บทความฟื้นวิชา

Rituximab in Immune Cytopenias

อภิชัย ลีละสิริ

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Immune cytopenias เป็นภาวะที่มีการลดลงของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือด เกิดจากการทำลายเซลล์ดังกล่าวในกระแสเลือดและ/หรือเซลล์ในไขกระดูกด้วย autoantibodies การรักษา immune cytopenias มักเริ่มด้วยยากดภูมิต้านทานได้แก่ corticosteroids เช่น prednisolone หรือ dexamethasone ในรายที่ไม่ได้ผลหรือต้องใช้ยาในขนาดสูงเป็นเวลานานๆ ต้องให้การรักษาด้วยการตัดม้ามหรือให้ยาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งมีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นตามมาด้วย ได้แก่ intravenous immunoglobulin, cyclosporine, methotrexate และ vincristine เป็นต้น ซึ่งยาที่ใช้รักษาส่วนใหญ่ออกฤทธิ์แบบ non-specific[1] เนื่องจากพื้นฐานของ immune cytopenias เกิดจาก B lymphocytes สร้าง autoantibodies[2] ดังกล่าว ดังนั้นจึงมีการนำ monoclonal antibody ต่อ B lymphocytes มาใช้ในการรักษาภาวะเหล่านี้ในผู้ที่ดื้อต่อการรักษา ซึ่ง monoclonal antibody ที่มีใช้ในปัจจุบันได้แก่ rituximab โดยแรกเริ่มใช้ rituximab เป็น targeted therapy รักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B cells เช่น follicular lymphoma, diffuse large B cell lymphoma และ chronic lymphocytic leukemia ซึ่งพบว่าได้ผลดีถ้าใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ต่อมาได้นำ rituximab มาใช้รักษาโรคภูมิแพ้ต่อร่างกายที่ดื้อต่อการรักษาอีกหลายโรค เช่น rheumatoid arthritis[3], vasculitis, primary Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus และ multiple sclerosis[4] เป็นต้น

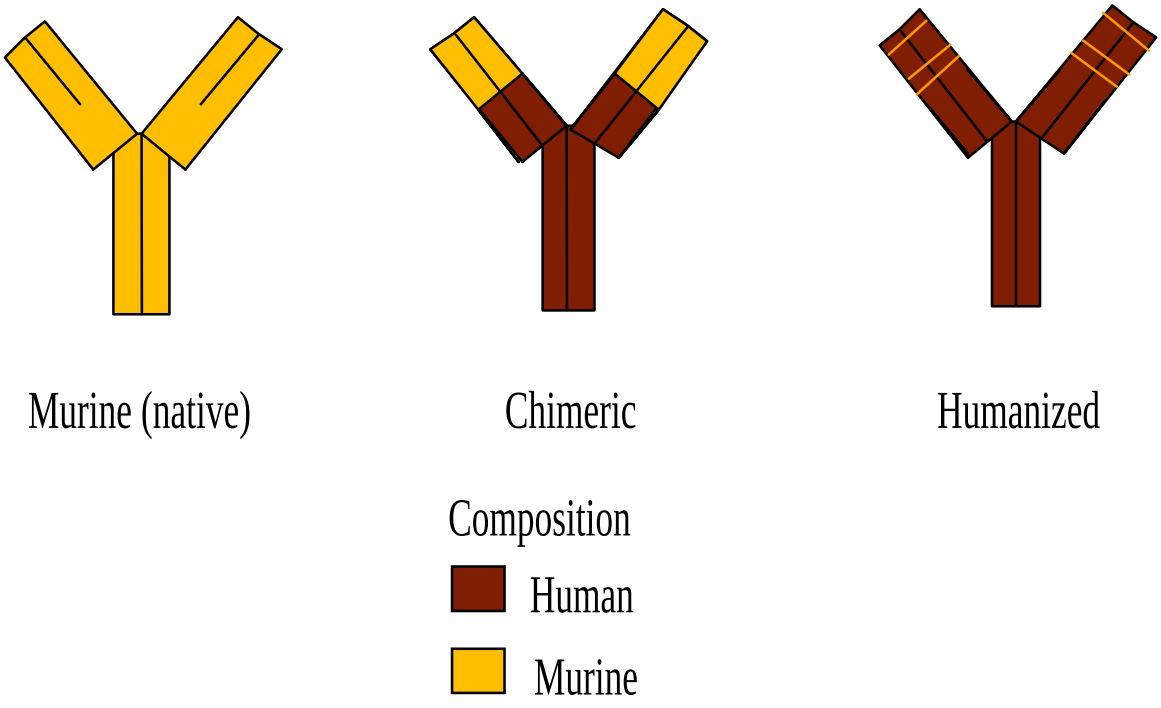
Rituximab ความรู้พื้นฐาน

Rituximab เป็น chimeric human/mouse antibody ประกอบด้วย human constant regions และ mouse variable regions สกัดจาก murine anti-CD20 antibody (IDEC 2B8)[5] ดังรูปที่ 1 และ 2 โดย IDEC 2B8 และ rituximab มี specificity และ affinity ใกล้เคียงกันแต่ rituximab มี half-life ที่นานกว่าในคน ทำปฏิกิริยากับ human effector cells และมีความเป็น immunogens น้อยกว่า rituximab จับอย่างเหนียวแน่นกับ CD20 antigen ซึ่งอยู่บน B-cell lymphoma cells ถึง 95% และ normal B-cells แต่ CD20 ไม่พบบน precursor B-cells หรือ stem cells CD20 พบน้อยบนเซลล์ใน CLL (chronic lymphocytic leukemia) และ plasma cells CD20 จะไม่หลุดออกจากผิวเซลล์หลังจากถูกจับกับ CD20 antibody และไม่ถูกผลักเข้าไปในเซลล์หรือถูก down regulation ฤทธิ์ในการทำลายเซลล์มะเร็งหลังจากที่ CD20 จับกับ antibody เกิดจาก antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) ดังรูปที่ 3, complement-mediated cell lysis ดังรูปที่ 4, induction of apoptosis[6] และการรบกวนการเคลื่อนของ calcium เข้าไปในเซลล์

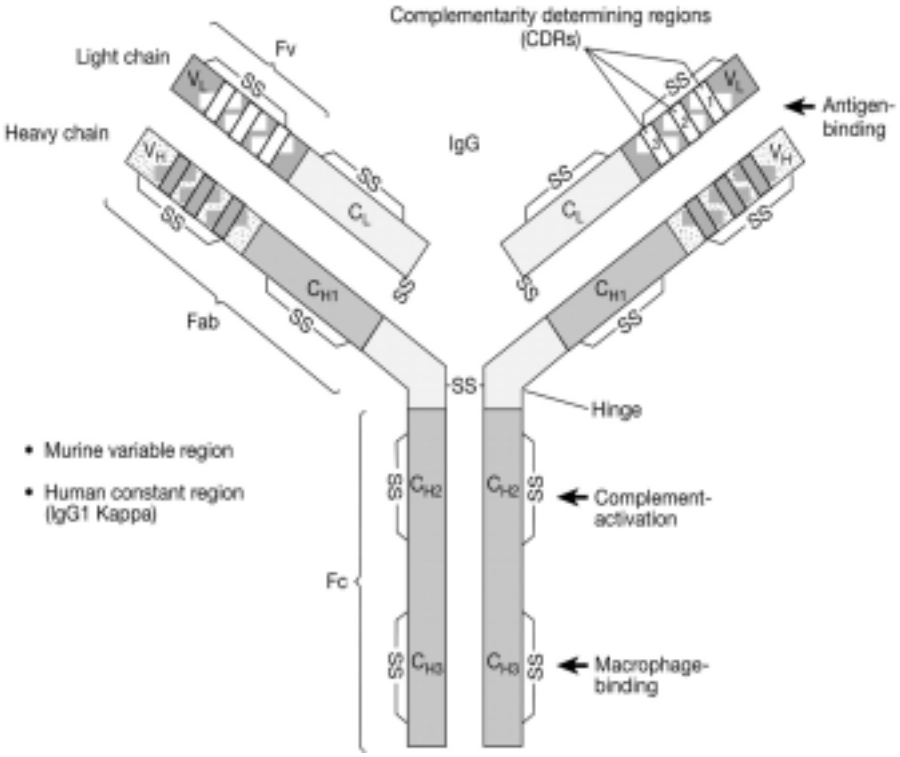
ในด้านความปลอดภัย rituximab ได้มีการใช้ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมานานกว่า 10 ปี และพบว่ามีความปลอดภัยค่อนข้างสูง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการระหว่างให้ยาครั้งแรก (first dose reactions)[10] ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น หายใจลำบากจาก bronchospasm ความดันโลหิตต่ำ มักเกิดขึ้นภายใน 2 ชั่วโมงแรกที่ให้ยา ซึ่งรักษาโดยการให้ยาช้าลง ให้ corticosteroids, antihistamines หรือ bronchodilators สำหรับผลข้างเคียงอื่นของยาที่แพทย์ควรต้องนำถึง ได้แก่ progressive focal encephalopathy, hepatitis B reactivation และการติดเชื้อไวรัสชนิดอื่นๆ ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง[11-13] แม้ว่า rituximab จะได้ผลดีในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองรวมทั้ง autoimmune diseases เช่น rheumatoid arthritis แต่สำหรับ autoimmune

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 7 กรกฎาคม 2551 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 6 สิงหาคม 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.อ.อภิชัย ลีละสิริ หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

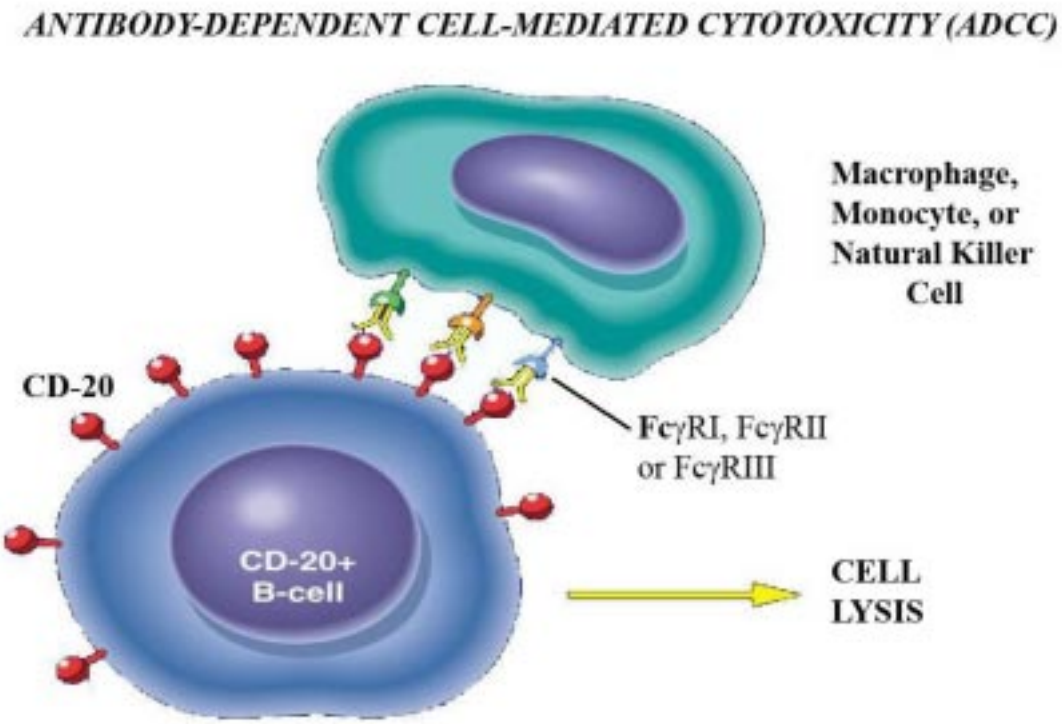


รูปที่ 1 แสดง Genetically engineered antibodies for cancer therapy

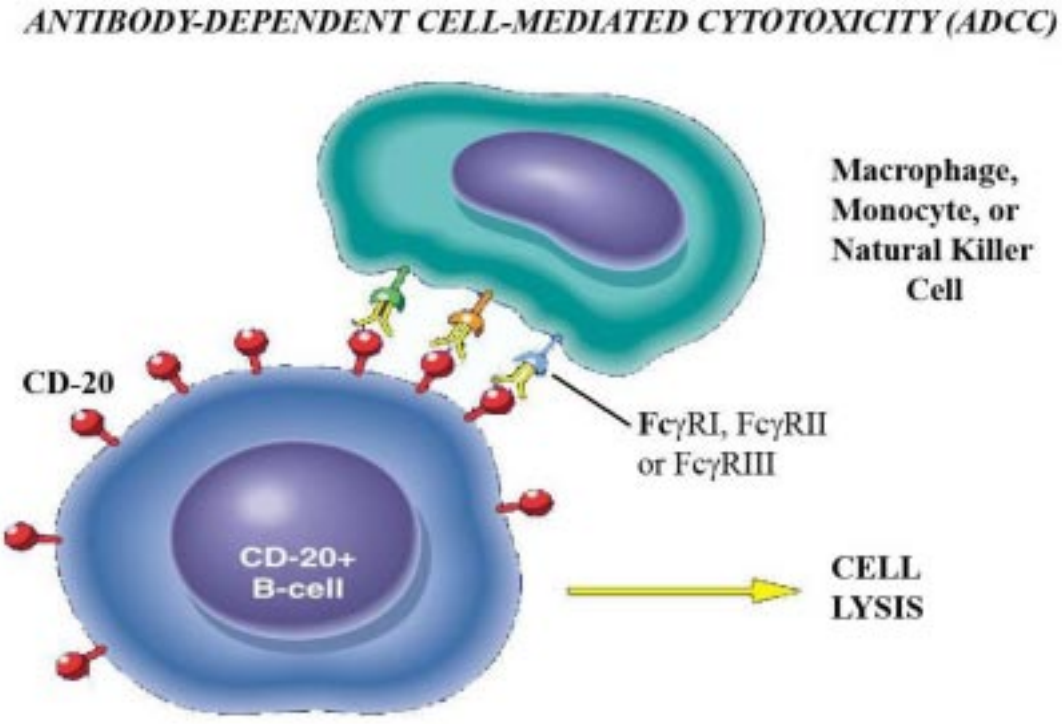


รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของ Rituximab[5]

D:\Zoom\Zoom\Journal\59(4)\Blood.p65



รูปที่ 3 แสดง antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) ของ rituximab[7,9]



รูปที่ 4 แสดง complement-dependent cytotoxicity (CDC) ของ rituximab[9]

D:\Zoom\Zoom\Journal\59(4)\Blood.p65

cytopenias ยังไม่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการรักษา ดังนั้น แพทย์ที่จะใช้ยาในกรณีดังกล่าวซึ่งเป็นการใช้แบบ off-label ควรที่จะให้ข้อมูลกับผู้ป่วยอย่างชัดเจนรวมทั้งผลดีและผลข้างเคียงจากการรักษา

กลไกการออกฤทธิ์ของ Rituximab ใน autoimmune disease[14]

กลไกการออกฤทธิ์ของ rituximab อาจไม่ตรงไปตรงมานัก แม้ว่า rituximab ทำให้ B cells ลดจำนวนลง แต่จากประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วย autoimmune diseases พบว่าระดับของ autoantibodies อาจไม่ได้ลดลงหลังจากให้ยาแม้ในผู้ป่วยที่ตอบสนอง ดังนั้นจึงอาจมีกลไกอื่นๆที่ทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นซึ่งได้แก่ B cells เป็น antigen-presenting cells ที่มีประสิทธิภาพ นอกจากนั้นยังช่วยส่ง co-stimulatory signals ในการทำให้เกิด effector T-cell expansion และ B cells ยังสร้างสาร cytokines ที่ช่วยการคงอยู่ของ mononuclear cells อื่นๆ ประสิทธิภาพของ rituximab อาจเกิดจากการลดลงของ autoreactive T-cell responses ที่ผิดปกติในผู้ป่วย ITP โดยพบว่าระดับ T-cell helper type1/2 cytokine ratios และ $CD4^+$ T-cell associated BCL2/BAX mRNA ที่เคยสูงขึ้นก่อนการรักษามีระดับลดลง รวมทั้ง oligoclonal T-cell expansion ได้กลับมาสู่ระดับปกติภายใน 3 เดือนหลังการรักษา และคงอยู่ในระดับนี้ได้นานถึง 6-12 เดือน

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA)[15]

AIHA เป็นสาเหตุหนึ่งของ acquired hemolytic anemia เกิดจากมีการสร้าง antibody ต่อเม็ดเลือดแดงของตนเอง (autoantibody) ลักษณะที่สำคัญ คือ จะมี direct antiglobulin test (DAT) หรืออีกชื่อหนึ่งคือ Coombs' test ให้ผลบวก สามารถแบ่ง AIAH เป็น 2 กลุ่ม ตามอุณหภูมิที่ autoantibody ทำปฏิกิริยากับ antigen บนผิวเม็ดเลือดแดง ได้แก่ warm type AIHA และ cold type AIHA กลุ่มแรกทำปฏิกิริยาได้ดีที่อุณหภูมิ 37°C ส่วนกลุ่มหลังทำปฏิกิริยาได้ดีที่อุณหภูมิต่ำกว่า 37°C

Warm type AIHA

Autoantibody ชนิดนี้มักเป็น IgG โดยอาจจะมีการกระตุ้น complement ร่วมด้วยก็ได้ เม็ดเลือดแดงที่มี IgG บนผิว จะถูกจับกินโดย macrophages ที่ Fc receptor ถ้าเม็ดเลือดแดงที่ถูกจับกินไม่หมดจะเสีย cell membrane บางส่วนไป ทำให้มีขนาดเล็กลง กลายเป็น spherocytes ซึ่งจะถูกทำลายได้ง่ายที่ม้าม (extravascular hemolysis)[16,17] ถ้าเม็ดเลือดแดงที่มี IgG อยู่บนผิว มีการกระตุ้น complment ด้วย จะทำให้เกิดการแตกของเม็ดเลือดแดงชนิด intravascular hemolysis

อาการและอาการแสดง

Warm type AIHA เกิดได้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ ทั้งเพศหญิงและชาย และมีความรุนแรงแตกต่างกัน ผู้ป่วยมักมีอาการเหนื่อยเพลีย จากมีโลหิตจาง บางรายมีไข้ต่ำๆ มีปัสสาวะเหลืองขึ้น ในรายที่อาการมากอาจมีอาการทางสมอง เช่น สับสน ซึม หรือมีอาการทางหัวใจ เช่น เจ็บหน้าอก หัวใจวาย ขาบวม การตรวจร่างกายนอกจากพบว่ามี pale conjunctivae แล้วมักพบว่ามีตาเหลืองด้วย (icteric sclerae) ผู้ป่วยมักตรวจพบมีตับ และ/หรือม้ามโต warm type AIHA อาจเกิดตามหลังหรือเป็นอาการนำของโรค collagen vascular disease บางชนิด เช่น SLE (systemic lupus erythematosus) ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการของ SLE เช่น ปวดข้อ ผมร่วง ผื่นแพ้แดด แผลในปาก สาเหตุอื่นๆ ของ warm type AIHA ที่สำคัญได้แก่ ยา เช่น high dose penicillin, quinidine, methyldopa และ fludarabine เป็นต้น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (malignant lymphoma) อาจเป็นสาเหตุของ warm type AIHA ได้เช่นกัน ผู้ป่วยที่เป็น AIHA บางรายอาจมี immune thrombocytopenia ร่วมด้วย เรียก Evans' syndrome

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจ CBC (complete blood count) จะพบว่ามี Hct/Hb ลดลง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดอาจสูงขึ้น แต่ในราย AIHA จากโรค SLE อาจพบว่ามีเม็ดเลือดขาวต่ำได้ การตรวจ blood smear จะพบมี spherocytes, polychromasia และ basophilic stippling ในรายที่มี hemolysis รุนแรงอาจพบมี nucleated RBCs และ immature WBCs (promyelocytes, myelocytes, metamyelocytes) ด้วย

Lab ที่สำคัญมากในการวินิจฉัย AIHA ได้แก่ DAT ซึ่งมักให้ผลบวก นอกจากนั้น indirect antiglobulin test มักให้ผลบวกด้วย ซึ่งบ่งชี้ว่ามี autoantibody อยู่ใน serum ถ้าทำการ

D:\Zoom\Zoom\Journal\59(4)\Blood.p65

ตรวจให้ละเอียดเพิ่มขึ้น โดยใช้น้ำยา Coombs' ชนิด monovalent จะพบว่า autoantibody เป็นชนิด IgG เป็นส่วนใหญ่ แต่อาจพบ IgG และ complement ด้วยก็ได้ ซึ่งปฏิกิริยาจะเห็นได้ชัดเมื่อ incubate specimen ที่ 37°C การตรวจอื่นๆ ที่ช่วยสนับสนุน AIHA ได้แก่ มี serum LDH (lactate dehydrogenase) เพิ่มขึ้น indirect bilirubin สูงขึ้น ผู้ป่วยที่สงสัยโรคทาง collagen vascular disease การตรวจ ANF (antinuclear factor) และ/หรือ RF (rheumatoid factor) อาจให้ผลบวก

การรักษา

1. หลีกเลี่ยงสาเหตุ โดยเฉพาะยาที่อาจเป็นสาเหตุของ AIHA
2. corticosteroids มักใช้เป็น first line treatment ได้แก่ prednisolone 1 มก./กก. ต่อวัน รับประทาน ในรายที่รับประทานไม่ได้อาจให้ dexamethasone ฉีดในขนาด equivalent เช่น 4 มก. เข้าหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชม. จะเท่ากับ prednisolone ประมาณ 80 มก.ต่อวัน หลังให้การรักษา ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นใน 24-48 ชม. โดยที่ Hct/Hb ยังไม่เพิ่มขึ้น แต่จะไม่ลดลง
3. ผู้ป่วยที่มีอาการ tissue hypoxia มาก เช่น ซึม สับสน หรือหัวใจวาย ให้พิจารณา PRC transfusion เนื่องจากการทำ cross matching ทำได้ยาก มักมี RBC agglutination เสมอ ดังนั้นแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยต้องติดต่อกับ blood bank technician เพื่อขอเลือด unit ที่ least incompatible โดยใช้ unit ใหม่ และเป็นชนิด leukocyte-poor เพียง 1 unit ให้ช้าๆ ที่สำคัญต้องให้ corticosteroids ก่อนให้เลือด
4. ผู้ป่วยที่ให้ corticosteroids แล้วอาการดีขึ้น Hct เพิ่มขึ้นเกิน 30% ให้ลด dose ลงโดยลดลง 10 มก. ต่อสัปดาห์ จนถึง 20 มก.ต่อวัน ให้ลด 5 มก ต่อสัปดาห์ เมื่อถึง 10 มก.ต่อวัน ให้ลด 2.5 มก.ต่อ 2 สัปดาห์ ถ้าลดขนาดยาแล้ว Hct ลดลง ให้กลับไปใช้ขนาดก่อนหน้า
5. ถ้าได้ corticosteroids ขนาดเต็มที่ 3-4 สัปดาห์ แล้ว Hct/Hb ยังไม่เพิ่มขึ้นให้ถือว่าผู้ป่วยเป็น steroid-resistant จำเป็นต้องให้ 2nd line treatment ได้แก่

Splenectomy ถ้าจะทำ ต้องให้ pneumococcal vaccine ก่อน

IV Ig (intravenous immunoglobulin) ขนาด 400 มก./กก.ต่อวัน เป็นเวลา 5 วัน หรือ 1 กรัม/กก. ต่อวัน 2 วัน

High dose corticosteroids เช่น methylprednisolone 1 กรัม เข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3 วัน

Immunosuppressive drugs อื่นๆ เช่น

- CSA (cyclosporine) 5 มก/กก. ต่อวัน รับประทาน
- Mycophenolate mofetil 250-500 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง
- Azathioprine 1-2 มก/กก.ต่อวันรับประทาน
- Cyclophosphamide 1-2 มก/กก.ต่อวัน รับประทาน
- Vincristine 1 มก.ต่อสัปดาห์ เข้าหลอดเลือดดำ 6-8 ครั้ง

ยาอื่นๆ ที่อาจพิจารณา ได้แก่ danazol 200 มก.รับประทาน วันละ 3 ครั้ง เนื่องจากยาเป็น synthetic androgen ถ้าให้ในผู้ป่วยหญิงอาจมี virilism เช่นมีหนวด เสียงแหบ ได้

6. Folic acid ควรให้เสมอในผู้ป่วยที่มี hemolysis เพราะการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน ต้องใช้ folic acid จึงควรให้ในขนาด 5 มก.ต่อวัน รับประทาน

Cold type AIHA[18]

Autoantibody มักเป็นชนิด IgM ซึ่งมัก fix complement ด้วย จึงทำให้เกิดทำให้เกิดทั้ง intravascular และ extravascular hemolysis การตวจ DAT จะพบ complement บนผิวเม็ดเลือดแดง autoantibody นี้มักทำปฏิกิริยาต่อ I antigen บนผิวเม็ดเลือดแดง มักมีข้อยกเว้นในรายที่เกิดตามหลัง infectious mononucleosis จะทำปฏิกิริยาต่อ i antigen

โรคที่เป็นสาเหตุของ cold type AIHA ได้แก่

1. Idiopathic (เรียก cold agglutinin syndrome)
2. Secondary อาจเกิดตามหลัง infections เช่น mycoplasma pnemonia, infectious mononucleosis, lymphoma ได้แก่ CLL (chronic lymphocytic leukemia), follicular lymphoma

อาการและอาการแสดง

นอกจากอาการอ่อนเพลียจากโลหิตจาง ซึ่งอาการจะมากขึ้นถ้าอยู่ในที่มีอากาศเย็น ผู้ป่วยจะมีตาเหลือง ตับและ/หรือม้ามโต ปัสสาวะสีเข้มขึ้น ลักษณะที่สำคัญที่ต่างจาก warm type AIHA ได้แก่ ผู้ป่วยจะมี acrocyanosis ได้แก่ปลายนิ้วมือ นิ้วเท้า จะมีสีซีด คล้ำ ตำแหน่งอื่นที่พบได้แก่ ปลายจมูก หู ฝ่าเท้า สาเหตุเกิดจากมีการเกาะกลุ่มกันของเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือดขนาดเล็ก ทำให้เกิดการขาดเลือด

D:\Zoom\Zoom\Journal\59(4)\Blood.p65

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จะคล้ายกับใน warm type AIAH แต่ลักษณะที่สำคัญคือ blood smear จะพบการจับกลุ่มกันของเม็ดเลือดแดง (autoagglutination) ซึ่งถ้าตรวจ CBC โดยวิธี automated จะพบว่า MCV มีขนาดใหญ่ อาจเกิน 100 fL ในบางราย การตรวจ DAT จะให้ผลบวกชัดเจน โดยพบ complement (C3d) บนผิวเม็ดเลือดแดง ส่วนการตรวจ IAT จะให้ผลบวกเช่นกัน

การรักษา

ได้แก่พยายามทำร่างกายให้อบอุ่น และรักษาโรคที่เป็นสาเหตุ การให้ corticosteroids มักไม่ค่อยได้ผล ผู้ป่วยมักต้องการ alkylating agents และยาเคมีบำบัดร่วมด้วย (รักษาเหมือนกับ lymphoma) เช่นให้ chlorambucil หรือ cyclophosphamide, vincristine ร่วมกับ corticosteroids มีรายงานการให้ IFNα (interferron alfa) พบว่าได้ผลในผู้ป่วยบางราย

การใช้ Rituximab ใน autoimmune hemolytic anemia

มีหลายการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ rituximab ในผู้ป่วย AIHA ชนิด warm และ cold type ขนาดของยาจะเท่าๆ กับที่ใช้ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด low grade คือ 375 มก/ม^2 สัปดาห์ละครั้ง 4 ครั้ง พบว่ามีการตอบสนองตั้งแต่ 40-100% (เฉลี่ย 60%) ผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุมีการตอบสนอง และส่วนใหญ่จะมีระยะเวลาตอบสนองค่อนข้างนาน อาจเกิน 3 ปีในผู้ป่วยบางราย[1] การศึกษาของนอรเวย์ในผู้ป่วย 86 รายที่เป็น cold AIHA (cold agglutinin syndrome) พบว่า rituximab เป็นยาชนิดเดียวที่มีประสิทธิภาพ คือพบการตอบสนองรวม 60% (10% complete response และ 50% partial response)[19]

รูปแบบการตอบสนองพบว่าผู้ป่วยบางรายตอบสนองเร็ว บางรายต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์หรือหลายเดือนจึงจะเห็นการตอบสนอง พบการตอบสนองทั้งผู้ป่วยที่เป็น idiopathic และ secondary AIHA ผู้ป่วย warm และ cold AIHA ตอบสนองได้ดีต่อยา โดยไม่ขึ้นกับการรักษาที่ได้รับมาก่อน นอกจากนั้นในผู้ป่วย cold AIHA ที่ดื้อต่อ rituximab ถ้าใช้ rituximab ร่วมกับยาอื่นเช่น corticosteroids, immunosuppressive drugs หรือ interferon α พบว่าได้ผลดี

ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ rituximab ต่อมามี relapses สามารถให้ rituximab ซ้ำและได้ผลอีกเช่นกัน สำหรับการ maintenance ด้วย rituximab ได้ผลดีในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด low grade ทำให้ได้ระยะปลอดโรคนานขึ้น แต่ใน AIHA ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนจึงต้องอาศัยการศึกษาต่อไป

ในด้านความปลอดภัย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยา rituximab ได้ดี บางรายเกิดอาการข้างเคียงระหว่างการให้น้อยถึงปานกลาง ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ความดันโลหิตต่ำ และการบวมของทางเดินหายใจ ในผู้ป่วย 111 รายที่ได้ยาพบว่า 2 รายเกิด neutropenia grade 4 และเกิดการติดเชื้อ 7 ครั้งซึ่งสัมพันธ์กับการให้ยา[1]

โดยสรุป ผู้ป่วย warm AIHA มักเริ่มการรักษาด้วย corticosteroids ก่อน ซึ่งจะได้ complete response ประมาณ 15-20% ผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษาหรือต้องใช้ยาขนาดสูงเป็นระยะเวลานานการรักษาขั้นต่อไปได้แก่การตัดม้าม ซึ่งประมาณ 50% ของผู้ป่วยมีการตอบสนองส่วนผู้ป่วยที่เหลือต้องให้ prednisolone ขนาดต่ำร่วมไปด้วย ผู้ป่วยที่ดื้อต่อ corticosteroids หรือการตัดม้าม พิจารณาให้ cytotoxic drugs เช่น cyclophosphamide หรือ azathioprine การให้ rituximab อาจเป็น alternative สำหรับการตัดม้ามและ/หรือ cytotoxic drugs เนื่องจากผู้ป่วยมากกว่า 50% มีการตอบสนองต่อยา ดังนั้น rituximab จึงอาจจะป้องกันหรือเลื่อนการตัดม้ามออกไปได้ทำให้ลด operative risk และในผู้ป่วยที่ไม่อยากผ่าตัดหรือมีโรคอื่นๆ ที่มีอัตราเสี่ยงต่อการผ่าตัด นอกจากนั้น rituximab ยังสามารถลดการใช้ cytotoxic drugs ลงได้ ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือผู้ที่มี relapses หลังจากได้ corticosteroids และ/หรือการตัดม้าม และอาจเป็นประโยชน์ในผู้ป่วยเด็กหรือผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ซึ่งประสงค์จะมีบุตรต่อไป

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)

ITP เป็น autoimmune bleeding disorder เกิดจากมีการสร้าง autoantibodies ต่อ platelet surface glycoproteins อุบัติการณ์พบ 30 คนต่อประชากรล้านคนต่อปีในผู้ใหญ่ ส่วนในเด็กพบใกล้เคียงกัน ในผู้ป่วยบางรายตรวจไม่พบ autoantibodies สาเหตุอาจเกิดจาก T cell-mediated cytotoxicity หรือ antibody-mediated complement activation ทำให้เกิดการทำลายเกร็ดเลือด หรือ antibody-mediated suppression ต่อการสร้าง megakaryocytes ITP[20] ในเด็กมักเป็นแบบเฉียบพลันและมากกว่า 70% ของผู้ป่วยอาการดีขึ้นเองภายในเวลา 6 เดือน

แต่ในผู้ใหญ่มักไม่หายเองและผู้ป่วยส่วนใหญ่กลายเป็นแบบ chronic ITP

การรักษา ITP

การรักษา ITP มีจุดมุ่งหมายเพื่อเพิ่มระดับของเกร็ดเลือดและลดอัตราการเกิดเลือดออกโดยเฉพาะในอวัยวะที่สำคัญ มักเริ่มการรักษาเมื่อมีเกร็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/มม^3 และ/หรือมีเลือดออกในอวัยวะที่สำคัญเช่น ในช่องปาก ทางเดินอาหาร หรือสมอง[21] โดยให้ corticosteroids เป็นอันดับแรก ในรายที่ดื้อต่อการรักษาหรือมีเลือดออกรุนแรงอาจให้ intravenous immunoglobulin หรือ anti-Rh (D) immunoglobulin ผู้ป่วยที่ยังดื้อต่อการรักษามักพิจารณาตัดม้าม ซึ่งแม้ว่าราว 3 ใน 4 ของผู้ป่วยตอบสนอง แต่การตัดม้ามก็มีความเสี่ยงทั้งจากการผ่าตัดและการติดเชื้อ โดยพบอัตราการเสียชีวิตจาก postsplenectomy sepsis ได้ประมาณร้อยละ 1

ผู้ป่วย chronic ITP ประมาณร้อยละ 30-40 จะดื้อต่อ steroids และ/หรือการตัดม้าม การรักษาต่อไปจากนี้มีค่อนข้างจำกัด ได้แก่ danazol, vincristine, cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine, intravenous immunoglobulin, anti-RH (D) immunoglobulin มักไม่ค่อยได้ผลและยังมีผลข้างเคียงสูง ผู้ป่วยหลายรายแพทย์ให้ prednisolone ขนาดไม่สูงมาก (น้อยกว่า 20 มก.ต่อวัน) และยอมรับเกร็ดเลือดที่ต่ำกว่า 20,000/มม^3 โดยมีเลือดออกไม่รุนแรง ส่วนผู้ป่วยเด็กที่เป็น chronic ITP การรักษาด้วยการตัดม้ามหรือ cytotoxic drugs ย่อมมีผลข้างเคียงในระยะยาว จึงควรจะหาการรักษาที่ได้ผลดีและมีความปลอดภัย

การรักษา ITP ด้วย rituximab

Rituximab ได้นำมาใช้ใน ITP โดยใช้เป็น alternative กับการรักษามาตรฐานอื่น จากการรวบรวมผลการศึกษาหลายๆ ฉบับในผู้ใหญ่ 200 ราย และเด็ก 100 ราย พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 50 ตอบสนองต่อการรักษา และผู้ป่วยบางรายได้ complete response โดยระยะเวลาการตอบสนองส่วนใหญ่นานกว่า 1 ปี และบางรายนานถึง 3.2 ปี จากการศึกษา meta-analysis[22] ในผู้ป่วย 313 รายพบว่ามีการตอบสนองรวมร้อยละ 62.5 (complete response 46.3%)และระยะเวลาเฉลี่ยในการตอบสนอง 10.5 เดือน

การตอบสนองต่อ rituximab มี 2 แบบ โดยส่วนใหญ่ราว 72% ตอบสนองภายใน 4 สัปดาห์ ที่เหลือใช้เวลาหลายสัปดาห์หรือหลายเดือนกว่าจะเห็นการตอบสนอง ในรายที่ตอบสนองเร็วอาจเกิดจาก B cells ที่ถูกจับด้วย rituximab ทำให้เกิดการยับยั้งการทำงาน macrophage ผ่านทาง Fc receptor ทำให้การทำลายเกร็ดเลือดที่ม้ามลดลง ส่วนในรายที่ตอบสนองช้าเกิดจากมีการลดการสร้าง autoantibodies ขนาดของยาที่ใช้เท่ากับในการรักษา AIHA หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลือง คือ 375 มก./ม^2 สัปดาห์ละครั้ง 4 ครั้ง สำหรับขนาดที่ต่ำกว่านี้มีรายงานบางฉบับพบว่าก็ได้ผลเช่นกัน แต่รายงานบางฉบับพบว่าไม่ได้ผล ในผู้ป่วยที่เคยตอบสนองแต่ต่อมาโรคกลับเป็นใหม่ มีการใช้ rituximab ซ้ำ พบว่าได้ผลพอๆ กับใช้เป็นครั้งแรก คือประมาณร้อยละ 50

การตอบสนองต่อ rituximab ไม่ขึ้นกับว่าได้รับการรักษาชนิดอื่นมาก่อน ผู้ที่ตัดม้ามแล้วได้ผลไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ตัดม้าม และไม่ขึ้นกับระยะเวลาของ ITP ก่อนที่จะให้ rituximab แต่มีรายงานหนึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เป็น ITP นานกว่า 10 ปี มีอัตราการตอบสนองลดลง ส่วนการใช้ rituximab เป็นการรักษาทดแทนการตัดม้าม มีรายงานแบบ prospective[23] ในผู้ป่วย 60 ราย ที่จะต้องตัดม้าม แต่ได้ให้ rituximab 4 ครั้งแทน พบว่าที่ 1 ปี ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยตอบสนองได้ดีเป็นระยะเวลานาน โดยเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้นมาอยู่ในระดับปกติประมาณร้อยละ 75 ของผู้ป่วย การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า rituximab อาจใช้ทดแทนหรือใช้เพื่อเลื่อนการตัดม้ามออกไปได้

Rituximab อาจใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin พบว่าได้ผลดีเช่นกัน พบว่าไม่มีความแตกต่างของผลการรักษา ระหว่างผู้ที่ได้ rituximab อย่างเดียว หรือให้ร่วมกับ steroids

ในด้านผลข้างเคียงจากการรักษาพบว่าส่วนใหญ่ได้แก่ grade 1/2 infusion-related reactions ส่วนผลข้างเคียงรุนแรง เช่น serum sickness, hypotension และ anaphylactoid reaction พบได้น้อย ในด้านการติดเชื้อมีผู้ป่วยเด็ก 1 รายเกิดการติดเชื้อ varicella หลังจากได้รับยาครั้งแรก และมีรายงายผู้ป่วย 9 รายใน 306 รายเสียชีวิต[22]

โดยสรุป steroid ร่วมกับ intravenous immunoglobulin และ/หรือ anti-Rh (D) ถือเป็นการรักษามาตรฐานอันดับแรกในผู้ป่วย ITP แต่มีเพียง 10-30% ของผู้ป่วยที่ได้ long term remission หลังหยุดการรักษา และประมาณ 75% ของผู้ป่วยที่ได้

corticosteroids เกิดผลข้างเคียงไม่มากก็น้อย ซึ่งการรักษาต่อไปได้แก่การตัดม้าม โดย rituximab ถือเป็นการรักษาทดแทนการตัดม้ามในผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษาหรือมีโรคกลับเป็นใหม่ โดยพบว่าราวร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งผู้ใหญ่และเด็กตอบสนองต่อ rituximab นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามแล้วและยังดื้อต่อการรักษา rituximab ยังได้ผลดีและใช้ทดแทน cytotoxic drugs หรือยากดภูมิต้านทานอื่นๆ ที่อาจมีผลข้างเคียงระยะยาวต่อผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. Br J Haemato 2007;141:149-69.
2. Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. Haematologica 2007;92:1589-96.
3. Soriano ER, Galarza-Maldonado C, Cardiel MH, et al. Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: the Latin American context. Rheumatology 2008;47:1097-9.
4. Rastetter W, Molina A, and White CA. Rituximab: expanding role in therapy for lymphomas and autoimmune diseases. Annu Rev Med 2004;55:477-503.
5. Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Ann Oncol 2003;14:520-35.
6. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: way to improve rituximab efficacy. Blood 2004; 104:2635-42.
7. Anderson DR, Grillo-Lopez A, Varns C, Chambers KS, and Hanna. N Targeted anti-cancer therapy using rituximab, a chimeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. Biochem Soc Trans 1997;25:705-8.
8. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, and Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytoxicity against tumor targets. Nat Med 2000;6:443-6.
9. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994;83:435-45.
10. Countouriotis A, Moore TB, Sakamoto KM. Cell surface antigen and molecular targeting in the treatment of hematologic malignancies. Stem Cells 2002;20:215-29.
11. Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. Blood 2002;99:1486-8.
12. Steurer M, Clausen J, Gotwald T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic stem cell transplantation and post transplantation rituximab. Transplantation 2003;76: 435-6.
13. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. Leuk Lymphoma 2007; 48:1307-12.
14. Taylor RP and Lindorfer MA. Drug insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease—the immune complex decoy hypothesis. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:86-95.
15. King KE and Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 2005;42:131-6.
16. Gehrs BC and Friedberg RC Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol, 2002; 69: 258-71.
17. Atkinson JP and Frank MM. Role of complement in the pathophysiology of hematologic diseases. Prog Hematol 1977;10:211-45.
18. Shulman IA, Branch DR, Nelson JM, et al. Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. JAMA 1985;253:1746-8
19. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica 2006;91:460-6.
20. Nakhoul IN, Kozuch P, and Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clin Adv Hematol Oncol 2006;4:136-44.
21. Berchtold P and McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Blood 1989;74:2309-17.
22. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic Review: Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 2007;146:25-33.
23. Godeau B, Fain O, Porcher R, et al. Rituximab is an alternative to splenectomy in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: Results of a multicenter prospective phase 2 Study. Blood 2008;112:999-1004.