

การรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียนอกจากการให้เลือด

กาญจน์หทัย เชียงทอง

การรักษาหลักในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด(transfusion-dependent thalassemia) ในประเทศไทย คือให้เลือดอย่างสม่ำเสมอร่วมกับการให้ยาขับเหล็กเมื่อมีภาวะเหล็กเกินซึ่งการรักษาด้วยวิธีนี้เป็นการรักษาแบบประคับประคอง ทำให้อายุขัยของผู้ป่วยกลุ่มนี้ยืนยาว มีภาวะแทรกซ้อนของโรคน้อยลงและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น¹ แต่การให้เลือดนั้น ผู้ป่วยต้องมารับเลือดที่โรงพยาบาลสม่ำเสมออย่างน้อยทุก 1 เดือน รับประทานเหล็กและตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการมีธาตุเหล็กสะสมมากตามอวัยวะต่างๆ รวมทั้งการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากปัญหาดังกล่าวส่งผลให้ค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือดนี้สูงมาก ดังข้อมูลจากการศึกษาค่าใช้จ่ายรวมของการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียรุนแรงแบ่งตามอายุของผู้ป่วย ผู้ป่วยเด็กโรคนี้อายุเฉลี่ย 10 ปี ค่าใช้จ่ายในการรักษาจำนวนเงิน 1,260,000 บาทต่อคน และอายุเฉลี่ย 30 ปี จะเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเป็นจำนวนเงิน 6,600,000 บาทต่อคน และข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.)ในการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่รุนแรงนั้น ค่าใช้จ่ายรวมตลอดอายุของเด็ก ประมาณ 6,600,000 บาทต่อคน²

ปัจจุบันมีการรักษาแบบอื่นที่มาใช้เป็นการรักษามาตรฐาน ได้แก่ การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เม็ดโลหิตจากผู้อื่น (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) และการรักษาด้วยวิธีใหม่ในการทดลองทางคลินิก เช่น การรักษาด้วยพันธุกรรมบำบัด (gene therapy) ซึ่งทำให้โรคหายขาดได้

การศึกษาใช้ยาบางชนิดเพื่อสร้างเม็ดเลือดแดงที่ดีให้กับผู้ป่วยและเพิ่มระดับของฮีโมโกลบิน ซึ่งน่าจะได้นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคนี้อายุเฉลี่ย 10 ปี

การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เม็ดโลหิตในผู้ป่วยโรคนี้อายุเฉลี่ย 10 ปีในผู้ป่วยกลุ่มโรคธาลัสซีเมียรุนแรงที่ต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ⁽³⁾ การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เม็ดโลหิตจากผู้อื่นนั้นสามารถทดแทนภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงที่

ผิดปกติของผู้ป่วย เป็นการรักษาที่ทำให้ผู้ป่วยหายขาด แต่อย่างไรก็ดีการรักษานี้สามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาได้เช่นเดียวกัน การลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นด้วยการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในเวลาที่เหมาะสม การรักษาด้วยวิธีนี้เริ่มแรกจากการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เม็ดโลหิตจากพี่น้องที่มี human leukocyte antigen (HLA) ที่ตรงกัน พบว่าอัตราการรอดชีวิตหลังจากการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ในผู้ป่วยเด็กมากกว่าผู้ใหญ่⁴ นอกจากนี้มีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากพี่น้องที่ HLA ตรงกันในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมียรุนแรงและอายุน้อยกว่า 16 ปี ได้แก่ การขับเหล็กที่ไม่เพียงพอ ภาวะตับโต และการตรวจพบ portal fibrosis ของตับ โดยปัจจัยที่มีผลมากที่สุดคือ ภาวะตับโต⁵

กลุ่ม Dr. Pesaro ได้ทำการแบ่งกลุ่มของปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 17 ปี โดยเน้นถึงระดับของภาวะเหล็กเกินเพื่อใช้พยากรณ์ถึงภาวะแทรกซ้อนและผลการรักษา โดยแบ่งปัจจัยเสี่ยงเป็น 3 กลุ่ม คือ ภาวะตับโตที่ขนาดมากกว่า 2 ซม.จากขอบชายโครงขวา ภาวะ Portal fibrosis และ การขับเหล็กที่ไม่เพียงพอ ดังตารางที่ 1 โดยมี thalassemia free survival ในกลุ่มที่ 1 อยู่ที่ร้อยละ 85 – 90 กลุ่มที่ 2 อยู่ที่ร้อยละ 80 และกลุ่มที่ 3 อยู่ที่ร้อยละ 65 – 70 โดยที่ transplant related mortality จะเพิ่มมากขึ้นจากกลุ่มที่ 1 ถึง กลุ่มที่ 3 ตามลำดับ⁴⁻⁶

ตารางแสดงการแบ่งกลุ่มของ Pesaro risk classification ในการพยากรณ์ถึงผลการรักษาในโรคธาลัสซีเมียรุนแรง (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

ปัจจัย	กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2*	กลุ่มที่ 3
ภาวะตับโต ¹	ไม่มี	มี/ไม่มี	มี
Portal fibrosis	ไม่มี	มี/ไม่มี	มี
การขับเหล็กที่ไม่เพียงพอ	ไม่มี	มี/ไม่มี	มี

*มีปัจจัย 1 หรือ 2 ปัจจัย ในการพยากรณ์ถึงผลการรักษาในโรคธาลัสซีเมียรุนแรง (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

¹ขนาดมากกว่า 2 ซม.จากชายโครง

ต่อมา Dr.Mathews และคณะ ได้ศึกษาในกลุ่ม Pesaro risk classification กลุ่มที่ 3 ในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมียรุนแรงเพื่อหาปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างในผู้ป่วยที่แตกต่างกัน พบว่า อายุและขนาดของตับมีความสัมพันธ์กับผลการรักษาอันไม่พึงประสงค์ โดยอายุที่ > 7 ปี และขนาดภาวะตับโตที่มากกว่าหรือเท่ากับ > 5 ซม.มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับอัตราการรอดชีวิตของคนไข้ กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงนี้(อายุที่ > 7 ปี และขนาดภาวะตับโตที่มากกว่าหรือเท่ากับ > 5 ซม.) มีอัตราการปลอดจากโรคและระยะเวลาที่มีชีวิตรอดที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 23.93±6.88 และ39.01±7.96 ตามลำดับ เทียบกับกลุ่มที่เหลือมีอัตราการปลอดจากโรคและระยะเวลาที่มีชีวิตรอดที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 70.3±60.06 และ78.3±5.5 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงนี้ผลการรักษาไม่ดีเมื่อได้รับยาสูตร Myeloablative conditioning ในการ

รักษาด้วยการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต⁷ The European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) Hemoglobinopathy Registry ทำการศึกษาเก็บข้อมูลในปี ค.ศ.2000 – 2010 ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากพี่น้องที่ HLA ตรงกันพบว่าผลการรักษาดีหากได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ก่อนอายุ 14 ปี อัตรารอดชีวิต และอัตราการปลอดจากโรคร้อยละ 83–93 และ 90–96 ตามลำดับ⁸ เพื่อให้ผลการรักษาดีมากขึ้นโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ใน Pesaro risk classification กลุ่มที่ 3 ที่ผลการรักษาไม่ดีเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น เนื่องจากปัญหาการปฏิเสธ สเต็มเซลล์จากผู้บริจาค (graft rejection) และการกลับเป็นซ้ำของโรคซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 30 ในการปลูกถ่าย สเต็มเซลล์ต้นกำเนิดโลหิตจากพี่น้องที่ HLA ตรงกัน ซึ่งสาเหตุอธิบายจากการกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยไม่เพียงพอและการกำจัดเซลล์ซีเมียเซลล์ในไขกระดูกไม่เพียงพอ มีการศึกษาโดยการให้ยากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยคือ azathioprine ร่วมกับ fludarabine ยา hydroxyurea เพื่อกำจัดเซลล์ซีเมียเซลล์ร่วมกับการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบิน 14 – 15 กรัม/ดล. เพื่อลดการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก และการขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอ เป็นการเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนการรักษาด้วยการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิด ทำให้อุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคเซลล์ซีเมียภายหลังการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เหลือร้อยละ 8⁹ การใช้ anti-thymocyte globulin ใน conditioning regimen ช่วยลดโอกาสการเกิดปัญหาการปฏิเสธ สเต็มเซลล์จากผู้บริจาคในการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากพี่น้องที่ HLA ตรงกันในทุกกลุ่มของ Pesaro risk classification พบว่าอัตราการเกิดการปฏิเสธสเต็มเซลล์ร้อยละ 5.8, 0 และ 5.8 ในกลุ่มเสี่ยง 1, 2 และ 3 ตามลำดับ¹⁰ Dr. Anurathapan และคณะได้ศึกษาเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มเสี่ยงสูงในผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ของ Pesaro risk classification ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 10 ปีและมีภาวะตับโต โดยให้ยา fludarabine dexamethasone hydroxyurea ก่อนการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์และใช้ conditioning regimen เป็น reduced intensity ร่วมกับการใช้ anti-thymocyte globulin ไม่พบการเกิดการปฏิเสธสเต็มเซลล์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และมีค่าอัตราการรอดชีวิต และอัตราการปลอดจากโรคเท่ากับร้อยละ 90¹¹ การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เม็ดโลหิตจากพี่น้องที่มี HLA ตรงกันในโรคเซลล์ซีเมียรุนแรงนั้นเป็นการรักษาที่ทำกันมานานและผลการรักษาดี แต่ปัญหาที่พบคือผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องที่ HLA ตรงกัน การรักษาด้วยการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติจึงเพิ่มมากขึ้น รวมไปถึงการใช้สเต็มเซลล์จากสายสะดือ (cord blood)^{1, 4} จากข้อมูลของ EBMT เก็บข้อมูลในผู้ป่วยโรคเซลล์ซีเมียรุนแรงได้รับการไปรักษา ด้วยการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดโลหิต จากผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องที่มี HLA ตรงกัน พบว่าอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดจากโรคที่ 2 ปีร้อยละ 91 และ 83 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาตินั้นอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดจากโรคที่ 2 ปีร้อยละ 71⁸ การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาตินั้นมีผลการรักษาดีขึ้น ซึ่งเป็นผลมาจากการตรวจ HLA typing ที่ใช้ความละเอียดมากขึ้น การให้ยากดภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น ยาลดเซลล์ซีเมียในไขกระดูก ร่วมกับการให้ conditioning regimen ที่เหมาะสมทำให้อัตราการเสียชีวิตนั้นน้อยกว่าร้อยละ 10^{12, 13} นอกจากนี้ปัจจุบันมีการให้การรักษาด้วยการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดโลหิตจากคนในครอบครัวที่มี HLA ตรงกันครั้งหนึ่ง (HLA-haploidentical family donor) เพื่อเพิ่มโอกาสในการรักษาโดยใช้วิธีการต่างๆ ในการจัดการกับสเต็มเซลล์และการให้ยากดภูมิคุ้มกันก่อนการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ ผลของการรักษานั้นยังไม่ดีเมื่อเทียบเท่ากับการใช้ผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องที่ HLA ตรงกัน ซึ่งวิธีนี้ยังไม่เป็นมาตรฐานในการรักษา¹

แหล่งของสเต็มเซลล์นั้นผลการรักษาโดยการใช้สเต็มเซลล์จากไขกระดูกและจากสายสะดือ ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน graft versus host disease เมื่อเทียบกับสเต็มเซลล์จากเลือด

สรุป ผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรงหากมีผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องที่มี HLA ตรงกันควรที่จะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดโดยเร็วที่สุดก่อนที่จะมีปัญหาและภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเหล็กเกินเพื่อผลการรักษาที่ดี หากไม่มีผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องที่มี HLA ตรงกันการหาผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติก็เป็นทางเลือกในการรักษา¹⁴

การรักษาด้วยพันธุกรรมบำบัด (Gene therapy)

เป็นการรักษาโดยการใช้สเต็มเซลล์ต้นกำเนิดโลหิต (CD 34+ cell) ของผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดเบต้าไปผ่านวิธีการพันธุกรรมบำบัดแล้วปลูกถ่ายกลับให้แก่ผู้ป่วย ซึ่งการรักษาวิธีนี้มีข้อดีกว่าเมื่อเทียบกับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดโลหิตจากผู้บริจาค คืออัตราการเสียชีวิตจากการรักษาลดลง ไม่ต้องใช้ยากภูมิคุ้มกัน ไม่มีปัญหาเรื่อง graft versus host disease และ การปฏิเสธของสเต็มเซลล์จากผู้บริจาค¹⁵ หลักการคือการแก้ไขยีนที่ผิดปกติหรือที่หายไปโดยวิธีการ gene addition เช่น การใช้ตัวพาหะเป็นไวรัส หรือการแก้การกลายพันธุ์แบบ single-point mutation โดยใช้ designer nucleases การทดแทนยีนด้วย functional β genes เข้าไปยังสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดโดยการใช้ lentivirus เป็นพาหะ วิธีนี้เป็นทางเลือก functional gene ทั้งแบบบางส่วนหรือทั้งหมดเพื่อแก้ไขสายโกลบินที่เป็นสาเหตุของโรค^{1, 15, 16} นอกจากนี้มีการทดลองทางคลินิกในการเพิ่มการสร้าง fetal hemoglobin โดยวิธี gene editing วิธีนี้เพิ่มการสร้างสายแกมมาในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงโดย designer nucleases เช่น zinc fingers หรือ CRISPR ทำให้การลดลงของ BCL11A mRNA ซึ่งเป็นตัวกดการสร้างสายแกมมา ผลคือการเพิ่มขึ้นของสายแกมมาโกลบินทำให้ α /non- α ratio balance อีกวิธีในการทดลองทางคลินิกคือการเพิ่ม fetal hemoglobin โดยกระทบต่อ γ - δ intergenic HbF silencers ด้วยวิธี CRISPR/Cas9^{1, 17} หลังจากกระบวนการนี้สเต็มเซลล์ที่ผ่านกระบวนการแล้วจะถูกนำกลับไปปลูกถ่ายให้ผู้ป่วย (autologous stem cell transplantation) โดยผู้ป่วยจะต้องได้รับยา myeloablative conditioning regimen ก่อนใส่สเต็มเซลล์ การเก็บสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้ป่วยนั้นมีทั้งจากไขกระดูกและจากเลือดแล้วแต่การทดลอง

การใช้ยาในการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

มีการศึกษาที่ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง หรือเพิ่มการสร้างของ fetal hemoglobin มาเป็นเวลานาน แต่ผลการรักษานั้นไม่แน่นอน ปัจจุบันได้มีการศึกษาทางคลินิกในยากกลุ่มใหม่ได้แก่ sotatercept และ lupatercept ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ คือ Modulation of GDF 11 with activin receptor traps ซึ่งกลไกการเพิ่มของค่าฮีโมโกลบินไม่เกี่ยวข้องกัน erythropoietin พบว่าสามารถลดการให้เลือดลงได้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ต้องพึ่งพาเลือด ยังต้องติดตามผลการรักษาต่อไปก่อนนำมาใช้รักษา¹

บทสรุป การรักษาโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในปัจจุบันที่ทำให้หายขาดได้คือการรักษาด้วยการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้บริจาค ซึ่งผลการรักษาที่ดีที่สุดคือจากผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องที่มี HLA ตรงกัน โดยผลการรักษาจะดีหากปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เมื่ออายุน้อยและไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเหล็กเกิน

เอกสารอ้างอิง

1. Porter J. Beyond transfusion therapy: new therapies in thalassemia including drugs, alternate donor transplant, and gene therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):361-70.
2. จิตสุดา บัวขาว.แนวทางการดูแลรักษา ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ในเวชปฏิบัติทั่วไป. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2560.
3. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011;118(13):3479-88.
4. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):317-28.
5. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*. 1990;322(7):417-21.
6. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in class 3 patients. *Blood*. 1996;87(5):2082-8.
7. Mathews V, George B, Deotare U, Lakshmi KM, Viswabandya A, Daniel D, et al. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(8):889-94.
8. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):536-41.
9. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood*. 2004;104(4):1201-3.
10. Goussetis E, Peristeri I, Kitra V, Vessalas G, Paisiou A, Theodosaki M, et al. HLA-matched sibling stem cell transplantation in children with beta-thalassemia with anti-thymocyte globulin as part of the preparative regimen: the Greek experience. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(8):1061-6.
11. Anurathapan U, Pakakasama S, Mekjaruskul P, Sirachainan N, Songdej D, Chuansumrit A, et al. Outcomes of thalassemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation by using a standard myeloablative versus a novel reduced-toxicity conditioning regimen according to a new risk stratification. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):2066-71.

12. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Zecca M, Bertaina A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood*. 2012;120(2):473-6.
13. Huang K, Zhou DH, Li Y, Xu HG, Que LP, Chen C, et al. Modified conditioning regimen improves outcomes of unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation for beta-thalassaemia major patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(7):e27026.
14. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811-20.
15. Magrin E, Miccio A, Cavazzana M. Lentiviral and genome-editing strategies for the treatment of beta-hemoglobinopathies. *Blood*. 2019;134(15):1203-13.
16. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1479-93.
17. Ali G, Tariq MA, Shahid K, Ahmad FJ, Akram J. Advances in genome editing: the technology of choice for precise and efficient beta-thalassemia treatment. *Gene Ther*. 2021;28(1-2):6-15.