

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

**การศึกษาภาวะ Pure Red Cell Aplasia จากการใช้ยา
Recombinant Human Erythropoietin Alfa ในผู้ป่วยไตวาย
เรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
ด้วยการฟอกเลือดผ่านเครื่องไตเทียม
ในโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า**

**Study of Pure Red Cell Aplasia in Chronic Hemodialysis
Patients Used Recombinant Human Erythropoietin Alfa
at Somdejphraputtalerdla Hospital**

เชิดศักดิ์ มาศมหิศศักดิ์ พ.บ.,

ว.ว. อายุรศาสตร์โรคไต

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า

จังหวัดสมุทรสงคราม

Cherdsak Masmahisak M.D.,

Thai Board of Nephrology

Division of Medicine

Somdejphraputtalerdla Hospital,

Samut Songkhram

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: อาการไม่พึงประสงค์ pure red cell aplasia (PRCA) จากการใช้ยา rHu-erythropoietin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่มีความรุนแรงมาก การศึกษาติดตามความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์ pure red cell aplasia (PRCA) จะช่วยประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา rHu-erythropoietin alfa

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาติดตามประเมินความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์ pure red cell aplasia จากการได้รับยา rHu-erythropoietin alfa ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดผ่านเครื่องไตเทียม

วัสดุและวิธีการ: การศึกษานี้เป็นแบบ retrospective descriptive study โดยทำการเก็บข้อมูลจากบันทึกประวัติผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายของโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดผ่านเครื่องไตเทียมและได้รับยา rHu-erythropoietin alfa เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจาง ทำการศึกษาติดตามต่อเนื่องในผู้ป่วยแต่ละรายจนครบกำหนด 2 ปี เพื่อติดตามความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์ pure red cell aplasia (PRCA)

หากผู้ป่วยเกิดภาวะ unexplained loss of efficacy (LOE) หรือมีผลความเข้มข้นของฮีมาโตคริตที่ไม่ตอบสนองต่อการ
ใช้ยา แพทย์จะพิจารณาส่งตัวอย่างเลือด clotted blood จำนวน 10 มิลลิลิตรเพื่อตรวจ anti-rHuEpo antibody
ด้วยวิธี radioimmunoprecipitation (RIP) ณ ห้องปฏิบัติการ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผลการศึกษา: กลุ่มตัวอย่างที่ติดตามต่อเนื่องตลอดการศึกษา 22 ราย มีอายุโดยเฉลี่ย 66.32 ± 11.25 ปี
เป็นชาย 10 คน (ร้อยละ 45.5) หญิง 12 คน (ร้อยละ 54.5) มีประวัติการเป็นโรคไตวายเรื้อรังเฉลี่ย 3.95 ปี และมีโรคเรื้อรัง
อื่นร่วมด้วยคือ โรคเบาหวานร่วมด้วยเฉลี่ย 6.14 ปี และความดันโลหิตสูงร่วมด้วยเฉลี่ย 6.68 ปี มีค่าฮีมาโตคริต
โดยเฉลี่ย (mean hematocrit : mean hct) ในเดือนที่ 0, 6, 12, 18 และ 24 เท่ากับ ร้อยละ 32.77, ร้อยละ 32.73,
ร้อยละ 31.68, ร้อยละ 33.36 และร้อยละ 32.14 ตามลำดับ ปริมาณเหล็กในกระแสเลือด (serum ferritin: SF)
ในเดือนที่ 0, 6, 12, 18 และ 24 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 669.84 ng/mL, 661.05 ng/mL, 692.73 ng/mL, 727.51 ng/mL และ
697.14 ng/mL ตามลำดับ มีการส่งตัวอย่างเลือดผู้ป่วยจำนวน 4 ราย เพื่อตรวจ anti-rHuEpo antibody ผลการตรวจ
ไม่พบ anti-EPO antibody ในผู้ป่วยทั้ง 4 ราย

สรุป: ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีภาวะซีด
(anemia associated chronic renal failure) และมีการใช้ rHu-EPO alfa (EPIAO) อย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 24 เดือน
เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจาง ทุกรายมีระดับค่าฮีมาโตคริตอยู่ในระดับที่น่าพอใจและไม่พบผู้ป่วยรายใดมีอาการไม่พึงประสงค์
pure red cell aplasia จากการใช้ยา rHu-EPO alfa (EPIAO)

คำสำคัญ: ภาวะเซลล์เม็ดเลือดแดงไม่เจริญ, อาร์เอสยู-อีวีโทรปอยอิติน, ปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (ฮีมาโตคริต)

ABSTRACT

Background: Pure red cell aplasia is the rare but severe side effect in patient with end stage renal
disease who using rHu-erythropoietin. The study of PRCA will help us to evaluate safety of using rHu-
erythropoietin.

Objective: To determine the safety from side effect of pure red cell aplasia in end stage renal
disease hemodialysis patients who received rHu-erythropoietin alfa (EPIAO).

Material and Method: A retrospective descriptive study record from hemodialysis patients with end
stage renal disease in Somdejphraputtalerdla hospital who received rHu-erythropoietin alfa (EPIAO) for
treatment anemia. Period of this study was 2 years which followed up pure red cell aplasia in hemodialysis
patients. If patients had unexplained loss of efficacy (LOE) or had non response hematocrit, the doctor would
sent 10 ml of clotted blood to test anti-rHuEpo antibody by radioimmunoprecipitation (RIP) at laboratory
hemodialysis unit of Chulalongkorn hospital.

Result: Twenty two volunteers 10 males (45.5%) and 12 females (54.5%) completed this study
had average age 66.32 ± 11.25 (S.D.) years and had history about chronic kidney disease for 3.95 years
under lying and other diseases i.e. diabetic 6.14 years, hypertension 6.68 years. Mean hematocrit at 0, 6, 12, 18

and 24 month was 32.77%, 32.73%, 31.68% 33.36% and 32.14% respectively. Serum ferritin at 0, 6, 12, 18 and 24 month was about 669.84 ng/mL, 661.05 ng/mL, 692.73 ng/mL, 727.51 ng/mL and 697.14 ng/mL respectively. Four volunteers had blood clotted sent to test anti-rHuEpo antibody but not found anti-EPO antibody was in all volunteers.

Conclusion: All hemodialysis patients who had anemia associated chronic renal failure which received rHu-erythropoietin alfa (EPIAO) 24 months continuously to improve their anemia had satisfied hematocrit level and had not report of pure red cell aplasia from received rHu- erythropoietin alfa (EPIAO).

Keywords: pure red cell aplasia, rHu-erythropoietin, hematocrit

บทนำ

Erythropoietin (EPO) เป็นฮอร์โมนชนิดหนึ่งทำหน้าที่กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงของเซลล์ต้นกำเนิด (Stem cell) ปกติ EPO ถูกสร้างโดยไตประมาณร้อยละ 90 อีก ร้อยละ 10 ถูกสร้างโดยตับ ต่อมาเมื่อค้นพบวิธี การผลิต recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) และนำมาใช้ในการทางการแพทย์เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่ขาดฮอร์โมนชนิดนี้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ซึ่งมีผลช่วยให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

มีรายงานในต่างประเทศถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ pure red cell aplasia (PRCA) จากการใช้ยา rHu-EPO (erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia)¹ นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1988 เป็นต้นมา และมีจำนวนเพิ่มขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998² ซึ่งเกือบทั้งหมดของรายงานพบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับ recombinant human erythropoietin alfa (rHu-EPO alfa) โดยการฉีดทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous route)³ และพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ได้รับ rHu-EPO alfa ชนิดที่ไม่ใช้อัลบูมินจากมนุษย์เป็น stabilizer (human serum albumin-free)

ในประเทศไทยมีการใช้ recombinant human erythropoietin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย เช่นเดียวกัน ซึ่งมีการใช้ทั้ง recombinant human eryth-

ropoietin alfa (rHu-EPO alfa) และ recombinant human erythropoietin beta (rHu-EPO beta) แต่ recombinant human erythropoietin alfa (rHu-EPO alfa) มีการใช้ที่แพร่หลายกว่ามาก ปัจจุบันมี rHu-EPO alfa ที่ขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขหลายตำรับ ซึ่งมีความแตกต่างกันไปตามชื่อการค้า ปริมาณความแรง รูปแบบของยา ชนิดของบรรจุภัณฑ์ ประเทศผู้ผลิต ดังตัวอย่างในตารางที่ 1

จากตารางข้างต้นจะเห็นได้ว่าในปัจจุบัน rHu-EPO alfa ที่มีจำหน่ายอยู่ในประเทศไทยส่วนใหญ่มีฐานการผลิตอยู่ในภูมิภาคเอเชีย อันได้แก่ ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน เกาหลี และอินเดีย มีที่มาจากภูมิภาคอื่น เช่น อาร์เจนตินา เม็กซิโก ได้มีการศึกษาและการประเมินผลทางชีวเคมี⁵ พบว่ายาที่ผลิตจากแหล่งผลิตต่างกั นมีคุณลักษณะที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจมีผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย ภัยของยา

ดังนั้นนอกเหนือจากประสิทธิภาพของยาแล้วจึงยังควรต้องให้ความสนใจในการศึกษาติดตามประเมินความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์ pure red cell aplasia จากการใช้ยา rHu-EPO alfa ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ตารางที่ 1 Recombinant Human Erythropoietin alfa ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย⁴

Brand name	Manufacturer country	Distributor Company	Type of Stabilizer	Dosage form	Container type
Eporex	Germany	Jansen-Cilag Ltd.	Polysorbate-80	Solution	PFS
Hemax	Argentina	BJC Trading Co., Ltd.	Human Serum Albumin	Lyophilized powder	Vial
Epokine	Korea	Rx Co., Ltd.	Human Serum Albumin	Solution	Vial/PFS
EPIAO	People Republic of China	M & H Manufacturing Co., Ltd.	Human Serum Albumin	Solution	Vial
Renogen	People Republic of China	Great Eastern Drug Co., Ltd.	Human Serum Albumin	Solution	Vial
Eritrogen	Argentina	Ranbaxy Unichem Co., Ltd.	Human Serum Albumin	Solution	Vial
Eporon	Korea	Lion Co., Ltd.	Human Serum Albumin	Solution	Vial
Espogen	Korea	Novatec Co., Ltd.	Human Serum Albumin	Solution	PFS
Bioyotin	Mexico	Mala Intertrade Ltd.	Human Serum Albumin	Lyophilized powder	Vial

วัตถุประสงค์

เพื่อติดตามประเมินความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์ pure red cell aplasia จากการใช้ยา rHu-EPO alfa (EPIAO) โดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 2 ปีเพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดผ่านเครื่องไตเทียม ในโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า

ระเบียบวิธีการติดตาม : เป็นการศึกษาแบบ retrospectives descriptive study โดยทำการเก็บข้อมูลจากบันทึกประวัติผู้ป่วยของโรงพยาบาลในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าจำนวน 22 ราย โดยกำหนดติดตามผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดผ่านเครื่องไตเทียมและได้รับยา rHu-EPO

alfa (EPIAO) โดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางโดยติดตามต่อเนื่องในผู้ป่วยแต่ละรายจนครบกำหนด 2 ปี ถ้าหากผู้ป่วยเกิดภาวะ loss of efficacy หรือมีผลความเข้มข้นของฮีมาโตคริตที่ตอบสนองต่อการใช้ยาน้อย แพทย์อาจจะพิจารณานำส่งตัวอย่างเลือด Clotted blood จำนวน 10 มิลลิลิตร เพื่อตรวจ anti-rHuEpo antibody ด้วยวิธี radio immuno-precipitation (RIP) ณ ห้องปฏิบัติการ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยจำนวน 22 รายที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์ที่กำหนดจะถูกบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยและผลการรักษาทางการแพทย์

เกณฑ์ของผู้ป่วยที่จะถูกคัดเลือกจากการศึกษานี้ได้แก่

1. ผู้ป่วยต้องเป็นโรคไตวายเรื้อรังในระดับสุดท้าย

(end-stage renal failure) ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีอายุระหว่าง 18-85 ปี

2. ผู้ป่วยต้องไม่มีอาการแทรกซ้อนในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอย่างน้อย 3 เดือน

3. ผู้ป่วยต้องถูกวินิจฉัยว่าเป็นโลหิตจางจากภาวะไตวายเรื้อรัง

เกณฑ์ของผู้ป่วยที่จะถูกคัดแยกออกจากการศึกษานี้ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่ไม่สามารถควบคุมได้

2. ผู้ป่วยที่เคยถูกวินิจฉัยว่าเป็น pure red cell aplasia หรือ aplastic anemia มาก่อน

3. ผู้ป่วยที่เคยถูกวินิจฉัยว่าเคยเกิด unexplained loss of efficacy (LOE) เมื่อได้รับ rHu-EPO

4. ผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะแพ้ต่ออัลบูมินของมนุษย์หรือแพ้ต่อยานี้

เกณฑ์การสิ้นสุดการติดตามผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่าง

1. ติดตามผู้ป่วยครบ 2 ปี
2. ผู้ป่วยขาดการติดต่อหรือไม่รักษาต่อเนื่อง
3. ผู้ป่วยเสียชีวิต

เมื่อผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ เริ่มเข้าการศึกษาติดตามจะจัดบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยประกอบด้วย เลขบัตรประจำตัวผู้ป่วย เพศ อายุ ส่วนสูง น้ำหนัก ความดันโลหิต ประวัติการเป็นโรคไตวายเรื้อรัง โรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูง ในระหว่างการศึกษาดูแลจะจัดบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยได้แก่ ขนาดยา rHu-EPO alfa (EPIAO) ที่ได้รับต่อครั้ง ความดันโลหิตของผู้ป่วย ผลทางห้องปฏิบัติการได้แก่ ค่าฮีมาโตคริต และซีรัมเฟอร์ริติน รวมถึงสังเกตอาการ unexplained loss of efficacy จากการได้รับ rHu-EPO alfa ซึ่งถ้าหากพบผู้ป่วยมีอาการที่สงสัยว่าเกิด pure red cell aplasia ขึ้น จะต้องทำการวินิจฉัยโดยดูค่าผลทางห้องปฏิบัติการอันได้แก่ CBC, peripheral blood smear,

reticulocyte count, ferritin, TIBC, serum iron, stool occult blood, parvo virus antibody และ imaging for mediastinal mass (thymoma) และยืนยันผลด้วยการตรวจพยาธิสภาพของไขกระดูก (bone marrow biopsy)¹⁰ หากผู้ป่วยเกิดภาวะ loss of efficacy และมีผล bone marrow biopsy เข้าได้กับ pure red cell aplasia จะมีการส่งตรวจ anti-rHu Epo antibody ด้วยวิธี radioimmunoprecipitation (RIP) โดยการนำส่งตัวอย่างเลือดตรวจ ณ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ต่อไป หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการใช้ยา rHu-EPO alfa ต่ำ แพทย์อาจเลือกส่งตรวจด้วยก็ได้

การวิเคราะห์ผลและสถิติ

จะเก็บข้อมูลข้างต้นในทุกๆ ครั้งที่กลุ่มตัวอย่างเข้ามารับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมซึ่งจะประเมินข้อมูลที่เก็บมาทุก 6 เดือน โดยเริ่มจากเดือนที่ 0 ซึ่งเป็นเดือนแรกที่ผู้ป่วยเข้าโครงการไปจนครบ 24 เดือนในผู้ป่วยแต่ละรายจนครบ 22 รายตามวัตถุประสงค์ของโครงการ

ข้อมูลที่เก็บแบ่งออกเป็น 2 ส่วนได้แก่

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เลขบัตรประจำตัวผู้ป่วย เพศ อายุ ข้อมูลประวัติของโรคไตวายเรื้อรังและโรคแทรกซ้อนที่มีผลกระทบต่อภาวะไตวายเรื้อรัง ได้แก่โรคเบาหวาน ความดันโลหิต จัดบันทึกเมื่อผู้ป่วยเริ่มเข้าโครงการในครั้งแรก ส่วนสูงและน้ำหนักจัดบันทึกทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์เพื่อรับการทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดผ่านเครื่องไตเทียม

2. ข้อมูลด้านการประเมินผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้แก่ ขนาดของ rHu-EPO alfa (EPIAO) ที่ใช้ต่อครั้ง ค่าฮีมาโตคริต ค่าซีรัมเฟอร์ริติน ค่าความดันโลหิต และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาคือภาวะ pure red cell Aplasia (PRCA) จัดบันทึกทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์เพื่อรับการทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดผ่านเครื่องไตเทียม

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยจำนวน 22 รายแบ่งเป็นชาย 10 คน (ร้อยละ 45.5) หญิง 12 คน (ร้อยละ 54.5) มีอายุโดยเฉลี่ย 66.32 ± 11.25 (S.D.) ปี ผู้ป่วยเพศชายมีส่วนสูงโดยเฉลี่ย 166.55 เซนติเมตร และเพศหญิงมีส่วนสูงโดยเฉลี่ย 153.83 เซนติเมตร น้ำหนักของผู้ป่วยจะเปลี่ยนแปลงไปตามระยะเวลาของการมาฟอกเลือดโดยน้ำหนักของผู้ป่วยทั้งหมดโดยเฉลี่ยเมื่อเดือนที่ 0, 6, 12, 18 และ 24 เท่ากับ 55.95 กิโลกรัม 56.11 กิโลกรัม 56.00 กิโลกรัม 55.49 กิโลกรัม

และ 55.47 กิโลกรัม ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งหมดมีภาวะไตวายเรื้อรังเฉลี่ย 3.95 ปี และมีโรคเรื้อรังอื่นร่วมด้วยคือ โรคเบาหวานร่วมด้วยเฉลี่ย 6.14 ปี และความดันโลหิตสูงร่วมด้วยเฉลี่ย 6.68 ปี ดังข้อมูลแสดงในตารางที่ 2

ในการติดตามประสิทธิภาพจากการได้รับ recombinant human erythropoietin alfa (EPIAO) นอกจากการเก็บข้อมูลความดันโลหิตของผู้ป่วยแล้วยังทำการเก็บข้อมูลจากผลทางห้องปฏิบัติการได้แก่ ค่าฮีมาโตคริต และซีรั่มเฟอริติน และการสังเกตอาการของกลุ่มตัวอย่างว่ามีภาวะ unexplained loss of efficacy จากการได้รับยา

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

Characteristic	Month 0	Month 6	Month 12	Month 18	Month 24
N	22	22	22	22	22
Sex					
- Male	10	10	10	10	10
- Female	12	12	12	12	12
Mean height (cm)					
- Male	166.55	166.55	166.55	166.55	166.55
- Female	153.83	153.83	153.83	153.83	153.83
Mean weight (kg)	55.95	56.11	56.00	55.49	55.47
Mean Age M0 (Year)	66.32				
Mean Duration of disease M0					
- ESRD	3.95				
- Diabetes	6.14				
- Hypertension	6.68				

recombinant human erythropoietin alfa หรือไม่ ซึ่งพบว่า ค่าฮีมาโตคริต เฉลี่ยในเดือนที่ 0, 6, 12, 18 และเดือนที่ 24 เท่ากับร้อยละ 32.77 ร้อยละ 32.73 ร้อยละ 31.68 ร้อยละ 33.36 และร้อยละ 32.14 ตามลำดับ ค่าความดันโลหิตของผู้ป่วยโดยเฉลี่ย ณ เดือนที่ 0, 6, 12, 18 และ 24 เท่ากับ 150/68 มิลลิเมตรปรอท 150/75 มิลลิเมตรปรอท 159/77 มิลลิเมตรปรอท 159/74 มิลลิเมตรปรอท 153/71 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ค่าซีรัมเฟอริติน ในเดือนที่ 0, 6, 12, 18

และ 24 เท่ากับ 669.84 ng/mL, 661.05 ng/mL, 692.73 ng/mL, 727.51 ng/mL และ 697.14 ng/mL ตามลำดับ และไม่พบอาการ unexplained loss of efficacy ที่เข้าได้กับ pure red cell aplasia จากการได้รับ rHu-EPO alfa (EPIAO) แต่มีการเลือกส่งตัวอย่างเลือด ผู้ป่วยจำนวน 4 ราย ที่ตอบสนองต่อยาน้อยเพื่อตรวจ anti-rHuEpo antibody ผลการตรวจไม่พบ anti-EPO antibody ในผู้ป่วยทั้ง 4 ราย ดังข้อมูลแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลด้านการประเมินผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ของกลุ่มตัวอย่าง

Characteristic	Month 0	Month 6	Month 12	Month 18	Month 24
Dosage per injection (IU)	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
Mean SBP (mmHg)	150.41	149.77	159.32	159.32	153.18
Mean DBP (mmHg)	68.36	75.18	77.36	74.14	71.00
Mean Hematocrit (%)	32.77	32.73	31.68	33.36	32.14
Mean SF (ng/mL)	669.84	661.05	692.73	727.51	697.14
Suspected PRCA	No	No	No	No	No
Anti-rHuEpo antibody*	-	-	-	-	Negative

* Anti-rHuEpo antibody เป็นผลของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 4 รายที่ส่งตรวจ

สรุป

จากการศึกษาติดตามพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ recombinant human erythropoietin (EPIAO) ตลอด 24 เดือนได้รับยาในขนาด 4,000 IU ทุกครั้งที่เข้ารับการรักษาบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดผ่านเครื่องไตเทียม มีตอบสนองต่อยาอยู่ในเกณฑ์ที่น่าพึงพอใจโดยมีระดับค่าฮีมาโตคริต เฉลี่ยเกินกว่าร้อยละ 30 และไม่พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ pure red cell aplasia (PRCA) จากการให้ยา rHu-erythropoietin โดยไม่พบผู้ป่วยที่มีผลทางห้องปฏิบัติการหรืออาการ

ที่สังเกตได้ว่าเกิดภาวะ unexplained loss of efficacy หรือภาวะ pure red cell aplasia แต่อย่างไรก็ตาม ไม่มีผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษาหรือเสียชีวิตในระหว่างการศึกษา เนื่องจากมีกลุ่มตัวอย่างจำนวนหนึ่งมีค่าฮีมาโตคริต ต่ำกว่าร้อยละ 30 จึงได้พิจารณาเลือกนำส่งตัวอย่างเลือด clotted blood จำนวน 10 มิลลิลิตรของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 4 รายเพื่อตรวจ anti-rHuEpo antibody ด้วยวิธี radioimmunoprecipitation (RIP) ณ ห้องปฏิบัติการ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผลที่ได้พบว่ากลุ่มตัวอย่างทั้ง

4 รายมีผลค่า anti-EPO antibody เป็นลบโดยค่า dilutions of sera tested ต่ำกว่า 0.6% cpm

อย่างไรก็ตามแม้ว่าในต่างประเทศจะมีการศึกษาถึงการติดตามผลในระยะยาวตั้งแต่ปี 1998 ถึงปี 2004⁷ และผลที่ได้นั้นพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะ pure red cell aplasia ส่วนใหญ่จะเป็นผู้ที่ได้รับยา rHu-EPO alfa ชนิดที่ไม่ใช้ อัลบูมินจากมนุษย์เป็น stabilizer (human serum albumin-free) แต่ในประเทศไทยการใช้ biosimilar มีการแพร่หลายมากขึ้น ดังนั้นการพิจารณาเลือกให้ยา recombinant human erythropoietin alfa จึงจำเป็นที่จะต้องพิจารณาจากผลทางคลินิก รวมถึงข้อมูลด้านการประเมินผลทางชีวเคมีถึงความบริสุทธิ์ของยา⁵ เนื่องจากสาเหตุเหล่านี้เป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดภาวะ pure red cell aplasia ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม การติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องตลอดการได้รับยา recombinant human erythropoietin alfa และประเมินผลทางห้องปฏิบัติการอยู่เสมอก็เป็นอีกแนวทางหนึ่งที่จะช่วยลดอัตราการเกิด pure red cell aplasia ได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณกลุ่มบุคลากรพยาบาลหน่วยไตเทียม โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าที่มีส่วนช่วยในการเก็บข้อมูลและประเมินผล ทำให้การศึกษาในครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Casadevall N, Natafj, Viron B, et al. Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patient treated with recombinant erythropoietin. N Eng J Med. 2002;346:469-75.

2. Barnett L, Luminari S, Nissenson A, et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. N Eng J Med. 2004;351:1403-8.
3. Cournoyer D, Tofflemire E, Wells G, et al. Anti-Erythropoietin antibody-Mediated Pure Red Cell Aplasia after treatment with Recombinant Erythropoietin Products: Recommendation for Minimization of risk. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2728-34.
4. Thailand Index of Medical Specialties (MIMS) 2008 และเอกสารกำกับยา
5. Park S, Park J, Ko J, et al. Biochemical assessment of erythropoietin products from Asia versus US Epoetin alfa manufactured by Amgen. J Pharm Sci. 2008;9:1-12.
6. Casadevall N, Eckardt K, Rossert J. Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. J Am Soc Nephrol. 2005;16:S67-9.
7. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Blood. 2005;106(10):3343-7.