเชยกระดูกเก่า และมีแคลเซียมในเลือดสูง¹

Anti-CD 38 monoclonal antibody (Daratumumab) เป็นยารักษาผู้ป่วย Multiple myeloma ซึ่งเป็นที่นิยมใช้ทั่วโลก เพราะได้ผลดีและมีความปลอดภัย ยกเว้นผู้ที่มีประวัติการแพ้สารในยาตัวนี้ รวมทั้งสตรีมีครรภ์หรือวางแผนการตั้งครรภ์ และมารดาให้นมบุตร ทั้งนี้เนื่องจากยาชนิดนี้เป็นแอนติบอดีชนิด IgG สามารถผ่านรกหรือน้ำนมได้ แต่ยังไม่มีการยืนยันว่าแอนติบอดีชนิดนี้ปลอดภัยต่อเด็ก ส่วนผลข้างเคียงที่อาจเกิดได้จากการรักษาด้วยยาตัวนี้ คือมีเม็ดเลือดขาวลดลง และมีอาการอื่นๆ ได้แก่ หน้ามืด เวียนหัว หายใจถี่ อาเจียน ปวดข้อกระดูก มือเท้าบวม และปวดกล้ามเนื้อ เป็นต้น² นอกจากนี้ยังพบว่าผลต่อการตรวจ pre-transfusion testing ใน antihuman globulin phase (AHG) จึงเป็นปัญหาในการจัดหาโลหิตที่ทำให้เจ้าหน้าที่ธนาคารเลือดไม่สามารถจัดหาโลหิตที่ compatible ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากไม่ทำการตรวจสอบที่ชัดเจนว่าผู้ป่วยมี alloantibody อื่นๆ ร่วมด้วยหรือไม่ อาจทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อภาวะ acute หรือ delayed hemolytic transfusion reaction ได้ เนื่องจากปัญหาดังกล่าว บริษัทผู้จำหน่ายได้ทำแนวปฏิบัติในการจัดหาโลหิตให้กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาชนิดนี้แบบพร้อมข้อบ่งชี้การใช้ยา ในช่วงปี ค.ศ. 2015-2018 ได้มีการตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการเกี่ยวกับการแนวทางการจัดหาโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างต่อเนื่องทั่วโลก

การออกฤทธิ์และผลข้างเคียงของการใช้ยา Daratumumab

ในปี ค.ศ. 2015 ยา Daratumumab ได้รับการจดทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของอเมริกา เพื่อใช้รักษาผู้ป่วยโรค multiple

myeloma และเป็นที่นิยมใช้มากขึ้นในช่วงปี ค.ศ. 2017-2018 ยาชนิดนี้ทำหน้าที่ในการทำลาย CD 38 ซึ่งอยู่บนผิวของเม็ดเลือดแดง และมีมากบนผิว plasma cells ของผู้ป่วยที่เป็นโรค multiple myeloma

CD 38 คือ glycoprotein ที่แทรกอยู่บนผิวเซลล์ มีการแสดงออกในเซลล์ต่างๆทั่วร่างกายแตกต่างกันไป แต่แสดงออกมากใน plasma cells ทำหน้าที่ในการควบคุมปริมาณแคลเซียมในเซลล์และการทำงานของเอนไซม์ นอกจาก plasma cells แล้วเม็ดเลือดแดงก็มีการแสดงออกของ CD 38³ เช่นกัน แต่ในปริมาณที่แตกต่างกัน จึงทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา Daratumumab คือเนื่องจาก anti-CD 38 ในยาสามารถจับกับเม็ดเลือดแดงได้เช่นกัน การเกิดปฏิกิริยาระหว่าง anti-CD 38 จากยา และเม็ดเลือดแดงซึ่งมี CD 38 บนผิวเซลล์นั้นจะเกิดปฏิกิริยาที่ anti-human globulin phase (AHG) จึงทำให้เกิดผล false positive ในการทดสอบ antibody screening, antibody identification และ crossmatch ได้ รวมทั้งอาจทำให้ไม่สามารถตรวจพบ alloantibody อื่นๆ ที่มีในผู้ป่วย ทำให้เกิดความเสี่ยงในการเกิด acute หรือ delayed hemolytic transfusion reaction แต่ไม่มีปฏิกิริยาเกิดขึ้นในอุณหภูมิห้อง ดังนั้นการตรวจหมู่โลหิต ABO และ Rh (D) typing จะไม่เกิดการรบกวนจาก anti-CD 38 นี้⁴

เนื่องจากการแสดงออกของ CD 38 บนเม็ดเลือดแดงมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ดังนั้นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นมักมีความแรงไม่เกิน 2+ ที่ AHG phase ไม่ว่าจะใช้วิธี conventional tube test (CTT) หรือ column agglutination test (CAT) หรือ solid phase⁴ และปฏิกิริยาที่ตรวจพบมักตรวจได้หลังรับยาครั้งสุดท้ายประมาณ 6 เดือน²

เป็นที่น่าสนใจว่าเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเองก็มีการแสดงออกของ CD 38 แต่การทดสอบพบว่าส่วนใหญ่แล้ว autocontrol ของผู้ป่วยมักมีปฏิกิริยา weak หรือไม่มีปฏิกิริยา รวมถึง direct anti-globulin test (DAT) เช่นกัน ซึ่งเป็นไปได้ว่า การใช้ anti-CD 38 นี้ อาจทำให้เกิดการกำจัด CD 38 ในเซลล์ทุกชนิดของผู้ป่วย ทำให้ CD 38 บนเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยมีปริมาณต่ำด้วยเช่นกัน⁵ ซึ่งสนับสนุนสาเหตุที่ไม่พบรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยา Daratumumab นี้มีอาการซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก

ปัญหาที่ทำให้เกิดความยุ่งยากในการจัดหาโลหิตนั้น ส่วนใหญ่เกิดจากการที่ไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab จึงทำให้เสียเวลาในการตรวจหาชนิดของแอนติบอดี ทำให้ผู้ป่วยต้องรอเลือดนานกว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หากเป็นการฉีกรับด่วน อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายได้

Pre-transfusion testing สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab

การตรวจ Pre-transfusion testing ประกอบด้วยการตรวจหมู่โลหิต ABO และ Rh (D) การตรวจกรองและตรวจหาชนิดแอนติบอดี ซึ่งปฏิกิริยาที่เกิดจากการใช้ยา Daratumumab นั้นจะรบกวนเฉพาะ AHG phase ดังนั้นส่วนที่พบปัญหาคือในการตรวจกรองและตรวจหาชนิดแอนติบอดี รวมทั้งการทำ compatibility เท่านั้น โดยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นมีความแรงไม่เกิน 2+ จึงต้องระวังกรณีในผู้ป่วยอาจมี alloantibody หากปฏิกิริยาที่พบนั้นมีความแรงมากกว่า 2+

การตรวจเพื่อแสดงว่าปฏิกิริยาที่พบมีสาเหตุจากยา Daratumumab มีหลายวิธี แต่วิธีที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายคือการใช้ dithiothreitol (DTT) treat เม็ดเลือดแดงก่อนนำมาทดสอบกับพลาสมาของผู้ป่วย เนื่องจาก DTT สามารถทำลาย CD 38 บนเม็ดเลือดแดงได้ จากการทำลาย disulfide bonds ทำให้ anti-CD 38 ในซีรัมหรือพลาสมาผู้ป่วยไม่สามารถจับกับเม็ดเลือดแดงได้ ซึ่งหากผู้ป่วยมี alloantibody ก็จะสามารถบอกลักษณะได้ชัดเจนภายหลังการ treat ด้วย DTT การใช้ DTT มีข้อจำกัดคือแอนติเจนในระบบ Kell, Cartwright, Indian, LW, Scianna, JMH, MER2, Ge3, Cromer และ Deigo จะถูกทำลายเช่นกัน ทำให้ไม่สามารถตรวจพบแอนติบอดีเหล่านี้ได้หลังการ treat ด้วย DTT จึงควรเลือกโลหิตที่มีแอนติเจนในระบบเหล่านี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ระบบ Kell ที่ตรงกับผู้ป่วย⁶

นอกจากการใช้ DTT แล้วยังมีวิธีที่สามารถใช้ได้ แต่มีความจำเพาะต่อ CD 38 น้อยกว่า DTT คือ การใช้เอนไซม์ trypsin ร่วมกับการใช้เอนไซม์อื่นๆ ได้แก่ bromelain, ficin และ papain เพื่อให้ weak alloantibody ของผู้ป่วยมีปฏิกิริยาแรงขึ้น จึงสามารถตรวจพบได้อย่างชัดเจน แต่ trypsin ไม่สามารถทำลาย CD 38 บนเม็ดเลือดแดงได้อย่างสมบูรณ์ และวิธีการนี้ยังไม่มีผล validate ตีพิมพ์อย่างชัดเจน⁷

นอกจากการใช้เอนไซม์หรือสารเคมีในการทำลาย CD 38 บนเม็ดเลือดแดงแล้ว การใช้ anti-CD 38 idotype antibody เพื่อยับยั้งฤทธิ์ของ anti-CD 38 หรือการใช้ soluble CD 38 ในการ neutralize anti-CD 38 ก็เป็นวิธีทางเลือกอีกวิธีหนึ่งที่ได้ผลดี แต่มีราคาแพง จึงไม่นิยมใช้

การใช้ cord blood ในการพิสูจน์ว่าผู้ป่วยมี anti-CD 38 ในซีรัมหรือพลาสมานั้นสามารถทำได้ เนื่องจาก CD 38 บนเม็ดโลหิตแดงของเด็กแรกเกิดยังไม่แสดงออกเต็มที่ แต่ไม่สามารถนำมาใช้ตรวจกรองหรือบอกลักษณะแอนติบอดีได้ เนื่องจากแอนติเจนหลายชนิดไม่แสดงออกในเด็กแรกเกิดเช่นกัน อีกทั้งปริมาณและความหลายหลายของ cord blood ที่จะใช้ไม่เพียงพอที่จะระบุชนิดแอนติบอดีในซีรัมหรือพลาสมาผู้ป่วยได้⁸

แนวทางการจัดหาโลหิตที่ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab

เนื่องจากยาทำให้เกิดปัญหาดังกล่าว การจัดหาโลหิตที่ปลอดภัยกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Daratumumab จึงควรทำ red cell phenotype ผู้ป่วยไว้ล่วงหน้าก่อนรับการรักษา หรืออย่างน้อยควรคัดเลือกโลหิตที่มีแอนติเจนตรงกับผู้ป่วยได้มากที่สุด ได้แก่ C, E, c, e, S, s, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b และ K^o กรณีผู้ป่วยมีการรับโลหิตมาก่อนในช่วงอย่างน้อย 3 เดือนหรือมี DAT positive ไม่สามารถสรุปผลแอนติเจนบนเม็ดเลือดแดงได้นั้น การทำ red cell genotype เป็นวิธีที่จำเป็น สามารถทำให้เลือกโลหิตที่ปลอดภัยที่สุดให้กับผู้ป่วยได้ แม้ว่าหลายห้องปฏิบัติการจะไม่มี DTT ใช้ในงานประจำ จึงไม่สามารถบอกลักษณะ alloantibody ในผู้ป่วยได้ แต่การให้โลหิตที่มีแอนติเจนหรือมี red cell genotype ตรงกับผู้ป่วย จะป้องกันการสร้าง alloantibody ในอนาคต รวมถึงถึงโลหิตที่ให้นั้นไม่มีแอนติเจนที่ตรงกับ alloantibody ที่ผู้ป่วยอาจมีในปัจจุบัน

ในการตรวจหาแอนติบอดีในผู้ป่วยหลังการ treat ด้วย DTT นั้นหากปฏิกิริยาที่ได้คือลบ แสดงว่าผู้ป่วยไม่มี alloantibody หรือหากได้ผลบวกแสดงว่าผู้ป่วยมีแอนติบอดีชนิดใดชนิดหนึ่งหรือหลายชนิด ให้ทำการคัดเลือกโลหิตที่ไม่มีแอนติเจนตรงกับแอนติบอดีที่ผู้ป่วยมี ร่วมกับการจัดหาโลหิตที่มีแอนติเจนตรงกับผู้ป่วย ตามแอนติเจนที่แนะนำข้างต้น และทำการทดสอบความเข้ากันได้ของโลหิตโดยการ treat เซลล์ของผู้บริจาคด้วย DTT เช่นเดียวกับการตรวจกรองและตรวจหาชนิดของแอนติบอดี ทั้งนี้การให้โลหิตที่มีแอนติเจนตรงกับผู้ป่วยตามข้อแนะนำนั้น รวมถึงการทดสอบความเข้ากันได้ของโลหิตหลังการ treat ด้วย DTT ไม่ได้หมายความว่าปลอดภัยเสมอไป เนื่องจาก DTT เองมีความสามารถในการทำลายแอนติเจนหลายๆตัวดังที่กล่าวมา แม้จะเป็นแอนติบอดีที่ไม่ได้พบได้บ่อยในผู้ป่วย แต่การสังเกตอาการของ acute หรือ delayed hemolytic transfusion reaction หลังการให้เลือดนั้นมีความสำคัญ

กรณีผู้ป่วยแรงดันที่ต้องรับโลหิตทันที ในแนวทางปฏิบัติแนะนำให้เลือดหมู่โลหิต O Rh (D) negative ที่ไม่มีแอนติเจน K ให้กับผู้ป่วยก่อนทำการตรวจชั้นตอนข้างต้น โดยแพทย์ต้องสังเกตอาการผู้ป่วยระหว่างและหลังการให้โลหิตอย่างใกล้ชิด จนกว่าผลการทดสอบจะสมบูรณ์และมั่นใจว่าโลหิตที่ให้กับผู้ป่วยนั้นปลอดภัยจริง

Australian- New Zealand Society of Blood Transfusion แนะนำว่าผู้ป่วยที่ทราบว่าจะเริ่มการรักษาด้วยยา Daratumumab นั้นควรทำการตรวจหมู่โลหิต ABO, Rh (D) การตรวจกรองและตรวจหาชนิดแอนติบอดี การตรวจ direct antiglobulin test และตรวจหาแอนติเจนชนิดต่างๆ บนเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย และทำเป็นรูปแบบเอกสารให้ผู้ป่วยถือติดตัว (patient alert card) เพื่อความรวดเร็วของการรักษากรณีผู้ป่วยฉุกเฉินหรือย้ายโรงพยาบาล⁶

สรุป

ในประเทศไทย ได้พบปัญหาการใช้ยา Daratumumab ที่ใช้รักษาผู้ป่วยแล้วไม่สามารถจัดหาโลหิตให้กับผู้ป่วยได้ สาเหตุหนึ่งเกิดจากการไม่ได้ข้อมูลว่าผู้ป่วยได้รับยาชนิดใด และความไม่เข้าใจผลข้างเคียงของการใช้ยาของเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ อีกทั้งขาดการสื่อสารระหว่างแพทย์และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ทำให้การตรวจสอบข้อมูลการใช้ยาและประวัติการรับโลหิตของผู้ป่วยเป็นไปได้ยาก นอกจากนี้ ทางบริษัทผู้พัฒนายา ได้มีการพัฒนาการใช้ยา Daratumumab ในโรคมะเร็งอื่นๆ นอกเหนือจาก multiple myeloma เพิ่มเติมอีกด้วย

งานห้องปฏิบัติการเม็ดโลหิตแดง ฝ่ายห้องปฏิบัติการพิเศษ ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab เพิ่มมากขึ้น และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหลายโรงพยาบาลไม่ได้ให้ข้อมูลการรับยา หรือโรคของผู้ป่วย ซึ่งทำให้งานห้องปฏิบัติการเม็ดโลหิตแดงต้องใช้เวลาในการตรวจหาชนิดของแอนติบอดีและจัดหาโลหิตที่ปลอดภัยให้กับผู้ป่วย ทั้งนี้ เพื่อเป็นการแก้ปัญหาดังกล่าว งานห้องปฏิบัติการเม็ดโลหิตแดงได้ให้บริการการทดสอบพลาสมาผู้ป่วยกับเม็ดเลือดแดงที่ผ่านการ treat ด้วย DTT เพื่อตรวจหา alloantibody ในผู้ป่วย อีกทั้งการตรวจแอนติเจนบนเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยและจัดหาโลหิตที่มีแอนติเจนตรงกันให้กับผู้ป่วย เพื่อให้เกิดความปลอดภัยต่อ

ผู้ป่วยมากที่สุด รวมถึงการบริการ red cell genotype ซึ่งคาดว่าจะมีการเปิดบริการให้กับผู้ป่วย เพื่อรองรับการให้บริการผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องรับโลหิตประจำ หรือมีความเสี่ยงในการรับโลหิตที่ไม่ปลอดภัย อย่างไรก็ตาม การจัดหาโลหิตให้ผู้ป่วย Multiple myeloma จะปลอดภัยและรวดเร็วได้หากแพทย์ผู้รักษาแจ้งให้ห้องปฏิบัติการทราบว่าผู้ป่วย Multiple myeloma ได้รับการรักษาด้วยยา Daratumumab เพื่อที่จะไม่ต้องเสียเวลาในการแก้ปัญหาดังกล่าวมาแล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. DARZALEX[®] [Prescribing Information]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc. Available from <https://www.darzalex.com/what-is-multiple-myeloma>, 2017.
2. DARZALEX[®] (daratumumab) injection: PATIENT INFORMATION DARZALEX[®] (Dar'-zah-lex) (daratumumab) injection, for intravenous use: Janssen Biotech, Inc; 2015.
3. Mehta K, Shahid U, Malavasi F. Human CD38, a cell-surface protein with multiple functions. *FASEB J*. 1996;10:1408-17.
4. Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, AuBuchon JP, Cohn CS, Delaney M, et al. International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2016;56:2964-72.
5. Sullivan HC, Gerner-Smidt C, Nooka AK, Arthur CM, Thompson L, Mener A, et al. Daratumumab (anti-CD38) induces loss of CD38 on red blood cells. *Blood*. 2017;129:3033-37.
6. Quach H, Benson S, Haysom H, Wilkes AM, Zacher N, Cole-Sinclair M, et al. Consideration for pre-transfusion immunohaematology testing in patients receiving the anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Intern Med*. 2018;48:210-20.
7. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, Chapuy B, Laubach JP, Richardson PG, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2015;55:1545-54.
8. De Vooght KM, Oostendorp M, van Solinge WW. Dealing with anti-CD38 (daratumumab) interference in blood compatibility testing. *Transfusion*. 2016;56:778-9.
9. Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion. Guide-line for transfusion and immunohaematology laboratory practice. Sydney: The Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd; 2016.

