

## บทความพิเศษ

# แนวทางการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อในประเทศไทยพุทธศักราช 2563

## (Guidelines for diagnosis and management of aplastic anemia in Thailand 2020)

นพชาติ เอื้อประเสริฐ<sup>1</sup> กาญจนา จันทร์สูง<sup>2</sup> บุญชู พงศ์ธนากุล<sup>3</sup> สุภานันท์ เลาสุริโยธิน<sup>4</sup> นงนุช ลิระชัยนันท์<sup>5</sup> สนั่น วิสุทธีศักดิ์ชัย<sup>6</sup> วิชัย ประยูรวิวัฒน์<sup>7</sup> และ สุรพล อิศโรไกรศีล<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย <sup>2</sup>ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น <sup>3</sup>ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล <sup>4</sup>ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย <sup>5</sup>ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี <sup>6</sup>ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล <sup>7</sup>กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

### บทนำ

โรคไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) เกิดจากการที่ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดได้น้อยทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ pancytopenia เกิดขึ้นโรคนี้พบได้ไม่บ่อย ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ประมาณ 3.9-5.0 ต่อประชากรล้านคนต่อปีโดยพบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือสูงที่สุด<sup>1</sup> พยาธิกำเนิดของโรคนี้ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติซึ่งมีผลทำลายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในไขกระดูก สาเหตุของโรคนี้ส่วนใหญ่ไม่ทราบ บางรายอาจเกิดจากการสัมผัสสารเคมีและการใช้ยาบางชนิดเช่น สารระเหย เบนซิน ยาฆ่าแมลง ยา chloramphenicol ยาซัลฟา ฯลฯ การติดเชื้อไวรัสบางชนิดเช่น parvovirus B19, Epstein-Barr virus, hepatitis B virus และการได้รับรังสีในขนาดสูง<sup>2,3</sup> แม้ว่าโรคไขกระดูกฝ่อจะพบได้น้อยแต่ก็มีความสำคัญเนื่องจากเป็นโรคที่มีอาการรุนแรงผู้ป่วยมีอัตราตายสูง การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องและการดูแลรักษาที่เหมาะสมจะช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายจากโรคหรือทุเลาลง รวมทั้งการตระหนักถึงโรคนี้จะช่วยให้แพทย์ระมัดระวังมากขึ้นเมื่อต้องให้ยาที่อาจเป็นสาเหตุของโรคนี้ และประชาชนทั่วไปควรหลีกเลี่ยงการใช้สารเคมี และการซื้อยารับประทานเอง

ปัจจุบันการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อมีความก้าวหน้ามากขึ้น ผลการรักษาดีขึ้น ทั้งจากการมียารักษาจำเพาะที่เพิ่มขึ้นเช่น thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) รวมทั้งการรักษาประคับประคองที่ดีขึ้นเช่น การให้เลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด ยาปฏิชีวนะต่อเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อราที่ดีขึ้น ทำให้การรักษาผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อในทศวรรษหลังมีผลลัพธ์ที่ดีขึ้น สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย จึงได้ตั้งคณะกรรมการในการพัฒนาแนวทางการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อในประเทศไทย พ.ศ. 2563 ตามหลักเกณฑ์การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ พ.ศ. 2558 ซึ่งได้รับการรับรองจากหลายราชวิทยาลัย รวมทั้งราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย เพื่อปรับปรุงแนวทางการรักษาเดิมปี พ.ศ. 2554 โดยได้ผ่านการทำประชาพิจารณ์แล้ว

### นิยาม<sup>4</sup>

**โรคไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia)** หมายถึงกลุ่มโรคที่มีจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดลดลง ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูกน้อยลง การตรวจไขกระดูกจะพบ hypocellular bone marrow และมีเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิดลดลง โดยไม่พบเซลล์ผิดปกติอื่นและไม่พบพังผืด ร่วมกับการตรวจเลือดพบเม็ดเลือดต่ำอย่างน้อย 2 ข้อตามเกณฑ์ที่กำหนดคือ hemoglobin (Hb) < 10 g/dL, absolute neutrophilic count (ANC) < 1.5 x10<sup>9</sup>/L หรือ platelet count < 50 x10<sup>9</sup>/L

**โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง (severe aplastic anemia)** วินิจฉัยว่าโรคมีอาการรุนแรงเมื่อผู้ป่วยมีภาวะ hypocellular bone marrow ร่วมกับผลตรวจเลือดพบเม็ดเลือดต่ำอย่างน้อย 2 ข้อตามเกณฑ์ที่กำหนดคือ มีปริมาณเซลล์ในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 25 (หรือระหว่างร้อยละ 25-50 โดยมี hematopoietic cell เหลืออยู่น้อยกว่าร้อยละ 30) ร่วมกับผลตรวจเลือดพบเม็ดเลือดต่ำอย่างน้อย 2 ข้อตามเกณฑ์ดังกล่าวคือ absolute reticulocyte < 20 x10<sup>9</sup>/L, ANC < 0.5 x10<sup>9</sup>/L หรือ platelet count < 20 x10<sup>9</sup>/L

**โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรงมาก (very severe aplastic anemia)** วินิจฉัยว่าโรคมีอาการรุนแรงมาก เมื่อผู้ป่วยมีผลตรวจตรวจเลือดและไขกระดูกเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย severe aplastic anemia แต่มี ANC < 0.2 x10<sup>9</sup>/L

**โรคไขกระดูกฝ่อชนิดไม่รุนแรง (non severe aplastic anemia)** วินิจฉัยว่าโรคมีอาการไม่รุนแรง เมื่อผู้ป่วยมีผลตรวจเลือดและไขกระดูกเป็นโรคไขกระดูกฝ่อ แต่ไม่รุนแรงเข้าเกณฑ์ severe aplastic anemia

**แนวทางการวินิจฉัยโรค<sup>5-7</sup>**

การวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่ออาศัยผลการตรวจเลือดพบมีภาวะ cytopenia ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ร่วมกับการตรวจไขกระดูกพบมี hypocellular bone marrow ควรซักประวัติการทำงานอย่างละเอียด การสัมผัสสารเคมีและกัมมันตรังสี การได้รับยาเคมีบำบัด รวมทั้งรังสีรักษา ประวัติการเข้ายาต่างๆ ประวัติโรคไขกระดูกทำงานผิดปกติของสมาชิกในครอบครัว และการตรวจร่างกายโดยละเอียด รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษเพิ่มเติม เพื่อแยกภาวะอื่นที่อาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ pancytopenia ร่วมกับ hypocellular bone marrow เช่น hypoplastic myelodysplastic syndrome, hypoplastic leukemia และโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ในผู้ป่วยเด็กจำเป็นต้องแยกว่าเป็นภาวะ acquired aplastic anemia หรือเป็นภาวะไขกระดูกฝ่อจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (inherited bone marrow failure) ซึ่งแม้ว่าจะพบได้น้อยกว่าก็ตามเนื่องจากมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างกันไป

ลักษณะของโรคไขกระดูกฝ่อชนิดพันธุกรรมคือ การพบโรคไขกระดูกฝ่อร่วมกับความผิดปกติทางกายภาพหลายแบบ ที่พบบ่อยมี 3 โรค คือ Fanconi anemia, dyskeratosis congenita และ Shwachman-Diamond syndrome ซึ่งมีความผิดปกติได้ในอวัยวะต่างๆ<sup>8</sup> ดังแสดงใน Table 1 ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งได้มากตั้งแต่อายุน้อย<sup>9,10</sup> อาจมีประวัติครอบครัวของการเกิดมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma ในหลายอวัยวะ โดยเฉพาะที่บริเวณศีรษะ คอ และทางเดินอาหาร มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด myeloid การซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียดจะช่วยให้การวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่อชนิดพันธุกรรม<sup>11</sup>

**การวินิจฉัยแยกโรค<sup>7</sup>**

ในการวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่อจะต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคหรือภาวะอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของ pancytopenia ร่วมกับ hypocellular

**Table 1** อาการทางคลินิกของโรคไขกระดูกฝ่อจากความผิดปกติทางพันธุกรรม

อาการทางคลินิกที่ผิดปกติ	Fanconi anemia	Dyskeratosis congenita	Shwachman Diamond syndrome
Growth	X	X	X
Skin	X	X	X
Facial features	X		
Ocular	X	X	
Ear/hearing	X		
Dental health	X	X	X
Leukoplakia		X	
Hair loss, premature graying		X	
Nail dystrophy		X	
Pulmonary problem		X	
Cardiac problem	X	X	X
Gastrointestinal tract	X	X	X
Liver	X	X	X
Genitourinary tract	X	X	
Endocrinopathies	X	X	X
Hypogonadism	X	X	
Skeletal	X	X	X
Thumb/radius	X		
Osteopenia	X	X	X
Neurology	X	X	X
Immunology		X	X

bone marrow, hypocellular acute leukemia, myelophthisic anemia รวมทั้ง immune thrombocytopenia (ITP) เนื่องจากผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อบางรายอาจมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียวเป็นอาการนำแล้วจึงเกิดภาวะ pancytopenia ตามมาทำให้ได้รับการวินิจฉัยโรคผิดเป็น ITP ในตอนแรกได้

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ต้องทำในผู้ป่วยทุกราย
  1. CBC and และ peripheral blood smear
  2. Reticulocyte count
  3. Bone marrow aspiration
  4. Bone marrow biopsy
  5. Bone marrow cytogenetics
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ควรทำเพิ่มเติมในกรณีที่เป็นผู้ป่วยเด็ก
  1. % Hb F
  2. Chromosome breakage test ในกรณีที่สงสัย Fanconi anemia
  3. ส่งตรวจไขมันในอุจจาระ ในกรณีที่สงสัย Shwachman-Diamond syndrome
  4. Telomere length กรณีสงสัย dyskeratosis congenita
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่ควรทำ
  1. ไวรัสตับอักเสบบีได้แก่ hepatitis B, hepatitis C, HIV และ parvovirus B19 (optional)
  2. Liver function test
  3. ในกรณีที่สงสัยจะมีโรค paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) ร่วมด้วย ให้ตรวจ flow cytometry ของเลือดเพื่อตรวจหา PNH clone

### แนวทางการรักษา

การรักษาโรคไขกระดูกฝ่อประกอบด้วยการรักษาประคับประคองและการรักษาจำเพาะซึ่งขึ้นกับความรุนแรงของโรค

### การรักษาประคับประคอง<sup>4-7</sup>

การรักษาประคับประคองประกอบด้วย การให้เลือดและเกล็ดเลือด การให้ยาปฏิชีวนะ ยาต้านเชื้อราและยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันและรักษาการติดเชื้อ และการให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวของผู้ป่วย

#### 1. การให้เลือด

- 1.1 ควรได้รับ packed red cell ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการ

ของโลหิตจาง มีความเข้มข้นของ hemoglobin น้อยต่ำกว่า 7 g/dL หรือ hematocrit ต่ำกว่าร้อยละ 21

1.2 ควรได้รับเกล็ดเลือด ในกรณีที่มียาออก และจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $10 \times 10^9/L$  หรือผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการทำหัตถการถ้าหากมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $50 \times 10^9/L$  หรือ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีไข้ และมีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า  $10 \times 10^9/L$  อาจให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันเลือดออก (prophylactic platelet transfusion)

1.3 ควรให้เลือดที่กรองเม็ดเลือดขาวออกเพื่อป้องกันการเกิด allo-immunization

1.4 ควรใช้ single donor platelet เพื่อป้องกันการเกิด allo-immunization<sup>12</sup>

1.5 ในกรณีที่จะรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก ควรให้เลือดและเกล็ดเลือดให้น้อยที่สุด และห้ามใช้เลือดที่บริจาคจากญาติพี่น้อง

### 2. การป้องกันและการรักษาโรคติดเชื้อ

2.1 การปฏิบัติตัวของผู้ป่วยเพื่อป้องกันการติดเชื้อ เช่น รับประทานอาหารสุก สะอาด หลีกเลี่ยงอาหารหมักดอง ผักสด และผลไม้ที่มีเปลือกบาง ดื่มน้ำสะอาด ดูแลรักษาความสะอาดของช่องปากและฟัน โดยการบ้วนปากด้วยน้ำยาบ้วนปากที่มีน้ำยาฆ่าเชื้อ แปร่งฟันด้วยแปรงสีฟันขนอ่อน หลีกเลี่ยงสถานที่แออัดที่มีผู้คนพลุกพล่าน และการไปเยี่ยมผู้ป่วยที่เป็นโรคติดต่อ ดูแลรักษาความสะอาดของที่อยู่อาศัยและภาชนะต่างๆ ที่ใช้ในชีวิตประจำวัน

2.2 ถ้ามีไข้ต้องพิจารณารับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลเพื่อหาสาเหตุของโรคติดเชื้อ และให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม หากไม่พบสาเหตุพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมตามแนวทางการรักษาไขจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) โดยไม่ต้องรอผลเพาะเชื้อ หากไข้ไม่ลดลงหลังให้การรักษาแล้วนานกว่า 5-7 วัน อาจพิจารณาให้ยาด้านเชื้อราาร่วมด้วย

2.3 หลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนทุกชนิด

### การรักษาจำเพาะ

ประกอบด้วย การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด การให้ยากดภูมิคุ้มกัน การให้ยา thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) และการให้ยา anabolic steroid ขึ้นกับความรุนแรงของโรคและอายุของผู้ป่วย

#### 1. ผู้ป่วยที่เป็น acquired aplastic anemia

##### 1.1 Severe และ very severe aplastic anemia

##### 1.1.1 First line treatment การรักษาที่แนะนำ

ให้พิจารณาเลือกเป็นลำดับแรก สำหรับผู้ป่วยได้แก่

ก. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) จากพี่น้องที่มี human leukocyte antigen (HLA) เหมือนกัน (matched sibling hematopoietic stem cell transplantation)<sup>13-15</sup> (คุณภาพของหลักฐาน ข๓ น้ำหนักคำแนะนำ +) ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี และมีพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ โอกาสประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยวิธีนี้ประมาณร้อยละ 75-90 แต่มีปัญหา acute graft versus host disease (GVHD) grade III-IV ประมาณร้อยละ 12-30 และ chronic GVHD ประมาณร้อยละ 30-40 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอื่นมาก่อน หรือได้รับเลือดมามาก มีอุบัติการณ์ของ graft rejection มากกว่า โดย conditioning regimen ที่แนะนำให้ใช้คือ cyclophosphamide 50 mg/kg นาน 4 วัน อาจร่วมกับ antithymocyte globulin (ATG) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับเลือดจำนวนมาก บางรายอาจใช้ fludarabine ร่วมด้วย นอกจากนี้แนะนำให้ใช้ไซโครสปอรินเป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดที่นำมาปลูกถ่าย ไม่แนะนำให้ใช้ peripheral blood stem cell เพราะมีอุบัติการณ์ของ chronic GVHD สูง และแนะนำให้ใช้ post-transplant immunosuppression ด้วย cyclosporine ร่วมกับ methotrexate

ข. การให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive therapy)<sup>16-22</sup> ด้วยการให้ ATG ร่วมกับ cyclosporine ในรายที่ไม่สามารถหาผู้ให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เป็นพี่น้อง หรือผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี หรือผู้ป่วยที่ปฏิเสธการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด โดยพบว่า การให้ ATG ร่วมกับ cyclosporine มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ ATG โดยไม่ใช้ cyclosporine ร่วมด้วยอย่างชัดเจน (คุณภาพของหลักฐาน ก๒ น้ำหนักคำแนะนำ +)

การให้ยากดภูมิคุ้มกันได้แก่ antilymphocyte globulin (ALG) หรือ ATG ร่วมกับ cyclosporine ได้ผลดีร้อยละ 60-80 ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 75-85 การให้ ALG/ATG อย่างเดียวได้ผลน้อยกว่าการให้ cyclosporine ร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญ การวิจัยที่เป็น randomized control trial ใช้ Lymphoglobulin<sup>®</sup>, Thymoglobulin<sup>®</sup> และ ATGAM<sup>®</sup> การตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกันต้องรออย่างน้อย 3-4 เดือนจึงจะเริ่มเห็นผล ขนาดยา Thymoglobulin<sup>®</sup> คือ 2.5-3.75 mg/kg/d นาน 5 วัน ให้ทางหลอดเลือดดำในเวลา 12-18 ชั่วโมงโดยต้องทำการทดสอบด้วย Thymoglobulin<sup>®</sup> 2.5 mg ผสมใน normal saline 100 ml หยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ในหนึ่งชั่วโมง และเฝ้าสังเกตอาการของผู้ป่วย หากเกิดอาการแพ้รุนแรง หรือ anaphylaxis ไม่ควรให้ยาให้แก่ผู้ป่วยอีกต่อไป หรืออาจใช้ ATG<sup>®</sup> (Fresenius) ขนาด

5-10 mg/kg/d นาน 5-7 วัน แทน Thymoglobulin<sup>®</sup> ได้ ก่อนให้ ATG ทุกครั้งต้องให้ premedication ด้วย antihistamine, paracetamol และ prednisolone ขนาด 1-2 mg/kg/d อย่างน้อย 30 นาที ก่อนเริ่มให้ ATG หลังจากนั้นให้ prednisolone ไว้แล้วค่อยๆ ลดขนาดลงครึ่งหนึ่งทุกๆ 5 วัน ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิด serum sickness ในกรณีที่เกิด serum sickness ให้การรักษาด้วย hydrocortisone 100 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง จนกว่าผู้ป่วยจะดีขึ้น ระหว่างให้ ATG ควรให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วยให้มีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า  $10 \times 10^9/L$  ให้หลีกเลี่ยงการให้เกล็ดเลือดร่วมกับการให้ ATG

อาจพิจารณาให้ TPO-RA หรือ eltrombopag เป็นระยะเวลา 6 เดือน ร่วมกับการให้ ATG และ cyclosporine เนื่องจากมีหลักฐานว่าเพิ่มการตอบสนองมากขึ้นกว่าการให้ ATG ร่วมกับ cyclosporine<sup>23</sup> โดยเริ่มขนาดยา eltrombopag ตามอายุดังนี้ ในเด็กอายุ < 6 ปี ขนาด 25 mg/d ในเด็กอายุ 6-18 ปี ขนาด 50 mg/d และอายุ > 18 ปี ขนาด 75 mg/d ปรับขนาดยาทุก 2 สัปดาห์ จนขนาดสูงสุดไม่เกิน 150 mg/d เพื่อให้ระดับเกล็ดเลือดอยู่ระหว่าง  $50-200 \times 10^9/L$  โดยให้นาน 6 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ (relapsed) หลังหยุดยา eltrombopag ภายใน 6 เดือน อาจให้ eltrombopag เข้าไปใหม่ แต่หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองหรือกลับเป็นซ้ำหลังหยุด eltrombopag เกิน 6 เดือนแล้ว ไม่มีหลักฐานว่าการให้ eltrombopag ซ้ำได้ประโยชน์ (คุณภาพของหลักฐาน ค๑ น้ำหนักคำแนะนำ +/-)

ขนาดของยา cyclosporine ที่ให้ร่วมกับ ATG โดยไม่มี eltrombopag คือ 5 mg/kg/d โดยเริ่มให้พร้อม กับ ATG หรือเริ่มให้หลังจากหยุด prednisolone ก็ได้ ต้องทำการตรวจวัดระดับยาในเลือดเป็นระยะ ปรับขนาดยาเพื่อรักษาระดับยาในเลือดไว้ที่ 200-400 ng/mL ให้คงขนาดยาไว้อย่างน้อย 12 เดือนหลังจากตอบสนองต่อการรักษาเต็มที่แล้วค่อยๆ ลดขนาดยาลงช้าๆ ไม่เกิน 25 mg ทุก 3 เดือน ระหว่างให้ยาควรตรวจเลือดดูการทำงานของตับและไตเป็นระยะ หากให้ร่วมกับ eltrombopag ขนาดของยา cyclosporine ที่ให้ คือ 6-12 mg/kg/d โดยปรับขนาดยาเพื่อรักษาระดับยาในกระแสเลือดไว้ที่ 200-400 ng/mL เป็นระยะเวลาอย่างน้อยอย่างน้อย 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ตอบสนอง ให้ cyclosporine ขนาด 2 mg/kg/d ต่ออีก 18 เดือนเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

ในผู้ป่วยสูงอายุเกิน 60 ปี หรือไม่เหมาะสมที่จะได้รับ ATG อาจพิจารณาให้ cyclosporine เพียงตัวเดียวได้

ในผู้ป่วยขณะตั้งครรภ์ การรักษาหลักได้แก่ การให้เลือดและเกล็ดเลือด และอาจพิจารณาให้ cyclosporine เพียงตัวเดียวได้



ค. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากบุคคลอื่นที่ไม่ใช่พี่น้องที่มี HLA เหมือนกัน (matched unrelated donor; MUD) พิจารณาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปีที่ไม่มีพี่น้องที่ HLA เข้ากันได้ หากมี MUD สามารถพิจารณาการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจาก MUD ได้

### 1.1.2 Second line treatment

ก. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด หากกลับเป็นซ้ำ (relapsed) โดยอาจเปลี่ยน donor เช่น พี่น้องคนอื่นที่ HLA เหมือนกัน หรือใช้เซลล์ต้นกำเนิดจาก MUD แทน นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ ATG ร่วมกับ cyclosporine แล้วกลับเป็นซ้ำ (relapsed) หรือไม่ตอบสนองหลังให้ยา 3-4 เดือน (refractory) อาจพิจารณาปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหากผู้ป่วยมีพี่น้องที่ HLA เหมือนกัน หรือมี MUD หากสภาพร่างกายของผู้ป่วยเหมาะสม

ข. การให้ยากดภูมิคุ้มกัน พิจารณาให้ ATG ร่วมกับ cyclosporine เข้าได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ ATG ร่วมกับ cyclosporine แล้วกลับเป็นซ้ำหลังหยุด cyclosporine หรือไม่ตอบสนองหลังให้ยา 3-4 เดือน ก่อนให้ ATG ครั้งที่ 2 ต้องทำการทดสอบอาการแพ้เช่นเดียวกับครั้งแรก ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ eltrombopag ร่วมกับ ATG และ cyclosporine แล้ว ไม่แนะนำให้ eltrombopag ซ้ำอีกเนื่องจากยังไม่มีความสนับสนุน

ค. Thrombopoietin receptor agonist<sup>30,31</sup> ได้แก่ eltrombopag monotherapy มีข้อมูลการใช้เฉพาะในผู้ป่วยอายุ  $\geq 18$  ปี ได้ผลประมาณร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ ATG ร่วมกับ cyclosporine แล้วกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนอง แต่ควรติดตามไขกระดูกพร้อมกับ cytogenetics ทุก 6 เดือน เพราะอาจเพิ่มการเกิด clonal evolution ได้ และไม่ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ eltrombopag ร่วมกับ ATG และ cyclosporine แล้ว ให้เริ่มยา eltrombopag ขนาด 25 mg/d และปรับขนาดยาทุก 2 สัปดาห์ จนขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 150 mg/d เพื่อรักษาเกล็ดเลือดให้อยู่ระหว่าง  $20-100 \times 10^9/L$  (คุณภาพของหลักฐาน ค๑ นำหนักคำแนะนำ +)

สำหรับ romiplostim มีข้อมูลการใช้เฉพาะในผู้ป่วยอายุ  $\geq 19$  ปี ข้อมูลเบื้องต้นพบว่าได้ผลประมาณร้อยละ 33-70 เช่นกัน โดยให้ในขนาด 6-10 ug/kg โดยมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 33 (6 ug/kg) และร้อยละ 77 (10 ug/kg) ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง อย่างไรก็ตามยายังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย aplastic anemia

ง. Anabolic steroid เช่น oxymetholone หรือ danazol พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการให้ยากดภูมิคุ้มกันได้ หรือไม่สามารให้ TPO-RA ได้

**1.2 Non severe aplastic anemia** เริ่มให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการของโลหิตจาง มีเลือดออก หรือมีการติดเชื้อ โดยพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันเป็น cyclosporine เพียงตัวเดียว หรือให้ anabolic steroid เช่น oxymetholone หรือ danazol<sup>24,25</sup> แล้วดูผลการตอบสนองต่อการรักษาประมาณ 6 เดือน หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาจึงพิจารณาให้การรักษาด้วย ATG ร่วมกับ cyclosporine การรักษาโรคไขกระดูกฝ่อ ด้วย anabolic steroid อาศัยฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง erythropoietin การเพิ่ม bone marrow activity การเพิ่ม iron incorporation เข้าสู่เม็ดเลือดแดง<sup>26</sup> และการเพิ่ม telomere length แม้จะให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือ การให้ยากดภูมิคุ้มกัน แต่ก็ยังคงมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง หรือไม่สามารเข้าถึงการรักษามาตรฐานดังกล่าว หรือเป็นผู้ป่วยชนิดพันธุกรรมซึ่งหาผู้บริจาคไขกระดูกไม่ได้ รวมทั้งใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆ แล้ว<sup>27,28</sup>

ข้อแนะนำในการใช้ anabolic steroid ในการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อมีดังนี้

ยาที่แนะนำให้ใช้ได้แก่ oxymetholone ขนาด 2-5 mg/kg/d หรือ danazol 200-800 mg/d โดยประเมินผลการรักษาหลังให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน หากผู้ป่วยไม่ดีขึ้นเลยหลังให้ยาต่อเนื่องเกิน 6 เดือนจึงจะถือว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาควรให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือน แล้วค่อยๆลดขนาดจนหมดใน 18 เดือน เนื่องจากยามีผลต่อการทำงานของตับจึงควรตรวจการทำหน้าที่ตับทุก 2-3 เดือน กรณีผลการตรวจการทำหน้าที่ตับพบความผิดปกติควรพิจารณาหยุดยาชั่วคราวจนกว่าผลการตรวจจะกลับเป็นปกติ นอกจากนี้ยามีผลข้างเคียงทำให้มีลักษณะเพศชายมากขึ้นเช่น เสียงห้าว ผิวหยาบเป็นสิ่ว มีหนวดคอกขึ้น ดังนั้นก่อนการให้ยานี้ควรให้ความรู้เกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาก่อนโดยเฉพาะในผู้ป่วยหญิง และในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี การได้รับยานี้อาจทำให้เกิด premature closure of epiphysis ส่งผลให้ผู้ป่วยตัวเตี้ยกว่าปกติ ดังนั้นอาจพิจารณาให้ prednisolone 0.5 mg/kg ร่วมด้วยเพื่อป้องกันภาวะนี้

**1.3 การใช้ growth factor** ไม่แนะนำให้ใช้ r-EPO หรือ G-CSF ในการรักษาผู้ป่วย aplastic anemia ไม่ว่าในกรณีใดๆ เนื่องจากไม่ได้ผล และอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาจำเพาะล่าช้าลง<sup>29</sup> (คุณภาพของหลักฐาน ก๑ นำหนักคำแนะนำ -)

## 2. โรคไขกระดูกฝ่อแบบพันธุกรรม

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ATG และ cyclosporine<sup>32</sup> (คุณภาพของหลักฐาน ค๓ นำหนักคำแนะนำ --) ในรายที่อาการไม่รุนแรงให้ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน anabolic steroid เช่น oxy-

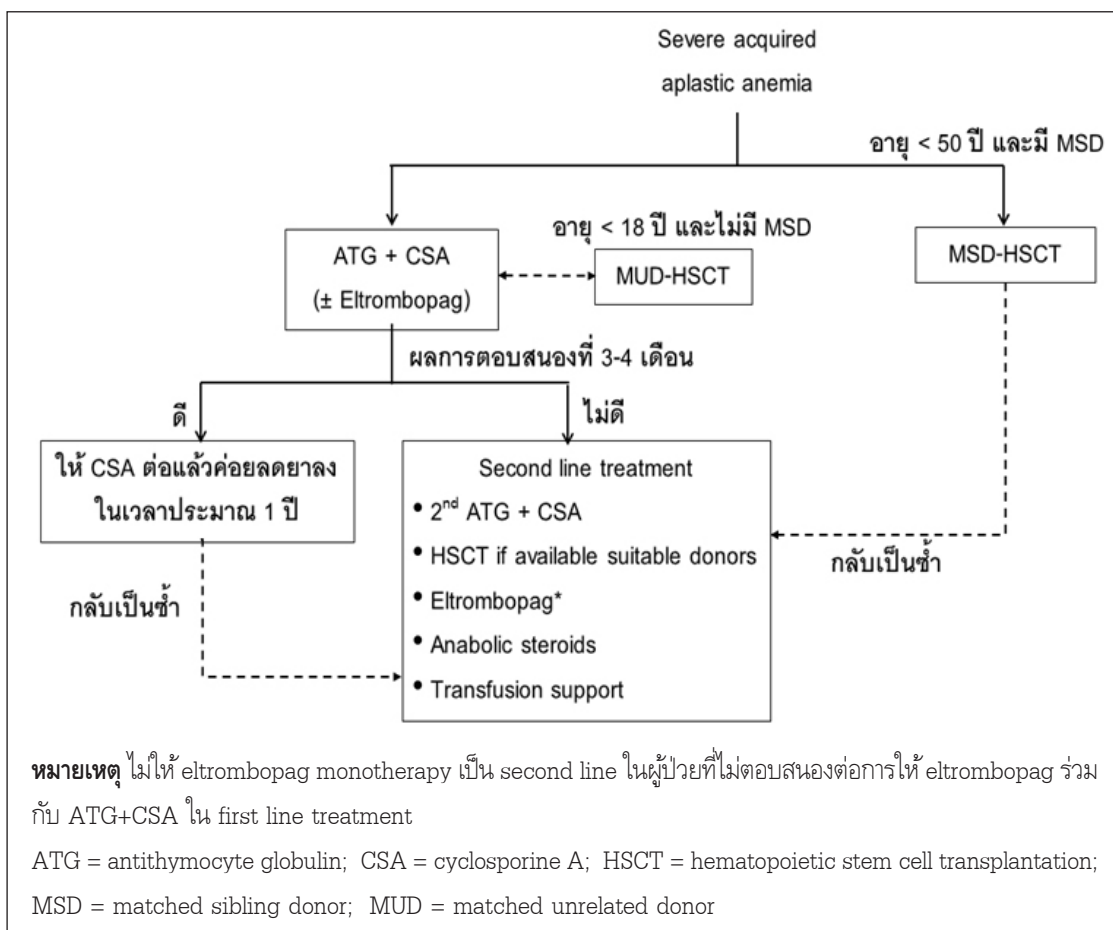
metholone<sup>33,34</sup> ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการที่ดีขึ้นร้อยละ 50 (คุณภาพของหลักฐาน ค๓ น้ำหนักคำแนะนำ +) ขนาดยาที่ให้ 2-5 mg/kg/d การรักษาด้วยยานี้ต้องระวังผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับตับ อย่างไรก็ตามโรคมักจะเป็นกลับมาใหม่ในเวลาไม่นาน สำหรับกรณีอาการรุนแรง การรักษาจำเพาะที่สามารถทำให้หายขาดได้ คือ การปลูกถ่ายไขกระดูกต้องใช้ reduced intensity conditioning regimen มิฉะนั้นจะมีภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายสูง<sup>35</sup> (คุณภาพของหลักฐาน ค๓ น้ำหนักคำแนะนำ ++) conditioning regimen ที่ใช้คือ low dose cyclophosphamide ร่วมกับ ATG เพื่อป้องกันภาวะ GVHD ควรหลีกเลี่ยงการฉายรังสี เพื่อลดโอกาสการเกิดมะเร็ง (secondary cancer) อาจให้ยา fludarabine ร่วมกับเพื่อทำให้มี engraftment ดีขึ้น พบว่าการใช้ conditioning ด้วย cyclophosphamide, ATG และ fludarabine ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ถึงร้อยละ 82 ที่สำคัญอีกประการหนึ่งในการเลือกผู้บริจาคไขกระดูกที่เป็นพี่น้อง สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคพันธุกรรมต้องมีการตรวจให้แน่นอนว่าผู้บริจาคไม่ได้

มีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบเดียวกับที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ผู้ป่วยที่เป็นโรคพันธุกรรมอาจมีความแตกต่างของอาการและความรุนแรงของโรคได้มาก แม้จะมีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบเดียวกัน ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการน้อยหรือไม่มีอาการเลย ทำให้วินิจฉัยผิดว่าเป็นคนปกติ และเลือกเป็นผู้บริจาคไขกระดูก ในกรณีที่ไม่มีพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ อาจพิจารณาปลูกถ่ายไขกระดูก โดยผู้บริจาคซึ่งไม่ใช่ญาติที่มี HLA เข้ากันได้กับผู้ป่วยได้<sup>36</sup>

กรณีที่ไม่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูกได้ ให้การรักษาด้วย anabolic steroid เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ข้อสรุปแนวทางการรักษาจำเพาะของผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อ แสดงไว้ใน Figure 1, 2 และ 3

**Conflict of Interest**

All authors have no relevant competing interests to report



**Figure 1** แนวทางการรักษา severe aplastic anemia

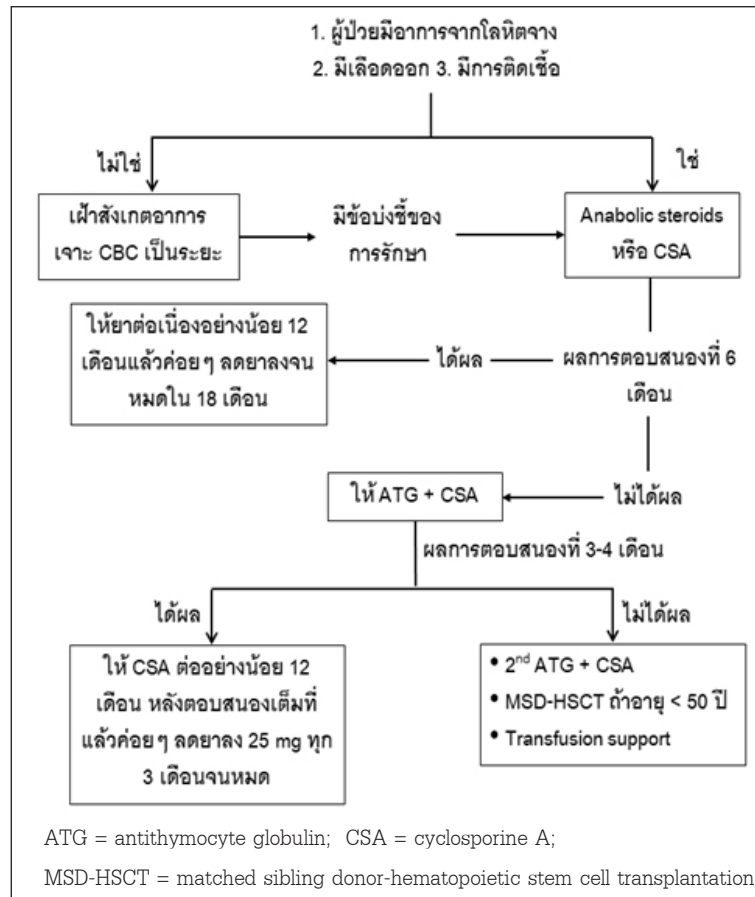


Figure 2 แนวทางการรักษา non-severe aplastic anemia

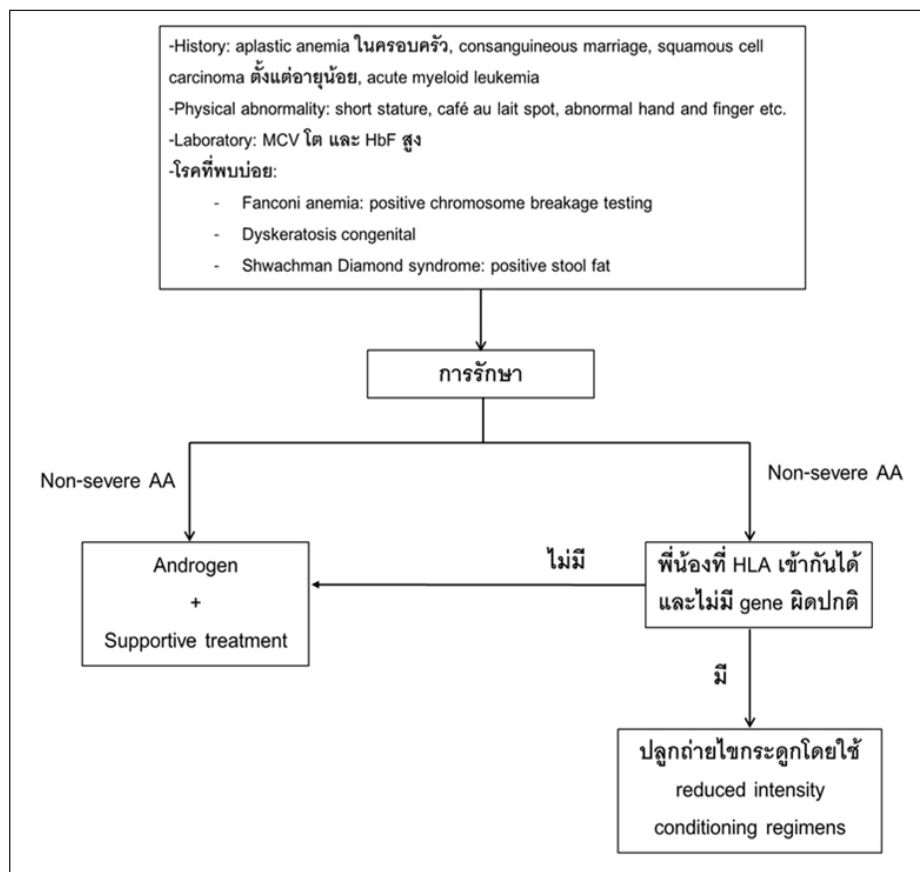


Figure 3 แนวทางการวินิจฉัยและรักษา inherited aplastic anemia

## เอกสารอ้างอิง

1. Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, Thamprasit T, Porapakham Y, Vannasaeng S, et al. Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. *The Aplastic Anemia Study Group. Am J Hematol.* 1999;66:164-8.
2. Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T, Chansung K, Leaverton PE, Shapiro S, et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *The Aplastic Anemia Study Group. Blood.* 2006;107:1299-370.
3. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood.* 2006;108:2509-19.
4. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016;172:187-207.
5. Young NS, Bacigalupo A, Marsh J. Aplastic anemia: Pathophysiology and treatment *Biol Blood Bone Marrow Transplant.* 2010;16:S119-25.
6. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009; 23:159-70.
7. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guideline for the diagnosis and management of aplastic anemia. *Br J Haematol.* 2009;147:43-70.
8. Shimamura A. Clinical approach to marrow failure. In: Gewirtz AM, Keating A, Thompson AA, editors. *American Society of Hematology Education Program Book.* Washington, DC: American Society of Hematology; 2009. p. 329-37.
9. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica.* 2008;93:511-7.
10. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg Ps. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood.* 2009;113:6549-6551.
11. Dokal I, Vulliamy T. Inherited aplastic anaemias/bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 2008;22:141-53.
12. Killick SB, Win N, Marsh JC, Kaye T, Yandle A, Humphries C, et al. Pilot study of HLA alloimmunization after transfusion with pre-storage leucodepleted blood products in aplastic anemia. *Br J Haematol.* 1997;97:677-84.
13. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica.* 2007;92:11-8.
14. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood.* 2007;109:4582-5.
15. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood.* 2007;110:1397-400.
16. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. *The European group for Blood and Bone Marrow Transplantation experience. Semin Hematol.* 2000;37:69-80.
17. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO).* *Blood.* 2000;95:1931-4.
18. Führer M, Rampf U, Baumann I, Faldum A, Niemyer C, Janka-Schaub G, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe case predicts better survival. *Blood.* 2005;106: 2102-4.
19. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given firstline bone marrow transplantation or immunosuppression treatment in the last decade : a report from The European group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica.* 2007;91:11-8.
20. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. for the German Aplastic Anemia Study Group. Antilymphocyte globulin with or without cyclosporine A: 11 year follow up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood.* 2003;101:1236-42.
21. Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, et al. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2019;187:227-37.
22. Majeed A, Hammadi A, Makki A. Antithymocyte globulin with cyclosporine A and methyl prednisolone in the treatment of aplastic anemia adult patients: Iragi experience. *New Engl J Med.* 2007;3:24-7.
23. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017;376:1540-50.
24. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gómez-Ramírez CD, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, et al. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol.* 2011;90:523-7.
25. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med.* 2016;374:1922-31.



26. Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. Androgen and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:740-6.
27. Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, Nakao S. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol.* 2008;83:387-9.
28. Zhou Y, Yu R, Shen Y, Zhu N, Lin S, Luo X, et al. The combination of cyclosporine A and androgen in the treatment of chronic aplastic anemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2001;22:186-8.
29. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, Vidal L, Ben-Bassat I, Yeshurun M, et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2009;94:712-9.
30. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012;367:11-9.
31. Lee JW, Lee SE, Jung CW, Park S, Keta H, Park SK, et al. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2019;6:e562-e572.
32. Al Rahanwan MM, Giri N, Alter BP. Intensive immunosuppression therapy for aplastic anemia associated with dyskeratosis congenita. *Int J Hematol.* 2006;83:275-76.
33. Green AM, Kupfer GM. Fanconi anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:193-214.
34. Savage SA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:215-31.
35. Mehta P, Locatelli F, Sary J, Smith F. Bone Marrow Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:147-70.
36. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood.* 2007;109:2256-62.

