

ย่อวารสาร

Treatment-related Risk Factors of Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Hemophilia A: The CANAL Cohort Study

Samantha C. Gouw,^{1,2} Johanna G. van der Bom,³ and H. Marijke van den Berg,¹ for the CANAL Study group. *Blood*. 2007;109:4648-4654

ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงจะเกิดสารต้านแฟคเตอร์ร่วมด้วยร้อยละ 25 ซึ่งเกิดหลังการรักษาทดแทนด้วยปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ในผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟคเตอร์ระดับสูง จะมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง ต้องได้รับการรักษาที่ยุ่ง ยากและมีค่าใช้จ่ายสูง

วัตถุประสงค์ของการศึกษา เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์

รูปแบบการศึกษา ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ชนิดรุนแรงที่เกิดในปี ค.ศ. 1990-2000 จำนวน 366 คน และติดตามจนผู้ป่วยได้รับแฟคเตอร์ VIII (FVIII) ทดแทนไปแล้วเป็นจำนวนวัน 50 วัน (exposure day) หรือตรวจพบมีสารต้านแฟคเตอร์ โดยพิจารณาจากการตรวจพบว่ามีสารต้านแฟคเตอร์อย่างน้อย 2 ครั้งร่วมกับระดับแฟคเตอร์เพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 66 จากปริมาณที่คำนวณได้ ถ้าระดับสารต้านแฟคเตอร์มากกว่าหรือเท่ากับ 5 BU/mL จะจัดอยู่ในกลุ่มที่มีสารต้านแฟคเตอร์ระดับสูง

การวิเคราะห์ข้อมูล ครั้งหนึ่งพบสารต้านแฟคเตอร์ภายในวันที่ 15 ของการได้รับ FVIII (exposure day) และอีกครั้งหนึ่งอุบัติการณ์ของการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ลดลงอย่างรวดเร็ว จนในวันที่ได้รับ FVIII วันที่ 50 จะต่ำกว่าร้อยละ 1

ปัจจัยที่ศึกษาว่ามีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ชนิดคงที่ ได้แก่ ระดับ FVIII, เชื้อชาติ, ประวัติการมีสาร

ต้านแฟคเตอร์ในครอบครัว, การดูดนมมารดา, ชนิดของการกลายพันธุ์ของยีนแบบความเสี่ยงต่ำ หรือ ความเสี่ยงสูง, อายุที่ได้รับ FVIII ครั้งแรก, สาเหตุที่ได้รับ FVIII ครั้งแรก (เนื่องจากมีอาการเลือดออก, เพื่อป้องกัน, เพื่อทำหัตถการ) และ จำนวนวันที่ได้รับ FVIII ติดต่อกันในช่วงการได้รับ FVIII ครั้งแรก

ปัจจัยที่ศึกษาว่ามีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ที่เปลี่ยนแปลงตามระยะเวลา ได้แก่ จำนวนครั้งที่ได้รับ FVIII ติดต่อกันเนื่องจากมีอาการเลือดออกหรือผ่าตัด เป็นจำนวนวันอย่างน้อย 3 วันและอย่างน้อย 5 วัน, หัตถการที่ทำให้ต้องได้รับ FVIII ติดต่อกันอย่างน้อย 3 วัน, ช่วงระยะห่างระหว่างวันที่ได้รับ FVIII วันสุดท้าย และวันที่ได้รับ FVIII ก่อนหน้าจำนวน 5 วัน (^{5th} exposure day prior) จำนวน FVIII เฉลี่ยต่อวันที่ได้รับใน 5 วันสุดท้ายต่อน้ำหนักตัว 1 กก. และ ความสม่ำเสมอของการได้รับ FVIII เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออก

เพื่อแสดงให้เห็นชัดเจนถึงความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบของการให้ FVIII และ การเกิดสารต้านแฟคเตอร์ จึงนำมาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดสารต้านแฟคเตอร์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ FVIII เมื่อมีอาการเลือดออกและกลุ่มที่ได้รับเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออก

ผลการศึกษา จากผู้ป่วยทั้งหมด 366 คน มีสารต้านแฟคเตอร์ 87 คน (ร้อยละ 24) โดยมีสารต้านแฟคเตอร์ระดับสูง 69 คน (ร้อยละ 19) และ ระดับต่ำ

18 คน(ร้อยละ 5) โดยพบสารต้านแฟคเตอร์เมื่ออายุเฉลี่ย 15 เดือน จำนวนวันเฉลี่ยคือวันที่ 14 ที่ได้รับ FVIII (exposure days) และระยะเวลาห่างจากการได้รับ FVIII ครั้งแรกเฉลี่ยนาน 6 เดือน

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ ประกอบด้วย ปัจจัยส่วนบุคคล ถ้าระดับของ FVIII ในพลาสมา น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.01 IU/mL จะมีความเสี่ยงเป็น 2 เท่าของผู้ที่มีระดับของ FVIII ในพลาสมาระหว่าง 0.01-0.02 IU/mL ประวัติการมีสารต้านแฟคเตอร์ในครอบครัวทำให้มีความเสี่ยงเป็น 3 เท่าของผู้ที่ไม่มีประวัติในครอบครัว การดูดนมแม่ไม่ผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ การพบการกลายพันธุ์ของยีน FVIII แบบความเสี่ยงสูงจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 2.8 เท่าของการกลายพันธุ์แบบความเสี่ยงต่ำ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการได้รับ FVIII ได้แก่อายุที่ได้รับการรักษาด้วย FVIII ครั้งแรก พบว่า ถ้าได้รับครั้งแรกเมื่ออายุน้อยกว่า 1 เดือนจะเกิดสารต้านแฟคเตอร์ร้อยละ 41 และลดลงเป็นร้อยละ 18 หากได้รับการรักษาเมื่ออายุมากกว่า 18 เดือน สาเหตุที่ได้รับ FVIII ครั้งแรก ถ้าได้รับ FVIII เพื่อทำหัตถการมีความเสี่ยงมากกว่าการได้รับ FVIII ครั้งแรกเมื่อมีอาการเลือดออกหรือเพื่อป้องกันการเลือดออก (prophylaxis treatment) ถ้าได้รับ FVIII ครั้งแรกติดต่อกันอย่างน้อย 5 วัน จะเพิ่มความเสี่ยงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ FVIII ติดต่อกันเพียง 1-2 วันถึง 3.3 เท่า

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการได้รับ FVIII อื่นๆ พบว่าถ้าได้รับ FVIII ติดต่อกันอย่างน้อย 5 วันในครั้งต่อไปจะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น การได้รับ FVIII ติดต่อกันอย่างน้อย 3 วันเพื่อทำหัตถการตั้งแต่ครั้งที่ 2 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ 1.4 เท่าของการได้รับ FVIII ครั้งแรก ความถี่ของการได้รับ FVIII หากได้รับ FVIII ใน 5 วันสุดท้ายห่างกันน้อยกว่า 10 วันจะมีความ

เสี่ยงต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ 1.9 เท่า แต่ถ้าได้รับห่างมากกว่า 50 วันจะมีความเสี่ยงลดลงเป็น 0.3 เท่า นอกจากนี้ปริมาณของ FVIII เฉลี่ยต่อวันที่ได้รับใน 5 วันสุดท้ายของการได้รับ FVIII ถ้าได้รับน้อยกว่า 35 IU/kg มีโอกาสเกิดสารต้านแฟคเตอร์ 1.4 เท่าหากได้รับมากกว่า 50 IU/kg จะเพิ่มความเสี่ยงเป็น 3.3 เท่า พบว่าผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่งได้รับการรักษาทดแทน เพื่อป้องกันการเลือดออกเริ่มที่อายุเฉลี่ย 20 เดือนและจำนวนวันเฉลี่ย 16 วันของการได้ FVIII ทดแทน ส่วนใหญ่ได้รับทดแทนสัปดาห์ละ 2 ครั้ง สามารถลดโอกาสในการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ได้ร้อยละ 60 เมื่อเทียบกับการรักษาทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออก

สรุป จากการรวบรวมผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ชนิดรุนแรง จำนวน 366 คนพบว่า หากได้รับ FVIII เมื่อมีอาการตั้งแต่อายุน้อยจะเพิ่มโอกาสการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ แต่ถ้าให้การรักษาทดแทนเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกอย่างสม่ำเสมอ (Primary prophylaxis) โดยให้ก่อนที่จะมีอาการเลือดออกตั้งแต่อายุน้อย จะลดโอกาสการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ได้ นอกจากนี้การได้รับ FVIII ครั้งแรกติดต่อกันหลายวันเพื่อทำหัตถการต่างๆ เพิ่มโอกาสการเกิดสารต้านแฟคเตอร์มากกว่าการได้รับแบบนี้ในครั้งต่อไป ดังนั้นก่อนการให้ FVIII ครั้งแรกกับผู้ป่วย ควรพิจารณาว่ามีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์หรือไม่ และการรักษาทดแทนเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกอย่างสม่ำเสมอ เป็นปัจจัยหนึ่งที่ลดโอกาสการเกิดสารต้านแฟคเตอร์อาจทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ยอดขวัญ อภิกุลชาติกิจ

แพทย์ประจำบ้านสาขากุมารเวชศาสตร์โรคเลือด

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย