



Clinical Practice Guidelines 2015



Iron Chelation Therapy for Thalassemia Syndromes

Noppadol Siritanaratkul, M.D.

Division of Hematology

Department of Medicine

Faculty of Medicine Siriraj Hospital





(ร่าง)

คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข

ที่ ๔๙๗ / ๒๕๕๕

เรื่อง แต่งตั้งคณะที่ปรึกษา คณะกรรมการ และคณะทำงานจัดทำแนวทางการวินิจฉัย
และการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (Clinical Practice Guideline
for Diagnosis and Management of Thalassemia Syndromes : CPG)



Siriraj

การให้ยาขับเหล็ก/การตรวจประเมินภาวะเหล็กเกิน

๓.๑๐	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์นภดล ศิริธนารัตนกุล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	ประธานคณะทำงาน
๓.๑๑	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปราณี สุจริตจันทร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะทำงาน
๓.๑๒	ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอรุณี เจตศรีสุภาพ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	คณะทำงาน
๓.๑๓	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุภร จันทจรัส คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ	คณะทำงาน
๓.๑๔	รองศาสตราจารย์ ดร.สมเดช ศรีชัยรัตนกุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	คณะทำงาน
๓.๑๕	พันเอกนายแพทย์อภิชัย ลีละศิริ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	คณะทำงาน
๓.๑๖	แพทย์หญิงมนทนา จันทนิยม โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น	คณะทำงาน
๓.๑๗	นายแพทย์ชัชวาล นาคะเกศ โรงพยาบาลราชวิถี	คณะทำงาน
๓.๑๘	นายแพทย์ปิติ เตชะวิจิตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะทำงาน
๓.๑๙	แพทย์หญิงอรุโณทัย มีแก้วกฤษ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	คณะทำงาน
๓.๒๐	รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์วิพร วิประกิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	คณะทำงานและเลขานุการ



แนวทางการวินิจฉัยและการรักษา โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย Clinical practice guidelines for diagnosis and management of thalassemia syndromes



โดย คณะทำงานจัดทำแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

Clinical practice guidelines for diagnosis and management of thalassemia syndromes

พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤศจิกายน 2557

จำนวนพิมพ์ 2,500 เล่ม

ISBN : xxxxxxxxxxxxxxxxx

สงวนลิขสิทธิ์ตาม พ.ร.บ.ลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

บรรณาธิการ : ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทัศน์ ฟูเจริญ
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงวรรณ ดันไพจิตร
ศาสตราจารย์พันเอกนายแพทย์กิตติ ต่อจรัส
รองศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์วิพร วิประกษิต
แพทย์หญิงอรุณทัย มีแก้วกฤษ

จัดพิมพ์โดย : สถาบันสุขภาพแห่งชาติมาเลเซีย

พิมพ์ที่ : บริษัท พี.เอ.สียิ่ง จำกัด

4 ถนนสีรินธร 7 บางบำหรุ บางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2881 9890 โทรสาร 0 2881 9892



การให้ยาขับธาตุเหล็ก (Iron chelation) ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีธาตุเหล็กเกิน ควรได้รับยาขับธาตุเหล็ก ผู้ป่วยที่ได้รับ regular transfusion ร่วมกับยาขับธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอ ในขนาดที่พอเพียงจะมีธาตุเหล็กเกินไม่มาก มีคุณภาพชีวิตดีและมีชีวิตยืนยาว

สาเหตุที่มีธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ส่วนใหญ่เกิดจากเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ (1 ml ของเม็ดเลือดแดงมีธาตุเหล็ก 1.16 mg) และส่วนน้อยเกิดจากการดูดซึมธาตุเหล็กจากอาหารทางลำไส้ สามารถตรวจระดับธาตุเหล็กในร่างกายได้โดยการตรวจเลือดดูระดับเฟอร์ริติน (serum ferritin) ถ้าเฟอร์ริตินสูงมาก จะก่อให้เกิดผลร้ายต่ออวัยวะต่างๆ ได้ เช่น ทำให้ตับแข็ง เป็นเบาหวาน และเกิดภาวะหัวใจวาย เป็นต้น แม้ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดไม่สม่ำเสมอหรือชนิดไม่พึ่งพาเลือด (Non-transfusion dependent thalassemia : NTDT) ก็สามารเกิดภาวะเหล็กเกินได้และส่งผลกระทบต่อสุขภาพในระยะยาวได้ ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ จึงสมควรได้รับการตรวจประเมินหาภาวะเหล็กเกินเช่นเดียวกัน

การตรวจประเมินหาภาวะเหล็กเกิน (iron overload monitoring)

การตรวจวัดปริมาณเหล็กในร่างกายที่เป็นวิธีมาตรฐาน ได้แก่ การตรวจปริมาณเหล็กในตับ (liver iron concentration, LIC) โดยใช้เข็มสุ่มตัดเนื้อเยื่อ (liver biopsy) แต่มีข้อจำกัดในการใช้ทางเวชปฏิบัติ เนื่องจากอาจมีอันตรายเกิดขึ้นได้กับผู้ป่วยจากการเจาะตรวจ (invasive method) และค่าที่วัดได้อาจจะไม่แม่นยำ เนื่องจากการกระจายตัวของเหล็กที่สะสมในเซลล์ตับอาจไม่สม่ำเสมอ รวมถึงความไม่เหมาะสมที่ต้องทำซ้ำหลายๆ ครั้ง ถ้าต้องการติดตามผลในระยะยาว จึงทำให้มีข้อจำกัดในการทำตรวจดังกล่าว

สำหรับวิธีการตรวจอื่นๆ ที่ใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน มีอยู่ 2 วิธี คือ

1. การตรวจวัดปริมาณเฟอร์ริตินในเลือด (serum ferritin) เป็นวิธีที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย โดยปริมาณเฟอร์ริตินที่มากกว่า 1,000 ng/mL ถือว่ามีปริมาณเหล็กเกินในร่างกายที่จำเป็นต้องเริ่มการรักษา แต่ระดับเฟอร์ริตินในเลือดยังมีความแปรปรวนได้เนื่องจากการอักเสบหรือการติดเชื้อ ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบ หรือจากภาวะเหล็กเกินที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นการตรวจวัดปริมาณเฟอร์ริตินในเลือดถึงแม้จะมีความสะดวก รวดเร็วและประหยัด แต่ด้วยข้อจำกัดดังกล่าวจึงควรตรวจวัดปริมาณเฟอร์ริตินเป็นระยะๆ เพื่อนำไปใช้ประกอบการวางแผนการรักษาภาวะเหล็กเกิน ส่วนการตรวจวัดธาตุเหล็กในรูปแบบอื่นๆ เช่น non-transferrin bound iron (NTBI) ยังไม่เป็นที่ยอมรับในทางคลินิกเนื่องจากยังมีข้อมูลที่สนับสนุนไม่เพียงพอ

2. การวัดโดยใช้เครื่อง Magnetic Resonance Imaging (MRI) อาศัยหลักการตอบสนองของเหล็กในร่างกายต่อสนามแม่เหล็ก สามารถใช้ตรวจอวัยวะต่างๆ ได้ มีความสะดวกในการใช้งาน แต่ยังมีที่เข้กันอยู่เฉพาะในโรงพยาบาลบางแห่ง โดยเทคนิคที่ใช้ในการประเมินเหล็กในเนื้อเยื่อ คือ MRI-T2* หรือ R2-MRI โดยวิธีแบบ Ferriscan ปัจจุบันเป็นเทคนิคมาตรฐานในการประเมินภาวะเหล็กเกินในอวัยวะภายในโดยเฉพาะหัวใจและตับ มีหลักเกณฑ์ในการแปลผลดังนี้

ตารางที่ 10 แสดงการแปลผลการประเมินเหล็กในหัวใจด้วยค่า T2*

ค่า T2* (มิลลิวินาที)	การแปลผลและความเสี่ยง
>20	ปกติ
10-20	มีเหล็กสะสมปานกลางถึงมาก
<10	รุนแรง



KPI
standard of treatment



Transfusion therapy results in iron overload



Iron overload is an inevitable consequence of multiple blood transfusions

- 1 blood unit contains **200** mg iron
- A 60 kg patient with thalassemia usually has **1000** mg iron/year absorbed from the gut
 - **Up to 1.5 g iron/year**
- Overload can occur after 10–20 transfusions

200–250 mg iron:

Whole blood: 0.47 mg iron/mL

‘Pure’ red cells: 1.16 mg iron/mL

วิธีการตรวจที่ใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน (Iron overload monitoring)

- **Serum ferritin**
- **Magnetic Resonance Imaging (MRI)**
 - **Liver iron concentration**
 - **Cardiac iron (T2*)**

Measuring and interpreting serum ferritin

Advantages

- Easy to assess
- Inexpensive
- Repeat measures are useful for monitoring chelation therapy
- Positive correlation with morbidity and mortality

Measuring and interpreting serum ferritin

Advantages

- Easy to assess
- Inexpensive
- Repeat measures are useful for monitoring chelation therapy
- Positive correlation with morbidity and mortality

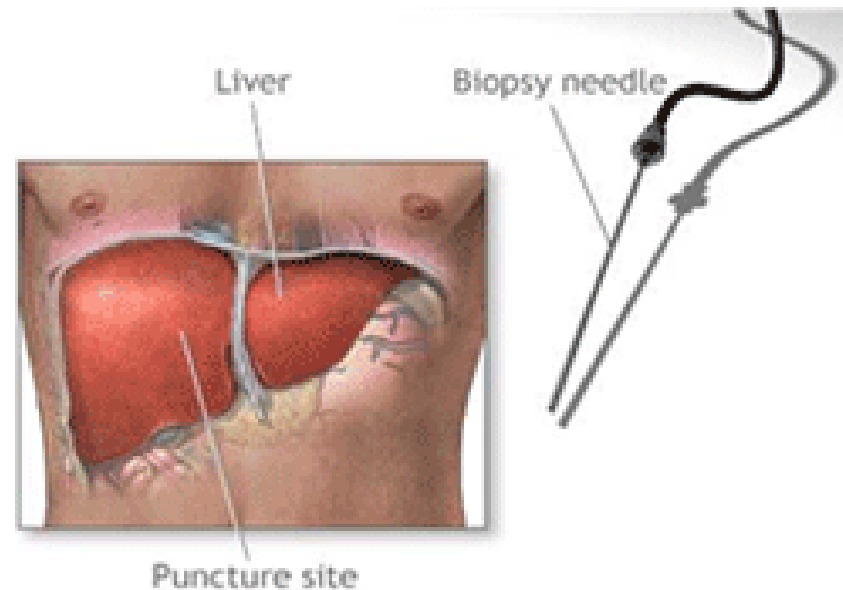
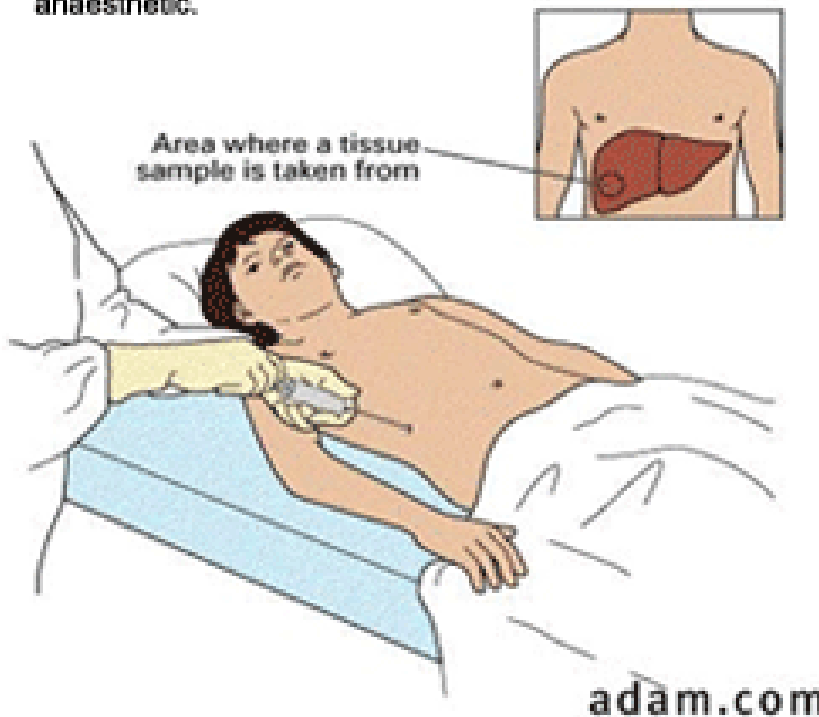
Disadvantages

- Indirect measurement of iron burden
- Fluctuates in response to inflammation, abnormal liver function, metabolic deficiencies
- Serial measurement required

Technique of Liver biopsy

Liver biopsy

A tiny incision is made between the ribs and a needle is inserted in order to reach the area of the liver where a tissue sample is taken. The procedure requires a local anaesthetic.



Liver biopsy

มีข้อจำกัดในการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ เนื่องจาก

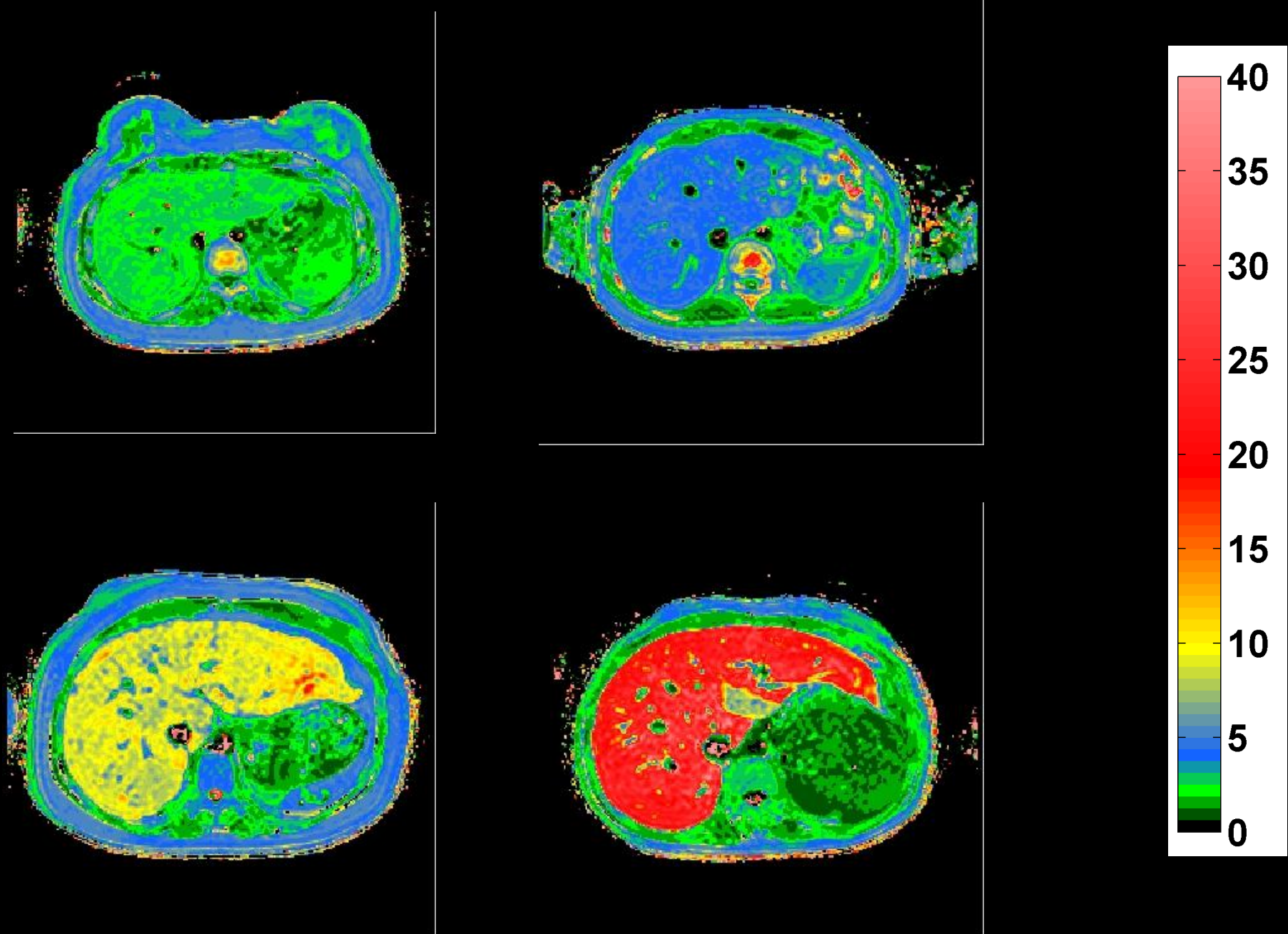
- อาจมีอันตรายที่เกิดขึ้นได้กับผู้ป่วยจากการเจาะตรวจ (invasive method)
- ค่าที่วัดได้อาจไม่แม่นยำ เนื่องจากการกระจายตัวของเหล็กที่สะสมในเซลล์ตับอาจไม่สม่ำเสมอ
- ต้องทำซ้ำหลาย ๆ ครั้ง ถ้าต้องการติดตามผลในระยะยาว
- ไม่แนะนำ

การแปลผลการประเมินเหล็กในตับด้วยค่า T2*

ปริมาณเหล็กในตับ
(mg/g dw)

ความรุนแรง

การแปลผล



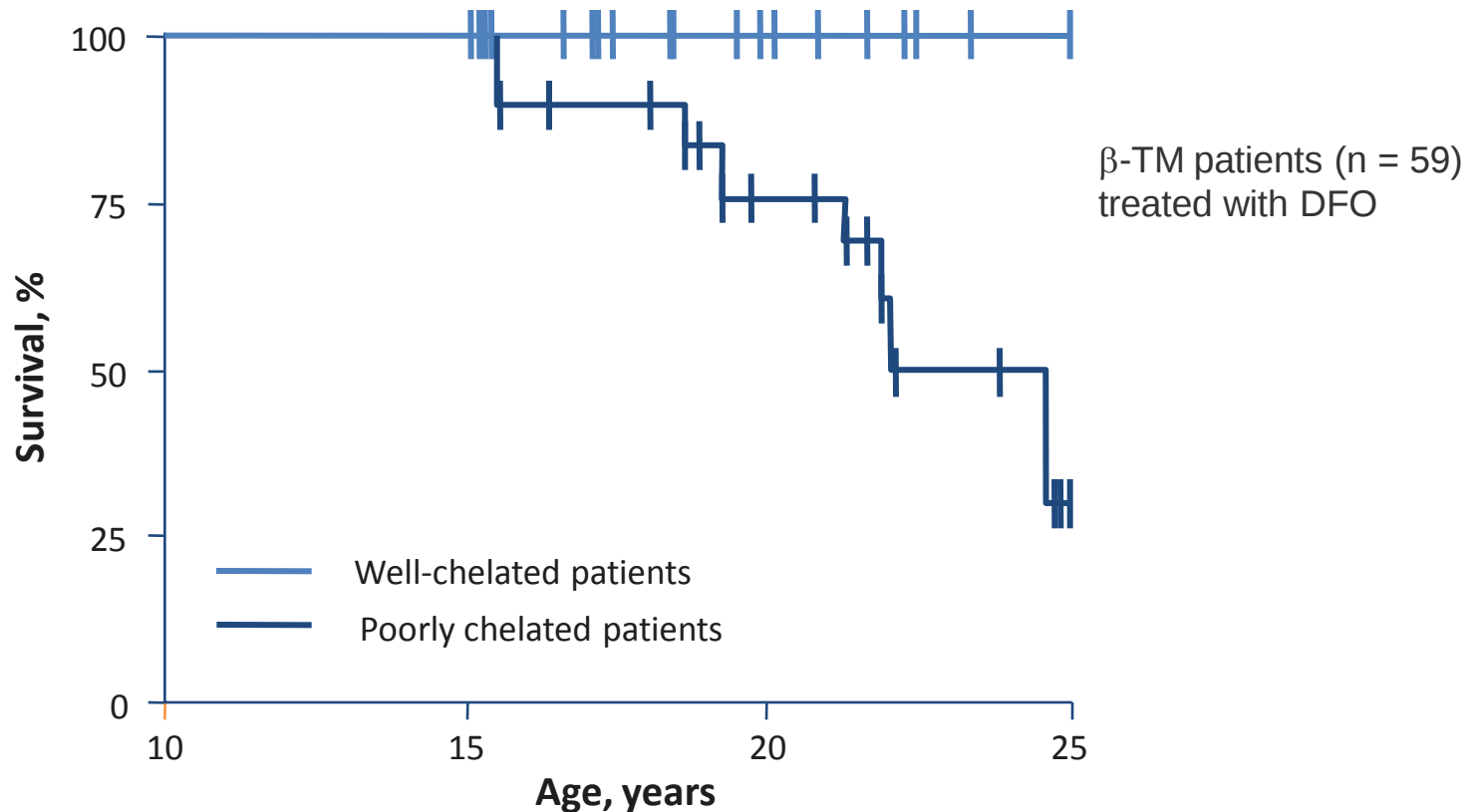


Siriraj

การแปลผลการประเมินเหล็กในหัวใจด้วยค่า $T2^*$

$T2^*$ (มิลลิวินาที)	การแปลผลและความเสี่ยง

Iron chelation therapy improves survival



Probability of survival to at least 25 years of age in poorly chelated patients was just one-third that of patients whose iron levels were well managed

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วย โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด

1. ระดับserum ferritinสูงกว่า 1,000 ng/ml.วัด 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1-3 เดือน
2. ระดับLiver iron concentration (LIC) > 7 mg/g dw
3. ในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำอย่างสม่ำเสมอ >1 ปี
4. ได้ Packed Red Cell มาแล้วประมาณ 10-20 ครั้ง

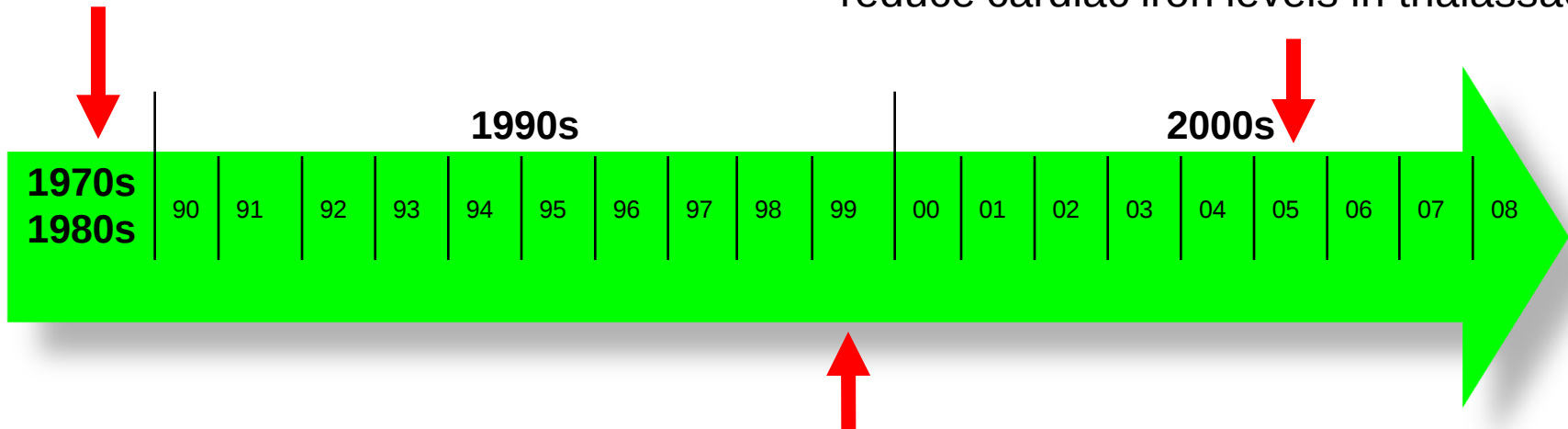
Evolution of iron chelation therapy

1970s

Deferoxamine (the 1st iron chelator) introduced. Has had a major impact on survival and iron-related complications

2005

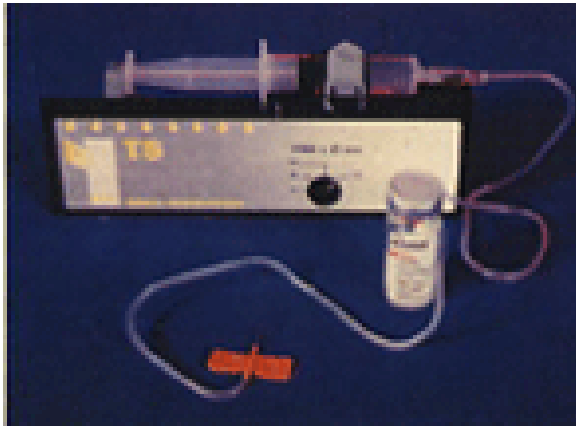
Deferasirox approved by FDA. Shown to control iron overload in thalassemia, SCD, and MDS, and to reduce cardiac iron levels in thalassaemia



1999

Deferiprone approved by EMEA. Shown to control iron overload and reduce cardiac iron levels as monotherapy and in combination with DFO in β -thalassaemia major

Iron Chelators



Desferrioxamine



Deferiprone



Deferasirox



Comparison of Iron Chelators

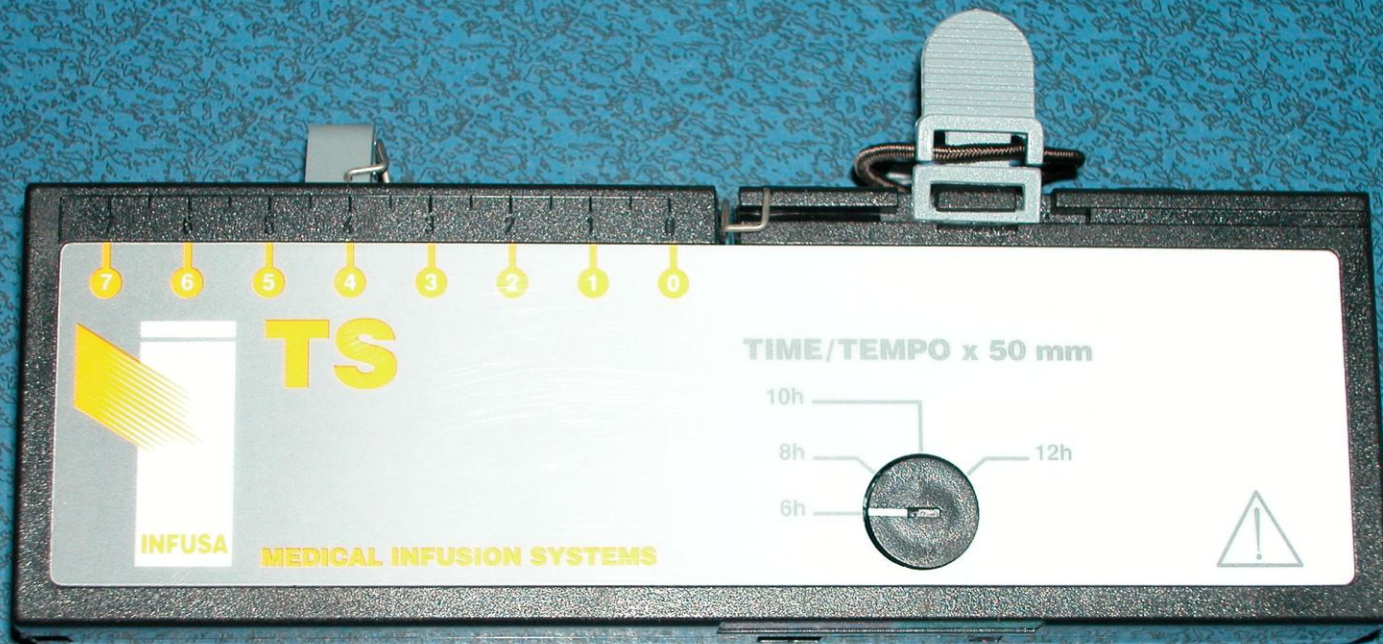


คุณสมบัติ	Desferrioxamine	Deferiprone	Deferasirox
ขนาด(mg/kg/day)	25–60	75 - 100	20 – 40
วิธีบริหารยา	Sc, iv (8–12 ชม., 5 วัน/สัปดาห์)	รับประทาน 3 ครั้ง/วัน	รับประทาน 1 ครั้ง/วัน
ค่าครึ่งชีวิต (T _{1/2})	20–30 นาที	3–4 ชม.	8–16 ชม.
การขับออกของยา	ปัสสาวะ, อุจจาระ	ปัสสาวะ	อุจจาระ
ผลข้างเคียงที่สำคัญ	Local reactions, ophthalmologic, auditory, growth retardation, allergic	Gastrointestinal disturbances, agranulocytosis/ neutropenia, arthralgia, elevated liver enzymes	Gastrointestinal disturbances, rash, renal impairment, hepatic impairment, ophthalmologic, auditory
สถานะ	ได้รับอนุมัติจาก อย.	ได้รับอนุมัติจาก อย. ยกเว้นUSA/Canada	ได้รับอนุมัติจาก อย.

Deferioxamine



- ขนาด 20-60 mg/kg/day (ในเด็กแนะนำที่ขนาด 20-40 mg/kg/day)
- จำนวน 5-7 วัน/สัปดาห์
- บริหารยาโดยการฉีดเท่านั้น นิยมฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยใช้เครื่องช่วยฉีดยา (infusion pump) ช้าๆ วันละ 8 – 12 ชม.
- ติดตามระดับserum ferritin ทุก 2-3 เดือน





CONAN

THE BARBARIAN



ข้อบ่งชี้: การให้ยา Desferoxamine แบบ continuous IV หรือ subcut infusion

1

- ผู้ป่วยมีcardiac problems จาก iron overload เช่น cardiac dysrhythmias มีการลดลงของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) น้อยกว่าร้อยละ 56

2

- ผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin สูงมาก

3

- ผู้ป่วยที่มีปริมาณเหล็กในตับ $> 15 \text{ mg/g dw}$

4

- ผู้ป่วยที่วางแผนการตั้งครรภ์ หรือเตรียมปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด



การให้ยา Desferoxamine แบบ continuous infusion

- ขนาด 50-60 มก./กก./วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
- เวลา 5-6 วัน/สัปดาห์
- โดยให้ยาเป็น continuous intravenous infusion หรือ subcutaneous infusion 12 - 24 ชม. ทาง infusion pump

Deferiprone

- ผู้ป่วยอายุ 6 ปีขึ้นไปที่สามารถรับประทานยาเม็ดได้
- ขนาดยา 50-100 mg/kg/day แบ่งให้ วันละ อย่างน้อย 3 เวลา หลังหรือพร้อมอาหาร
- ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอควรได้รับยาที่ขนาดเริ่มต้น 75 mg/kg/day
- ให้ตรวจ CBC อย่างสม่ำเสมอทุก 1-2 สัปดาห์ในช่วง 3 เดือนแรก และต่อไป เดือนละครั้ง เพื่อการวินิจฉัยผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ agranulocytosis, neutropenia
- ภาวะแทรกซ้อนอย่างอื่นได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ การทำงานของตับผิดปกติ และมีระดับเอนไซม์ในตับเพิ่มขึ้น (transaminitis)

Deferasirox

- ในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่และเด็ก (อายุ ≥ 2 ปี)
- บริหารยาโดยการละลายยา ในน้ำเปล่า น้ำส้ม หรือน้ำแอปเปิ้ล ขนาด 20 – 40 mg/kg/day วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหาร 30 นาที
- อาการข้างเคียงและอาการแทรกซ้อนน้อย ได้แก่ ผื่นผิวหนังแบบไม่รุนแรง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย พบโปรตีนในปัสสาวะ และมีการเพิ่มขึ้นของระดับ **creatinine** ในแบบ **non-progressive**
- หากมีภาวะแทรกซ้อนให้ลดยาลง หรือหยุดยาได้ชั่วคราว หากมีภาวะไตวายควรงดการใช้ยา



PLATFORM 9³/₄

