



แนวทางการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อ  
Guideline for diagnosis and management of aplastic anemia

จัดทำโดย

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

พ.ศ. 2563

## แนวทางการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อ

### Guideline for diagnosis and management of aplastic anemia

#### บทนำ

โรคไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) เกิดจากการที่ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดได้น้อยทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ pancytopenia เกิดขึ้น โรคนี้พบได้ไม่บ่อย ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ประมาณ 3.9-5.0 ต่อประชากรล้านคน ต่อปีโดยพบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือสูงที่สุด<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 การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องและการดูแลรักษาที่เหมาะสมจะช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายจากโรคหรือทุเลาลงรวมทั้งการตระหนักถึงโรคนี้จะช่วยให้แพทย์ระมัดระวังมากขึ้นเมื่อต้องให้ยาที่อาจเป็นสาเหตุของโรคนี้ และประชาชนทั่วไปควรหลีกเลี่ยงการใช้สารเคมี และการซื้อยารับประทานเอง

การวินิจฉัยที่จำเพาะของโรคไขกระดูกฝ่ออาศัยการตรวจไขกระดูกจากการเจาะและการตัดชิ้นเนื้อจากไขกระดูก

#### นิยาม<sup>[4]</sup>

โรคไขกระดูกฝ่อ หรือโรคโลหิตจางอะพลาสติก (aplastic anemia) หมายถึงกลุ่มโรคที่มีจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดลดลง ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูกน้อยลง การตรวจไขกระดูกจะพบ hypocellular bone marrow และมีเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิดลดลง โดยไม่พบเซลล์ผิดปกติอื่นและไม่พบพังผืด ร่วมกับการตรวจเลือดพบเม็ดเลือดต่ำอย่างน้อย 2 ข้อตามเกณฑ์ที่กำหนดคือ

- Hemoglobin (Hb) < 10 g/dL
- Absolute neutrophilic count (ANC) <  $1.5 \times 10^9/L$
- Platelet count <  $50 \times 10^9/L$

โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง (severe aplastic anemia) วินิจฉัยว่าโรคมีอาการรุนแรงเมื่อผู้ป่วยมีภาวะ hypocellular bone marrow ร่วมกับผลตรวจเลือดพบเม็ดเลือดต่ำอย่างน้อย 2 ข้อตามเกณฑ์ที่กำหนดคือ

- Hypocellular bone marrow < 25% (or 25-50% with < 30% residual hematopoietic cells)
- ร่วมกับผลตรวจเลือดพบเม็ดเลือดต่ำอย่างน้อย 2 ข้อตามเกณฑ์ดังกล่าว
- Absolute reticulocyte <  $20 \times 10^9/L$
  - ANC <  $0.5 \times 10^9/L$
  - Platelet count <  $20 \times 10^9/L$

**โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรงมาก (very severe aplastic anemia):** วินิจฉัยว่าโรคมีอาการรุนแรงมาก เมื่อผู้ป่วยมีผลการตรวจเลือดและไขกระดูกเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย severe aplastic anemia แต่มี  $ANC < 0.2 \times 10^9/L$

**โรคไขกระดูกฝ่อชนิดไม่รุนแรง (non severe aplastic anemia):** วินิจฉัยว่าโรคมีอาการไม่รุนแรง เมื่อผู้ป่วยมีผลการตรวจเลือดและไขกระดูกเป็นโรคไขกระดูกฝ่อ แต่ไม่รุนแรงเข้าเกณฑ์ severe aplastic anemia

### แนวทางการวินิจฉัยโรค<sup>[5-7]</sup>

การวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่ออาศัยผลการตรวจเลือดพบมีภาวะ pancytopenia ร่วมกับการตรวจไขกระดูกพบมี hypocellular bone marrow ควรซักประวัติการทำงานอย่างละเอียด การสัมผัสสารเคมีและกัมมันตรังสี การได้รับยาเคมีบำบัดรวมทั้งรังสีรักษา ประวัติการใช้ยาต่างๆ ประวัติโรคไขกระดูกทำงานผิดปกติของสมาชิกในครอบครัวและการตรวจร่างกายโดยละเอียดรวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษเพิ่มเติม เพื่อแยกภาวะอื่นที่อาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ pancytopenia ร่วมกับ hypocellular bone marrow เช่น hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS), hypoplastic leukemia และโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ในผู้ป่วยเด็กจำเป็นต้องแยกว่าเป็นภาวะ acquired aplastic anemia หรือเป็นภาวะไขกระดูกฝ่อจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (inherited bone marrow failure) ซึ่งแม้ว่าจะพบได้น้อยกว่าก็ตาม เนื่องจากมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างกันไป

ลักษณะของโรคไขกระดูกฝ่อชนิดพันธุกรรมคือ การพบโรคไขกระดูกฝ่อร่วมกับความผิดปกติทางกายภาพหลายแบบ ที่พบบ่อยมี 3 โรค คือ Fanconi anemia, dyskeratosis congenita และ Shwachman-Diamond syndrome ซึ่งมีความผิดปกติได้ในอวัยวะต่าง ๆ<sup>[8]</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีน้ำหนักแรกคลอดน้อย หัวใจผิดปกติ มีความผิดปกติของต่อมไทรอยด์และมีปัญหาการเรียนรู้หรือพัฒนาการผิดปกติ *อาการเด่นของ Fanconi anemia* คือ ผิวคล้ำ ตัวเตี้ย มีความผิดปกติของกระดูก โดยเฉพาะกระดูกหัวแม่มือและ radius *อาการเด่นของ dyskeratosis congenita* คือ ผิวหนังเป็นลาย (reticulated) ร่วมกับเล็บ ผม และฟันผิดปกติ มีฝ้าขาว (leukoplakia) ในปาก และพบความผิดปกติของปอดเป็นแบบ restrictive lung *อาการเด่นของ Shwachman-Diamond syndrome* คือ มีความผิดปกติในการดูดซึมไขมันเนื่องจากมีตับอ่อนทำงานผิดปกติ (exocrine pancreatic dysfunction) และความผิดปกติของกระดูกที่เรียกว่า dysostosis ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งได้มากตั้งแต่อายุน้อย<sup>[9,10]</sup> อาจมีประวัติครอบครัวของการเกิดมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma ในหลายอวัยวะ โดยเฉพาะที่บริเวณศีรษะ คอ และทางเดินอาหาร มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด myeloid (AML) (ตารางที่ 2) การซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียดจะช่วยในการวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่อชนิดพันธุกรรม<sup>[11]</sup>

ตารางที่ 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	X	X	X
Leukoplakia		X	
Hair loss, premature graying		X	
Nail dystrophy		X	
Pulmonary		X	
Cardiac	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/radial	X		
Osteopenia	X	X	X
Neurology	X	X	X
Immunology		X	X

## ตารางที่ 2 โรคมะเร็งที่พบร่วมกับโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม

	Fanconi anemia	Dyskeratosis congenita	Shwachman Diamond syndrome
Leukemia (usually AML)	X	X	X
Lymphoma		X	
Squamous cell carcinomas:			
Head and neck	X	X	
GI tract	X	X	
Female genital tract	X	X	
Adenocarcinomas:			
GI tract, anorectal	X	X	
Lung		X	
Skin		X	
Liver	X	X	
Brain	X		
Wilm's	X		

### การวินิจฉัยแยกโรค<sup>[7]</sup>

ในการวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่อจะต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคหรือภาวะอื่น ๆ ที่เป็นสาเหตุของ pancytopenia ร่วมกับ hypocellular bone marrow เช่น

- Hypocellular MDS ตรวจพบลักษณะ dysplastic feature ของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวหรือ megakaryocyte หรือตรวจพบ blast ในเลือดหรือในไขกระดูก พบโครโมโซมที่ผิดปกติบางชนิด เช่น -7, -5 หรือการพบหย่อมของเซลล์ตัวอ่อนในไขกระดูกผิดตำแหน่ง (abnormal localization of immature precursors: ALIPs)
- Hypocellular acute leukemia ตรวจพบ hypocellular bone marrow ร่วมกับ blast cell มากกว่าร้อยละ 20 การตรวจลักษณะของเม็ดเลือดขาวที่ผิดปกติอย่างระมัดระวัง และการตรวจ immunophenotype ช่วยในการวินิจฉัย
- Myelophthitic anemia ตรวจพบ myelophthitic blood picture ร่วมกับ hypocellular bone marrow หรืออาจดูไขกระดูกไม่ออก เกิดจากมะเร็งแพร่กระจายเข้าไปในไขกระดูกเช่น มะเร็งต่อมไทรอยด์ มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก หรือเกิดจากภาวะ myelofibrosis หรือวัณโรคแพร่กระจายเข้าไขกระดูก
- ผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อบางรายอาจมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียวเป็นอาการนำแล้วจึงเกิดภาวะ pancytopenia ตามมาทำให้ได้รับการวินิจฉัยโรคผิดเป็น idiopathic thrombocytopenic purpura

(ITP) ในตอนแรกได้ ดังนั้นในผู้ป่วย ITP ที่ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี ควรได้รับการตรวจไขกระดูกซ้ำเพื่อประเมินว่าผู้ป่วยเป็นโรคไขกระดูกฝ่อหรือไม่

### แนวทางการช้ประวัติผู้ป่วยที่สงสัยโรคไขกระดูกฝ่อ

- ประวัติการทำงาน ลักษณะงาน สภาพแวดล้อมการทำงาน ที่อยู่อาศัยเพื่อประเมินเรื่องการสัมผัสสารเคมีหรือสารกัมมันตรังสี
- ประวัติการเจ็บป่วยและการรักษาก่อนที่จะเกิดอาการผิดปกติ
- ประวัติการช้ยาช้ยอนหลังอย่างน้อย 6 เดือน
- ประวัติการติดเชื้อไวรัสต่างๆเช่น HIV, viral hepatitis
- ประวัติการเป็นโรคมะเร็ง การได้รับยาเคมีบำบัด รังสีรักษา หรือสารกัมมันตรังสี
- ประวัติการดื่มสุรา การช้สารเสพติด สารระเหย
- ประวัติการตั้งครรภ์ การคลอดบุตร
- ประวัติครอบครัวและประวัติการแต่งงานในเครือญาติ เพื่อประเมินโรคไขกระดูกฝ่อจากความผิดปกติทางพันธุกรรม

### การตรวจร่างกายในผู้ป่วยที่สงสัยโรคไขกระดูกฝ่อ

- ตรวจหาความผิดปกติของโรคไขกระดูกฝ่อที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของพันธุกรรม เช่น ตัวเตี้ย ผิวน้ำ Café au lait spot, leukoplakia เล็บและนิ้วมือผิดปกติ
- คลำต่อมน้ำเหลือง ตับ และม้าม เพื่อแยกสาเหตุอื่น ๆ

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ต้องทำในผู้ป่วยทุกราย
  1. CBC and 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
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่ควรทำ
  1. ไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ hepatitis B, hepatitis C, HIV และ Parvovirus B19 (optional)
  2. Liver function test

3. ในกรณีที่สงสัยจะมีโรค PNH ร่วมด้วย ให้ตรวจ flow cytometry ของเลือด สำหรับ CD55, 59

## แนวทางการรักษา<sup>[5-7]</sup>

การรักษาโรคไขกระดูกฝ่อประกอบด้วย การรักษาประคับประคองและการรักษาจำเพาะซึ่งขึ้นกับความรุนแรงของโรค

### การรักษาประคับประคอง

การรักษาประคับประคองประกอบด้วย การให้เลือดและเกล็ดเลือด การให้ยาปฏิชีวนะ ยาต้านเชื้อรา และยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันและรักษาการติดเชื้อ และการให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวของผู้ป่วย

#### 1. การให้เลือด

- 1.1 ควรได้รับ packed red cell ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของโลหิตจาง มีความเข้มข้นของ hemoglobin น้อยกว่า 7 g/dL หรือ hematocrit ต่ำกว่าร้อยละ 21
- 1.2 ควรได้รับเกล็ดเลือด ในกรณีที่มีเลือดออก และจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $10 \times 10^9/L$  หรือผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการทำหัตถการถ้ามีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $50 \times 10^9/L$  ในกรณีที่ผู้ป่วยมีไข้ และมีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า  $10 \times 10^9/L$  อาจให้ 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 แปรงฟันด้วยแปรงสีฟันขนอ่อน หลีกเลี่ยงสถานที่แออัดที่มีผู้คนพลุกพล่าน และการไปเยี่ยมผู้ป่วยที่เป็นโรคติดต่อ ดูแลรักษาความสะอาดของที่อยู่อาศัยและภาชนะต่าง ๆ ที่ใช้ในชีวิตประจำวัน
- 2.2 ถ้ามีไข้ต้องพิจารณารับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล เพื่อหาสาเหตุของโรคติดเชื้อ และให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม หากไม่พบสาเหตุ พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมได้กว้างตามแนวทางการรักษา febrile neutropenia โดยไม่ต้องรอผลเพาะเชื้อ ในกรณีที่ไข้ไม่ลดลง หลังให้การรักษาแล้วนานกว่า 5-7 วัน อาจพิจารณาให้ยาต้านเชื้อราาร่วมด้วย
- 2.3 หลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนทุกชนิด

## การรักษาจำเพาะ

ประกอบด้วย การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด การให้ยากดภูมิคุ้มกัน และการให้ยา anabolic steroid ขึ้นกับความรุนแรงของโรคและอายุของผู้ป่วย ในกรณีที่เป็น severe และ very severe aplastic anemia การรักษาที่ดีที่สุดคือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และการให้ยากดภูมิคุ้มกัน สำหรับ non severe aplastic anemia ใช้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน anabolic steroid และการรักษาประคับประคอง

### 1. ผู้ป่วยที่เป็น acquired aplastic anemia

#### 1.1 First line treatment

##### 1.1.1 Severe และ very severe aplastic anemia การรักษาที่แนะนำให้พิจารณาเลือกเป็น first line treatment สำหรับผู้ป่วยได้แก่

ก. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) จากพี่น้องที่มี human leukocyte antigen (HLA) เหมือนกัน (matched sibling hematopoietic stem cell transplantation) (คุณภาพของหลักฐาน ข๓ น้ำหนักคำแนะนำ +) ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี

ข. การให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive therapy) ด้วยการให้ antithymocyte globulin (ATG) ร่วมกับ cyclosporine ในรายที่ไม่สามารถหาผู้ให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เป็นพี่น้อง หรือผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี หรือผู้ป่วยที่ปฏิเสธการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด โดยพบว่าการให้ ATG ร่วมกับ cyclosporine มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ ATG โดยไม่ใช้ cyclosporine ร่วมด้วยอย่างชัดเจน (คุณภาพของหลักฐาน ก๒ น้ำหนักคำแนะนำ +) และอาจพิจารณาให้ eltrombopag เป็นระยะเวลา 6 เดือน ร่วมกับการให้ ATG และ cyclosporine เนื่องจากมีหลักฐานว่าเพิ่มการตอบสนองมากขึ้นกว่าการให้ ATG ร่วมกับ cyclosporine สำหรับผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ (relapsed) หลังหยุดยา eltrombopag ภายใน 6 เดือน อาจให้ eltrombopag เข้าไปใหม่ แต่หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองหรือกลับเป็นซ้ำหลังหยุด eltrombopag เกิน 6 เดือนแล้ว ไม่มีหลักฐานว่าการให้ eltrombopag ซ้ำได้ประโยชน์ (คุณภาพของหลักฐาน ค๑ น้ำหนักคำแนะนำ +/-)<sup>[13]</sup>

ในผู้ป่วยสูงอายุเกิน 60 ปี หรือไม่เหมาะสมที่จะได้รับ ATG อาจพิจารณาให้ cyclosporine เพียงตัวเดียวได้

ในผู้ป่วยขณะตั้งครรภ์ การรักษาหลักได้แก่ การให้เลือดและเกล็ดเลือด แต่อาจพิจารณาให้ cyclosporine เพียงตัวเดียวได้

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

##### 1.1.2 Non severe aplastic anemia เริ่มให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการของโลหิตจาง มีเลือดออก หรือมีการติดเชื้อ โดยพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันเป็น cyclosporine เพียงตัวเดียว หรือให้ anabolic steroid เช่น oxymetholone หรือ danazol<sup>[14,15]</sup> แล้วดูผลการ



ตอบสนองต่อการรักษาประมาณ 6 เดือน หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาจึงพิจารณาให้  
การรักษาด้วย ATG ร่วมกับ cyclosporine

- 1.1.3 ไม่แนะนำให้ใช้ r-EPO หรือ G-CSF ในการรักษาผู้ป่วย aplastic anemia ไม่ว่าในกรณี  
ใด ๆ เนื่องจากไม่ได้ผล และอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาจำเพาะล่าช้าลง<sup>[16]</sup>  
(คุณภาพของหลักฐาน ก๑ น้ำหนักคำแนะนำ -)

## 1.2 Second line treatment

- ก. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้น  
กำเนิด 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 ซ้ำได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ ATG  
ร่วมกับ cyclosporine แล้วกลับเป็นซ้ำหลังหยุด cyclosporine หรือไม่ตอบสนองหลังให้ยา 3-  
4 เดือน ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ eltrombopag ร่วมกับ ATG และ cyclosporine แล้ว ไม่แนะนำให้  
ให้ eltrombopag ร่วมกับ ATG และ cyclosporine ซ้ำอีกเนื่องจากยังไม่มีหลักฐานสนับสนุน
- ค. Thrombopoietin receptor agonist<sup>[17,18]</sup> ได้แก่ eltrombopag monotherapy ได้ผลประมาณ  
ร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ ATG ร่วมกับ cyclosporine แล้วกลับเป็นซ้ำหรือไม่  
ตอบสนอง แต่ควรติดตามไขกระดูกร่วมกับ cytogenetics ทุก 6 เดือน เพราะอาจเพิ่มการเกิด  
clonal evolution ได้ และไม่ให้ในผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้ eltrombopag ร่วมกับ ATG  
และ cyclosporine แล้ว สำหรับ romiplostim มีข้อมูลเบื้องต้นว่าได้ผลประมาณร้อยละ 33-70  
เช่นกัน แต่ขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษายังไม่ได้รับการรับรองการใช้
- ง. Anabolic steroid เช่น oxymetholone หรือ danazol พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อ  
การให้ยากดภูมิคุ้มกันได้ หรือไม่สามารให้ thrombopoietin receptor agonist ได้

## โรคไขกระดูกฝ่อแบบพันธุกรรม

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ATG และ cyclosporine<sup>[19]</sup> (คุณภาพของหลักฐาน  
ค๓ น้ำหนักคำแนะนำ --) ในรายที่อาการไม่รุนแรงให้ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน anabolic steroid เช่น oxymetholone<sup>[20,21]</sup> ซึ่ง  
จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการที่ดีขึ้นร้อยละ 50 (คุณภาพของหลักฐาน ค๓ น้ำหนักคำแนะนำ +) ขนาดยาที่ให้ 2-5  
mg/kg/d การรักษาด้วยยานี้ต้องระวังผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับตับ อย่างไรก็ตามโรคมักจะเป็นกลับมาใหม่ใน  
เวลาไม่นาน การรักษาจำเพาะที่สามารถทำให้หายขาดได้ คือ การปลูกถ่ายไขกระดูก ต้องใช้ reduced  
intensity conditioning regimen มิฉะนั้นจะมีภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายสูง<sup>[22]</sup> (คุณภาพของหลักฐาน  
ค๓ น้ำหนักคำแนะนำ ++) conditioning regimen ที่ใช้คือ low dose cyclophosphamide ร่วมกับ ATG เพื่อ  
ป้องกันภาวะ graft-versus-host-disease (GVHD) ควรหลีกเลี่ยงการฉายรังสี เพื่อลดโอกาสการเกิดมะเร็ง  
(secondary cancer) อาจให้ยา fludarabine ร่วมด้วย เพื่อทำให้มี engraftment ดีขึ้น พบว่าการใช้

conditioning ด้วย cyclophosphamide ATG และ fludarabine ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ถึงร้อยละ 82 ที่สำคัญอีกประการหนึ่งในการเลือกผู้บริจาคไขกระดูกที่เป็นพี่น้อง สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคพันธุกรรมต้องมีการตรวจให้แน่นอนว่าผู้บริจาคไม่ได้มีความผิดปกติทางพันธุกรรม แบบเดียวกับที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ผู้ป่วยที่เป็นโรคพันธุกรรมอาจมีความแตกต่างของอาการและความรุนแรงของโรคได้มาก แม้จะมีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบเดียวกัน ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการน้อยหรือไม่มีอาการเลย ทำให้ misdiagnosis ว่าเป็นคนปกติ และเลือกเป็นผู้บริจาคไขกระดูก

ในกรณีที่ไม่มีพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ อาจพิจารณาปลูกถ่ายไขกระดูก โดยผู้บริจาคซึ่งไม่ใช่ญาติที่ไม่มี HLA เข้ากันกับผู้ป่วยได้<sup>[23]</sup>

ในกรณีที่ไม่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูกได้ ให้การรักษาด้วย anabolic steroid เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการรุนแรง

## ข้อสรุปแนวทางการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อทั้งหมดแสดงไว้ในแผนภูมิที่ 1-3 ทางท้ายบท

### 1. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

- 1.1 ในกรณีที่ severe หรือ very severe มีอายุน้อยกว่า 50 ปี และมีพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ การรักษาที่เหมาะสมคือ การปลูกถ่ายไขกระดูก (คุณภาพของหลักฐาน ข๓ น้ำหนักคำแนะนำ +) โอกาสประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยวิธีนี้ประมาณร้อยละ 75-90 แต่มีปัญหา acute GVHD grade III-IV ประมาณ 12-30% และ chronic GVHD ประมาณร้อยละ 30-40 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอื่นมาก่อน หรือได้รับเลือดมากมามีอุบัติการณ์ของ graft rejection มากกว่า<sup>[24]</sup>
- 1.2 Conditioning ที่แนะนำให้ใช้คือ cyclophosphamide 50 mg/kg นาน 4 วัน อาจร่วมกับ ATG ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับเลือดจำนวนมาก บางรายอาจใช้ fludarabine ร่วมด้วย<sup>[25]</sup> สำหรับ inherited aplastic anemia แนะนำให้ใช้ reduced intensity conditioning regimen
- 1.3 แนะนำให้ใช้ bone marrow เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดที่นำมาปลูกถ่าย ไม่แนะนำให้ใช้ G-CSF mobilized peripheral blood stem cell (PBSC) เพราะมีอุบัติการณ์ของ chronic GVHD สูง<sup>[26]</sup> (คุณภาพของหลักฐาน ข๓ น้ำหนักคำแนะนำ +)
- 1.4 แนะนำให้ใช้ post transplant immunosuppression ด้วย cyclosporine ร่วมกับ methotrexate

### 2. การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

การให้ยากดภูมิคุ้มกันได้แก่ antilymphocyte globulin (ALG)/antithymocyte globulin (ATG) ร่วมกับ cyclosporine ได้ผลดีร้อยละ 60-80 ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 75-85<sup>[27-30]</sup> การให้ ALG/ATG อย่างเดียวได้ผลน้อยกว่าการให้ cyclosporine ร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญ<sup>[31]</sup> การวิจัยที่เป็น randomized control trial (RCT) ใช้ Lymphoglobulin<sup>®</sup>, Thymoglobulin<sup>®</sup> และ ATGAM<sup>®</sup> การตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกันต้องรออย่างน้อย 3-4 เดือนจึงจะเริ่มเห็นผล ระหว่างนั้นอาจพิจารณาให้ยาอีก 1 ชุดหากไม่ได้ผล

- 2.1 ให้การรักษาด้วย ATG ร่วมกับ cyclosporine ในผู้ป่วย severe และ very severe ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก (คุณภาพของหลักฐาน ก๒ น้ำหนักคำแนะนำ +)

- 2.2 ขนาดยาที่ใช้ Thymoglobulin<sup>®</sup> คือ 2.5-3.75 mg/kg/d x 5 วัน<sup>[32]</sup> ให้ทางหลอดเลือดดำในเวลา 12-18 ชั่วโมงโดยต้องทำการทดสอบด้วย Thymoglobulin 2.5 mg ผสมใน normal saline 100 ml หยดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ในหนึ่งชั่วโมง และเฝ้าสังเกตอาการของผู้ป่วย หากเกิดอาการแพ้รุนแรง หรือ anaphylaxis ไม่ควรให้ยานี้แก่ผู้ป่วยอีกต่อไป หรืออาจใช้ ATG<sup>®</sup> (Fresenius) ขนาด 5-10 mg/kg/d x 5-7 วัน แทน Thymoglobulin<sup>®</sup> ได้<sup>[33]</sup>
  - 2.3 ก่อนให้ ATG ทุกครั้งต้องให้ premedication ด้วย antihistamine, paracetamol และ prednisolone ขนาด 1-2 mg/kg/d อย่างน้อย 30 นาที ก่อนเริ่มให้ ATG หลังจากนั้นให้ prednisolone ไว้แล้วค่อย ๆ ลดขนาดลงครึ่งหนึ่งทุก ๆ 5 วัน ทั้งนี้เพื่อป้องกัน การเกิด serum sickness ในกรณีที่เกิด serum sickness ให้การรักษาด้วย hydrocortisone 100 mg ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง จนกว่าผู้ป่วยจะดีขึ้น
  - 2.4 ระหว่างให้ ATG ควรให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วยให้มีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า  $10 \times 10^9/L$  ให้หลีกเลี่ยงการให้เกล็ดเลือดรวมกับการให้ ATG
  - 2.5 การให้ ATG ครั้งที่ 2 ต้องรอการประเมินผลการให้ครั้งแรก อย่างน้อย 3-4 เดือน ก่อนให้ ATG ครั้งที่ 2 ต้องทำการทดสอบอาการแพ้เช่นเดียวกับครั้งแรก
  - 2.6 ขนาดของยา cyclosporine ที่ให้ร่วมกับ ATG โดยไม่มี eltrombopag ร่วมด้วย คือ 5 mg/kg/d โดยเริ่มให้พร้อม กับ ATG หรือเริ่มให้หลังจากหยุด prednisolone ก็ได้ ต้องทำการตรวจวัดระดับยา ในกระแสเลือดเป็นระยะ ปรับขนาดยาเพื่อรักษาระดับยาในกระแสเลือดไว้ที่ 200-400 ng/mL ให้ขนาดยาไว้อย่างน้อย 12 เดือนหลังจากตอบสนองต่อการรักษาเต็มที่แล้วค่อย ๆ ลดขนาดยาลงช้า ๆ ไม่เกิน 25 mg ทุก 3 เดือน ระหว่างให้ยาควรตรวจเลือดดูการทำงานของตับและไต เป็นระยะ
  - 2.7 ขนาดของยา cyclosporine ที่ให้ร่วมกับ ATG และ eltrombopag 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
3. การให้ thrombopoietin receptor agonist
    - 3.1 สำหรับ eltrombopag ที่ใช้ใน first line ร่วมกับ ATG และ cyclosporine ให้เริ่ม 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 (คุณภาพของหลักฐาน ค๑ น้ำหนักคำแนะนำ +/-)
    - 3.2 สำหรับ eltrombopag ที่ใช้ใน second line เป็น monotherapy มีข้อมูลการใช้เฉพาะในผู้ป่วยอายุ  $\geq 18$  ปี ให้เริ่มยาขนาด 25 mg/d และปรับขนาดยาทุก 2 สัปดาห์ จนขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 150 mg/d เพื่อรักษาเกล็ดเลือดให้อยู่ระหว่าง  $20-100 \times 10^9/L$  (คุณภาพของหลักฐาน ค๑ น้ำหนักคำแนะนำ +)

- 3.3 สำหรับ romiplostim มีข้อมูลเฉพาะใน second line มีข้อมูลการใช้เฉพาะในผู้ป่วยอายุ  $\geq 19$  ปี โดยให้ในขนาด 6-10 ug/kg โดยมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 33 (6 ug/kg) และร้อยละ 77 (10 ug/kg) ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง อย่างไรก็ตามยายังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย aplastic anemia

#### 4. แนวทางการให้ anabolic steroid

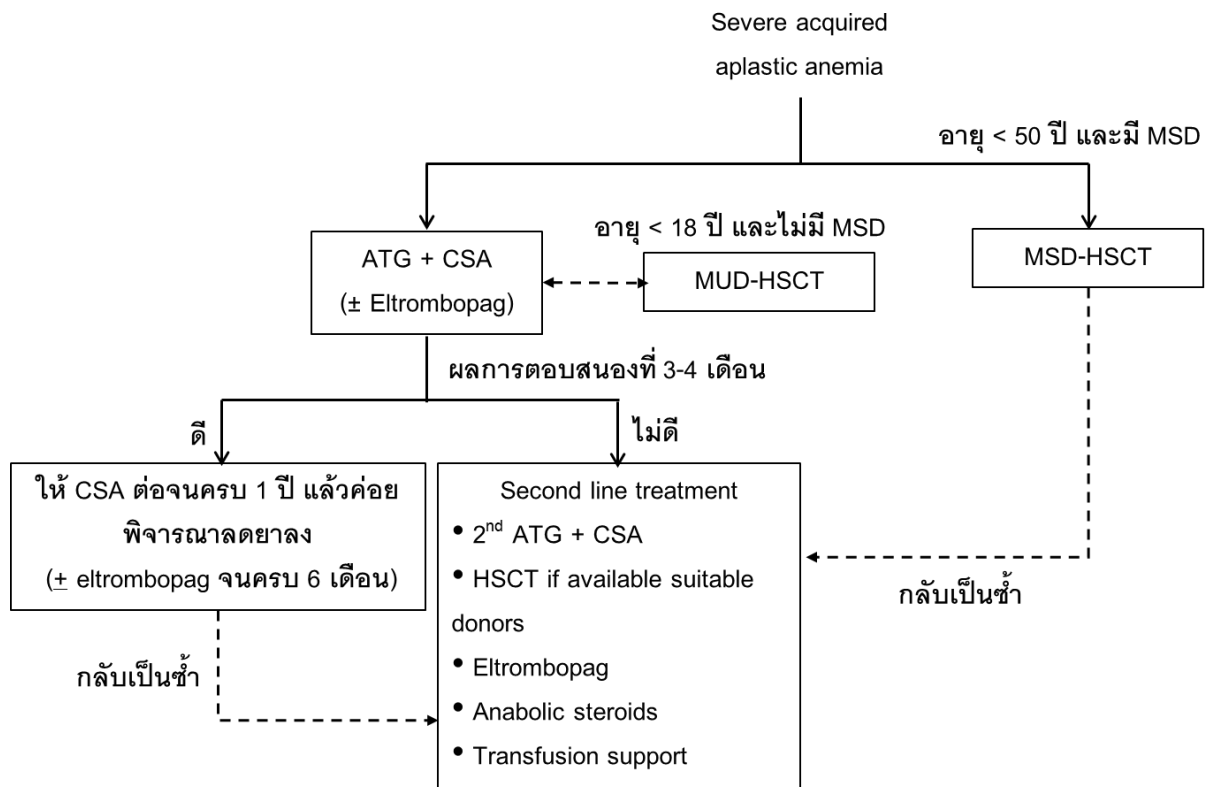
การรักษาโรคไขกระดูกฝ่อ ด้วย anabolic steroid อาศัยฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง erythropoietin การเพิ่ม bone marrow activity การเพิ่ม iron incorporation เข้าสู่เม็ดเลือดแดงของ<sup>[34]</sup> และการเพิ่ม telomere length แม้จะให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือ การให้ยากดภูมิคุ้มกัน แต่ก็ยังคงมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง หรือไม่สามารเข้าถึงการรักษามาตรฐานดังกล่าว หรือเป็นผู้ป่วยชนิดพันธุกรรมซึ่งหาผู้บริจาคไขกระดูกไม่ได้ รวมทั้งใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆ แล้ว<sup>[35-36]</sup>

ข้อแนะนำในการใช้ anabolic steroid ในการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อมีดังนี้

- 4.1 ยาที่แนะนำให้ใช้ได้แก่ oxymetholone ขนาด 2-5 mg/kg/d หรือ danazol 200-800 mg/d โดยประเมินผลการรักษาหลังให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน หากผู้ป่วยไม่ดีขึ้นเลยหลังให้ยาต่อเนื่องเกิน 6 เดือนจึงจะถือว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาควรให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือนแล้วค่อยๆลดยาลงจนหมดใน 18 เดือน
- 4.2 เนื่องจากยามีผลต่อการทำงานของตับจึงควรตรวจการทำหน้าที่ตับทุก 2-3 เดือนระหว่างให้การรักษาด้วยยานี้ กรณีผลการตรวจการทำหน้าที่ตับพบความผิดปกติควรพิจารณาหยุดยาชั่วคราวจนกว่าผลการตรวจจะกลับเป็นปกติ
- 4.3 เนื่องจากยามีผลข้างเคียงทำให้มีลักษณะเพศชายมากขึ้นเช่น เสียงห้าว ผิวหยาบ เป็นสิ่ว มีหนวดดกขึ้น ดังนั้นก่อนการให้ยานี้ควรให้ความรู้เกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาก่อนโดยเฉพาะในผู้ป่วยหญิง
- 4.4 ในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี การได้รับยานี้อาจทำให้เกิด premature closure of epiphysis ส่งผลให้ผู้ป่วยตัวเตี้ยกว่าปกติ ดังนั้นอาจพิจารณาให้ prednisolone 0.5 mg/kg ร่วมด้วยเพื่อป้องกันภาวะนี้

ข้อสรุปแนวทางการรักษาจำเพาะของผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อแสดงไว้ในแผนภูมิ 1, 2 และ 3

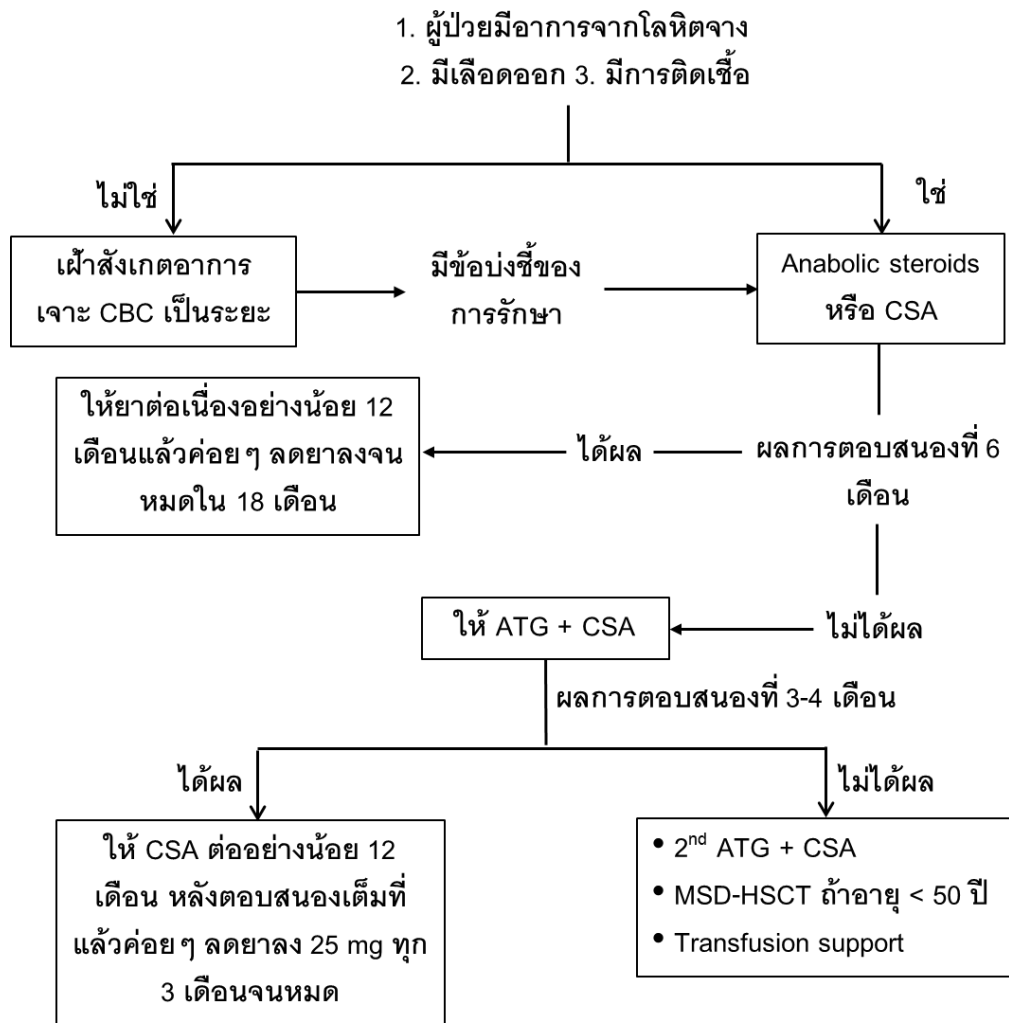
แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษา Acquired severe aplastic anemia



หมายเหตุ ไม่ให้ eltrombopag monotherapy เป็น second line ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ eltrombopag ร่วมกับ ATG+CSA ใน first line treatment

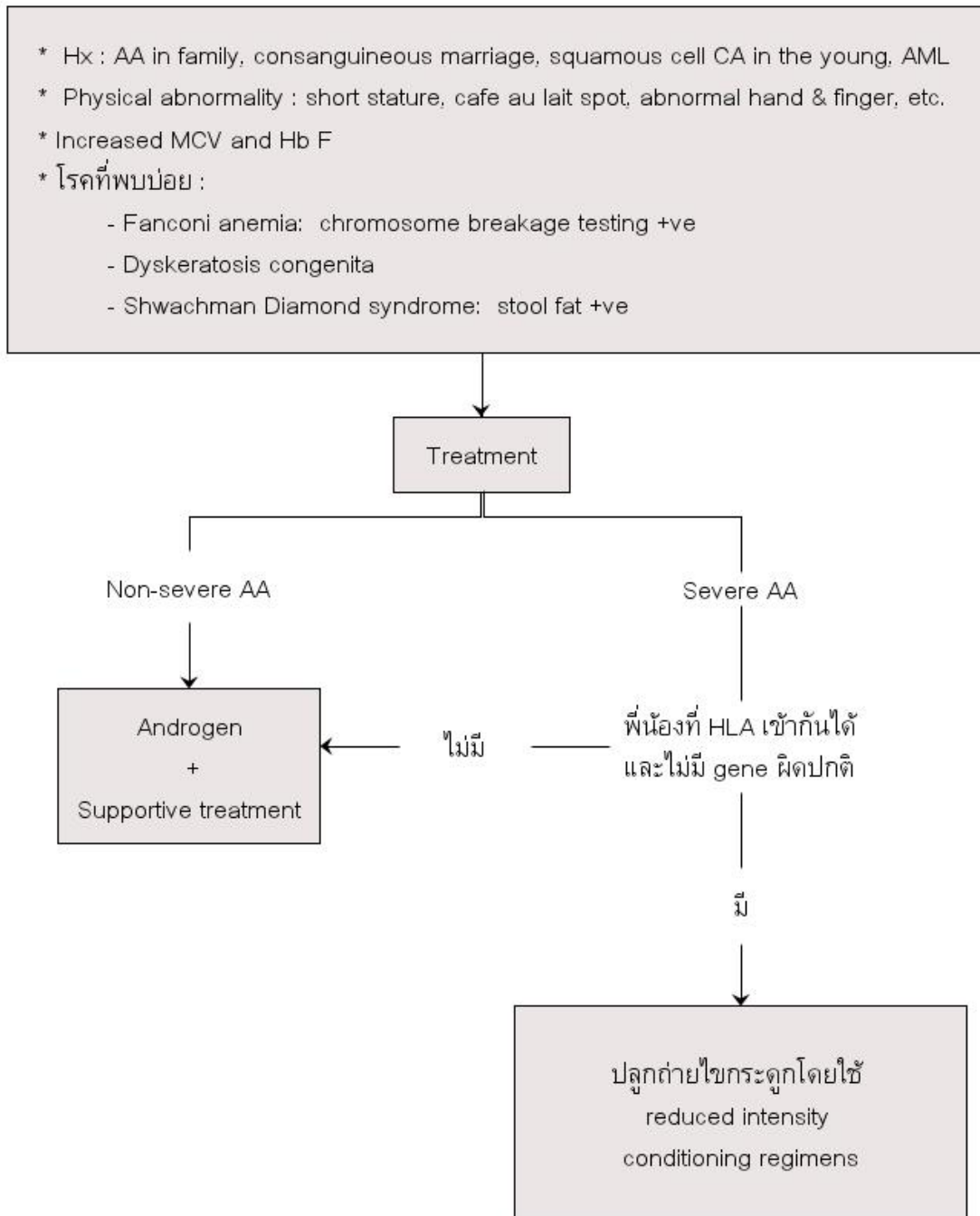
ATG = antithymocyte globulin    CSA = cyclosporine A    HSCT = hematopoietic stem cell transplantation    MSD = matched sibling donor    MUD = matched unrelated donor

แผนภูมิที่ 2 แนวทางการรักษา Non severe aplastic anemia



ATG = antithymocyte globulin    CSA = cyclosporine A    MSD-HSCT = matched sibling donor-hematopoietic stem cell transplantation

**แผนภูมิที่ 3** แนวทางการวินิจฉัยและรักษา Inherited aplastic anemia



## เอกสารอ้างอิง

1. Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, 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 D, Anderson T, 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, 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 JCW, Ball S, Cavenagh J, 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. DC: 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 S, Win N, March JCW, et al. Pilot study of HLA alloimmunisation after transfusion with pre-storage leucodepleted blood products in aplastic anemia. *Br J Haematol* 1997;97:677-84.
13. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2017;376:1540-50.
14. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gómez-Ramírez CD, et al. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol* 2011;90:523-7.
15. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med* 2016;374:1922-31.
16. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, Vidal L, et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2009;94:712-9.



17. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* 2012;367:11-9.
18. Lee JW, Lee SE, Jung CW, 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.
19. Al Rahanwan MM, Giri N, Alter BP. Intensive immunosuppression therapy for aplastic anemia associated with dyskeratosis congenita. *Int J Hematol* 2006; 83(3):275-76.
20. Green AM, Kupfer GM. Fanconi anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:193-214.
21. Savage SA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:215-31.
22. Mehta P, Locatelli F, Stary J, Smith F. Bone Marrow Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:147-70.
23. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 2007; 109(5):2256-62.
24. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo 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.
25. Champlin RE, Perez WS, Passweg J, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomised controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007, 109, 4582–85.
26. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JCW, 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.
27. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, 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.
28. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. for The European group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone and granulocyte colony stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *Blood* 2000;95:1931-4
29. Fuhrer M, Baumann I, Niemeyer C, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe case predicts better survival. *Blood* 2005;106: 2102-4.
30. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo 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.

31. 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.
32. Narita A, Zhu X, Muramatsu H, 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.
33. Majeed A, Hammadi A, Makki A. Antithymocyte globulin with cyclosporine A and methyl prednisolone in the treatment of aplastic anemia adult patients: Iragi experience. The New Iragi Journal of Medicine. 2007;3:24-7.
34. Shahami S, Braga-Barsaria M, Maggio M, et al. Androgen and erythropoiesis: past and present. J Endocrinol Invest 2009;32: 740-6.
35. Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, Nakao S. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. Am J Hematol 2008;83:387-9.
36. Zhou Y, Yu R, Shen Y, Zhu N, et al. The combination of cyclosporine A and androgen in the treatment of chronic aplastic anemia. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2001;22(4):186-8.

### รายชื่อคณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรค Aplastic Anemia

- |                                 |                  |
|---------------------------------|------------------|
| 1. รศ.นพ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์    | ที่ปรึกษา        |
| 2. ศ.นพ.สุรพล อิศรไกรศีล        | ประธานอนุกรรมการ |
| 3. ผศ.พญ.กาญจนา จันทร์สูง       | อนุกรรมการ       |
| 4. ศ.พญ.นงนุช สิริชัยนันท์      | อนุกรรมการ       |
| 5. รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ    | อนุกรรมการ       |
| 6. รศ.นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล       | อนุกรรมการ       |
| 7. ผศ.นพ.สนั่น วิสุทธีศักดิ์ชัย | อนุกรรมการ       |
| 8. อ.พญ.สุภาภรณ์ เลหาสุรโยธิน   | อนุกรรมการ       |