



ผลของระยะเวลาการได้รับยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำ ต่อการสูญเสียการตอบสนองในการรักษาผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน

ธนงศักดิ์ สุวรรณแทน*, ฟารีดา พลีบุตร
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น

Effect of Low-Dose Prednisolone Durations on Loss of Response Rates in Patients with Immune Thrombocytopenia

Thanongsak Suwannathen*, Fareeda Pleebut
Department of Medicine, Khon Kaen Hospital

Received: 19 May 2022 / Revised: 20 June 2022 / Accepted: 6 July 2022

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์: สเตียรอยด์เป็นยาชนิดแรกที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (immune thrombocytopenia, ITP) ข้อมูลปัจจุบันพบว่าให้ผลการรักษาดี แต่หลังหยุดยาผู้ป่วยประมาณ 2 ใน 3 โรคกลับเป็นซ้ำหรือมีระดับเกล็ดเลือดลดลงต่ำลงมาก การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ระยะเวลาในการรักษาโรค ITP ด้วยยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำ (ไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน) ต่ออัตราการสูญเสียการตอบสนองในการรักษา (loss of response) หรือการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ของผู้ป่วย

วิธีการศึกษา: ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วย ที่ได้รับการวินิจฉัยโรค ITP และรับการรักษาที่โรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่วันที่ 31 ตุลาคม 2554 ถึง 1 พฤศจิกายน 2563 วิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์โดยใช้โค้งของ Kaplan และ Meier หาค่าความสัมพันธ์ของปัจจัยโดยใช้โมเดลการถดถอยของ Cox และใช้สถิติ log-rank test ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย ITP ทั้งหมด 118 ราย เป็นเพศหญิง ร้อยละ 78 เป็นผู้ป่วยโรค ITP ที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก ร้อยละ 82.2 อายุเฉลี่ย 47.4 ± 17.5 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 78.8 ตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์ พบว่าหลังจากลดขนาดยาเพรดนิโซโลนเป็นขนาดต่ำ ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ระยะเวลานานกว่า 6 เดือน จะเกิดการกลับเป็นซ้ำหรือสูญเสียการตอบสนองในการรักษา (median event-free survival) ที่ระยะเวลา 7.2 เดือน (95% CI, 5.0 – 22.8) และ 34.4 เดือน (95% CI, 17.8 – 79.5) ตามลำดับ โดยมีค่า hazard ratio เท่ากับ 2.24 (95% CI, 1.39 – 3.65, $p = 0.001$) สำหรับภาวะแทรกซ้อนจากยาสเตียรอยด์ที่พบในงานวิจัย ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สรุป: ผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำ ระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน เพิ่มอัตราการสูญเสียการตอบสนองในการรักษาหรือเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญ

คำสำคัญ: ยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำ, กลับเป็นซ้ำ, สูญเสียการตอบสนอง, โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน

Abstract

Background and Objective: Currently, the standard first-line treatment for patients with immune thrombocytopenia (ITP) patients is corticosteroids. Although most patients are responses to treatment, two-thirds of patients relapse or loss of response after discontinuing medication. The objective of this study was to evaluate the association between low-dose prednisolone durations (≤ 10 mg/day) and event (loss of response or relapse) rates in ITP patients.

Methods: The retrospective cohort study collected data from medical records of patients diagnosed ITP, treated at Khon Kaen Hospital from October 31st, 2011 to November 1st, 2020. The data were analyzed using Kaplan-Meier curve to analyze survival, Cox regression and log-rank test to compare between groups.

Results: One hundred and eighteen ITP patients were included, 78% were female, 82% were newly diagnosed ITP, mean age was 47.4 ± 17.5 years, 78.8% reached complete response after initial treatment. Median event-free survival after started low-dose prednisolone (LDP) in patients received LDP duration ≤ 6 months compare with LDP duration > 6 months was 7.2 months (95% CI, 5.0 – 22.8) and 34.4 months (95% CI, 17.8 – 79.5), respectively, with hazard ratio 2.24 (95% CI, 1.39 – 3.65). Adverse effects from corticosteroids therapy in this study were not statistically significant differences between the two groups of patients.

Conclusions: Low-dose prednisolone treatment duration no more than 6 months was associated with higher rates of relapse or loss of response in ITP patients.

Keyword: low-dose prednisolone, relapse, loss of response, immune thrombocytopenia

*Corresponding author: Thanongsak Suwannathen, E-mail: oak47inw@gmail.com

บทนำ

โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (immune thrombocytopenia, ITP) เป็นหนึ่งในกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อของตนเอง (autoimmune disease) พยาธิกำเนิดของโรค ITP ปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจากร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันทำปฏิกิริยาต่อเกล็ดเลือดตนเองซึ่งจะถูกทำลายที่ม้ามและตับในเวลาต่อมา¹ โรค ITP วินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 ต่อไมโครลิตร โดยไม่พบสาเหตุอื่น² โรคนี้พบบ่อยในเวชปฏิบัติ อุบัติการณ์โรค ITP ประมาณ 2 – 4 รายต่อแสนประชากร³ อาการแสดงคือ มีเลือดออกในเยื่อต่างๆ เช่น ใต้ผิวหนัง ในช่องปากหรือโพรงจมูก แต่ผู้ป่วยอาจจะมีเลือดออกรุนแรงได้ ขึ้นอยู่กับปริมาณเกล็ดเลือดของผู้ป่วย⁴

แนวทางการรักษาโรค ITP ในปัจจุบันแนะนำให้เริ่มรักษาเมื่อผู้ป่วยมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 30,000 ต่อไมโครลิตร หรือมีเลือดออกผิดปกติที่สัมพันธ์กับระดับเกล็ดเลือด สตีรอยด์เป็นยามาตรฐานลำดับแรกที่ใช้ในการรักษา ผู้ป่วยโรค ITP ได้แก่ เพรดนิโซโลน (Prednisolone) และ เดกซาเมทาโซน (Dexamethasone)⁵ ผู้ป่วยมีโอกาสการตอบสนองสูงถึงร้อยละ 90⁶ อย่างไรก็ตามหลังหยุดยาสตีรอยด์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะกลับเป็นซ้ำ (relapse) หรือสูญเสียการตอบสนอง (loss of response) ส่งผลให้จำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วยลดต่ำลงและมีเลือดออกผิดปกติได้ จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังในอดีตพบอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค ITP หลังการรักษาที่ 6 เดือนและที่ 12 เดือน เท่ากับร้อยละ 66 และร้อยละ 53 ตามลำดับ^{7, 8} จากการศึกษาแบบ randomized prospective study พบอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค ITP ที่ 10 เดือนหลังลดระดับยาเพรดนิโซโลนเป็นขนาดต่ำเท่ากับร้อยละ 22⁹

เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการใช้ยาสตีรอยด์ เช่น ผลในกระเพาะอาหาร ระดับน้ำตาลในเลือดสูง กระดูกพรุน ต้อหินและต่อกระจาก¹⁰ ปัจจุบันจึงแนะนำให้ยาแก่ผู้ป่วยไม่เกิน 6 สัปดาห์ เพราะมีการรักษาใหม่ที่ทดแทนได้ เช่น ยาในกลุ่ม Thrombopoietin receptor agonists (Eltrombopag, Romiplostim), ยาแอนติบอดีต่อ CD20 (Rituximab) หรือ การตัดม้าม (splenectomy)⁵ แต่ในประเทศไทยยาดังกล่าวมีราคาสูง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงการรักษาได้ ดังนั้นการให้ยาเพรดนิโซโลนแก่ผู้ป่วยโดยไม่รีบหยุดยาเร็วเกินไป เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค ITP ยังคงมีความสำคัญ แต่ระยะเวลาที่เหมาะสมในการใช้ยาเพรดนิโซโลนในขนาดต่ำนั้น ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในอดีตที่เพียงพอ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของระยะเวลาการได้รับยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำไม่เกิน 6 เดือน ต่อการกลับเป็นซ้ำหรือสูญเสียการตอบสนองในการรักษาผู้ป่วยโรค ITP

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจาก เวชระเบียนผู้ป่วย (retrospective cohort study) ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลขอนแก่น เลขที่โครงการ KEXP63046 ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค ITP ตามเกณฑ์ของ International Working Group (IWG)² และรับการรักษาที่แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่วันที่ 31 ตุลาคม 2554 ถึง 1 พฤศจิกายน 2563 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย ได้แก่ ผู้ป่วยโรค ITP ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออก ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาอื่นนอกจากสเตียรอยด์ ข้อมูลจากเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ผู้ป่วยเป็นโรค ITP ที่เกิดจากภาวะอื่นๆ (secondary ITP) เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การติดเชื้อเอชไอวี โรคเอสแอลอี เป็นต้น

ในเวชปฏิบัติทั่วไปผู้ป่วยโรค ITP เกือบทั้งหมด จะได้รับการรักษาในระยะแรกด้วยยาเพรดนิโซโลน ขนาด 1 มก./กก. ต่อวัน หรือ ยาเดกซาเมทาโซน ขนาดสูง 40 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 วัน เมื่อผู้ป่วยได้ผลการรักษาตอบสนอง (response) ตาม IWG criteria โดยการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete response, CR) หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000 ต่อไมโครลิตร และตอบสนอง (response, R) หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 30,000 ต่อไมโครลิตรและจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของจำนวนเกล็ดเลือดตั้งต้น² จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยาเพรดนิโซโลนและเข้าสู่ช่วงปรับลดขนาดยาเป็นลำดับขั้นทุก 2 ถึง 4 สัปดาห์ จนถึงขนาดต่ำคือ ไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน (low-dose prednisolone, LDP) และจะปรับลดขนาดยาห่างออกเป็นทุก 8 ถึง 12 สัปดาห์ จนสามารถหยุดยาได้ ซึ่งระยะเวลาในการได้รับ LDP ของผู้ป่วยนั้นจะแตกต่างกันขึ้นกับระดับเกล็ดเลือดของผู้ป่วยและการตัดสินใจของแพทย์ผู้ดูแลรักษา

ข้อมูลที่เก็บจากเวชระเบียนบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น วันที่วินิจฉัยโรค เพศ อายุ โรคประจำตัว อาการแสดง การรักษาที่ได้รับ การตอบสนองต่อการรักษา ภาวะแทรกซ้อน วันที่เริ่ม LDP และ study endpoint คือวันที่เกิดเหตุการณ์การสูญเสียการตอบสนองในการรักษาหรือการกลับเป็นซ้ำของโรค เหตุผลที่เก็บเป็นผลลัพธ์รวม (composite endpoint) เนื่องจากแพทย์ที่รักษาผู้ป่วยโรค ITP ส่วนใหญ่จะปรับเพิ่มขนาดยาเพรดนิโซโลนเมื่อระดับเกล็ดเลือดของผู้ป่วยลดต่ำลงจากเดิม คือ เกิด loss of response ไม่รอให้เกิดการกลับเป็นซ้ำคือ relapse ก่อนจึงปรับเพิ่มขนาดยา ดังนั้นคาดว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำที่มีข้อมูลในเวชปฏิบัติทั่วไปต่ำกว่าความเป็นจริง สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะบันทึก ค่าฮีโมโกลบิน (Hb) ความเข้มข้นเลือด (Hct) จำนวนเม็ดเลือดขาว (WBC) จำนวนเกล็ดเลือด ANA (antinuclear antibody)

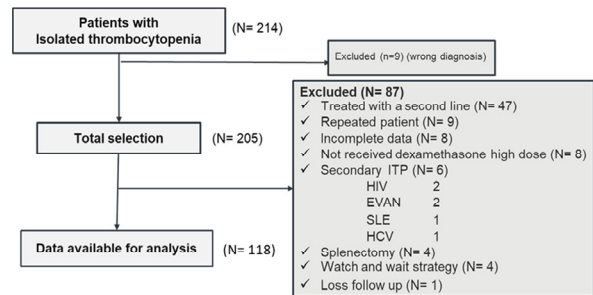
เนื่องจากไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาในลักษณะนี้มาก่อน จึงอ้างอิงผลการศึกษาใกล้เคียงกันที่พบอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค ITP ร้อยละ 22⁹ ทางผู้วิจัยคาดว่าหากรักษาผู้ป่วยด้วย LDP ระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคร้อยละ 40 และหากรักษาด้วย LDP ระยะเวลาเกินกว่า 6 เดือน จะสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ประมาณครึ่งหนึ่งคือร้อยละ 20 เหตุผลที่เลือกใช้จุดแบ่งที่ระยะเวลา 6 เดือน เนื่องจากในเวชปฏิบัติจริงแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อปรับลดขนาดยาเพรดนิโซโลนลงมาถึง 10 มิลลิกรัมต่อวัน จะลดขนาดยาต่อไปช้าลงและหยุดยาได้ภายในเวลาประมาณ 6 เดือน รวมถึงมีการศึกษาแบบ randomized prospective study ที่ศึกษาผลของยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค ITP โดยให้ยาในขนาด 7.5 มิลลิกรัมต่อวันนาน 6 เดือน จากนั้นลดขนาดยาจนหยุดใน 2 เดือน⁹ เมื่อคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรม STATA โดยการเปรียบเทียบค่าสัดส่วนระหว่างประชากร 2 กลุ่มแบบอิสระต่อกัน (Chi-square test comparing two independent proportions) กำหนดตัวแปร คือ ระดับนัยสำคัญที่ 0.05 อำนาจการทดสอบร้อยละ 80 วิเคราะห์แบบ one-sided test จะได้ขนาดตัวอย่างผู้ป่วยโรค ITP ในกลุ่มที่รักษาด้วย LDP ระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน 64 ราย และกลุ่มที่ระยะเวลานานกว่า 6 เดือน 64 ราย รวมทั้งสองกลุ่มเท่ากับ 128 ราย

ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ เพื่ออธิบายและวิเคราะห์ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ใช้สถิติเชิงอนุมานศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาของการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำ กับระยะเวลาปลอดเหตุการณ์การสูญเสียการตอบสนองในการรักษาหรือการกลับเป็นซ้ำของโรค (event-free survival, EFS) ด้วย Kaplan-Meier curve, ใช้สถิติ log-rank test ในการเปรียบเทียบ survival ระหว่างสองกลุ่ม และหาความสัมพันธ์โดยใช้ Cox regression ทั้ง univariable และ multivariable analysis (ซึ่งคัดเลือกตัวแปรจาก univariable analysis ที่มีค่า p < 0.20) นำเสนอด้วยค่า hazard ratio (HR) ร่วมกับ 95% confidence interval โดยให้ค่า p < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

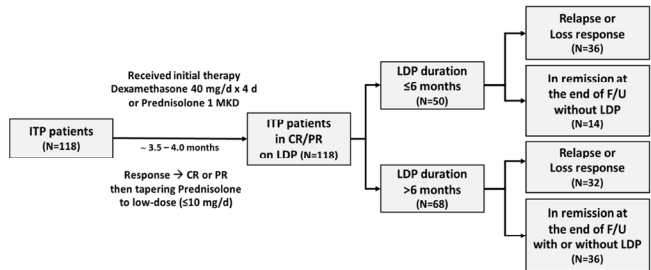
ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรค ITP เข้าเกณฑ์คัดเลือก 205 ราย แต่ถูกคัดออกจากงานวิจัย 87 ราย คงเหลือผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดจำนวน 118 ราย (รูปที่ 1) แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ LDP ไม่เกิน 6 เดือน 50 รายและนานกว่า 6 เดือน 68 ราย (รูปที่ 2) จากผู้ป่วยทั้งหมดพบว่าเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค ITP ครั้งแรก ร้อยละ 82.2 และเป็นโรค ITP แบบกลับมาเป็นซ้ำ ร้อยละ 17.8 ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 47.4 ± 17.5 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 78 โรคร่วมที่พบมากที่สุดสองลำดับแรก คือ โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 22 โรคเบาหวาน ร้อยละ 12.7 ตรวจพบ ANA เป็นบวก ร้อยละ 37.3 อาการแสดงทางที่พบมากที่สุด คือ เลือดออกที่ผิวหนังหรือเยื่อ ร้อยละ 89.8 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกวินิจฉัย มีค่า Hb เฉลี่ย 11.5 ± 2.5 g/dl ค่า Hct เฉลี่ย 34.8 ± 7.0 Vol% ค่ามัธยฐานของ WBC 7,500 เซลล์

ต่อไมโครลิตร ค่ามัธยฐานของจำนวนเกล็ดเลือด 7,000 ต่อไมโครลิตร ผู้ป่วยร้อยละ 81.4 ได้รับการรักษาในระยะแรกด้วยยาเดกซามะทาโซนขนาดสูง ผู้ป่วยร้อยละ 37.3 ได้รับเกล็ดเลือดทดแทน ผู้ป่วยร้อยละ 78.8 มีการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์ ผลการตรวจเลือด CBC ก่อนเริ่มการรักษาด้วย LDP มีค่า Hb เฉลี่ย 13.1 ± 2.5 g/dl, ค่า Hct เฉลี่ย 40.3 ± 4.2 Vol% ค่ามัธยฐานของ WBC 11,600 เซลล์ต่อไมโครลิตร ค่ามัธยฐานของจำนวนเกล็ดเลือด 239,000 ต่อไมโครลิตร



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย (Figure 1: Study flow chart) (ITP, Immune thrombocytopenia; HIV, Human immunodeficiency virus; EVAN, Evan’s syndrome; SLE, Systemic lupus erythematosus; HCV, Hepatitis C virus)

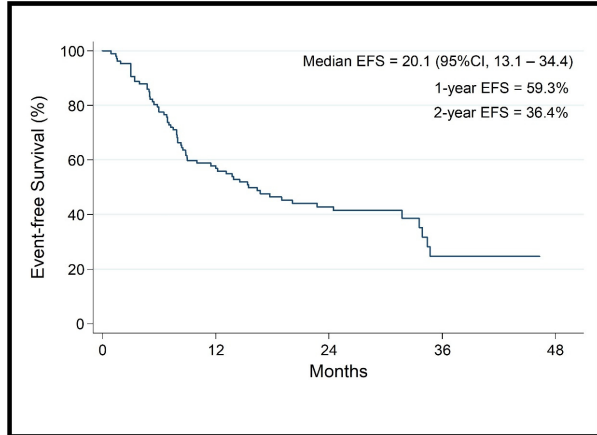
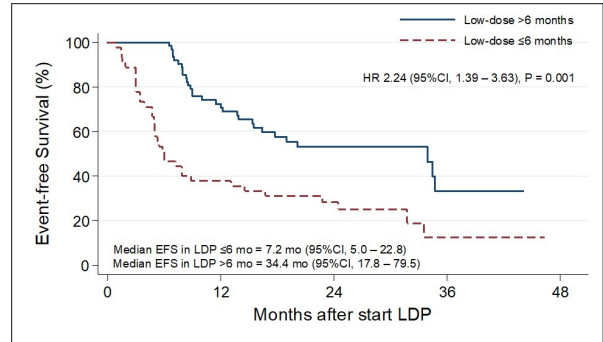


รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยโดยจำแนกเป็นสองกลุ่มตามระยะเวลาที่ได้รับ LDP คือ กลุ่มที่ไม่เกิน 6 เดือนและนานกว่า 6 เดือน (Figure 2: Study flow chart 2)

(ITP, Immune thrombocytopenia; MKD, mg/kg/day; CR, Complete remission; PR, Partial remission; LDP, Low-dose prednisolone; F/U, Follow-up)

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลลักษณะทั่วไปทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ของผู้ป่วยโรค ITP ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ LDP ระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน กับกลุ่มที่ได้รับ LDP ระยะเวลาเกินกว่า 6 เดือน ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1) Kaplan-Meier curve แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ระยะเวลาการได้รับ LDP กับ EFS พบว่า ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยโรค ITP ทั้งหมดเกิดเหตุการณ์ (median EFS) ที่ระยะเวลา 20.1 เดือน (95%CI เท่ากับ 13.1 ถึง 34.4) และพบการปลอดเหตุการณ์ที่ระยะเวลา 1 ปี (1-year EFS) เท่ากับร้อยละ 59.3 กล่าวคือมีอัตราการกลับเป็นซ้ำหรือสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษาที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 40.7 (รูปที่ 3) เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ

LDP ระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน กับกลุ่มที่ได้รับ LDP ระยะเวลา นานกว่า 6 เดือน พบว่า median EFS เท่ากับ 7.2 เดือนและ 34.4 เดือน ตามลำดับ ส่วน 1-year EFS เท่ากับร้อยละ 46.0 และร้อยละ 70.6 ตามลำดับ กล่าวคือมีอัตราการกลับเป็นซ้ำ หรือสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษาที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 54.0 และ 29.4 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ โดยมีค่า HR เท่ากับ 2.24 (95%CI เท่ากับ 1.39 ถึง 3.65) ค่า p เท่ากับ 0.001 (รูปที่ 4)



รูปที่ 3 ระยะเวลาปลอดเหตุการณ์การสูญเสียการตอบสนองในการ รักษาของผู้ป่วยโรค ITP หลังเริ่มการรักษาด้วย LDP (Figure 3: Event-free survival in ITP patients)

(ITP, Immune thrombocytopenia; LDP, Low-dose prednisolone; EFS, Event-free survival; CI, Confidence interval)

รูปที่ 4 เปรียบเทียบระยะปลอดเหตุการณ์การสูญเสียการตอบสนองในการรักษาของผู้ป่วยโรค ITP หลังเริ่มการรักษาด้วย LDP ระหว่างสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ LDP ระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน และนานกว่า 6 เดือน (Figure 4: Event-free survival comparing ITP patients received low-dose prednisolone ≤6 months VS. >6 months)

(ITP, Immune thrombocytopenia; LDP, Low-dose prednisolone; HR, Hazard ratio; CI, Confidence interval; EFS, Event-free survival; mo, months)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรค ITP ที่ได้รับ LDP ระยะเวลาสั้นกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน และนานกว่า 6 เดือน (Table 1: Comparing characteristics of ITP patients received low-dose prednisolone ≤6 months VS. >6 months)

Variables	Total (N=118)	LDP ≤6 months (N=50)	LDP >6 months (N=68)	p-value
Type of ITP – %				0.66
Newly diagnosis ITP	82.2	84.0	80.9	
Relapse ITP	17.8	16.0	19.1	
Age, year – mean (SD)	47.4 (17.5)	44.9 (16.6)	49.3 (18.1)	0.18
Female – %	78.0	75.0	82.0	0.37
Height, cm – mean (SD)	157.0 (8.3)	156.6 (8.5)	157.2 (8.2)	0.70
Body weight, kg – median (IQR)	54 (48, 63)	56.9 (47, 65)	56.1 (49, 62.5)	0.89
Comorbidities – %				
Diabetes mellitus	12.7	10.0	14.7	0.49
Hypertension	22.0	20.0	23.5	0.65
Liver cirrhosis	1.0	2.0	0	0.42
Chronic kidney disease	1.0	0	1.5	0.58

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรค ITP ที่ได้รับ LDP ระยะเวลาสั้นกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน และนานกว่า 6 เดือน (Table 1: Comparing characteristics of ITP patients received low-dose prednisolone \leq 6 months VS. $>$ 6 months) (ต่อ)

Variables	Total (N=118)	LDP \leq 6 months (N=50)	LDP $>$ 6 months (N=68)	p-value
Dyslipidemia	4.2	0	7.4	0.07
ANA positive – %				0.68
Single type	25.4	14.0	10.3	
Mixed type	11.9	22.0	27.9	
Clinical presentation – %				
Cutaneous hemorrhage	89.8	86.0	92.7	0.24
Gingival hemorrhage	60.2	58.0	61.8	0.68
Epistaxis	5.9	8.0	4.4	0.46
Menorrhagia	12.7	14.0	11.8	0.72
Gastrointestinal hemorrhage	7.6	2.0	11.8	0.08
Intracranial hemorrhage	3.4	4.0	2.9	0.57
CBC at initial				
Hemoglobin, g/dl – mean (SD)	11.5 (2.5)	11.5 (0.4)	11.5 (0.3)	0.96
Hematocrit, % – mean (SD)	34.8 (7.0)	34.9 (1.0)	34.7 (0.8)	0.85
WBC, cells/mm ³ – median (IQR)	7,500 (5,800, 9,800)	7650 (5,900, 10,300)	7350 (5,800, 9,660)	0.65
Neutrophils, % – mean (SD)	65.2 (12.8)	67.6 (2.0)	63.4 (1.4)	0.08
Lymphocytes, % – mean (SD)	25.4 (10.4)	24.0 (1.6)	26.4 (1.2)	0.22
Platelets, /mm ³ – median (IQR)	7,000 (3,000, 19,000)	8,000 (4,000, 18,000)	5,500 (3,000, 19,500)	0.46
CBC at low-dose steroid				
Hemoglobin, g/dl – mean (SD)	13.1 (1.5)	13.4 (0.2)	12.9 (0.2)	0.06
Hematocrit, % – mean (SD)	40.3 (4.2)	41.0 (0.6)	39.8 (0.5)	0.12
WBC, cells/mm ³ – median (IQR)	11,600 (9,800, 13,500)	11,550 (9,900, 13,300)	11,600 (9,600, 13,800)	0.59
Neutrophils, % – mean (SD)	66.6 (12.4)	68.1 (1.8)	65.4 (1.5)	0.24
Lymphocytes, % – mean (SD)	26.3 (10.9)	24.9 (1.6)	27.4 (1.3)	0.23
Platelets, /mm ³ – median (IQR)	239,000 (157,000, 306,000)	238,500 (154,000, 311,000)	239,000 (173,500, 300,500)	0.98
Initial treatment – %				
High dose dexamethasone	81.4	78.0	83.8	0.42
Prednisolone	100	100.0	100.0	N/A

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรค ITP ที่ได้รับ LDP ระยะเวลาสั้นกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน และนานกว่า 6 เดือน (Table 1: Comparing characteristics of ITP patients received low-dose prednisolone ≤6 months VS. >6 months) (ต่อ)

Variables	Total (N=118)	LDP ≤6 months (N=50)	LDP >6 months (N=68)	p-value
IVIg	1.0	2.0	0	0.42
Platelet transfusion	37.3	32.0	41.2	0.31
Response to 1st line treatment – %				0.85
Complete response ^a	78.8	78.0	79.4	
Response ^b	21.2	22.0	22.6	
LDP duration, months – median (IQR)	7.3 (4.8, 11.4)	4.0 (3.0, 5.3)	9.8 (8.0, 14.3)	<0.01

(ITP, Immune thrombocytopenia; LDP, low-dose prednisolone; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; ANA, Antinuclear antibody; WBC, white blood cell; IVIg, intravenous immunoglobulin; N/A, not applicable)

(^aComplete response หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือด >100,000 ต่อไมโครลิตร วัด 2 ครั้ง ห่างกัน >7 วันและไม่มีเลือดออก)

(^bResponse หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือด >30,000 ต่อไมโครลิตร และจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น >2 เท่าของจำนวนตั้งต้น วัด 2 ครั้ง ห่างกัน >7 วันและไม่มีเลือดออก)

การศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของยาสเตียรอยด์ ปัญหาที่พบบ่อยที่สุด คือ การติดเชื้อพบร้อยละ 10.2 ลำดับรองลงมา คือ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงพบร้อยละ 4.2 และปวดท้องจากแผลในกระเพาะอาหารพบร้อยละ 1.7 เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระหว่าง

กลุ่มที่ได้ LDP ระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน กับกลุ่มที่ได้รับ LDP ระยะเวลาเกินกว่า 6 เดือน พบแนวโน้มเกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ LDP ระยะเวลาเกินกว่า 6 เดือน แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยโรค ITP ที่ได้รับ LDP ระยะเวลาสั้นกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน และนานกว่า 6 เดือน (Table 2: Comparing adverse effects of corticosteroids in ITP patients received low-dose prednisolone ≤6 months VS. >6 months)

Variables	Total (N=118)	LDP ≤6 months (N=50)	LDP >6 months (N=68)	p-value
Hyperglycemia – %	4.2	2.0	5.9	0.30
Infection – %	10.2	6.0	13.2	0.20
Peptic ulcer – %	1.7	2.0	1.5	0.83
Bone avascular necrosis – %	0.9	2.0	0	0.24
Skin eruption – %	0	0	0	N/A

(ITP, Immune thrombocytopenia; LDP, low-dose prednisolone; N/A, not applicable)

วิจารณ์

ผู้ป่วยโรค ITP ในการศึกษาครั้งนี้ 118 ราย มีอายุเฉลี่ย 47.4 ± 17.5 ปี และเป็นเพศหญิงมากกว่า (ร้อยละ 78.0) ใกล้เคียงกับการศึกษาในอดีต^{8,9} แต่พบ newly diagnosis ITP สูงร้อยละ 82.2 ซึ่งมากกว่า⁹ ผู้ป่วยร้อยละ 78.8 ตอบสนองต่อการรักษาแบบ complete response² คาดว่าเป็นผลจากที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 81.4) ได้รับการรักษาในช่วงแรกด้วยยาเดกซาเมทาโซนขนาดสูง ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดี^{6, 11} การศึกษานี้พบอัตราการกลับเป็นซ้ำหรือสูญเสียการตอบสนองที่ 1 ปี ร้อยละ 40.7 ซึ่งถือว่าสูงกว่าการศึกษาในอดีตที่พบอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 1 ปีร้อยละ 10 ถึง 30^{7, 9, 12} เนื่องจากงานวิจัยนี้

ไม่ได้เน้นเฉพาะอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค ITP แต่นับรวมอัตราการสูญเสียการตอบสนองในการรักษาด้วย

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ LDP ระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน มี median EFS ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ LDP ระยะเวลาเกินกว่า 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 7.2 เดือนและ 34.4 เดือน ตามลำดับ (รูปที่ 4) เรื่องประสิทธิภาพของยา LDP ในการรักษาผู้ป่วยโรค ITP สอดคล้องกับการศึกษาของ Bellucci และคณะ ที่พบว่า การให้ยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำ (0.25 mg/kg/day) มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากขนาดมาตรฐาน (1 mg/kg/day) ในการรักษาผู้ป่วยโรค ITP ระยะแรก¹³ แต่พบว่าแตกต่างจากการศึกษาของ Pirunsarn

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ เป็นการรักษาลำดับแรกเท่านั้น⁵ ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นร่วมถูกคัดออกทั้งหมด ดังนั้นผลการศึกษาอาจจะไม่สามารถอ้างอิงไปถึงผู้ป่วยโรค ITP ทั้งหมดได้ (poor generalizability) ที่สำคัญคืองานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้บอกความสัมพันธ์ของปัจจัยโดยตรงได้ไม่ดีเหมือนการศึกษาแบบไปข้างหน้า อาจยังมีตัวแปรกวนอื่นที่ไม่สามารถควบคุมได้จากข้อจำกัดของวิธีการศึกษาแบบย้อนหลัง ดังนั้นในอนาคตหากมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าจากหลายสถาบัน (multi-center) ร่วมกับการใช้ยาเสมือนจริง (placebo) คาดว่าจะทำให้ทราบความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ชัดเจนและน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

สรุป

ผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันที่ได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำ ระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือนเพิ่มอัตราการสูญเสียการตอบสนองในการรักษาหรือเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.นพ.พิชญ์ ตันตยวรรค์ ภาควิชาโรคระบาดวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำที่มีประโยชน์เกี่ยวกับการวิเคราะห์ข้อมูลงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med 2019;381(10):945-55.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113(11):2386-93.
3. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. Eur J Haematol 2009;83(2):83-9.
4. Piel-Julian ML, Mahevas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. J Thromb Haemost 2018;16(9):1830-42.
5. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;3(23):3829-66.

6. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol 2016;3(10):e489-e96.
7. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. Am J Hematol 2017;92(6):493-500.
8. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1995;98(5):436-42.
9. Pirunsarn A, Kijrattanakul P, Chamnanchanunt S, Polprasert C, Rojnuckarin P. A randomized multicenter trial comparing low-dose prednisolone versus observation for prevention of recurrences in adult immune thrombocytopenia. Clin Appl Thromb Hemost 2018;24(6):867-73.
10. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. Expert Opin Drug Saf 2016;15(4):457-65.
11. Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. J Thromb Haemost 2009;7(6):1036-8.
12. DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, Gottlieb AJ. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. Am J Med 1980;69(3):430-42.
13. Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. Blood 1988;71(4):1165-9.
14. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. Am J Med 1994;96(2):115-23.