

3-1-2011

Anti-r-HuEpo associated pure red cell aplasia: Information update

K. Praditpornsilpa

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Praditpornsilpa, K. (2011) "Anti-r-HuEpo associated pure red cell aplasia: Information update," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 55: Iss. 2, Article 5.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol55/iss2/5>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ภาวะ pure red cell aplasia จาก Anti-r-HuEpo

เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์*

Praditpornsilpa K. Anti-r-HuEpo associated pure red cell aplasia: Information update. Chula Med J 2011 Mar – Apr; 55(2): 143 - 52

Recombinant human erythropoietin (r-HuEpo) has been used in clinical practice since late 1980s to improve anemia caused by erythropoietin deficiency in chronic kidney disease. Although r-HuEpo improves mortality and morbidity associated with anemia of the patients, the adverse immunological effect of this agent has been reported. After the introduction of r-HuEpo, sporadic cases of anti-r-HuEpo antibody developed with the subcutaneous administration have been identified patients with anti-r-HuEpo associated pure red cell aplasia (PRCA) suddenly experience a loss of efficacy of the treatment and simultaneously have decreases in hemoglobin and circulating reticulocyte count. Bone marrow biopsies from these patients showed absence of erythroid precursor cells with normal cell population of non-erythroid lineage. The established risk factor for anti-r-Hu-Epo associated PRCA included subcutaneous administration, the presence of leachates from uncoated stoppers in formulation containing polysorbate 80, cold chain breaking, and genetic factor. There are no consensus studies for the treatment of anti-r-Hu-Epo associated PRCA. There were evidences that kidney transplantation reverses the condition. Immunosuppressive drugs should be given to anti-r-Hu-Epo associated PRCA patients who cannot have kidney transplantation.

Keywords: *Recombinant human erythropoietin (r-HuEpo), anemia, pure red cell aplasia (PRCA).*

Reprint request: Praditpornsilpa K. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. July 12, 2010.

เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์. ภาวะ pure red cell aplasia จาก Anti-r-HuEpo. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2554 มี.ค. – เม.ย.; 55(2): 143 – 52

Recombinant Epo (r-HuEpo) ถูกสังเคราะห์เป็นยาที่ใช้รักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง โดยกระบวนการ *biotechnology* การค้นพบยาที่ช่วยทำให้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีคุณภาพชีวิตที่ดี และมีอัตราการเกิด *cardiovascular morbidity* ลดลง ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยาอาจเกิดภาวะ *pure red cell aplasia (PRCA)* ซึ่งเกิดจาก *anti-r-HuEpo antibody* ทำให้เกิดภาวะซีดรุนแรงจนอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดจนอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต เกณฑ์ในการวินิจฉัยที่สำคัญที่สุดในการระบุภาวะ *anti-r-HuEpo associated PRCA* ได้แก่ การตรวจ *anti-r-HuEpo* และพิสูจน์พบว่า *anti-r-HuEpo* มี *neutralization effect* ด้วย *neutralization assay* ยังไม่ทราบสาเหตุของ *anti-r-HuEpo associated PRCA* ที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามมีสมมุติฐานที่น่าสนใจหลายสาเหตุ ได้แก่ สมมุติฐาน *leachate therapy*, บทบาทของ *cold chain*, และบทบาทของปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในลักษณะ *clinical trial* ถึงแนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะ *anti-r-HuEpo associated PRCA* มีข้อเสนอแนะให้ผู้ป่วยทุกรายหยุดยา *r-HuEpo* โดยไม่ควรเปลี่ยนยี่ห้อผลิตภัณฑ์ และควรพิจารณาปลูกถ่ายไตแก่ผู้ป่วยในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้าม ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถปลูกถ่ายไตควรได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ข้อมูลที่มีอยู่แสดงให้เห็นว่ายากดภูมิคุ้มกันอาจมีประสิทธิภาพในการรักษา ทั้งนี้ขึ้นกับ *regimen* ในการใช้ยา

คำสำคัญ : *Recombinant human erythropoietin (r-HuEpo), Anemia, pure red cell aplasia (PRCA).*

Erythropoietin (EPO) ถูกค้นพบในปี ค.ศ 1893 โดยพบว่าสารสกัดจากไตของกระต่ายสามารถกระตุ้นให้ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดง และต่อมาพบว่าสาเหตุของภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเกิดจากการลดลงของ EPO ที่สร้างจากไต EPO เป็นสารไกลโคโปรตีนขนาด 34,000 ดาลตันถูกสร้างจาก interstitial cell ของไต EPO ประกอบด้วย amino acid จำนวน 165 amino acid และ มีระดับความเข้มข้นของระดับ EPO ในกระแสเลือดในคนปกติประมาณ 10 - 15 mu/mL⁽¹⁻²⁾

Recombinant EPO (rEPO) ถูกสังเคราะห์เป็นยาที่ใช้รักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยกระบวนการ biotechnology การค้นพบยานี้ช่วยทำให้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีคุณภาพชีวิตที่ดีและมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจลดลง⁽³⁾ และทำให้ผู้ป่วยภาวะไตวายเรื้อรังสามารถหลีกเลี่ยงการรับเลือด ซึ่งทำให้เกิดผลแทรกซ้อนระยะยาวจากการได้เลือดเป็นระยะเวลานาน ๆ ยา rEPO เป็นยาที่มีความปลอดภัย ข้อมูลจากการใช้ยาในระยะแรกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา EPO อาจมีความดันโลหิตสูงขึ้นเล็กน้อย และสามารถควบคุมได้โดยการปรับยาลดความดันโลหิต

แม้ว่า rEPO เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ข้อมูลจากการใช้ยา rEPO ในระยะต่อมาพบว่าผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะ pure red cell aplasia (PRCA) ซึ่งเกิดจาก anti-rEPO antibody จากยา rEPO ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะซีดรุนแรงจนอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดจนอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต

ภาวะ anti-rEPO associated PRCA

ภาวะ anti-rEPO associated PRCA พบในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับยา rEPO และเกิดภาวะไม่ตอบสนองต่อยาอย่างเฉียบพลัน (loss of efficacy :LOE) หลังจากเคยตอบสนองต่อยาดี ผู้ป่วยภาวะนี้จะเกิดภาวะซีดอย่างรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยภาวะไตวายเรื้อรังที่ไม่เคยได้รับยา rEPO เนื่องจาก antibody ต่อ rEPO ที่เกิดในผู้ป่วยสามารถเกิดปฏิกิริยากับ native EPO จาก

ไตผู้ป่วย ผู้ป่วยภาวะ anti-rEPO associated PRCA จะมีระดับฮีโมโกลบินประมาณ 5 - 6 กรัม/ดล. เมื่อเทียบกับภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่เคยได้รับยา rEPO ซึ่งจะมีระดับฮีโมโกลบินประมาณ 7 - 8 กรัม/ดล.

ภาวะ anti-rEPO associated PRCA ถูกรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ.1981⁽⁴⁾ และมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงปี ค.ศ.1998-2000 พบว่าภาวะ anti-rEPO associated PRCA เกิดได้ทั้งจาก rEPO ชนิดอัลฟาและ rEPO ชนิดเบต้า⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตาม rEPO ชนิดอัลฟามีโอกาสเกิดภาวะ anti-rEPO associated PRCA มากกว่า rEPO ชนิดเบต้าอย่างชัดเจนเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ anti-rEPO associated PRCA ประกอบด้วย⁽⁶⁾

- 1) ผู้ป่วยได้รับ rEPO โดยระยะเวลาที่ได้รับ rEPO เฉลี่ยประมาณ 9 - 12 เดือน
- 2) ผู้ป่วยเกิดภาวะไม่ตอบสนองต่อยาอย่างเฉียบพลัน โดยผู้ป่วยมีภาวะซีดรุนแรงเปลี่ยนแปลงจากเดิมซึ่งเคยตอบสนองดีต่อ rEPO
- 3) มีค่า absolute reticulocyte ต่ำ โดยทั่วไปต่ำกว่า 10,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ขณะที่จำนวนเม็ดเลือดขาวและจำนวนเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ
- 4) ตรวจเจาะไขกระดูกเข้าได้กับภาวะ PRCA โดยไม่พบ erythroblast ขณะที่เซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์เกล็ดเลือดในไขกระดูกมีลักษณะและจำนวนปกติ
- 5) ตรวจพบ anti rEPO ในกระแสเลือด ซึ่งเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยที่สำคัญที่สุดในการระบุภาวะ anti-rEPO associated PRCA
- 6) ตรวจพิสูจน์พบว่า anti-rEPO มี neutralization effect ด้วย neutralization assay ในการเพาะเลี้ยงเซลล์ที่พึ่งพา EPO ในการเจริญเติบโต

การตรวจ anti-rEPO antibody⁽⁷⁾

Anti-rEPO เป็น immunoglobulin G ต่อทั้ง rEPO และ native EPO การตรวจ anti-rEPO ทำได้ 3 วิธี ได้แก่

1. วิธี Radio-immunoprecipitation test (RIP)

- 2. วิธี Eliza
- 3. วิธี Biocore

ได้ที่หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การตรวจ anti-rEPO ด้วยวิธี RIP ⁽⁸⁾

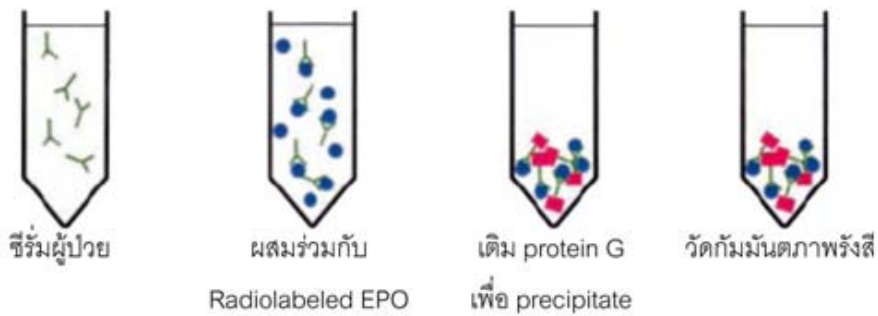
ทำการตรวจ anti-rEPO ด้วยวิธี RIP โดยใช้ sera ที่ต้องการตรวจผสมกับ ¹²⁵Iodinated EPO หากซีรั่มมีแอนติบอดีต่อ EPO จะเกิดการจับกันระหว่าง anti-rEPO และ ¹²⁵Iodinated EPO และทำการปฏิกิริยาตกตะกอน (precipitate binding) ด้วย protein G ทำการวัดระดับ radioactive ซึ่งถูกตกตะกอน (precipitate) เปรียบเทียบกับ negative control และ positive control

การตรวจ anti-rEPO ด้วยวิธี RIP เป็นวิธีมาตรฐาน ซึ่งสามารถตรวจเปรียบเทียบจำนวนปริมาณ anti-rEPO ในแต่ละตัวอย่างได้ด้วยการเปรียบเทียบความเข้มขึ้น ปัจจุบันสามารถส่งตรวจหา anti-rEPO

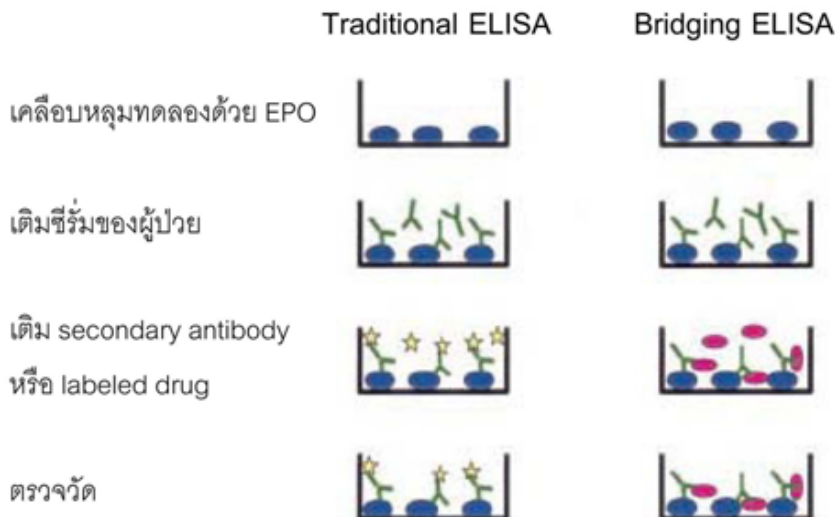
การตรวจ anti-rEPO ด้วยวิธี ELIZA

การตรวจ anti-rEPO ด้วยวิธี ELIZA โดยการเคลือบพลาสติกด้วย EPO โมเลกุลและตรวจวัดการเกาะติดของ anti EPO โดยอาศัยทำปฏิกิริยาทางเอนไซม์ ปัญหาของการตรวจ anti-rEPO ด้วยวิธี ELIZA คือปัญหาผลบวกหลง (false positive) ทำให้มีความยุ่งยากในการแปลผล พบว่าผลบวกหลงน้อยลงหากใช้วิธี Bridging Eliza ซึ่งเพิ่มเติมขั้นตอนทำให้การเกาะติดของ antibody มีความเฉพาะเจาะจงมากขึ้น

ปัจจุบันการตรวจ anti-rEPO ด้วยวิธี ELIZA ไม่มีมาตรฐานแน่นอน ขึ้นกับห้องปฏิบัติการแต่ละแห่ง และยังไม่มียี่ห้อผู้ผลิตชุดตรวจนี้ออกจำหน่าย



รูปที่ 1. แสดงขั้นตอนในการทดสอบ RIPA เพื่อตรวจหา anti-EPO antibody



รูปที่ 2. แสดงวิธีการตรวจหา Anti-EPO antibody โดยวิธี ELISA และ Bridging ELISA

การตรวจ anti-rEPO ด้วยวิธี Biocore;

การตรวจ anti-rEPO ด้วยวิธี biocore เป็นวิธีที่สามารถตรวจวัด affinity ของแอนติบอดีที่จับกับ EPO โมเลกุล ซึ่งเป็นข้อมูลละเอียดมากขึ้นนอกจากตรวจว่ามี antibody ซึ่งจับกับ EPO โมเลกุลหรือไม่แล้ว ยังทราบความเจาะจงและ affinity ของการจับกันได้ วิธี Biocore เป็นวิธีมาตรฐานของเภสัชวิทยาในการวัด affinity ของ molecule หนึ่งต่อ molecule หนึ่ง อย่างไรก็ตามการตรวจ anti-rEPO ด้วยวิธี Biocore ต้องอาศัยเครื่องมือซึ่งมีราคาแพง และต้องอาศัยความชำนาญในการใช้เทคนิคนี้

การส่งตรวจ anti-rEPO ทำโดยใช้ซีรัมที่สงสัยภาวะ anti-rEPO associated PRCA หลังหยุด rEPO เป็นเวลาอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ ซึ่งสาเหตุที่จำเป็นต้องหยุดยาก่อนส่งตรวจมีสาเหตุ 2 ประการคือ

1) การตรวจหา anti-rEPO ขณะที่ยังมีระดับ EPO ในเลือดสูง อาจทำให้มีปัญหาผลลบ (false negative) เนื่องจาก anti-rEPO ที่มีอยู่อาจ binding กับ EPO จนตรวจไม่พบ free antibody

2) ระดับ EPO ซึ่งยังสูงอยู่ในเลือดขณะที่ anti-rEPO ให้ผลบวก ทำให้อาจมีปัญหาในการตรวจ neutralization assay เนื่องจากระดับ EPO ที่สูงอาจทำให้ neutralization assay ให้ผลลบ

การตรวจระดับ anti-rEPO นอกจากจะใช้ในการวินิจฉัยภาวะ anti-rEPO associated PRCA แล้ว ยังใช้ตรวจติดตามผลการรักษา และติดตามความรุนแรงของภาวะ anti-rEPO associated PRCA ถือเป็นมาตรฐานในการดูแลผู้ป่วย

การตรวจ neutralization assay ⁽⁹⁾

การตรวจ neutralization assay เป็นการตรวจเพื่อยืนยันผล neutralization ของ anti-rEPO การตรวจ neutralization assay ทำโดยใช้ซีรัม ซึ่งมีผลบวกต่อ anti-rEPO ทดสอบผล neutralization ต่อเซลล์เพาะเลี้ยงที่อาศัย EPO (EPO-dependent cell line) เช่น UT-7 cell line โดยวัด proliferation ของ UT-7 cell line ซึ่งถูกยับยั้ง

ได้ด้วย anti-rEPO

การตรวจ neutralization assay ควรถือเป็นส่วนหนึ่งในการวินิจฉัยภาวะ anti-rEPO associated PRCA และในปัจจุบันสามารถส่งตรวจได้ที่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สาเหตุของ anti-rEPO associated PRCA

ยังไม่ทราบสาเหตุของ anti-rEPO associated PRCA ที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามมีสมมุติฐานที่น่าสนใจหลายสาเหตุ ได้แก่

- 1) leachet therapy
- 2) บทบาทของ cold chain
- 3) บทบาทของปัจจัยทางพันธุกรรม

สมมุติฐานของ Leachet therapy ⁽¹⁰⁻¹¹⁾

สมมุติฐานนี้มาจากข้อสังเกตที่พบว่าอุบัติการณ์ของ anti-rEPO associated PRCA เพิ่มขึ้นมาในประเทศตะวันตกเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสูตรส่วนผสมของ arEPO หลังจากที่มีการใช้ polysorbate 80 เป็นสารรักษาสภาพ (preservative material) แทน Human serum albumin (HSA) เนื่องจากมีความกังวลการปนเปื้อนของเชื้อ HIV และ prion ซึ่งเป็นสาเหตุของ Creutzfeldt-Jacob disease ทำให้เกิดสมมุติฐานว่าการใช้ polysorbate 80 อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิด anti-rEPO associated PRCA

การศึกษาด้วยวิธี high pressure liquid chromatography (HPLC) ใน rEPO ซึ่งใช้ polysorbate 80 เป็นสารรักษาสภาพ (preservative material) พบว่าการใช้ polysorbate 80 ทำให้เกิดสารโมเลกุลอื่นนอกเหนือจาก polysorbate 80 และ rEPO โดยพบว่า polysorbate 80 อาจทำปฏิกิริยากับจุกยาง (rubber plunger) ในกระบอกฉีดยาทำให้เกิดสารโมเลกุลอื่นทำหน้าที่คล้ายสาร adjuvant เช่นเดียวกับสาร adjuvant ในวัคซีน มีผลทำให้ rEPO เกิด immunogenicity ข้อมูลเหล่านี้นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงกระบอกฉีดยาเพื่อแก้ไขปัญหา anti-rEPO associated PRCA โดยทำการเคลือบ

rubber plunger ด้วย Teflon (coated syringe) ทำให้ polysorbate 80 ไม่สัมผัสกับ rubber plunger เป็นการป้องกันการเกิด leachate และพบว่าภายหลังมีการใช้ coated syringe จำนวนผู้ป่วย anti-rEPO associated PRCA มีจำนวนลดลง อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่ลดลงจำกัดเฉพาะในผู้ป่วยตะวันตก หากพิจารณาจำนวนผู้ป่วยในประเทศไทยพบว่าจำนวนผู้ป่วยมิได้ลดลง แสดงให้เห็นว่านอกเหนือปัจจัย leachate therapy อาจมีปัจจัยอื่นเกี่ยวข้อง

บทบาทของการรักษาอุณหภูมิเย็นในการเก็บยา (cold chain) ⁽¹²⁾

เนื่องจาก rEPO เป็นยากลุ่ม biotechnology drug cold chain จึงมีบทบาทสำคัญในการเก็บรักษาสุขภาพยา biotechnology drug มีความแตกต่างจาก chemical drug เนื่องจาก biotechnology มีกระบวนการผลิตที่ซับซ้อน ได้แก่ ต้องมีการเพาะเลี้ยง Host cell และใช้ DNA vector เพื่อนำ human EPO gene สอดแทรกเข้าไปใน Host cell เพื่อให้ Host cell สังเคราะห์ rEPO จากเซลล์ นอกจากนั้นยังต้องใช้กระบวนการคัดแยก (purification) rEPO ให้บริสุทธิ์ การที่ rEPO เป็นยา glycoprotein และใช้กระบวนการ biotechnology ที่ซับซ้อนทำให้ cold chain มีบทบาทสำคัญ เนื่องจากหากไม่ได้รับการควบคุมอุณหภูมิให้เหมาะสมอาจทำให้เกิด protein aggregation ทำให้เกิด immunogenicity จากความสำคัญของ cold chain ดังกล่าว ห้องยาที่ทำกรจ่ายยา rEPO แก่ผู้ป่วย ตลอดจนบริษัทที่ผลิต จัดจำหน่าย ยาควรตระหนักและควรให้ความสำคัญในเรื่อง cold chain อย่างเคร่งครัด และควรแนะนำวิธีการดูแลให้ cold chain ไม่ถูกกระทบโดยใช้ภาชนะบรรจุยาที่เหมาะสมส่งมอบยาจากห้องยาให้แก่ผู้ป่วยนำกลับบ้าน นอกจากนั้นบุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการรักษา ทั้งแพทย์ พยาบาลควรดูแลเรื่อง cold chain อย่างเคร่งครัดจนชนิดยาแก่ผู้ป่วย

บทบาทของปัจจัยทางพันธุกรรม ⁽¹³⁾

จากข้อสังเกตความแตกต่างระหว่างอุบัติการณ์ของภาวะ anti-rEPO associated PRCA ในผู้ป่วยตะวันตก และผู้ป่วยไทยทำให้เกิดคำถามว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีบทบาทต่อการเกิดภาวะ anti-rEPO associated PRCA หรือไม่

ข้อมูลการศึกษาบทบาทของ HLA ในผู้ป่วยภาวะ anti-rEPO associated PRCA พบว่า HLA DR B1*09 อาจมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ anti-rEPO associated PRCA โดยมีอัตราเสี่ยงมากกว่า 2.89 นอกจากการศึกษาในผู้ป่วยตะวันตกในลักษณะ case-controlled พบว่า HLA DR B1*09 มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ anti-rEPO associated PRCA โดยมี odd ratio เท่ากับ 10.8 อย่างไรก็ตามข้อมูลนี้จำเป็นต้องศึกษามากขึ้นอันเป็นที่มาของโครงการ Prospective, Immunogenicity Surveillance Registry of Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) with Subcutaneous Exposure in Thailand ในลักษณะของการลงทะเบียนผู้ป่วย (registry study)

โครงการ Prospective, Immunogenicity Surveillance Registry of Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) with Subcutaneous Exposure in Thailand (Thai ESA registry)

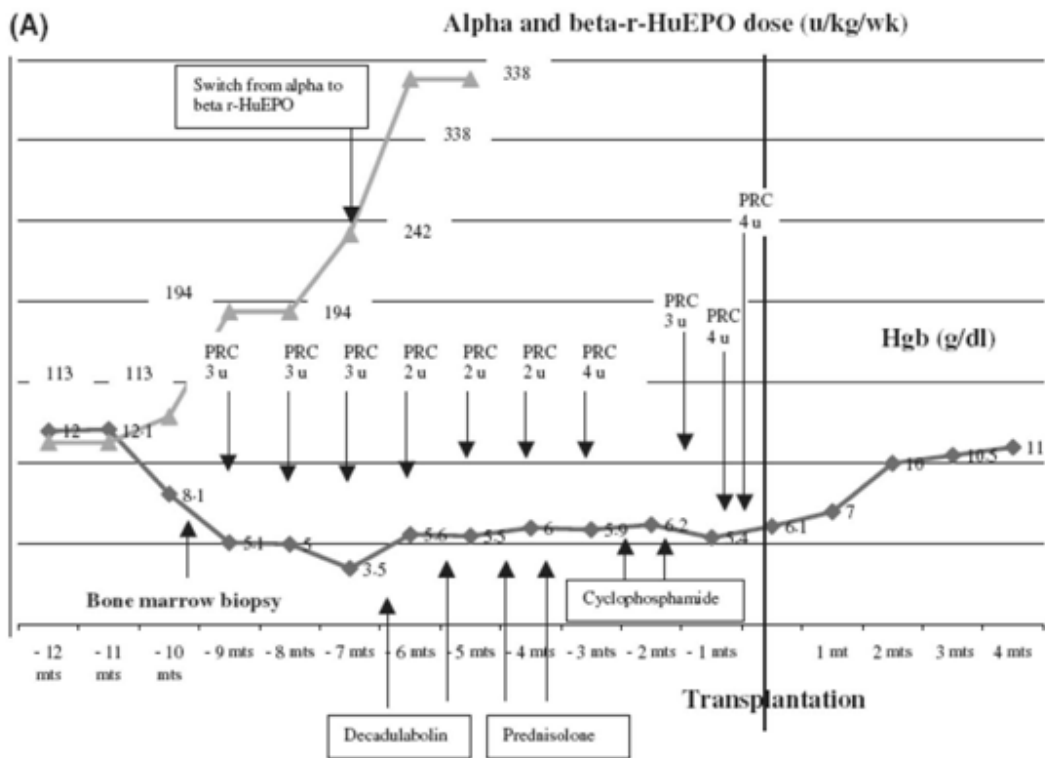
ได้เริ่มโครงการ Thai ESA registry ขึ้นในปี พ.ศ. 2550 โดยความร่วมมือของ 4 องค์กร ได้แก่ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย คณะกรรมการอาหารและยา และเภสัชกรรมสมาคมแห่งประเทศไทย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะ anti-rEPO associated PRCA จากการใช้ยา ESA ในประเทศไทยเปรียบเทียบระหว่าง ESA กลุ่มต่าง ๆ ทั้ง Immunovative EPO ได้แก่ EPO ต้นแบบทั้ง arEPO และ brEPO และ ESA ชนิดใหม่ ๆ รวมทั้ง Biosimilar EPO นอกจากนั้นยังมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา EPO ในประเทศไทย

โครงการ Thai ESA registry อาศัยความร่วมมือของศูนย์ไตเทียมและโรงพยาบาลต่าง ๆ ทั่วประเทศมากกว่า 60 แห่ง โดยผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการศึกษา ได้แก่ผู้ป่วยที่ใช้ rEPO รายใหม่ที่ได้รับยา rEPO ไม่เกิน 1 เดือน และทำการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี เพื่อติดตามการเกิดภาวะ loss of efficacy (LOE) และการเกิดภาวะ anti-rEPO associated PRCA รวมถึงข้อมูลประสิทธิภาพของยาในการรักษาภาวะ renal anemia

คาดว่าผลการศึกษานี้จะทำให้ทราบอุบัติการณ์ของภาวะ anti-rEPO associated PRCA ที่แท้จริงในประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง rEPO ชนิดต่าง ๆ และทราบประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาบริหารยาแก่ผู้ป่วยต่อไป

แนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะ anti-rEPO associated PRCA ⁽¹⁴⁾

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกถึงแนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะ anti-rEPO associated PRCA อย่างไรก็ตามข้อมูลต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยทุกรายควรหยุดยา rEPO โดยไม่ควรเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ rEPO และควรติดตามระดับ anti-rEPO เป็นระยะ นอกจากนั้นควรพิจารณาปลูกถ่ายไตแก่ผู้ป่วยในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามปลูกถ่ายไต ข้อมูลในลักษณะรายงานผู้ป่วยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย anti-rEPO associated PRCA สามารถหายเป็นปกติภายหลังจากปลูกถ่ายไต โดยผู้ป่วยทุกรายไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไตอีกเลย ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถปลูกถ่ายไต เนื่องจากมีข้อห้ามหรืออยู่ในระหว่างรอการปลูกถ่ายไต ควรได้รับการพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยภาวะ anti-rEPO associated PRCA สามารถหายได้เองโดยไม่ได้รับการรักษา



รูปที่ 3. แสดงตัวอย่างการดำเนินโรคของผู้ป่วย PRCA 1 รายซึ่งหายจากโรค PRCA ภายหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ข้อสังเกตผู้ป่วยรายนี้ได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลายตัวไม่ว่าจะเป็น decadulabolin prednisolone และ cyclophosphamide แต่ไม่ตอบสนองต่อยาดังกล่าว

การให้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อรักษาภาวะ anti-rEPO associated PRCA

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อรักษาภาวะ anti-rEPO associated PRCA ใช้สมมุติฐานของการเกิด anti-rEPO ในลักษณะเดียวกันกับ autoimmune disease แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในลักษณะ randomized control trial ข้อมูลที่มีอยู่แสดงให้เห็นยากดภูมิคุ้มกันมีประสิทธิภาพในการรักษา ทั้งนี้ขึ้นกับสูตรยา

การให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs)

เหตุผลในการนำเอายากดภูมิคุ้มกันมาใช้ในการรักษาเนื่องจากเชื่อว่า PRCA เป็นโรคที่เกิดขึ้นเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการทำงานที่ผิดปกติไป ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เป็น randomized control ในการใช้ยา immunosuppressive เมื่อดูข้อมูลการศึกษาย้อนหลังโดย Verhelst และคณะ⁽¹⁴⁾ พบว่าในผู้ป่วย 47 ราย มี 10 ราย ที่ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันเมื่อทำการติดตามไปจนครบ 1 ปี ไม่พบว่าทั้ง 10 ราย จะเกิดการฟื้นตัวจากโรค PRCA ได้เลย ในขณะที่อีก 37 ราย ซึ่งได้รับยา ยากดภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่เป็น ยาสเตียรอยด์ และหรือ cyclophosphamide, intravenous

immunoglobulin (IVIG), plasmapheresis มี 6 รายที่ได้รับ cyclosporine A ผลปรากฏว่ามีอาการที่ดีขึ้นจากร้อยละ 78 ในจำนวน 37 รายนี้ มี 6 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและมีอาการที่ดีขึ้นทุกราย สูตรของยาที่ได้ผลดีประกอบด้วย ยาสเตียรอยด์ และหรือ IVIG (ได้ผล 10 ราย จาก 12 ราย) ยาสเตียรอยด์ ร่วมกับ cyclophosphamide (ได้ผล 7 ราย จาก 8 ราย) cyclosporine A (ได้ผล 4 ราย จาก 6 ราย) ดูเหมือนว่าการใช้ยาสเตียรอยด์ ร่วมกับ cyclophosphamide จะได้ผลดีที่สุด โดยขนาดของยาสเตียรอยด์ และ cyclophosphamide ที่ใช้คือ 1 มก./กก./วัน และ 50 ถึง 100 มก./วัน ตามลำดับ เป็นเวลาไม่เกิน 3 ถึง 4 เดือน ในระหว่างทำการรักษาควรจะได้มีการตรวจติดตาม ระดับ ฮีโมโกลบิน ทุกสัปดาห์ และตรวจหา anti-EPO antibody ทุก ๆ 1 - 2 สัปดาห์

Biosimilar erythropoietin⁽¹⁶⁾

ในปัจจุบันเราสามารถแบ่งชนิดของยาต่าง ๆ ได้เป็น 4 กลุ่มประกอบด้วยยาในกลุ่ม low molecular weight drug, กลุ่ม generic drug, กลุ่ม biopharmaceutical drug และยาในกลุ่ม biosimilar drug โดยอาศัยนิยามของ European Medicines Agency (EMA) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. สรุบนิยามของยาในกลุ่มต่าง ๆ ตามนิยามของ EMA

ยาในกลุ่ม	นิยาม
Low molecular weight drug	ยาที่ใช้กระบวนการทางชีวเคมีในการผลิตและมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า 1,000 ดาลตัน
Generic drug	ยาที่ผลิตขึ้นโดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมีและคุณสมบัติในการออกฤทธิ์เทียบเท่ากับยาในกลุ่ม low molecular weight drug ภายหลังจากยาในกลุ่มดังกล่าวได้หมดสิทธิบัตรยา
Biopharmaceutical drug	ยาที่ใช้เทคโนโลยีชีวภาพขั้นสูง (biotechnology) ในการผลิต เช่น rDNA, controlled gene expression, antibody method
Biosimilar drug	ยาที่ผลิตขึ้นตามยาต้นแบบที่ได้มีผู้ผลิตก่อนหน้านี้โดยใช้เทคโนโลยีชีวภาพขั้นสูง หลังจากยาดังกล่าวได้หมดสิทธิบัตรยา

จัดยาในกลุ่ม erythropoietin ว่าอยู่ในกลุ่ม biopharmaceutical drug เชื่อว่ายากลุ่ม biopharmaceutical drug มีความแตกต่างจากยาในกลุ่ม biosimilar drug เนื่องจากยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่มีมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ มีโครงสร้าง 3 มิติ และกระบวนการผลิตที่สลับซับซ้อน ผลิตมาจากสิ่งมีชีวิตซึ่งยากต่อการควบคุมคุณภาพการผลิต เนื่องจากในกระบวนการผลิตยาต้องมีการนำยีน erythropoietin ใส่เข้าไปในเซลล์และให้ยีนนั้นแทรกเข้าไปในสายพันธุกรรมจนเกิดเป็น cell line ที่ต้องการ จากนั้นจึงคัดเลือก cell line ที่ดีที่สุดเพื่อให้เกิดโปรตีนที่ต้องการ นำไปวิเคราะห์แยกและทำให้บริสุทธิ์ปลอดภัยก่อนนำไปใช้ในผู้ป่วย แม้ยาในกลุ่ม biosimilar drug จะถูกผลิตด้วยวิธีคล้ายกัน แต่มีความแตกต่างกับยาต้นแบบในชนิดของ cell line ทำให้เกิดความแตกต่างในรายละเอียดโครงสร้าง ยาในกลุ่มนี้จึงมีเพียงความคล้าย (similar) แต่ไม่เหมือน (non-identical) กับยาต้นแบบ นอกจากนี้การที่ยามีโครงสร้างที่สลับซับซ้อนทำให้ยากต่อการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ที่ผลิตออกมา รวมไปถึงการที่ยาอาจจะไปมีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

อ้างอิง

1. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 1957 Mar;179(4560):633-4
2. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood* 1988 Feb;71(2):524-7
3. Ng T, Marx G, Littlewood T, Macdougall I. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgrad Med J* 2003 Jul;79(933):367-76
4. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002 Feb 14; 346(7):469-75
5. Praditpornsilpa K, Buranasot S, Bhokaisuwan N, Avihingsanon Y, Pisitkul T, Kansanabuch T, Eiam-Ong S, Chusil S, Intarakumtornchai T, Tungsanga K. Recovery from anti-recombinant-human-erythropoietin associated pure red cell aplasia in end-stage renal disease patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Mar;20(3):626-30
6. Macdougall IC. Recent advances in erythropoietic agents in renal anemia. *Semin Nephrol* 2006 Jul;26(4):313-8
7. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004 Feb;15(2):398-406
8. Tacey R, Greway A, Smiell J, Power D, Kromminga A, Daha M, Casadevall N, Kelley M. The detection of anti-erythropoietin antibodies in human serum and plasma. Part I. Validation of the protocol for a radioimmunoprecipitation assay. *J Immunol Methods*. 2003 Dec; 283(1-2):317-29
9. Kelley M, Cooper C, Matticoli A, Greway A. The detection of anti-erythropoietin antibodies in human serum and plasma: part II. Validation of a semi-quantitative 3H-thymidine uptake assay for neutralizing antibodies. *J Immunol Methods* 2005 May; 300(1-2):179-91
10. Sharma B, Bader F, Templeman T, Lisi P, Ryan M, Heavner GA. Technical investigations into

- the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with EPREX[®]. *Eur J Hos Pharm* 2004; 5:86-91
11. Boven K, Stryker S, Knight J, Thomas A, van Regenmortel M, Kemeny DM, Power D, Rossert J, Casadevall N. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int.* 2005 Jun; 67(6): 2346-53
12. Macdougall IC. Antibody-mediated pure red cell aplasia (Ab-positive PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(suppl 4): iv9-iv15
13. Praditpornsilpa K, Kupatawintu P, Mongkonsritagoon W, Supasynhdh O, Jootar S, Intarakumthornchai T, Pongskul C, Prasithsirikul W, Achavanuntakul B, Ruangarnchanasetr P, et al. The association of anti-r-HuEpo-associated pure red cell aplasia with HLA-DRB1*09-DQB1*0309. *Nephrol Dial Transplant* 2009 May; 24(5): 1545-9
14. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Kruger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004 May; 363(9423):1768-71
15. Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Trends Biotechnol* 2004 Aug; 22(8): 406- 41