

บทบรรณาธิการ

สารต้าน Factor VIII ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ

พลภัทร โรจน์นครินทร์

สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในทางคลินิกการพบสารต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเป็นปัญหาลำคัญในการรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เนื่องจากการรักษามีความยุ่งยากและมีราคาแพงมาก ความชุกของสารต้าน factor VIII ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ คือ ร้อยละ 25 ส่วนการเกิดสารต้าน factor IX ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย บี พบน้อยกว่า คือ ร้อยละ 5 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดสารต้านเมื่อได้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมาไม่เกิน 50 วัน (exposure day)

การศึกษาหลายชิ้นได้รายงานปัจจัยทั้งทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมที่อาจจะสามารถทำนายการเกิดสารต้าน factor VIII ได้ ความเข้าใจในปัจจัยเหล่านี้อาจนำไปสู่การป้องกันการเกิดสารต้าน factor VIII แทนที่จะรอรักษาเมื่อเกิดแล้วซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูงมากดังกล่าว

ปัจจัยทางพันธุกรรมที่สำคัญที่สุด คือ ชนิดของการกลายพันธุ์ของ factor VIII¹ โดยความเสี่ยงต่อการเกิดสารต้านมากในการกลายพันธุ์ชนิด deletion ขนาดใหญ่ การสร้างโปรตีนไม่ได้เลย (nonsense mutation) และความผิดปกติของโครโมโซม เช่น inversion ของ intron 22 แต่การกลายพันธุ์ชนิด missense mutation, deletion ขนาดเล็ก และการกลายพันธุ์ที่ splice site จะพบสารต้าน factor ได้น้อยกว่า ซึ่งอธิบายได้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถสร้าง factor VIII ได้เลย การได้รับ factor VIII จากภายนอกย่อมกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีขึ้น แต่การกลายพันธุ์ที่มีการสร้าง factor VIII ได้บ้าง โอกาสเกิดแอนติบอดีจะน้อยกว่า

นอกจากนี้รายงานว่ามีความสัมพันธ์กับ major histocompatibility complex (MHC) เนื่องจาก MHC เป็นตัวนำเสนอ factor VIII antigen ต่อ T cell อย่างก็ตามความสัมพันธ์กับ HLA ค่อนข้างอ่อน (weak association) และไม่ชัดเจน²

Polymorphism ที่ promoter ของยีนที่ควบคุมการอักเสบก็มีผู้ค้นพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดสารต้านปัจจัยสารต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้ เช่น promoter ของยีน IL 10 ซึ่งเป็นโมเลกุลต้านการอักเสบ³ tumor necrosis factor α (TNF α) ซึ่งเป็นโมเลกุลกระตุ้นการอักเสบ⁴ และ cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA 4) ซึ่งเป็น receptor บน T cell ที่ยับยั้งการทำงานของ T cell⁵ ความผันแปร (polymorphism) ของยีนเหล่านี้จะมีความการศึกษาในผู้ป่วยคนไทยต่อไป

ปัจจัยทางพันธุกรรมเหล่านี้อาจมีส่วนทำให้ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวที่มีสารต้านจะมีโอกาสเกิดสารต้านได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁶

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมก็มีรายงานไว้มากพอสมควร แต่ผลการศึกษายังไม่ค่อยชัดเจน เช่น การศึกษาในอดีตพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ factor VIII ครั้งแรกตั้งแต่อายุน้อย จะมีโอกาสเกิดสารต้าน factor VIII ได้มากกว่า แต่การศึกษาต่อมาที่ตรวจชนิดการกลายพันธุ์ของ factor VIII ด้วยกลับไม่พบความสัมพันธ์⁷⁻⁹ เป็นไปได้ว่าการกลายพันธุ์ที่ทำให้อาการของโรครุนแรง อาจจะทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับ factor VIII ตั้งแต่อายุน้อย การเกิดสารต้านจึงอาจไม่ได้สัมพันธ์กับอายุที่เริ่มได้ factor โดยตรงแต่เป็นความสัมพันธ์ทางอ้อม นอกจากนี้มีรายงานว่า การเกิดสารต้าน factor VIII สัมพันธ์กับการให้ prophylaxis หรือการให้ factor แบบ intensive⁶ ซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคมากกว่าเช่นกัน จึงต้องรอการศึกษาต่อไป

มีรายงานพบว่า อุบัติการณ์ของสารต้าน factor VIII พบมากกว่าในผลิตภัณฑ์ factor VIII ที่มีความบริสุทธิ์สูง (high purity) หรือเป็น recombinant product ส่วนหนึ่งเชื่อว่า von Willebrand factor ที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์อาจช่วยปกป้อง factor VIII ไม่ให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีมาต้าน อย่างไรก็ตามแอนติบอดีต่อ factor VIII ที่มีความบริสุทธิ์สูงเหล่านี้ตรวจพบได้เพราะมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อตรวจสอบสารต้าน factor VIII โดยเฉพาะสารต้านส่วนใหญ่มีระดับไม่สูง และหายไปได้เอง ไม่ค่อยมีความสำคัญทางคลินิก ปัจจุบันคิดว่าความบริสุทธิ์ของ factor VIII ไม่มีผลต่อการเกิดสารต้าน factor VIII ที่มีความสำคัญทางคลินิก¹⁰ นอกจากนี้มีบางรายงานพบว่า การให้ factor VIII แบบหยดทางหลอดเลือดดำตลอดเวลา (continuous infusion) อาจสัมพันธ์กับการเกิดสารต้าน factor VIII แต่หลักฐานปัจจุบันยังไม่เพียงพอที่จะแนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้ยาแบบนี้

การพบสารต้าน factor VIII ในทางคลินิกบ่อยครั้งจะพบเมื่อมีการให้ factor VIII เมื่อมีภัยอันตราย หรือการอักเสบของเนื้อเยื่อ ซึ่งอธิบายจาก “Danger theory” คือ การให้แอนติเจนในภาวะที่ไม่มีการอักเสบหรือภัยอันตราย จะไม่เกิดการสร้างแอนติบอดี

ต่อแอนติเจนนั้น เพราะร่างกายไม่รับรู้ว่าเป็นอันตราย (danger) แต่ถ้าได้แอนติเจนพร้อมกับการติดเชื้อ ผ่าตัดใหญ่ หรือภัยอันตรายรุนแรง จะมีการหลั่ง cytokine กระตุ้นทำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีขึ้น อย่างไรก็ตามทฤษฎีนี้ยังไม่ได้รับการพิสูจน์ทางคลินิกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย

ในวารสารฉบับนี้ พญ.ขวัญนุช ศรีกาลา และคณะ ได้ศึกษาย้อนหลังหาค่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดสารต้านในผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียเอ ชนิดรุนแรง พบว่าเด็กที่ได้รับ factor VIII ตั้งแต่อายุน้อยกว่า 12 เดือน¹¹ สัมพันธ์กับการสารต้าน factor VIII ซึ่งต้องรอการศึกษาในคนไทยต่อไปว่า ความสัมพันธ์นี้เกิดจากความรุนแรงของโรค หรือ เกิดจากอายุของผู้ป่วยที่ได้รับแอนติเจนกันแน่

การรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่มีสารต้าน factor VIII เป็นปัญหาใหญ่ในทางคลินิกโดยเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม high responder คือมีประวัติระดับสารต้านสูงกว่า 5 Bethesda unit ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่ตอบสนองต่อการให้ factor VIII แม้จะให้ขนาดสูง เพราะจะมีการสร้างแอนติบอดีออกมาปริมาณมากเมื่อได้รับ factor VIII เข้าไป (anamnestic response) จึงต้องใช้ยาเพื่อกะตุ้นการแข็งตัวของเลือดโดยไม่อาศัย intrinsic pathway (bypassing agent) ยาที่ใช้ในประเทศไทย ได้แก่ recombinant factor VIIa (rFVIIa) และ Factor Eight Bypassing Activity (FEIBA) ซึ่งคาดว่าปัจจัยที่ออกฤทธิ์ใน FEIBA คือ factor Xa และ thrombin¹²

แม้ว่า bypassing agent จะรักษาผู้ป่วยที่มีสารต้าน factor VIII ได้ผลดีกว่าร้อยละ 80 แต่ยามีราคาแพงมาก โดยเฉพาะผู้ป่วยผ่าตัดใหญ่ ซึ่งอาจต้องการ bypassing agent นานเป็นสัปดาห์ ค่าใช้จ่ายอาจสูงมากเป็นหลายล้านบาท

ในวารสารฉบับนี้ นพ.รุ่งโรจน์ เนตรศิริณกุล และคณะ ได้รายงานการรักษาผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟคเตอร์ขนาดสูงที่ต้องผ่าตัด pseudotumor โดยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาพร้อมกับให้ factor VIII หยดทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion)¹³ พบว่าได้ผลดี เลือดหยุด และไม่เกิด anamnestic response รายงานนี้มีที่น่าสนใจมากเนื่องจากค่าใช้จ่ายการรักษาต่ำกว่าการให้ bypassing factor มาก เหมาะสมกับสภาพเศรษฐกิจของประเทศไทย จึงน่าจะมีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, et al. Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost.* 1995;74:1402-6.
2. Astermark J. Genetic and environmental risk factors for inhibitor development. In: Lee C, Berntorp E, Hoots K, eds. *Textbook of Hemophilia*, 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010:57-61.

3. Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, Berntorp E, Lefvert AK; MIBS Study Group. Polymorphisms in the IL10 but not in the IL1beta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood* 2006;107:3167-72.
4. Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, et al. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood* 2006;108:3739-45.
5. Astermark J, Wang X, Oldenburg J, Berntorp E, Lefvert AK; MIBS Study Group. Polymorphisms in the CTLA-4 gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5:263-5.
6. ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, et al. CANAL Study Group. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost.* 2008;6:2048-54.
7. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005;130:422-7.
8. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, et al. Paediatric Working Party of UKHCDO. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007;13:149-55.
9. Gouw SC, van den Berg HM, le Cessie S, van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5:1383-90.
10. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgård U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4693-7.
11. Srikala K, Sasanakul W, Sirachainan N, Chuansumrit A. Associated Factors to the Development of Inhibitor in Thai Pediatric Patients with Severe Hemophilia A. *J Hematol Transfus Med* 2012;22:25-30
12. Negrier C. Inhibitors to factor VIII: treatment of acute bleeds. In: Lee C, Berntorp E, Hoots K, eds. *Textbook of Hemophilia*, 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010:75-80.
13. Natesirinilkul R, Charoenkwan P, Chuansumrit A, et al. Treatment of severe hemophilia A with high-titer inhibitor by plasma exchange and continuous infusion of recombinant factor VIII: A case report. *J Hematol Transfus Med* 2012;22:41-9.