TJPP Thai Journal of Pharmacy Practice

บทความวิชาการ

ความรู้ทั่วไปสำหรับเภสัชกรเกี่ยวกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในเด็ก

ทักษิณ จันทร์สิงห์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

บทคัดย่อ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) มีจุดมุ่งหมายเพื่อทดแทนเซลล์ที่ผิดปกติในไขกระดูกหรือเพิ่มศักยภาพในการรักษาโรคร้ายชนิดต่าง ๆ ในเด็กให้มีโอกาสหายขาด เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือด มะเร็งชนิดก้อน โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียระดับรุนแรง โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง และกลุ่มโรคทางภูมิคุ้มกันบกพร่องตั้งแต่กำเนิด ก่อนการทำ HSCT เซลล์ต้นกำเนิดดั้งเดิมในไขกระดูกของผู้ป่วยจำเป็นจะต้องถูกทำลายเสียก่อนโดยการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง (อาจใช้ร่วมกับการฉายรังสี) ที่เรียกว่า preparative regimens โดยใช้เวลาประมาณ 5-10 วันแล้วแต่สูตรการรักษา เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ปลูกถ่ายให้แก่ผู้ป่วยมีแหล่งที่มาจาก 3 แหล่ง ได้แก่ ไขกระดูก กระแสเลือด หรือสายสะดือของผู้บริจาค จากนั้นจะนำมาบริหารให้แก่ผู้ป่วยหลังจากได้รับสูตรยา preparative regimens เสร็จสิ้นแล้ว กระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดอาจมีรายละเอียดแตกต่างกันในผู้ป่วยเด็กแต่ละราย ขึ้นอยู่กับชนิดและความรุนแรงของโรค สภาพความพร้อมทางร่างกาย ชนิดของการปลูกถ่าย แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิด ชนิดของสูตรยา preparative regimens และยาที่ใช้ในการป้องกันภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (graft-versus-host disease: GVHD) เภสัชกรมีบทบาทหน้าที่ในการตรวจสอบความถูกต้องของใบสั่งยา ผสมยาเคมีบำบัด และช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นจากยา preparative regimens ได้ เช่น การใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด การป้องกันเยื่อบุในช่องปากอักเสบ การใช้ยาป้องกันการชักจากยา busulfan การใช้ mesna ในการป้องกันการอักเสบและมีเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะจากยา cyclophosphamide การช่วยติดตามและปรับระดับยาในเลือดของยา busulfan หรือยากดภูมิคุ้มกันชนิดต่าง ๆ ให้เป็นไปตามเป้าหมาย อีกทั้งยังช่วยป้องกันอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา

คำสำคัญ: เภสัชกร มะเร็งในเด็ก การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ยาเคมีบำบัดขนาดสูงก่อนปลูกถ่าย

รับต้นฉบับ: 1 ก.พ. 2561, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 20 เม.ย. 2561, รับลงตีพิมพ์: 12 พ.ค. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: ทักษิณ จันทร์สิงห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม 38 ถ.เพชรเกษม เขตภาษีเจริญ กรุงเทพมหานคร 10160 E-mail: takeydam@gmail.com

TJPP Thai Journal of Pharmacy Practice

REVIEW ARTICLE

General Knowledge for Pharmacists in Children Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Thaksin Jansing

Faculty of Pharmacy, Siam University

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is aimed to replace abnormal hematopoietic cells in bone marrow or increase the potential for complete cure of various serious diseases in children, such as hematologic malignancies, solid cancer, severe thalassemia, severe aplastic anemia, and primary immunodeficiencies. Prior to HSCT, the original stem cells in bone marrow must be destroyed by administration of high doses of chemotherapy with or without radiation or preparative regimens for 5-10 days, depending on the regimens. Hematopoietic stem cells (HSC) for transplantation may be collected from 3 sources including bone marrow, peripheral blood, or umbilical cord blood of the donor, and then are infused to patients after the completion of the preparative regimens. HSCT process may differ for each child depending on the type and severity of the disease, patient's health status, type and source of HSCT, preparative regimens, and preventive medications for graft-versus-host disease (GVHD). Pharmacists have major responsibilities in checking the accuracy of prescription, preparing chemotherapy, and preventing complications from preparative regimens such as selection of proper medications for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting, oral mucositis, seizure caused by busulfan, and hemorrhagic cystitis from cyclophosphamide (prevented by using mesna), therapeutic drug monitoring of busulfan or various immunosuppressants to attain therapeutic levels. Moreover, pharmacists are helpful in preventing potential drug interactions to ensure patient safety.

Keywords: pharmacists, oncology in children, hematopoietic stem cell transplantation, preparative regimens

บทนำ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูก (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT หรือ bone marrow transplantation: BMT) มีจุดมุ่งหมายเพื่อทดแทนเซลล์ที่ผิดปกติในไขกระดูก หรือเพิ่มศักยภาพในการรักษาโรคร้ายชนิดต่าง ๆ ในเด็กให้มีโอกาสหายขาด เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือด มะเร็งชนิดก้อน โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียระดับรุนแรง โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง และกลุ่มโรคทางภูมิคุ้มกันบกพร่องตั้งแต่กำเนิด ก่อนการทำ HSCT เซลล์ต้นกำเนิดดั้งเดิมในไขกระดูกของผู้ป่วยจำเป็นจะต้องถูกทำลายเสียก่อน โดยการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง (อาจใช้ร่วมกับการฉายรังสี) ที่เรียกว่า preparative regimens (หรือ conditioning regimens) ซึ่งใช้เวลาประมาณ 5-10 วันแล้วแต่สูตรการรักษา เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่บริหารให้แก่ผู้ป่วยอาจได้รับมาจากไขกระดูก กระแสเลือด หรือสายสะดือของผู้บริจาค (ผู้ให้หรือ donor หรือ graft) แล้วนำมาให้ผู้ป่วย (ผู้รับหรือ recipient หรือ host) ทางสายสวนหลอดเลือดดำหลังจากได้รับ preparative regimens เสร็จสิ้นแล้ว การทำ HSCT ต้องอาศัยความพร้อมทั้งในด้านสถานที่ อุปกรณ์เครื่องมือ และบุคลากรที่มีความรู้ความชำนาญเป็นพิเศษ เนื่องจากเป็นการรักษาที่มีความเสี่ยงสูง ผู้ป่วยจะมีภูมิต้านทานต่ำมากและมีโอกาสติดเชื้อได้ง่าย และอาจมีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เกิดขึ้น เช่น graft-versus-host disease (GVHD), hepatic-

veno-occlusive disease (HVOD) ภาวะทางโภชนาการและทางจิตใจของผู้ป่วย (1-3)

บทความนี้เป็นความรู้เบื้องต้นสำหรับเภสัชกรในฐานะบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อเตรียมพร้อมในงานปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในเด็กที่มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในอนาคต

ชนิดของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แบ่งเป็น 4 ชนิด โดยขึ้นอยู่กับผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเป็นหลัก ได้แก่ allogeneic matched related donor (MRD) คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น (allogeneic) เช่น จากพี่น้องร่วมบิดามารดาหรือญาติ (sibling หรือ related donor) โดยผู้บริจาคจะต้องมีความเข้ากันได้ของลักษณะทางหมู่เนื้อเยื่อหรือ human leukocyte antigen (HLA) กับผู้ป่วย ส่วน allogeneic matched unrelated donor (MUD) คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่นที่บริจาคให้ที่ไม่ใช่ญาติพี่น้อง (unrelated donor) ผู้บริจาคต้องมี HLA เข้ากันได้หรือใกล้เคียงมากกับผู้ป่วย syngeneic identical twin คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากพี่น้องที่เป็นฝาแฝดไข่ใบเดียวกัน ซึ่งย่อมมีลักษณะทางหมู่เนื้อเยื่อ HLA ตรงกันทุกประการกับผู้ป่วย ส่วนการปลูกถ่ายแบบ autologous คือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งบางชนิดจะต้องเก็บสะสมเซลล์ต้นกำเนิดของตนเองและแช่แข็งไว้ก่อน แล้วจึงนำเซลล์ดังกล่าวกลับมาให้ภายหลังได้รับ preparative regimens ไปแล้ว (1)

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ได้รับจากญาติพี่น้อง (MRD) มีโอกาสพบ HLA-matching เพียงร้อยละ 25 เท่านั้น (1-2, 4-5) ปัจจุบันครอบครัวมีขนาดเล็กลงโอกาสพบ HLA-matching จึงลดลงด้วย การค้นหาผู้บริจาคจากแหล่งอื่นจึงมีความสำคัญ ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาความต้องการทำ MUD เพิ่มขึ้นถึง 3 เท่า และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในอนาคต ในประเทศไทยสามารถค้นหาผู้บริจาคได้จากศูนย์กลางการขึ้นทะเบียนอาสาสมัครบริจาคเซลล์ต้นกำเนิดของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย (Thai National Stem Cell Donor Registry: TSCDR) ปัจจุบันมีอาสาสมัครบริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดกว่า 1.7 แสนคน แต่ยังคงมีผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรอรับบริจาคกว่าร้อยละ 50 ที่ยังไม่พบผู้บริจาคที่มี HLA-matching (6)

การปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด allogeneic จำเป็นต้องค้นหา HLA-matching ดังที่กล่าวไปแล้วเบื้องต้น อีกทั้งอาจเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (graft-versus-host disease: GVHD) หรือปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นเมื่อเม็ดเลือดขาว T-cell ที่ปะปนอยู่กับ graft ของผู้บริจาคเข้าไปเพิ่มจำนวน และทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อของผู้ป่วยจนเกิดรอยโรคที่ผิวหนัง ลำไส้และตับ เป็นต้น จึงจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน แต่ข้อดีของการปลูกถ่ายชนิดนี้ คือ มี GVL (graft-versus-leukemia) ต่อเซลล์มะเร็ง (หรือ การที่ graft ของผู้บริจาคเข้าไปเจริญเติบโตในผู้รับแล้วสร้างภูมิคุ้มกันให้มีผลต้านมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ยังหลงเหลืออยู่) และมีอัตราการกลับมาเป็นโรคซ้ำต่ำ

ส่วนการปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด autologous ไม่เกิด GVHD และไม่จำเป็นต้องทำ HLA-matching แต่มีโอกาสโรคกลับมาเป็นซ้ำได้สูง หากมีรอยโรคอยู่เดิมที่ไขกระดูก รวมทั้งผลลัพธ์การรักษาอาจไม่เป็นไปตามแผนการรักษา (ตารางที่ 1)

ความเข้ากันได้ของ HLA (HLA-matching)

HLA มีบทบาทสำคัญอย่างมากในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด เนื่องจาก HLA ของบุคคลหนึ่ง ย่อมเป็นสิ่งแปลกปลอมของอีกบุคคลหนึ่ง ดังนั้นผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดควรเป็นผู้ที่มีหมู่เนื้อเยื่อ HLA หมู่หลักตรงกันมากที่สุด HLA ถูกควบคุมการสร้างโดยยีน major histocompatibility complex (MHC) ที่อยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 แบ่งเป็น 2 หมู่หลัก คือ MHC class I อยู่ทางด้าน telomere ได้แก่ HLA-A, -B และ -C โดย class I พบอยู่บนเซลล์ที่มีนิวเคลียสเกือบทุกชนิดรวมทั้งเกล็ดเลือด จะทำหน้าที่ส่ง peptide ของสิ่งแปลกปลอมที่อยู่ในเซลล์ (endogenous) เช่น โปรตีนจากไวรัส, autoantigen และ antigen ของเนื้องอก ให้กับ CD8+ T-cells ส่วน MHC class II อยู่ทางด้าน centromere ได้แก่ HLA-DR, -DQ และ -DP จะพบ class II บนผิวเซลล์ของ antigen presenting cells (APC) เช่น macrophage, dendritic cells, B-lymphocyte และ monocyte จะทำหน้าที่ส่ง peptide ของสิ่งแปลกปลอมที่อยู่นอกเซลล์ เช่น bacteria ให้กับ CD4+ T-cells (4,7)

HLA ตำแหน่งสำคัญที่มีผลต่ออัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยในการทำ HSCT คือ HLA-A, -B, -C และ -DRB1 โดยแต่ละคนจะมีอย่างละ 2 ตำแหน่ง ในปัจจุบัน MUD ต้องการ 8/8 HLA match (HLA-A, -B, -C และ -DRB1) และใน MRD ต้องการอย่างน้อย 6/6 HLA match (HLA-A, -B และ -DRB1) (4,8-9) หาก HLA ไม่ตรงกันระหว่างผู้ให้และ

ตารางที่ 1. ข้อเด่นและข้อด้อยของการปลูกถ่ายชนิด allogeneic และ autologous (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 5)

	การปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด allogeneic[1]	การปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด autologous[1]
ข้อเด่น	1. อัตราการกลับมาเป็นโรคซ้ำต่ำ 2. มี graft-versus-leukemia (GVL)[2]	1. ไม่จำเป็นต้องค้นหาผู้บริจาค 2. ไม่พบ graft-versus-host disease (GVHD)[3] 3. ลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อน เช่น cytomegalovirus และ *Pneumocystic jiroveci*[4]
ข้อด้อย	1. มีจำนวนผู้บริจาคน้อย (ต้องค้นหา HLA-matching ซึ่งโอกาสพบ HLA-matching ในญาติพี่น้อง คือ ประมาณร้อยละ 25) 2. พบ GVHD[3] (ยกเว้น syngeneic identical twin) 3. เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น cytomegalovirus, adenovirus และ interstitial pneumonia (ใน MUD) 4. เพิ่มความเสี่ยง hepatic-veno-occlusive disease หรือ HVOD (ใน MUD) 5. ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เพื่อการป้องกันภาวะ GVHD[3]	1. อัตราการกลับมาเป็นโรคซ้ำสูง (ประมาณร้อยละ 50) 2. ไม่มีผล GVL[2] 3. อาจทำให้เกิด graft failure ได้ (อาจเป็นผลมาจากประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดในอดีต)

1: allogeneic matched related donor (allogeneic MRD) หมายถึง การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากญาติพี่น้องร่วมบิดามารดาโดยมี HLA-matching กับผู้ป่วย; allogeneic MUD (match unrelated donor) หมายถึง การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ที่ไม่ใช่ญาติพี่น้อง แต่มี HLA-matching กับผู้ป่วย; syngeneic identical twin หมายถึง การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากฝาแฝดไข่ใบเดียวกัน; autologous หมายถึง การปลูกถ่ายโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดของตนเอง

2: graft-versus-leukemia คือ graft ของผู้บริจาคเข้าไปเจริญเติบโตในผู้รับแล้วสร้างภูมิคุ้มกันให้มีผลต้านมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ยังลงเหลืออยู่ ในเอกสารอ้างอิงอื่น ๆ อาจใช้คำว่า GVT (graft-versus-tumor) ซึ่งมีความหมายครอบคลุมมากกว่า เนื่องจาก graft จากผู้บริจาคที่เป็น allogeneic มีผลต้านมะเร็งชนิดอื่น ๆ ได้เช่นกัน นอกเหนือจากมะเร็งเม็ดเลือดขาว (2,4)

3: GVHD (graft-versus-host disease) คือ ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นเมื่อเม็ดเลือดขาว T-cell ที่ปะปนอยู่กับ graft ของผู้บริจาคเข้าไปเพิ่มจำนวน และทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อของของผู้ป่วยจนเกิดรอยโรคที่ผิวหนัง ลำไส้ และตับ เป็นต้น

4: *Pneumocystic jiroveci* หรือ *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP)

ผู้รับอาจทำให้เกิดการสลัด graft (graft rejection) หรืออาจเกิด GVHD ซึ่งเป็นภาวะที่เซลล์ต้นกำเนิดใหม่จากผู้บริจาคต่อต้านเซลล์ในร่างกายของผู้ป่วย ดังนั้นผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ allogeneic จึงจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อใช้ในการป้องกัน GVHD

แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

เซลล์ต้นกำเนิดสามารถเก็บได้จาก 3 แหล่ง คือ จากไขกระดูก (bone marrow: BM) โดยการเจาะดูดไขกระดูกที่บริเวณกระดูกเชิงกราน (กระดูกสะโพก) ผู้บริจาคจำเป็นต้องได้รับการวางยาสลบขณะดูดไขกระดูก หลังการบริจาค เซลล์ในไขกระดูกจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นมาทดแทนได้เอง โดยไม่มีการสูญเสียอวัยวะหรือสมรรถภาพใด ๆ ทั้งสิ้น (1) โดยปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดที่ต้องการ คือ 10-20 mL/kg ของน้ำหนักตัวผู้รับ (2,5) การเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด (peripheral blood stem cell: PBSC) จำเป็นต้องฉีดยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวให้แก่ผู้บริจาคก่อนโดยใช้ G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) (5,10) เพื่อให้เซลล์ในไขกระดูกแบ่งตัวเพิ่มจำนวนแล้วเคลื่อนย้ายออกมาไหลเวียนในกระแสเลือด (mobilization) มากขึ้น จากนั้นนำเลือดของผู้บริจาคผ่านเครื่องมือคัดแยกเซลล์ต้นกำเนิดเก็บไว้ (คือ การเก็บ CD34+ ซึ่งเป็นแอนติเจนที่เกาะอยู่บนเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cells: HSC) และ progenitor cells) แล้วคืนเลือดและพลาสมากลับสู่ร่างกายผู้บริจาค (leukapheresis) (2,10) ผู้บริจาคจะรู้ตัวดีตลอด และไม่ต้องวางยาสลบ ลักษณะการบริจาคคล้ายคลึงกับการบริจาคโลหิต (1) โดยทั่วไปการทำ mobilization จะฉีด G-CSF

ขนาดประมาณ 10 mcg/kg/day เข้าทางใต้ผิวหนังวันละครั้งประมาณ 4-5 วัน หลังจากนั้นจึงทำการ leukapheresis (เริ่มต้นเก็บประมาณวันที่ 5 ของการฉีด G-CSF) โดยเป้าหมายในการเก็บ ควรได้ CD34+ อย่างน้อย 2-3 x 10^6/kg ของน้ำหนักตัวผู้รับ หากปริมาณ CD34+ มากกว่า 8 x 10^6/kg อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ chronic GVHD (เกิด GVHD หลังจากปลูกถ่ายไปแล้ว 100 วัน) (11) ส่วนการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากสายสะดือ (umbilical cord blood: UCB) สามารถเก็บทันทีหลังจากทารกเพิ่งคลอดและตัดสายสะดือแล้ว ด้วยวิธีปราศจากเชื้อและป้องกันไม่ให้เลือดแข็งตัวเป็นลิ่มเลือด จากนั้นเตรียมและเก็บสงวนไว้ในสภาพแช่แข็งในถังไนโตรเจนเหลวที่อุณหภูมิเย็นจัด (1)

เซลล์ต้นกำเนิดที่เก็บได้จาก UCB มีปริมาณของ T-cell ต่ำ โอกาสพบ GVHD จึงน้อย และการมี CD34+ ปริมาณน้อยอาจทำให้ engraftment (ค่าที่บ่งบอกว่าร่างกายของผู้ป่วยเริ่มยอมรับเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาค) ช้าที่สุด โอกาสเกิดการสลัด graft มากที่สุด (ตารางที่ 2) ใน PBSC มีปริมาณ T-cell มากจึงมีโอกาสพบ GVHD มากที่สุดและการมี CD34+ ปริมาณมาก จึงทำให้ engraftment เร็วกว่าชนิดอื่น (4,12) เซลล์ต้นกำเนิดที่เก็บได้จาก PBSC ต้องการ CD34+ จำนวน 5-10 x 10^6/kg และเซลล์ต้นกำเนิดที่เก็บได้จาก BM และ UCB ต้องการ TNC (total nucleated cells) จำนวนอย่างน้อย 2 x 10^8/kg และ 3 x 10^7/kg ตามลำดับ (4,12) ข้อมูลในสหรัฐอเมริกาพบว่า การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิด MRD และ MUD ส่วนใหญ่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมาจาก BM ประมาณร้อยละ 80 และ 50 ตามลำดับ (13)

ข้อบ่งใช้ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในเด็ก

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแต่ละชนิดต้องพิจารณาความรุนแรงของโรค ภาวะของโรค และชนิดของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (allogeneic หรือ autologous) ร่วมด้วย โรคหรือกลุ่มโรคที่มีข้อบ่งใช้ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในเด็กมีทั้งกลุ่มโรคมะเร็งและไม่ใช่มะเร็ง ในกลุ่มโรคมะเร็ง ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งชนิดก้อน เช่น มะเร็งที่เกิดจากเซลล์สืบพันธุ์ต้นกำเนิด (germ cell tumor) มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue sarcoma) มะเร็งต่อมหมวกไต (neuroblastoma) มะเร็งไต (Wilm's tumor) มะเร็งกระดูก (osteosarcoma และ Ewing's sarcoma) และมะเร็งระบบประสาทส่วนกลาง (medulloblastoma) ส่วนข้อบ่งใช้ในกลุ่ม

ตารางที่ 2. คุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากแหล่งต่าง ๆ (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 4 และ 12)

แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิด	สายสะดือ	ไขกระดูก	กระแสเลือด
จำนวน CD34+	ต่ำ	ปานกลาง	ปานกลาง-สูง
จำนวน T-cell	ต่ำ	ปานกลาง	สูง
ปริมาตรเซลล์ที่ต้องการเก็บ	80-160 mL	10-20 mL/kg	150-400 mL
เซลล์เป้าหมายที่ต้องการเก็บ[1]	>3 x 10^7 ของ TNC/kg	>2 x 10^8 ของ TNC/kg	5-10 x 10^6 ของ CD34+/kg
จำนวน CD34+ ที่ต้องการ	0.2 x 10^6 /kg	2-3 x 10^6 /kg	8 x 10^6 /kg
ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มยอมรับเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาค[2]	ช้า 23 วัน (11-133 วัน)	ปานกลาง 21 วัน (12-35 วัน)	เร็ว 16 วัน (11-29 วัน)
การฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน	ช้า (6-24 เดือน)	ปานกลาง (6-18 เดือน)	เร็ว (6-12 เดือน)
ความเสี่ยงต่อ acute GVHD[3]	ปานกลาง	ปานกลาง	ปานกลาง
ความเสี่ยงต่อ chronic GVHD[3]	ต่ำ	ปานกลาง	สูง
ความเสี่ยงต่อการสลัด graft	ปานกลาง-สูง	ต่ำ-ปานกลาง	ต่ำ

1: CD34+ คือ แอนติเจนที่เกาะอยู่บนเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cells: HSC) และ progenitor cells ส่วน TNC (total nucleated cells) คือ เซลล์ทั้งหมดที่มีนิวเคลียส ซึ่งในจำนวนเซลล์เหล่านี้มีเพียงส่วนหนึ่งที่เป็น HSC

2: ระยะเวลาที่บอกว่าร่างกายผู้ป่วยเริ่มยอมรับเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาค (neutrophil engraftment) โดยเริ่มนับจากวันแรกที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล มีค่ามากกว่า 500 cell/mm^3 ต่อเนื่องกันเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน

3: GVHD (graft-versus-host disease) ที่เกิดขึ้นภายใน 100 วัน (acute) และหลังจากปลูกถ่าย 100 วัน (chronic)

ที่ไม่ใช่มะเร็ง ได้แก่ โรคทางภูมิคุ้มกันบกพร่องตั้งแต่กำเนิด (primary immunedeficiencies) โรคทางระบบเลือด เช่น โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียระดับรุนแรง และโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง (severe aplastic anemia) เป็นต้น (2,5,14-16)

กระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

กระบวนการปลูกถ่ายจะทำหลังจากได้รับ preparative regimens เสร็จสิ้น วิธีการปลูกถ่ายคือการให้เซลล์ต้นกำเนิดของผู้บริจาคเข้าไปในตัวผู้ป่วยผ่านทางสายสวนทางหลอดเลือดดำคล้ายคลึงกับวิธีการให้เลือดโดยทั่วไป เพียงแต่ต้องมีการติดตามอาการและสัญญาณชีพต่าง ๆ อย่างใกล้ชิดขณะให้เซลล์ต้นกำเนิดแก่ผู้ป่วย เซลล์ต้นกำเนิด ดังกล่าวจะไหลเวียนไปในกระแสเลือดของผู้ป่วยและเข้าสู่โพรงไขกระดูกที่ซึ่งต่อมาเซลล์ต้นกำเนิดจะเจริญเติบโตเพิ่มจำนวน และพัฒนาไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ ที่แข็งแรงภายในเวลา 2-3 สัปดาห์ (engraftment) ผู้ป่วยต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลที่ศูนย์ปลูกถ่ายในห้องเดี่ยวปลอดเชื้อซึ่งติดตั้งเครื่องกรองเชื้อโรคและฝุ่นละอองแบบประสิทธิภาพสูง และเป็นแรงดันบวก ผู้ป่วยต้องใส่สายสวนเส้นเลือดดำใหญ่เพื่อใช้สำหรับการบริหารยา ให้เลือด ให้สารน้ำ และเป็นทางสำหรับดูดเลือดของผู้ป่วยออกมาเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกวัน ผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าระวังป้องกันรักษาภาวะแทรกซ้อน ต้องได้รับยาป้องกันการติดเชื้อ ต้องได้รับผลิตภัณฑ์ของเลือดที่ผ่านการเตรียมอย่างพิเศษ ได้รับยาช่วยกระตุ้นการปลูกถ่ายติด (G-CSF) และยากดภูมิคุ้มกัน เพื่อป้องกันภาวะ GVHD ผู้ป่วยมักต้องพักอยู่ในโรงพยาบาลนานประมาณ 6-8 สัปดาห์จึงจะฟื้นตัวแข็งแรงพอที่จะกลับบ้านได้ จากนั้นแพทย์จะนัดติดตามอาการและผลเลือดแบบผู้ป่วยนอกเป็นระยะ ๆ อย่างต่อเนื่อง เพื่อติดตามผลของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ (1)

สูตรยา preparative regimens

สูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อเตรียมตัวก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เรียกว่า preparative regimens หรือ conditioning regimens โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทำลายเซลล์ดั้งเดิมในไขกระดูก (myelosuppression) ทำให้มีโพรงช่องว่างเพื่อรองรับเซลล์ใหม่ที่จะใส่เข้าไปให้เจริญเติบโตจนเกิด engraftment เพื่อกดภูมิคุ้มกันของผู้รับป้องกันการสลัด graft และเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งหรือโรคที่เป็นอยู่เดิม รวมทั้งมีประโยชน์ในการกำจัดเซลล์มะเร็งที่ยังคงหลงเหลือ (4,17)

preparative regimens (อาจใช้ร่วมกับการฉายรังสี) มักเป็นการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงกว่าขนาดยาปกติประมาณ 3-10 เท่า (high-dose chemotherapy: HDC) (5,10) และมักเป็นยาเคมีบำบัดที่ตอบสนองแบบ steep dose response ต่อการกดไขกระดูก กล่าวคือ เมื่อเพิ่มขนาดยาจะมีผลกดการทำงานของไขกระดูกได้มากขึ้น ส่วนใหญ่จะเป็นยาในกลุ่ม alkylating agents (10,18) แต่อย่างไรก็ตามการใช้ขนาดยาที่เพิ่มมากขึ้นต้องระมัดระวังความเป็นพิษที่รุนแรงจากยาต่อระบบอื่น ๆ ร่วมด้วย

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 (phase 1) ของยาเคมีบำบัดจะทำให้ทราบขนาดยา 2 ระดับ คือ ขนาดยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงหรือเกิดภาวะอันตรายคุกคามต่อชีวิต (dose-limiting toxicity: DLT) และขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ (maximum tolerated dose: MTD) ซึ่งเป็นขนาดยาที่ต่ำกว่า DLT อยู่ 1 ระดับ MTD จะเป็นขนาดยาที่นำไปใช้ศึกษาต่อทางคลินิกในระยะต่อไป ยาเคมีบำบัดที่นำมาใช้ใน preparative regimens จะใช้ขนาดยาไม่เกิน MTD การใช้ยาร่วมกันหลายชนิดจะช่วยลดขนาดยาแต่ละชนิดลง และช่วยลดผลข้างเคียงจากยาได้ ยาที่นำมาใช้ร่วมกันนั้นจะเลือกใช้ยาที่มีผลข้างเคียงแตกต่างกันเพื่อไม่ทำให้เกิดพิษต่อผู้ป่วยมากจนเกินไป (ตารางที่ 3)

สูตรยา preparative regimens สามารถแบ่งประเภท ได้ 3 ประเภทตามระยะเวลาที่ทำให้เกิด pancytopenia (เซลล์เม็ดเลือดทุกชนิดมีค่าลดลง ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด) และความจำเป็นในการได้รับ G-CSF (เพื่อกระตุ้นการทำงานของเซลล์ต้นกำเนิด) ร่วมด้วย ได้แก่ 1) myeloablative (MA) เป็นสูตรยาที่ทำให้เกิด pancytopenia รุนแรง (irreversible) จึงจำเป็นต้องได้รับ G-CSF สูตรยา MA ที่ใช้ในผู้ป่วย autologous และ allogeneic เช่น การฉายรังสีทั่วร่างกาย (total body irradiation, TBI) ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 5 Gy ในการให้ครั้งเดียว หรือขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 8 Gy ในการแบ่งให้ TBI แบบหลายครั้ง (fractionated) หรือการให้ busulfan (BU) ในรูปแบบรับประทานขนาดมากกว่า 8 mg/kg (เทียบเท่ากับ busulfan ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำขนาด 6.4 mg/kg) 2) non-myeloablative (NMA) เป็นสูตรยาที่ทำให้เกิด pancytopenia เล็กน้อย (minimal) ผู้ป่วยจึง

ไม่จำเป็นต้องได้รับ G-CSF เช่น การใช้ TBI ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 Gy (อาจใช้ร่วมกับยากลุ่ม purine analogs), fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide, fludarabine ร่วมกับ cytarabine และ idarubicin, cladribine ร่วมกับ cytarabine หรือ total lymphoid irradiation ร่วมกับ anti-thymoglobulin (TLI+ATG) และ 3) reduced-intensity conditioning (RIC) เป็นสูตรยาที่ไม่เข้าเกณฑ์ MA และ NMA ยาในกลุ่มนี้กดการทำงานของภูมิคุ้มกันมากกว่ากดไขกระดูก มักประกอบด้วยยา fludarabine (4,16,17,20) (ในบางเอกสารสูตรยา NMA และ RIC อาจรวมกันเป็น NMA)

สูตรยา RIC มักใช้ในกรณีผู้ป่วยสูงอายุซึ่งอาจทนต่อยาเคมีบำบัดขนาดสูงหรือการฉายรังสีทั่วร่างกาย (MA) ไม่ได้หรือในผู้ป่วยอายุใดก็ตามที่มีอวัยวะสำคัญทำงานบกพร่องแต่จำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกและมีแนวโน้มที่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูกได้ หรือมีเชื้อโรคหรือเชื้อราซ่อนเร้น การใช้ RIC จะช่วยลดโอกาสเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการรักษา แต่อย่างไรก็ตามการลดขนาดของ preparation regimens อาจทำให้การทำลายเซลล์ร้ายของผู้ป่วยไม่หมด หรือกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยไม่มากพอ ทำให้เกิดภาวะ mixed chimerism ขึ้นได้ คือ มีเซลล์ต้นกำเนิดของผู้บริจาคและผู้ป่วยปะปนกันในไขกระดูกของผู้ป่วย จึงจำเป็นต้องให้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-cell ของผู้บริจาค (donor lymphocyte infusion: DLI) เพิ่มเติมแก่ผู้ป่วย เพื่อช่วยทำลายเซลล์ร้ายในผู้ป่วย (1,4-5) ขั้นตอนการทำ DLI คือ การเก็บเซลล์ CD3+ ซึ่งเป็นแอนติเจนที่เกาะอยู่บน T-cell ปัจจุบัน DLI ได้ผลดีในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (chronic myelogenous leukemia: CML) ที่โรคกลับมาเป็นซ้ำ ภายหลังการปลูกถ่าย allogeneic (4,21)

ในการปลูกถ่ายชนิด allogeneic สามารถเลือกใช้ได้ทั้ง MA และ NMA โดยการใช้ NMA จะพบความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการสลัด graft เนื่องจากขนาดยาและความแรงของยาอาจไม่เพียงพอต่อการกำจัดเซลล์มะเร็งออกทั้งหมดและอาจเสี่ยงต่อการเกิด GVHD แต่ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากยา เช่น การเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการรักษาจะต่ำกว่า

ตารางที่ 3. ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 10 และ 19)

ยาเคมีบำบัด[1] หรือการฉายรังสี	ขนาดยาที่ใช้ทั่วไป (mg/m^2)	ขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนต่อยาได้[2] (mg/m^2)	อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงหรือทำให้เกิดภาวะคุกคามต่อชีวิต[3]
araC (cytarabine)	-	3,600	พิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง
BCNU (carmustine)	200	1,200	พิษต่อปอดและตับ
busulfan	2	450 (หรือ 20 mg/kg)	พิษต่อระบบทางเดินอาหาร[4] ตับและปอด
carboplatin	400	2,000	พิษต่อตับและไต
cisplatin	100	200-300	พิษต่อไตและปลายประสาทอักเสบ
cyclophosphamide	1,000	7,500 (หรือ 200 mg/kg)	พิษต่อหัวใจ
etoposide	300-600	2,400	พิษต่อระบบทางเดินอาหาร[4]
ifosfamide	5,000	18,000-20,000	พิษต่อไต กระเพาะปัสสาวะและระบบประสาท
melphalan	40	225 (หรือ 200 mg/kg)	พิษต่อระบบทางเดินอาหาร[4]
thiotepa	20-50	1,125-1,135	พิษต่อระบบทางเดินอาหาร[4] และระบบประสาทส่วนกลาง
การฉายรังสีทั่วร่างกาย	-	10-16 (Gy)	พิษต่อระบบทางเดินอาหาร[4] ตับ และปอด

1: ขนาดยาเคมีบำบัดที่ระบุในตารางอยู่รูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ ยกเว้น busulfan ในรูปแบบรับประทาน

2: ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ หรือ maximum tolerated dose (MTD)

3: อาการไม่พึงประสงค์รุนแรง หรือทำให้เกิดภาวะคุกคามต่อชีวิต (ไม่รวมผลข้างเคียงต่อระบบเลือด ผมร่วง หรืออาการคลื่นไส้อาเจียน) หรือ dose-limiting toxicity (DLT)

4: พิษต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น เยื่อบุในช่องปากอักเสบ (mucositis)

การใช้ MA (ตารางที่ 4) ส่วนในการปลูกถ่ายชนิด autologous ผู้ป่วยได้รับสูตรยา MA เท่านั้น เพื่อกำจัดรอยโรคเดิมให้หมด ระยะเวลา engraftment อาจช้ากว่าการปลูกถ่ายชนิด allogeneic แต่วิธีนี้ประหยัดค่าใช้จ่ายเพราะไม่ต้องค้นหาผู้บริจาค (HLA-matching) และมีภาวะแทรกซ้อนหลังจากการปลูกถ่ายน้อยกว่า (18)

สูตรยา preparative regimens ที่ใช้บ่อยในเด็กได้แก่ BEAM, BU-CY, TBI-CY และ BU-FLU (ตารางที่ 5) การให้ preparative regimens จะใช้เวลาประมาณ 5-10 วัน ก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ขึ้นอยู่กับสูตรการรักษา (ตารางที่ 6) การใช้ยาในเด็กแตกต่างกับผู้ใหญ่ใน 2 ประเด็น คือ เด็กมักทนผลข้างเคียงจากยาได้มากกว่า บางสูตรยาจึงอาจได้รับขนาดยาที่มากกว่าผู้ใหญ่ และในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ควรระมัดระวังการใช้ TBI เนื่องจากอาจมีผลต่อการเจริญเติบโตและการทำงานของต่อมไร้ท่อ (17)

การติดตามการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

engraftment คือ ค่าที่บ่งบอกว่าร่างกายของผู้ป่วยเริ่มยอมรับเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาค โดยวันแรกที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count: ANC) >500 cell/mm^3 ต่อเนื่องกันเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน เรียกว่า neutrophil engraftment และวันแรกที่เกล็ดเลือดมีค่ามากกว่า 50,000 cell/mm^3 เป็นเวลาต่อเนื่องกัน 3 วัน โดยไม่ได้รับเกล็ดเลือดทดแทนในช่วงดังกล่าวอย่างน้อย 7 วัน เรียกว่า platelet engraftment การ engraftment โดยทั่วไปใช้เวลา 3 สัปดาห์ หลังจากนั้นเซลล์ต้นกำเนิดจะสร้างเซลล์เม็ดเลือดที่สมบูรณ์แข็งแรงต่อไป ผู้ป่วยอาจได้รับเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดเสริมต่อไปอีกระยะจนกระทั่งเซลล์ต้นกำเนิดของผู้บริจาคทำงานได้เต็มที่ ระบบภูมิคุ้มกันจะค่อย ๆ กลับคืนสู่สภาวะปกติ ซึ่งอาจใช้เวลา 6 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (5,18-22) การติดตามผลการปลูกถ่ายอีกวิธีคือ การตรวจ chimerism หรือการตรวจลักษณะของ T-cell ในผู้ป่วย ภาวะ full (complete) chimerism คือ พบ T-cell ของผู้บริจาคในผู้รับมากกว่าร้อยละ 95 และ mixed chimerism คือ พบ T-cell ปะปนกันระหว่างผู้บริจาคและผู้รับร้อยละ 5-95 (23)

การติดตามภาวะแทรกซ้อนจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

ภาวะแทรกซ้อนอาจเป็นผลมาจากการสลัด graft ภาวะ GVHD การติดเชื้อแทรกซ้อนจากแบคทีเรีย เชื้อราและไวรัส หรือจากสูตรยา preparative regimens เช่น การชักจากยา busulfan การอักเสบและมีเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะจากยา cyclophosphamide กลุ่มอาการหลอดเลือดดำที่ตับอุดตันจากยา busulfan พิษต่อหัวใจ อาการคลื่นไส้อาเจียน เยื่อบุในช่องปากอักเสบ และภาวะไขกระดูกถูกกด (bone marrow suppression) ทำให้มีภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำและเกล็ดเลือดต่ำ เป็นต้น (18)

ตารางที่ 4. ความเสี่ยงต่าง ๆ จากการใช้ preparative regimens (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 18)

ความเสี่ยง[1]	การปลูกถ่ายแบบ allogeneic		การปลูกถ่ายแบบ autologous
	สูตรยา NMA	สูตรยา MA	สูตรยา MA
ความล่าช้าของ engraftment	ต่ำ	ต่ำ	ปานกลาง
การสลัด graft	ปานกลาง	ไม่มี	ไม่มี
โรคกลับมาเป็นซ้ำหลังการปลูกถ่าย	ต่ำ	ต่ำ	สูง
การติดเชื้อ	ปานกลาง-สูง[2]	ปานกลาง-สูง[2]	ต่ำ
ภาวะ GVHD	ปานกลาง	ต่ำ	ไม่มี
การทุพพลภาพที่สัมพันธ์กับการปลูกถ่าย	ปานกลาง	สูง	ต่ำ
การเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการปลูกถ่าย	ต่ำ	ปานกลาง	ต่ำ
ต้นทุนค่ารักษาพยาบาล	ปานกลาง-สูง	สูง	ปานกลาง

1: ระดับของความเสี่ยง แบ่งเป็น 4 ระดับ คือ ไม่มีความเสี่ยง ความเสี่ยงต่ำ ปานกลางและสูง ความเสี่ยงต่าง ๆ ที่พบ ขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น โรคประจำตัว ลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย และประวัติการรักษา

2: ความเสี่ยงของการติดเชื้อขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และ/หรือภาวะ chronic GVHD

หมายเหตุ: GVHD=graft-versus-host disease, MA=myeloablative, NMA=non-myeloablative.

ตารางที่ 5. สูตรยา preparative regimens ที่ใช้บ่อยในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 22)

สูตรยา	ขนาดยาและการบริหารยา
BEAM[1,3]	BCNU (carmustine) ขนาด 300 mg/m^2/day ให้ยาทาง IV
	Etoposide ขนาด 400-800 mg/m^2 แบ่งให้ยาทาง IV อย่างน้อย 4 วัน
	AraC (cytarabine) ขนาด 400-1600 mg/m^2 แบ่งให้ยาทาง IV อย่างน้อย 4 วัน
	Melphalan ขนาด 140 mg/m^2/day ให้ยาทาง IV
BU-CY[1,3,4]	BUsulfan ขนาด 0.8 mg/kg/dose ให้ยาทาง IV (หรือ ขนาด 1 mg/kg/dose ให้ยาทาง PO) ทุก 6 ชั่วโมง รวมทั้งหมด 16 ครั้ง
	CYclophosphamide ขนาด 120-200 mg/kg แบ่งให้ยาทาง IV อย่างน้อย 2-4 วัน
TBI-CY[1,4]	Total Body Irradiation ขนาด 10-15.75 Gy แบ่งให้เป็นระยะเวลา 1-7 วัน
	CYclophosphamide ขนาด 60 mg/kg/day ให้ยาทาง IV อย่างน้อย 2 วัน
BU-FLU[2,4]	BUsulfan ขนาด 1 mg/kg/dose ให้ยาทาง PO ทุก 6 ชั่วโมง รวมทั้งหมด 8 ครั้ง
	FLUdarabine ขนาด 30 mg/m^2/day ให้ยาทาง IV เป็นระยะเวลา 5 วัน

1: เป็นสูตรยา myeloablative 2: เป็นสูตรยา non-myeloablative
3: ใช้ในการปลูกถ่ายชนิด autologous 4: ใช้ในการปลูกถ่ายชนิด allogeneic
หมายเหตุ: IV=intravenous, PO=per oral.

การเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด MRD ภายใน 100 วันแรกของการปลูกถ่าย มักเกิดจากโรคที่ผู้ป่วยเป็น (ร้อยละ 29) การติดเชื้อและ GVHD (รวมกันร้อยละ 25) ส่วนการเสียชีวิตหลังจาก 100 วัน มักเกิดจากโรคที่ผู้ป่วยเป็น (ร้อยละ 57) ส่วนผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด MUD นั้น การเสียชีวิตภายใน 100 วันมักเกิดจาก GVHD การติดเชื้อ การทำงานของอวัยวะสำคัญล้มเหลว และการสลัด graft (รวมร้อยละ 33) ส่วนการเสียชีวิตหลังจาก 100 วันมักเป็นผลจากโรคที่ผู้ป่วยเป็น (ร้อยละ 46) (13)

ตารางที่ 6. ตัวอย่างการบริหารยา preparative regimens ในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 5)

สูตรยา preparative regimens และวันที่บริหารยา	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
BCNU (carmustine)[1] ขนาด 300 mg/m^2 ให้ยาทาง IV				/						|----วันที่ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด----|
Etoposide ขนาด 200 mg/m^2 ให้ยาทาง IV					/	/	/	/		
AraC (cytarabine) ขนาด 400 mg/m^2 ให้ยาทาง IV					/	/	/	/		
Melphalan ขนาด 140 mg/m^2 ให้ยาทาง IV									/	
BUsulfan[2] ขนาด 0.8-1 mg/kg ให้ยาทาง IV ทุก 6 ชั่วโมง	/	/	/	/						
CYclophosphamide[3] ขนาด 50 mg/kg ให้ยาทาง IV					/	/	/	/		
TBI ขนาด 1.5 Gy ให้วันละ 2 ครั้ง (วันที่ -4 ให้ครั้งเดียว)		/	/	/	/	/				
CYclophosphamide[3] ขนาด 60 mg/kg ให้ยาทาง IV							/	/		

1: BCNU อาจทำให้เกิดพังผืดในปอด ซึ่งป้องกันได้โดยการให้ methylprednisolone ขนาด 1 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง ตั้งแต่วันที่ -7 ถึง -2 หลังจากนั้นค่อย ๆ ลดขนาดยาลง ร้อยละ 20 ทุก ๆ 2 วันจนกระทั่งสามารถหยุดยาได้
2: ในเด็กอายุมากกว่าเท่ากับ 4 ปี หรือ น้ำหนักน้อยกว่า 10 kg ใช้ขนาด 0.8 mg/kg/dose และในเด็กน้ำหนักมากกว่าเท่ากับ 10 kg และอายุน้อยกว่า 4 ปี ใช้ขนาด 1 mg/kg/dose แนะนำให้มีการติดตามระดับยา busulfan ในเลือดจากพื้นที่ใต้กราฟ (ดูหัวข้อการปรับขนาดยา busulfan) และควรได้รับยาป้องกันการชัก (ดูหัวข้อ การป้องกันการชักจากยา busulfan)
3: อาจได้รับยา mesna เพื่อใช้ในการป้องกันการอักเสบและมีเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะจากยา cyclophosphamide (ดูหัวข้อการป้องกันการอักเสบและมีเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะ) หมายเหตุ: IV=intravenous, TBI=Total body irradiation

Graft-versus-host disease (GVHD)

GVHD คือ ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นเมื่อเม็ดเลือดขาว T-cell ที่ปะปนอยู่กับ graft ของผู้บริจาคเข้าไปเพิ่มจำนวน และทำให้เกิดอันตรายต่อต้านเนื้อเยื่อของของผู้ป่วย GVHD มี 2 กลุ่ม คือ acute GVHD (aGVHD) อาการมักเกิดขึ้นในช่วง 100 วันแรก (ส่วนใหญ่เกิดภายใน 30-40 วัน) ของการปลูกถ่าย พบ aGVHD ความรุนแรงระดับ 2-4 (ตารางที่ 7) ประมาณร้อยละ 30 และ 70 ในการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ MRD และ MUD ตามลำดับ และมีประมาณ ร้อยละ 10-30 ที่เสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนนี้ อาการแสดงในช่วง aGVHD มักปรากฏออกมาในรูปของผื่นทางผิวหนัง บิลิรูบินสูงในเลือด หรืออุจจาระร่วง ส่วน cGVHD อาการมักเกิดขึ้นภายหลังจากการปลูกถ่ายไปมากกว่า 100 วัน ส่วนใหญ่พบในกลุ่มที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดจาก PBSC ในผู้ป่วยที่เคยเป็น aGVHD มาก่อน หรือในกลุ่มที่ล้มเหลวจากการได้ยาป้องกัน GVHD อุบัติการณ์ของ cGVHD คือ ร้อยละ 15-30 และ 20-45 ในการปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด MRD และ MUD ตามลำดับ และพบว่าร้อยละ 10-15 ของผู้ป่วยที่มี cGVHD จะเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนในช่วงนี้ อาการของ cGVHD สามารถเกิดได้ทุกอวัยวะทั่วร่างกาย บริเวณที่พบบ่อย ได้แก่ ผิวหนัง ตา ปาก เส้นผม ระบบข้อ ตับ และระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น (4-5,18)

การป้องกัน GVHD

การป้องกัน GVHD ทำโดยใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อกดการทำงานของ T-cells ในผู้รับการปลูกถ่าย ยาที่ใช้บ่อย ได้แก่ methotrexate (MTX), calcineurin inhibitors (CNIs เช่น cyclosporine A (CsA) และ tacrolimus), mycophenolate mofetil (MMF), sirolimus (mTOR inhibitors), anti-thymoglobulin (ATG) และ corticosteroids (ตารางที่ 8) อาจใช้ยาเดี่ยว ๆ หรือใช้ยาเหล่านี้ร่วมกัน สูตรยาที่ใช้บ่อย คือ CNIs ร่วมกับ MTX (4-5) โดยยา MTX จะใช้ในช่วงสั้น ๆ (วันที่ +1, +3, +6 และ +11) (วันที่ศูนย์คือวันที่ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด) ส่วน CNIs จะใช้เป็นระยะเวลานาน (ขึ้นอยู่กับชนิดของการปลูกถ่าย) ประมาณ 180 วันหลังจากการปลูกถ่าย (วันที่ +180) (10,18,22)

การรักษา GVHD

ในกรณีที่เกิด aGVHD ในระดับ 2-4 (ตารางที่ 7) จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม โดยการให้ยาสเตียรอยด์ เช่น methylprednisolone ขนาด 2-5 mg/kg IV/day เป็นระยะเวลานาน 2-5 วัน หลังจากนั้นจึงค่อย ๆ ลดขนาดยา (5) แต่ส่วนใหญ่ไม่แนะนำการใช้ขนาดยาที่มากกว่า 2 mg/

ตารางที่ 7. การประเมินความรุนแรงของ aGVHD ในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 4)

ระบบ	การประเมินความรุนแรงแต่ละระบบ		ระดับความรุนแรงในแต่ละระบบ	ประเมินความรุนแรงทุกระบบ[1] 1	2	3	4
ผิวหนัง	พื้นที่ผิวร่างกายที่เกิดผื่น	น้อยกว่าร้อยละ 25	I	■	■		
		ร้อยละ 25-50	II	■	■	■	■
		มากกว่าร้อยละ 50	III		■	■	■
	มีการหลุดลอกของผิวหนัง		IV				■
ตับ	ระดับบิลิรูบินในเลือด	2-3 mg/dL	I		■		
		3-6 mg/dL	II			■	■
		6-15 mg/dL	III			■	■
		มากกว่า 15 mg/dL	IV				■
ทางเดินอาหาร	อุจจาระร่วง	10-19.9 mL/kg	I		■		
		20-30 mL/kg	II			■	■
		มากกว่า 30 mL/kg	III			■	■
	มีอาการปวดท้อง หรือมีลำไส้อุดตัน		IV				■

1: การประเมินความรุนแรงของ aGVHD (acute graft-versus-host disease) จะประเมินในแต่ละระบบก่อน หลังจากนั้นจึงประเมินทุกระบบร่วมกัน เช่น ในวันที่ 20 หลังการปลูกถ่าย พบบิลิรูบินสูงในเลือด 4 mg/dL ไม่พบอาการทางผิวหนังและทางเดินอาหาร เมื่อประเมินแต่ละระบบ คือ ที่ตับเป็น aGVHD ระดับ II ทุกระบบร่วมกัน เป็นระดับ 3-4

ตารางที่ 8. การป้องกัน aGVHD (acute graft-versus-host disease) ด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 5, 10, 18 และ 22)

	การบริหารยา	การติดตามระดับยา และความเป็นพิษจากยา
methotrexate (MTX) ให้ในระยะเวลาสั้น ๆ	ขนาด 15 mg/m^2 ให้ยาทาง IV ในวันที่ 1 หลังจากนั้นใช้ขนาด 10 mg/m^2 ในวันที่ 3, 6 และ 11 หลังจากการปลูกถ่าย (วันที่ +1, +3, +6 และ +11) หรือให้ขนาด 5 mg/m^2 ให้ยาทาง IV ในวันที่ 1, 3, 6 และ 11 หลังจากการปลูกถ่าย (วันที่ +1, +3, +6 และ +11)	-ไม่จำเป็นต้องตรวจระดับยา MTX ยกเว้นกรณีสงสัยพิษต่อไต หรือสงสัยยากระจายไปในของเหลวบริเวณช่องท้อง (third space) -ติดตามแผลในช่องปาก, LFTs, SCr และ CBC -หยุดยา MTX ในวันที่ 11 ในกรณีเกิดแผลในปากรุนแรงหรือพบตับอักเสบ
cyclosporine (CsA)[1-3]	ให้ก่อนปลูกถ่าย 1-3 วัน (วันที่ -3 ถึง -1) เด็กอายุ ≤6 ปี ใช้ขนาด 6 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง (2 mg/kg ให้ยาทาง IV ทุก 8 ชั่วโมง) และเด็กอายุ >6 ปี ใช้ขนาด 3 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง (1.5 mg/kg ให้ยาทาง IV ทุก 12 ชั่วโมง) สามารถเปลี่ยนเป็นรูปแบบยากิน (PO) เมื่อสามารถกินได้ (โดยทั่วไปประมาณ 1-3 สัปดาห์) ในอัตราส่วน (IV:PO) 1: 2-3 (Neoral®)	-ตรวจวัดระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough) ที่ 72 ชั่วโมงหลังจากเริ่มยา หลังจากนั้นตรวจ 2-3 ครั้ง/สัปดาห์ จนกระทั่งได้ตามเป้าหมาย 200-250 ng/mL (5) (หรือ 150-450 ng/mL (10)) หลังจากนั้นในช่วงวันที่ 40-60 (ใน MRD) หรือ 100-180 (ใน MUD) ค่อย ๆ ลดขนาดยาลงร้อยละ 10 ต่อสัปดาห์ -ติดตาม SCr, CBC, BP, metabolic และ E'lyte
tacrolimus[1-3]	ให้ก่อนปลูกถ่าย 1-3 วัน (วันที่ -3 ถึง -1) ใช้ขนาด 0.05-0.1 mg/kg ให้ยาทาง IV การเปลี่ยนจาก IV เป็น PO ในอัตราส่วน 1: 4 (เช่น 0.03 ของ IV เท่ากับ 0.12 ของ PO)	-ตรวจวัดระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough) ที่ 72 ชั่วโมงหลังจากเริ่มยา หลังจากนั้นตรวจ 2-3 ครั้ง/สัปดาห์ จนกระทั่งได้ตามเป้าหมาย 5-12 ng/mL (5) (หรือ 5-15 ng/mL (10)) โดยขนาดยาที่มากกว่า 20 ng/mL อาจเป็นพิษต่อไต (10,18) -ติดตาม SCr, CBC, BP, metabolic และ E'lyte
sirolimus	ขนาด 2.5 mg/m^2 (ขนาดยาสูงสุด 4 mg/day) ในวันที่ 1 หลังการปลูกถ่าย (วันที่ +1) ในเด็กโตอาจมีการให้ยาเริ่มต้นในขนาดสูง (loading dose) ก่อน	-ตรวจวัดระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough) ที่ 24 ชั่วโมงหลังจากเริ่มยา หลังจากนั้นตรวจ 2-3 ครั้ง/สัปดาห์ จนกระทั่งได้ตามเป้าหมาย 3-12 ng/mL (5,10) -ติดตาม SCr และ CBC
mycophenolate mofetil (MMF)	ขนาด 45 mg/kg (ขนาดยาสูงสุด 3 g/day) แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง (15 mg/kg ให้ยาทาง IV ทุก 8 ชั่วโมง) ให้ยาครั้งแรกในวันที่ปลูกถ่าย (วันที่ 0) โดยให้หลังจากปลูกถ่ายไปแล้วอย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง	-ติดตาม SCr, CBC และผลข้างเคียงในทางเดินอาหาร

1: ระมัดระวังการใช้ CNIs (CsA/tacrolimus) ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ CYP 3A4 เช่น voriconazole (18)

2: SCr มากกว่า 2 mg/dL ควรหยุดยา CNIs หากค่า SCr เพิ่มขึ้น 2 เท่าจากเดิม ให้ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 (18)

3: ยาในกลุ่ม CNIs มีผลยับยั้งการทำงานของ T-helper cells ไม่ให้หลั่ง interleukin-2 ไปกระตุ้นการแบ่งตัวของ cytotoxic T-cells จึงแนะนำให้ใช้ CNIs ก่อนปลูกถ่าย 1-3 วัน (วันที่ -3 ถึง -1) (18, 22)

หมายเหตุ: BP=blood pressure, CBC=complete blood count, E'lyte=electrolyte, IV=intravenous, LFT=liver function test, PO=per oral, SCr=serum creatinine, 1 ng/mL=1 mcg/L.

kg /day เนื่องจากไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ (10,18,22) ในกรณีที่พบ aGVHD ในระบบทางเดินอาหารสามารถให้การรักษาโดยการใช้ยาเม็ดสเตียรอยด์รูปแบบที่ไม่ดูดซึมในทางเดินอาหาร เช่น beclomethasone หรือ budesonide (5,10,18) หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ข้างต้น อาจเพิ่มขนาดยา methylprednisolone (20, 10 และ 5 mg/kg IV/day ช่วงละ 3 วัน หลังจากนั้นใช้ขนาด 3 mg/kg IV/day แล้วค่อย ๆ ลดขนาดยาลงจนกระทั่งหยุดยาได้) (5) หรืออาจใช้การรักษาอื่น ๆ เช่น tacrolimus, sirolimus, MMF, infliximab, pento statin หรือ extracorporeal photopheresis (ECP) (4-5)

ในกรณีของ cGVHD รักษาโดยการใช้ methylprednisolone ขนาด 1-2 mg/kg IV/day (หรือขนาดยาเทียบเท่าของ prednisolone) อาจใช้เดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับ CNIs (5) หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาอาจใช้ยา MMF, sirolimus, pentostatin, hydroxychloroquine, thalidomide, azathioprine, rituximab หรือ ECP เป็นต้น (5) การรักษา cGVHD อาจใช้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานาน 6-12 เดือน (ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา)

การป้องกันการติดเชื้อ

การติดเชื้อเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการปลูกถ่ายไขกระดูก เนื่องจากมีผลต่ออัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และอัตราการเสียชีวิต (mortality) (24-26) ใน autologous พบอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อร้อยละ 7 ใน allogeneic MRD ร้อยละ 13 และ allogeneic MUD พบร้อยละ 18 (27) ความเสี่ยงของการติดเชื้อขึ้นกับหลาย ๆ สาเหตุร่วมกัน เช่น ชนิดของการปลูกถ่าย ชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด ความแรงของสูตรยา preparative regimens ช่วงระยะเวลาเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิวต่ำ (neutropenia) การฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน และการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (อาจได้รับเพื่อป้องกัน และ/หรือรักษา GVHD) (24-26) ความเสี่ยงของการติดเชื้อสามารถแบ่งออกเป็น 3 ช่วง คือ 1) ช่วงก่อน engraftment เป็นช่วงตั้งแต่เริ่มต้นให้ preparative regimens จนกระทั่ง engraftment (หลังปลูกถ่ายประมาณ 15-30 วัน) ความเสี่ยงของการติดเชื้อในช่วงนี้ขึ้นกับระยะเวลาของ neutropenia และมีความเสี่ยงมากขึ้นหากพบเนื้อเยื่อภายในร่างกายถูกทำลาย เช่น การอักเสบของเยื่อบุในทางเดินอาหาร (เช่น mucositis) หรือการใส่สายสวนต่าง ๆ (indwelling catheters) นำมาซึ่งการติดเชื้อในกระแสเลือด ส่วนใหญ่ในช่วงนี้พบการติดเชื้อแบคทีเรียมากที่สุด หากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิวต่ำต่อเนื่องยาวนาน (prolong neutropenia) อาจมีการติดเชื้อราชีสต์ เช่น แคนดิด้า (*Candida* spp.) หรือราสาย (mold) เช่น แอสเปอร์จิลลัส (*Aspergillus* spp.) ร่วมด้วย และอาจทำให้ไวรัสเริม (Herpes simplex viruses: HSV) ที่หลบซ่อนอยู่ถูกกระตุ้นทำให้เกิดการติดเชื้อใหม่ (reactivation) ในรายที่เคยติดเชื้อมาก่อน (seropositive) 2) ช่วงหลัง engraftment (หลังปลูกถ่ายประมาณ 30-100 วัน) อยู่ในช่วงการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน เริ่มต้นจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิว โมโนไซต์ และ natural killer cells หลังจากนั้นเป็นเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือด ส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) จะฟื้นตัวช้าที่สุด การได้รับยากดภูมิคุ้มกันในช่วงนี้อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้มากขึ้น การติดเชื้อแบคทีเรียช่วงนี้พบไม่บ่อยเท่าการติดเชื้อราหรือเชื้อไวรัส เช่น แคนดิด้า แอสเปอร์จิลลัส ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ PCP (*Pneumocystis carinii pneumonia)* ไวรัส CMV (cytomegalovirus) หรือการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจ (respiratory viruses) และระบบทางเดินอาหาร (enteric viruses) และ 3) ช่วงสุดท้าย หลังการปลูกถ่าย 100 วันเป็นต้นไป จนกระทั่งระบบภูมิคุ้มกันฟื้นตัวเป็นปกติ โดยทั่วไปใช้เวลาประมาณ 18-24 เดือน (ตารางที่ 2) การได้รับยากดภูมิกันในช่วงนี้ จะทำให้การฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกันล่าช้าออกไป ทำให้ผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้ออยู่ เช่น การติดเชื้อแบคทีเรียชนิดที่มีแคปซูลหุ้ม (encapsulated bacteria เช่น *Streptococcus pneumonia, Neisseriae meningitides* หรือ *Hemophilus influenza*) แอสเปอร์จิลลัส ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ PCP และอาจพบ varicella zoster virus กลับมาติดเชื้อใหม่ได้ (reactivation) (24)

การป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย: แนะนำให้ใช้ยา fluoroquinolone (ที่มีฤทธิ์ต้าน pseudomonas) เช่น levofloxacin หรือ ciprofloxacin ป้องกันในกลุ่มเสี่ยงที่มี neutropenia มากกว่า 7 วัน หรืออาจพิจารณาให้ตั้งแต่วันที่ปลูกถ่ายจนกระทั่งพ้นช่วง neutropenia แต่การใช้ยา fluoroquinolone ในการป้องกันอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาตามมา (24) ในกรณีที่พ้นช่วงปลูกถ่าย 100 วันไปแล้ว อาจเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดที่มีแคปซูลหุ้ม โดยเฉพาะในกลุ่ม allogeneic ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ยาที่แนะนำในการป้องกัน คือ penicillin ระยะเวลาการป้องกันขึ้นกับช่วงระยะเวลาในการได้รับยากดภูมิคุ้มกันรักษา cGVHD (24)

การป้องกันการติดเชื้อรา: การติดเชื้อรา candida มักพบในผู้ป่วย prolong neutropenia ในกลุ่ม allogenic ยาที่แนะนำคือ fluconazole เริ่มให้ยาตั้งแต่เริ่มให้ preparative regimens หรือให้ยาในวันที่ปลูกถ่าย จนกระทั่งพ้นช่วง neutropenia หรือให้ยาอย่างน้อยหลังปลูกถ่าย 75 วัน ส่วนในกลุ่ม autologous ใช้ยาป้องกันการติดเชื้อราในกรณีที่มี prolong neutropenia ร่วมกับ mucositis ยาที่แนะนำคือ fluconazole เช่นเดียวกัน และหยุดยาเมื่อพ้นช่วง neutropenia หรืออาการ mucositis ดีขึ้นแล้ว (24) ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อรา aspergillus หรือ candida ที่ดื้อต่อ fluconazole (เช่น *Candida glabrata* หรือ *Candida krusei*) แนะนำให้ใช้ micafungin หากผู้ป่วยมี prolong neutropenia และหยุดยาเมื่อ engraftment และแนะนำ posaconazole ในกลุ่มผู้ป่วย GVHD ที่ได้รับยากดภูมิคุ้ม และหยุดยา posaconazole เมื่อสิ้นสุดการรักษา GVHD (24) การให้ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azoles ควรระมัดระวังเรื่องอันตรกิริยาระหว่างยา โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด (เช่น vincristine หรือ cyclophosphamide) (25) หรือยากดภูมิคุ้มกัน (เช่น cyclosporine, tacrolimus และ sirolimus) บางชนิด (25-26) ส่วนการป้องกันการติดเชื้อ PCP ในกลุ่ม allogeneic แนะนำยา trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) เริ่มให้ตั้งแต่ engraftment จนกระทั่งอย่างน้อย 6 เดือน หรือสิ้นสุดการได้รับยากดภูมิกัน ส่วนใน autologous ใช้ยาป้องกัน 3-6 เดือน หรือจนกระทั่งสิ้นสุดการได้รับยากดภูมิกัน (24)

การป้องกันการติดเชื้อไวรัส ให้ยา acyclovir ป้องกันการติดเชื้อเริม ในรายที่เคยติดเชื้อมาก่อน (HSV seropositive) เพื่อป้องกันการ reactivation โดยเริ่มให้ยา acyclovir ตั้งแต่เริ่มให้ยา preparative regimens จนกระทั่ง engraftment หรืออาการ mucositis ดีขึ้นแล้ว (24) ส่วนการป้องกันการติดเชื้อ CMV ภายใน 100 วันแรกของการปลูกถ่าย ทำได้ 2 วิธี คือ 1) ให้ยาแบบ prophylaxis ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (เช่น allogeneic) ยาที่แนะนำคือ ganciclovir ให้ยาทางหลอดเลือดดำ เริ่มต้นให้ยาตั้งแต่ engraftment และหยุดยาเมื่อพ้นช่วงการปลูกถ่ายไปแล้ว 100 วัน และ 2) การให้ยาแบบ preemptive คือให้ยาต้านไวรัสเมื่อมีข้อมูลบ่งชี้ถึงการติดเชื้อ CMV (CMV infection) เช่น ตรวจพบ CMV viral load (polymerase chain reaction: PCR) หรือ CMV mRNA ยาที่แนะนำใน preemptive คือ ganciclovir เช่นเดียวกัน โดยให้ยาในผู้ป่วยทุกรายที่ทำ allogeneic หรือในกลุ่ม autologous ที่เคยติดเชื้อ CMV มาก่อน (CMV seropositive (CMV IgG)) และมีความเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ได้รับ TBI หรือ fludarabine การให้ยา ganciclovir แบบนี้จะให้ยาจนกระทั่งตรวจไม่พบเชื้อ CMV (24) ในปัจจุบันนิยมให้ยาป้องกัน CMV แบบ preemptive มากกว่าการ prophylaxis (24) ส่วนการให้ยาป้องกันในช่วง 100 วันหลังการปลูกถ่าย มีเฉพาะการให้ป้องกันแบบ preemptive (พบ CMV infection) โดยให้ยาป้องกันในผู้ป่วยทุกรายที่ทำ allogeneic กำลังรักษา GVHD ด้วยยาสเตียรอยด์ หรือในกลุ่มที่เคยรักษา CMV ในช่วง 100 วันแรกมาก่อน ยาที่แนะนำคือ ganciclovir หรือ valganciclovir ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในรูปแบบรับประทาน เป็นบรรพเภสัช (prodrug) ของ ganciclovir ให้ยาจนกระทั่งไม่พบเชื้อ CMV เช่นเดียวกัน (24) ในระหว่างที่ใช้ยา ganciclovir ควรติดตามค่าการทำงานของไตและตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เนื่องจากทำให้เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิวต่ำ (absolute neutrophil count: ANC) และอาจพิจารณาให้ยา foscanet เป็นทางเลือกรองในกรณีที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียง หรือไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา ganciclovir (24)

การให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ พิจารณาจากความเสี่ยงของการติดเชื้อในผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป โดยทั่วไปในผู้ป่วยทั้ง autologous และ allogeneic สามารถเริ่มต้นให้วัคซีนชนิดเชื้อตาย (inactivated vaccine) ภายหลังการปลูกถ่ายไปแล้ว 3-12 เดือน (ขึ้นกับชนิดของวัคซีน) เช่น ให้วัคซีน pneumococcal conjugate vaccine (PCV) ภายหลังปลูกถ่าย 3-6 เดือน วัคซีน inactivated influenza vaccine ภายหลัง 4-6 เดือน และวัคซีน tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine, Haemophilus influenza conjugate vaccine, meningococcal conjugate vaccine, inactivated polio vaccine (IPV) หรือ hepatitis B vaccine (HBV) ภายหลัง 6-12 เดือน ส่วนวัคซีนชนิดเชื้อเป็น (live-attenuated vaccine) เช่น measles-mumps-rubella (MMR) vaccine แนะนำให้ภายหลังจากปลูกถ่ายไปแล้ว 24 เดือน ยกเว้นผู้ป่วยที่มี GVHD และกำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ไม่ควรให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็น (24)

ดังนั้นในผู้ป่วยที่กำลังวางแผนในการปลูกถ่ายควรได้รับการตรวจคัดกรองการติดเชื้อ ทบทวนประวัติการติดเชื้อและประวัติการได้รับวัคซีนในอดีต เพื่อวางแผนการป้องกันการติดเชื้อ และควรเฝ้าระวังการติดเชื้อตามช่วงเวลาต่าง ๆ จนกระทั่งความเสี่ยงต่อการติดเชื้อลดลง (เช่น หยุดยากดภูมิคุ้มกัน) ในกรณีที่มีข้อบ่งใช้ยาต้านเชื้อชนิดต่าง ๆ ในการป้องกัน และ/หรือรักษาการติดเชื้อ

(documented infection) (26,28) เภสัชกรควรตรวจสอบขนาดยาแต่ละชนิดให้มีความเหมาะสม สำหรับการใช้ยาในเด็ก (5,24,26) ติดตามค่าการทำงานของไต (เช่น acyclovir, ganciclovir และ foscanet) (26,28) อาการแพ้ยา (เช่น TMP/SMX) (26) และอันตรกิริยาระหว่างยา (เช่น ยากลุ่ม azoles) (25-26)

การป้องกันการชักจากยา busulfan

การศึกษาในอดีตพบอุบัติการณ์การชักจากการใช้ยา busulfan ขนาดสูง (การใช้ในการปลูกถ่ายไขกระดูก) ประมาณร้อยละ 10 busulfan เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม alkylating agents (alkyl sulfonates) มีโครงสร้างโมเลกุลเล็ก มีความชอบไขมันสูงและมีคุณสมบัติผ่านตัวกรองกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) ได้ดี จึงมีผลโดยตรงต่อประสาท แต่สามารถป้องกันได้โดยการให้ยากันชัก โดยแนะนำให้ใช้ยาป้องกันการชักในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา busulfan ขนาดสูง ยาที่แนะนำ เช่น phenytoin, levetiracetam, valproic acid, lorazepam หรือ clonazepam เริ่มต้นให้ยากันชักตั้งแต่ก่อนเริ่มยา busulfan อย่างน้อย 12 ชั่วโมงจนกระทั่งหลังจากหยุดยา busulfan ไปแล้ว 24-48 ชั่วโมง (17,19,29)

การปรับขนาดยา busulfan

busulfan มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ผันแปรสูงทั้งภายในตัวบุคคลและระหว่างบุคคลในเรื่องของการกำจัดยาโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก อีกทั้งยายังมีช่วงการรักษาแคบ จึงควรติดตามระดับยาในเลือดจากพื้นที่ใต้กราฟ (area under curve, AUC) โดย AUC ที่ต่ำ (น้อยกว่า 900 micromole-min) มีความสัมพันธ์กับโอกาสที่ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจะเกิดการสลัด graft และ AUC ที่สูง (มากกว่า 1,500 micromole-min) มีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการหลอดเลือดดำที่ตับอุดตัน (sinusoidal obstruction syndrome: SOS หรือ hepatic-veno-occlusive disease: HVOD) เป้าหมายในการใช้ยา busulfan คือ AUC ควรอยู่ในช่วง 900 ถึง 1,500 micromole-min (5,17)

การจัดการภาวะ SOS/HVOD

SOS/HVOD เป็นภาวะอันตรายคุกคามต่อชีวิต ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการได้รับยา preparative regimens ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด แต่อาจเกิดจากข่ายหลอดเลือดในตับ (hepatic sinusoids) ถูกทำลายแล้วมีการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือด ทำให้หลอดเลือดดำที่ตับอุดตัน เกิดพังผืด และท่อน้ำดีอุดตันตามมา ในเด็กที่ได้รับ myeloablative เกิดอุบัติการณ์ SOS/HVOD ประมาณร้อยละ 15-40 อาการแสดงที่อาจพบ ได้แก่ ตัวเหลืองจากภาวะที่มีบิลิรูบินสูงขึ้นในเลือด มีภาวะคั่งน้ำในร่างกายแล้วส่งผลต่อน้ำหนักตัวและภาวะท้องบวม และการปวดช่องท้องบริเวณด้านบนขวาร่วมกับพบตับโต โดยมากมักพบกลุ่มอาการดังกล่าวภายใน 3 สัปดาห์ แต่ควรค้นหาสาเหตุอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น aGVHD ไวรัสตับอักเสบ การเป็นฝีในตับที่เกิดจากการติดเชื้อรา หรือผลจากการแพ้ยา สามารถวินิจฉัยภาวะ SOS/HVOD ได้โดยการตัดชิ้นเนื้อตรวจ (4-5,10)

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ SOS/HVOD ได้แก่ การได้รับ myeloablative เช่น cyclophosphamide ขนาดสูง, TBI, หรือ busulfan หรือเคยได้รับยา gemtuzumab ozogamicin มาก่อน หรือได้รับยา sirolimus ในการป้องกัน GVHD และมักพบ SOS/HVOD ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีรอยโรคในตับมาก่อน (เช่น ตับอักเสบ) หรือในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายชนิด HLA-mismatched หรือ allogeneic MUD เป็นต้น ในอดีตพบอุบัติการณ์ SOS/HVOD สูงมากในผู้ป่วยที่ได้รับ busulfan ชนิดรับประทาน เนื่องจากยามีการเมแทบอลิซึมรอบแรกที่ตับสูง แต่พบอุบัติการณ์ลดต่ำลงมากในปัจจุบัน เนื่องจากเปลี่ยน busulfan เป็นชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ และมีการตรวจวัดระดับยา busulfan ให้ได้เป้าหมาย AUC ไม่เกิน 1,500 micromole-min (4-5,10)

คำแนะนำในการป้องกันและรักษา SOS/HVOD ในปัจจุบันยึดตามแนวการรักษาของ BCSH/BSBMT (British Committee for Standards in Haematology/ British Society for Blood and Marrow Transplantation) ยาที่ใช้ในการป้องกันและสามารถช่วยลดอุบัติการณ์ SOS/HVOD ได้ คือ defibotide และ ursodeoxycholic acid (UDCA) และยาที่ใช้ในการรักษา SOS/HVOD คือ defibrotide และการใช้ methylprednisolone ขนาดสูง (30) ยา defibrotide เป็น oligonucleotides มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด ต้านการขาดเลือดและสลายลิ่มเลือดภายในหลอดเลือดเล็ก ๆ โดยไม่ทำให้เกิดฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดทั่วร่างกาย (30) ข้อบ่งใช้ของ defibrotide สำหรับการป้องกันใช้ได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ใช้ในกลุ่ม allogeneic และมีความเสี่ยงสูงต่อ SOS/HVOD (เช่น มีโรคร่วมอื่น ๆ ที่ตับ เคยได้รับยา myeloablative มาก่อน ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เคยทำ allogeneic มาก่อนแล้วโรคกลับมาเป็นซ้ำ ได้รับยา busulfan เป็น preparative regimens หรือ เคยได้รับ gemtuzumab ozogamicin มาก่อน) (30) ขนาดยาที่

แนะนำ คือ 6.25 mg/kg ให้ยาทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง (25 mg/kg/day) เริ่มใช้ยาตั้งแต่วันแรกที่เริ่มให้ preparative regimens จนกระทั่งหลังจากปลูกถ่ายเสร็จสิ้นไปแล้ว 30 วัน สามารถช่วยลดอุบัติการณ์ SOS/HVOD ที่ 30 วันได้ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (31) ยา ursodeoxycholic acid (UDCA) เป็นกรดน้ำดีชนิดหนึ่งที่พบในร่างกาย แต่ในภาวะปกติพบในปริมาณน้อยมาก (ร้อยละ 5) เป็นกรดน้ำดีที่มีส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic bide acid) จึงช่วยลดปริมาณสารชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ชอบน้ำได้ (เช่น คอเลสเตอรอล) (32) อีกทั้งยังมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ (33) ปัจจุบัน UDCA มีข้อบ่งใช้ในการละลายนิ่วในถุงน้ำดี (นิ่วที่เกิดจากคอเลสเตอรอลสูง) ป้องกันการเกิดนิ่วในถุงน้ำดีในกลุ่มผู้ป่วยโรคอ้วนที่ลดน้ำหนักเร็วเกินไปและใช้ในโรคตับแข็งจากทางเดินน้ำดีชนิดปฐมภูมิ (primary biliary cirrhosis) (34) ส่วนการป้องกัน SOS/HVOD พบการใช้ใน allogeneic สามารถช่วยลดอุบัติการณ์ของ SOS/HVOD ที่ 30 วันได้ (32) ขนาดยาที่ใช้โดยทั่วไปคือ 6 mg/kg ให้ยาทางรับประทาน ทุก 12 ชั่วโมง (12 mg/kg/day) (32-33) เริ่มให้ยาวันแรกตั้งแต่เริ่ม preparative regimens ให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 30 วันหลังการปลูกถ่าย (32) มีข้อมูลการใช้ยาต่อเนื่องจนกระทั่งหลังปลูกถ่ายไปแล้ว 90 วัน และติดตามผลที่เวลา 1 ปี พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมมากกว่ากลุ่มควบคุม (33) วิธีการป้องกันอื่น ๆ ที่อาจได้ผล เช่น การลดขนาดของ TBI หรือการแบ่งให้ TBI แบบหลายครั้ง (fractionated) การติดตาม busulfan ให้ได้ AUC ตามเป้าหมาย หรือการได้รับสารน้ำอย่างเหมาะสม เป็นต้น (5)

ในกรณีที่ตรวจพบ SOS/HVOD สามารถรักษาได้โดยการให้ defibrotide ซึ่งมีข้อบ่งใช้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ (35) (ไม่ได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา) พบข้อมูลการใช้ defibrotide ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ severe SOS/HVOD (multi-organ dysfunction หรือ multi-organ failure) โดยให้ยาขนาด 6.25 mg/kg ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง (25 mg/kg/day) อย่างน้อย 21 วัน และต่อเนื่องจนกระทั่งอาการ SOS/HVOD ของผู้ป่วยดีขึ้น การติดตามผลที่ระยะเวลา 100 วันหลังการปลูกถ่าย (day +100) พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมมากกว่ากลุ่มควบคุม (36) ส่วนการใช้ methylprednisolone ขนาดสูงในการรักษา SOS/HVOD พบข้อมูลการใช้ยา 2 วิธี คือ ใช้ขนาด 0.5 mg/kg ให้ยาทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง ให้ยาทั้งหมด 14 ครั้ง (37) หรือ 500 mg/m^2 ให้ยาทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง โดยให้ยาทั้งหมด 6 ครั้ง (38) หลังจากนั้นค่อย ๆ ลดขนาดยาลง (37-38) การติดตามผลการรักษาทำโดยดูจากระดับบิลลิรูบินที่ลดลงจากเดิมร้อยละ 50 ภายใน 10 วัน พบว่ามีตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 58 และ 67 ตามลำดับ (37-38) การรักษาอื่น ๆ เพื่อช่วยบรรเทาอาการ SOS/HVOD เช่น การให้ยาขับปัสสาวะ (spironolactone 1-3 mg/kg/day ให้ยารับประทานโดย แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง) เป็นต้น (39)

การป้องกันการอักเสบและมีเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะ

การศึกษาในอดีตพบการอักเสบและมีเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะประมาณร้อยละ 4-20 จากการใช้ยา cyclophosphamide ขนาดสูง (มากกว่า 1,000 มิลลิกรัม) ยา cyclophosphamide (CY) อยู่ในกลุ่ม alkylating agents (กลุ่มย่อย คือ nitrogen mustard หรือ oxazaphosphorine) ยาอยู่ในรูปแบบของบรรพเภสัช เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเมแทบอลิซึมได้ยาออกฤทธิ์ (active form) รวมทั้งเมแทบอไลต์ที่เป็นพิษ คือ acrolein ซึ่งเป็นพิษระคายเคืองต่อเยื่อบุกระเพาะปัสสาวะทำให้เกิดการอักเสบและมีเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะ (17,19) แนวทางการรักษาของ ASCO (American Society of Clinical Oncology) แนะนำให้ใช้ mesna ร่วมกับการได้รับสารน้ำอย่างเหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงจากภาวะดังกล่าว (40) โดย mesna จะจับกับ acrolein แล้วขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เป็นพิษ mesna ที่ให้ร่วมกับการใช้ยา CY ขนาดสูง ยังไม่ทราบขนาดที่แน่ชัด โดยทั่วไปการเลือกรูปแบบการบริหารยา mesna ขึ้นอยู่กับวิธีบริหารยา CY เป็นหลัก (ตารางที่ 9)

หากผู้ป่วยได้รับยา CY แบบ IV bolus (การให้ยาทางหลอดเลือดดำภายในระยะเวลาสั้น ๆ) พิจารณาให้ mesna ร่วมด้วย ขนาดยารวมร้อยละ 60-160 ของ CY โดยสามารถบริหารยา mesna ได้ 4 วิธี คือ 1) ให้ mesna แบบ IV bolus (ประมาณ 15-30 นาที) ทั้งหมด 3 ครั้ง ให้ยาแต่ละครั้งขนาดร้อยละ 20 ของ CY (ขนาดยารวมร้อยละ 60 ของ CY) เริ่มต้นให้ mesna ขณะเริ่มยา CY (ชั่วโมงที่ 0) หลังจากนั้นให้ mesna อีก 2 ครั้ง ที่ 4 และ 8 ชั่วโมงหลังให้ยา CY 2) ให้ mesna โดยวิธีรับประทาน ทั้งหมด 3 ครั้ง ให้ยาแต่ละครั้งในขนาดร้อยละ 40 ของ CY (ขนาดยารวมร้อยละ 120 ของ CY) การให้ mesna รูปแบบรับประทานใช้ขนาดยามากกว่ารูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำประมาณ 2 เท่า (mesna มีชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 50) เริ่มให้ mesna ตั้งแต่ก่อนเริ่มต้น CY 2 ชั่วโมง (ชั่วโมงที่ -2) หลังจากนั้นให้ mesna อีก 2 ครั้ง ที่ 2 และ 6

ชั่วโมงหลังให้ยา CY 3) การบริหารยา mesna แบบ IV bolus ร่วมกับการรับประทาน ให้ยาทั้งหมด 3 ครั้ง โดยเริ่มต้นให้ mesna ครั้งแรกด้วย IV bolus ชั่วโมงที่ 0 (ร้อยละ 20 ของ CY) หลังจากนั้นให้อีก 2 ครั้ง ด้วยวิธีรับประทาน (ร้อยละ 40 ของ CY) ที่ 4 และ 8 ชั่วโมงหลังให้ยา CY (ขนาดยารวมของ mesna เท่ากับ CY) และ 4) การบริหารยา mesna แบบ IV bolus ทั้งหมด 4 ครั้ง ให้ยา mesna แต่ละครั้งขนาดร้อยละ 40 ของ CY (ขนาดยารวมร้อยละ 160 ของ CY) เริ่มต้นให้ขณะเริ่มยา CY (ชั่วโมงที่ 0) หลังจากนั้นให้อีก 3 ครั้ง ที่ 3, 6 และ 9 ชั่วโมงหลังเริ่มยา CY การบริหารยาในวิธีที่ 4 (ขนาดยา mesna สูงกว่าวิธีอื่น ๆ) มักใช้ในกรณีที่เคยล้มเหลวต่อการใช้ mesna มาก่อน หรือในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่ปลูกถ่ายไขกระดูก เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิด hemorrhagic cystitis มากกว่ากลุ่มอื่น ๆ (41-42) ในกรณีที่บริหารยา CY แบบ IV continuous (การให้ยาทางหลอดเลือดดำแบบค่อย ๆ หยอดยาด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสม ในกรณีนี้คือ CY มากกว่า 24 ชั่วโมง) เริ่มต้นการให้ mesna ด้วย IV bolus (ขนาดร้อยละ 20 ของ CY) ในชั่วโมงที่ 0 หลังจากนั้นให้ mesna ควบคู่กับ CY (concurrent) ในขนาดยาเท่ากัน ด้วยวิธี IV continuous (ให้ยาแยกกันคนละเส้นของหลอดเลือดดำ) หลังจากนั้นให้ยา mesna แบบ IV continuous (ร้อยละ 60 ของ CY) ต่อเนื่องหลังจากหยุดยา CY ไปแล้วอย่างน้อย 12 ชั่วโมง (ขนาดยารวมของ mesna ร้อยละ 180 ของ CY) (42)

การป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัดอาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสีย และเยื่อบุในช่องปากอักเสบ (17,19) การคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในเด็ก โดยมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและความ

ตารางที่ 9. ตัวอย่างการบริหารยา mesna ร่วมกับ cyclophosphamide[1,2] (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 41-42)

	ชั่วโมงที่... (ก่อน หรือหลังเริ่มต้น cyclophosphamide)								ขนาดยารวมของ mesna
	-2	0	2	3	4	6	8	9	
cyclophosphamide แบบ IV bolus (mg)	-	2,000	-	-	-	-	-	-	-
วิธีที่ 1: mesna IV bolus (mg)	-	400	-	-	400	-	400	-	60%
วิธีที่ 2: mesna PO (mg)	800[3]	-	800	-	-	800	-	-	120%
วิธีที่ 3: mesna PO (mg)	-	400[4]	800	-	-	800	-	-	100%
วิธีที่ 4: mesna IV bolus (mg)[5]	-	800	-	800	-	800	-	800	160%

	ชั่วโมงที่... (หลังเริ่มต้น cyclophosphamide)			ขนาดยารวมของ mesna
	0	0-24	24-36	
cyclophosphamide แบบ IV continuous (mg)	-	2,000	-	-
วิธีที่ 5: mesna IV continuous (mg)	400[4]	2,000	1,200	180%

1: การให้ mesna ร่วมกับ cyclophosphamide ใช้หลักการเดียวกันกับ ifosfamide (อยู่ในกลุ่ม oxazaphosphorine) แต่ความเสี่ยงในการเกิด hemorrhagic cystitis แตกต่างกัน โดย ifosfamide มีความเสี่ยงในการเกิด hemorrhagic cystitis ได้ทุกขนาดยา แต่ cyclophosphamide เกิดเมื่อให้ยาในขนาดสูงมากกว่า 1,000 มิลลิกรัม

2: การให้ยา cyclophosphamide แบบ IV continuous (การให้ยาทางหลอดเลือดดำแบบค่อย ๆ หยอดยาด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสม ในกรณีนี้คือการให้ยามากกว่า 24 ชั่วโมง) มีความเสี่ยง hemorrhagic cystitis มากกว่าการให้ยาแบบ IV bolus (การให้ยาทางหลอดเลือดดำภายในระยะเวลาสั้น ๆ)

3: เริ่มต้นบริหารยา mesna ชั่วโมงที่ -2 คือ ให้ mesna ก่อนให้ cyclophosphamide 2 ชั่วโมง

4: เริ่มต้นบริหารยา mesna ด้วย IV bolus

5: การบริหารยาในวิธีที่ 4 (ขนาดยา mesna สูงกว่าวิธีอื่น ๆ) มักใช้ในกรณีที่เคยล้มเหลวต่อการใช้ mesna มาก่อน หรือในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่ที่ปลูกถ่ายไขกระดูก เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิด hemorrhagic cystitis มากกว่ากลุ่มอื่น ๆ

หมายเหตุ: IV=intravenous, PO=per oral

ร่วมมือในการรักษา ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ การได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง สารสื่อประสาทที่สำคัญในการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ serotonin, dopamine, substance P และ acetylcholine ยาต้านอาเจียนกลุ่มหลักที่มีการใช้ ได้แก่ dopamine-receptor antagonists, serotonin ($5HT_3$)-receptor antagonists ($5HT_3$-RAs), NK_1-receptors antagonists (NK_1-RAs), corticosteroids และ olanzapine

การเลือกยาต้านอาเจียนต้องพิจารณาปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน ได้แก่ 1) ความรุนแรงของอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ ระดับสูง (highly emetogenic chemotherapy: HEC) ปานกลาง (moderately emetogenic chemotherapy: MEC) ต่ำ (low emetogenic chemotherapy: LEC) และต่ำมาก (minimally emetogenic chemotherapy: MinEC) 2) ชนิดของคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ ชนิดเฉียบพลัน (acute) ล่าช้า (delayed) ผ่านการเรียนรู้ (anticipatory) กะทันหันระหว่างการรักษา (breakthrough) และแบบดื้อต่อการรักษา (refractory) 3) อายุของผู้ป่วย (น้อยกว่า 6 ปี หรือ มากกว่าเท่ากับ 6 ปี) 4) อันตรกิริยาระหว่างยาของ aprepitant และ 5) มีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่มสเตียรอยด์หรือไม่ (43) ยาที่ได้รับในการปลูกถ่ายไขกระดูก ส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่มคลื่นไส้อาเจียนระดับสูง (HEC)

ในกรณีที่เด็กไม่มีข้อห้ามใช้ยาต้านอาเจียนใด ๆ หากได้รับยาในกลุ่ม HEC ควรใช้ยาต้านอาเจียนร่วมกัน 3 ชนิด ($5HT_3$-RAs ร่วมกับ dexamethasone และ aprepitant) MEC ใช้ยาต้านอาเจียนร่วมกัน 2 ชนิด ($5HT_3$-RAs ร่วมกับ dexamethasone) (ตารางที่ 10) LEC ให้เลือกใช้ยาต้านอาเจียน 1 ชนิด (เช่น $5HT_3$-RAs) การได้รับยา MinEC ไม่จำเป็นต้องให้ยาในการป้องกันคลื่นไส้อาเจียน (43)

การป้องกันเยื่อบุในช่องปากอักเสบ

วิธีการป้องกันและลดความรุนแรงของเยื่อบุในช่องปากอักเสบที่อาจใช้ได้ผลในเด็กมี 3 วิธี ได้แก่ การใช้ความเย็น การใช้เลเซอร์คลื่นแสงความถี่ต่ำ และการใช้โกรทแฟคเตอร์ชนิดกระตุ้นการสร้างเซลล์ผิวใหม่ แต่คำแนะนำในการนำข้อมูลเหล่านี้ไปใช้ในเด็กอยู่ในระดับต่ำ เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ที่รวมกลุ่มผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่เข้าด้วยกัน และไม่ได้แยกผลลัพธ์ชัดเจนเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกเท่านั้น (ซึ่งรับยาเคมีบำบัดในขนาดสูง) แต่รวมถึงในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดปกติ หรือกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา (chemoradiotherapy) ร่วมด้วย (44) โดยแต่ละวิธีมีรายละเอียด ดังนี้ 1) การใช้ความเย็น (cryotherapy) (คำแนะนำระดับต่ำ, คุณภาพงานวิจัยระดับปานกลาง) โดยการอมน้ำแข็งในช่องปากจะช่วยทำให้หลอดเลือดหดตัว ช่วยลดการกระจายตัวของยามาบริเวณดังกล่าว เป็นวิธีที่สะดวกและสามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยได้ง่าย เหมาะสำหรับยาเคมีบำบัดที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นและมีการบริหารยาในระยะเวลาสั้น ๆ เช่น 5-fluorouracil และ melphalan (30-31) 2) การใช้เลเซอร์คลื่นแสงความถี่ต่ำ (low level laser therapy: LLLT) (คำแนะนำระดับต่ำ, คุณภาพงานวิจัยระดับสูง) ซึ่งเป็นช่วงคลื่นแสงที่สามารถมองเห็นด้วยตา (เช่น ช่วงคลื่นสีแดง) ที่ให้พลังงานต่ำ กลไกการออกฤทธิ์ในการป้องกันเยื่อบุในช่องปากอักเสบยังไม่ทราบแน่ชัด แต่โดยทั่วไป LLLT มีผลต้านการอักเสบ ช่วยทำให้แผลหายเร็วและสามารถช่วยลดอาการปวดได้ (44) ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง (หรือได้รับการฉายรังสีทั่วร่างกายร่วมด้วย) เป็น preparative regimens (45) 3) การใช้โกรทแฟคเตอร์ชนิดกระตุ้นการสร้างเซลล์ผิวใหม่ (keratinocyte growth factor: KGF) (คำแนะนำระดับต่ำ, คุณภาพงานวิจัยระดับสูง) เช่น palifermin (recombinant human KGF) โดยขนาดยาที่แนะนำ คือ 60 mcg/kg/day บริหารยา 3 วันก่อนเริ่มต้นและหลังสิ้นสุด preparative regiments อีก 3 วัน (รวมให้ยาทั้งหมด 6 ครั้ง) โดยอนุมัติการใช้ยาในผู้ใหญ่ตั้งแต่ปี ค.ศ.2004 ในข้อบ่งใช้ป้องกัน mucositis ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระบบเม็ดเลือด ปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด autologous และได้รับการฉายรังสีทั่วร่างกายร่วมกับยาเคมีบำบัดขนาดสูงเป็น preparative regimens (40,44-45)

การพัฒนาวิธีการรักษาด้วย HSCT

ปัจจุบันวิธีการรักษาด้วย HSCT มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง เริ่มตั้งแต่การนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่นที่ไม่ใช่ญาติผู้ป่วย แต่มี HLA เข้ากันได้มาใช้เพื่อเพิ่มโอกาสในการได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของผู้ป่วยจากการค้นหาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เหมาะสมจากทั้งที่เป็นคนไทยหรือชาวต่างชาติ การลดขนาดของ preparative regimens (non-myeloablative และ reduced-intensity conditioning) เพื่อลดผลแทรกซ้อนและอัตราการตายที่สัมพันธ์กับการรักษา การลดปริมาณ T-lymphocyte ที่ปนอยู่ในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (T-cell depleted) และการทำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดให้บริสุทธิ์โดยการแยก

CD34+ ออกมาใช้ ทำให้สามารถใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากบิดามารดาที่มี HLA ตรงกับผู้ป่วยเพียงครึ่งเดียวได้ (purified CD34+ haploidentical HSCT) หรือในบางกรณีที่ไม่สามารถค้นหาผู้บริจาคได้ อาจใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่มี HLA-mismatch จำนวน 1 ตำแหน่ง (one antigen mismatched related) เช่น 5/6 HLA match นอกจากนี้การพัฒนาเกี่ยวกับเทคนิคต่าง ๆ ในการเก็บรักษา การเพิ่มปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และการดูแลผลแทรกซ้อนต่าง ๆ จากการรักษา ทำให้สามารถใช้ HSCT รักษาโรคต่าง ๆ ได้เพิ่มขึ้น โดยมีแนวโน้มของผลสำเร็จในการรักษาดีขึ้นและผลแทรกซ้อนจากการรักษาลดลง (1-2,4,8-9)

บทสรุป

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด มีจุดมุ่งหมายเพื่อจะทดแทนเซลล์ที่ผิดปกติในไขกระดูกหรือเพิ่มศักยภาพในการรักษาโรคร้ายชนิดต่าง ๆ ในเด็กให้มีโอกาสหายขาด เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดอาจได้รับมาจากไขกระดูก กระแสเลือด หรือสายสะดือของผู้บริจาค เซลล์ต้นกำเนิดถูกนำมาให้ผู้ป่วยหลังจากได้รับ preparative regimens เสร็จสิ้นแล้ว กระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดอาจมีรายละเอียดแตกต่างกันในผู้ป่วยเด็กแต่ละรายขึ้นอยู่กับชนิดและความรุนแรงของโรค ความพร้อมทางร่างกาย ชนิดของการปลูกถ่าย แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิด สูตรยา preparative regimens และยาที่ใช้ป้องกัน GVHD

เภสัชกรมีบทบาทหน้าที่ในการตรวจสอบความถูกต้องของใบสั่งยา ผสมยาเคมีบำบัด และช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยการเลือกใช้ยาให้เหมาะสม เช่น การใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด การป้องกันเยื่อบุในช่องปากอักเสบ การใช้ยาป้องกันการชักจากยา busulfan การใช้ mesna ในการป้องกันการอักเสบและมีเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะจากยา cyclophosphamide การช่วยติดตามและปรับขนาดยาในเลือดของยา busulfan หรือยากดภูมิคุ้มกันให้เป็นไปตามเป้าหมาย อีกทั้งยังช่วยป้องกันอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยในการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Vanichsetakul P. Hematopoietic stem cell transplantation: current practices in 2010 [online]. 2010 [cited Dec 18, 2017]. Available from: www.bangkokhospital.com/images/downloads/current.pdf

ตารางที่ 10. การป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 43)

ความรุนแรงของอาการคลื่นไส้อาเจียน	ข้อห้ามใช้ dexamethasone	อายุ	ใช้ยาอื่นที่อาจมี อันตรกิริยากับ aprepitant[1]	สูตรยาต้านอาเจียนที่เลือกใช้
ระดับสูง	ไม่มี	≥ 6 ปี	ไม่มี	$5HT_3$-RAs ร่วมกับ dexamethasone และ aprepitant
			มี	$5HT_3$-RAs ร่วมกับ dexamethasone
		< 6 ปี		$5HT_3$-RAs ร่วมกับ dexamethasone
	มี	≥ 6 ปี	ไม่มี	palanosetron ร่วมกับ aprepitant
			มี	palanosetron
		< 6 ปี		palanosetron
ระดับปานกลาง	ไม่มี			$5HT_3$-RAs ร่วมกับ dexamethasone
	มี	≥ 6 ปี	ไม่มี	$5HT_3$-RAs ร่วมกับ aprepitant
			มี	palanosetron
		< 6 ปี		palanosetron

1: พิจารณาเรื่องอันตรกิริยาระหว่างยา aprepitant ร่วมกับยาอื่น aprepitant มีผลยับยั้งการทำงานของ CYP 3A4 ในระดับปานกลาง และยับยั้ง CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 และ 2E1 ในระดับอ่อน และมีผลกระตุ้นการทำงานของ CYP3A4 ในระดับอ่อน
หมายเหตุ: $5HT_3$-RAs=serotonin ($5HT_3$)-receptor antagonists (ได้แก่ ondansetron, granisetron และ palanosetron)

2. Sanpakit K. Overview in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. J Med Assoc Thai 2005; 88: 1147-51.
3. Sanpakit K, Tabjareon S, Akaniroj S, Torsuwan N, Veerakul G. Analysis of hospital charges for hema topoietic stem cell transplantation in pediatric patients during admission at Siriraj hospital. J Hematol Transfus Med 2010;20:127-34.
4. National Cancer Institute. Childhood hematopoietic cell transplantation (PDQ®)-health professional version [online]. 2017 [cited Dec 18, 2017]. Availa ble from: www.cancer.gov/types/childhood-cancers /child-hct-hp-pdq
5. Sahdev I, Abdel-Azim H. Chapter 31: Hematopole tic stem cell transplantation. In: Lanzkowsky P, editor. Manual of pediatric hematology and oncology. 6th ed. San Diego: Academic press; 2016. p. 577-604.
6. Phamorn W, Sanpakit K, Kupatawintu P, Aimyong N. The probability of finding an unrelated donor for stem cell waiting list patients at national blood center, Thai Red Cross Society. J Hematol Trans fus Med 2017;27:127-35.
7. Romphruk A. The importance of HLA antigen. J Hematol Transfus Med 2004;14:151-6.
8. Hirankarn N. Guideline for selecting donors for hematopoietic stem cell transplantation. J Hematol Transfus Med 2015;25:175-8.
9. Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMTCTN). Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:4-7.
10. Liewer S, Perkins J. Chapter 140: Hematopoietic stem cell transplantation. In: DiPiro JT editor, et al. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 10th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2017. p. 2305-21.
11. Motabi IH, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. Blood Rev 2012;26:267-78.
12. Gluckman E. Chapter 6: Choice of the donor according to HLA typing and stem cell source. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, editors. ESH-EBMT handbook on haematopoietic stem cell transplantation 2012, 6th ed. Paris: European school of haematology; 2012. p.93.
13. D'Souza A, Pasquini MC, Zhu X. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides [online]. 2016 [cited Dec 18, 2017]. Available from: www.cibmtr.org
14. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant 2010;45: 219-34.
15. Gratwohl A, Baldomero H, Sureda A. Chapter 18: Indications for and current practice of allogeneic and autologous HSCT. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, editors. ESH-EBMT hand book on haematopoietic stem cell transplantation 2012, 6th ed. Paris: European School of Haemato logy; 2012. p.306.
16. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1863-9.
17. Gratwohl A, Carreras E. Chapter 8: Principles of conditioning. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, editors. ESH-EBMT handbook on haematopoietic stem cell transplantation 2012, 6th ed. Paris: European school of haematology; 2012. p.123-36.
18. Green KGE, Rogosheske JR. Chapter 96: Hematopoietic cell transplantation. In: Alldredge BK et al., editor, Koda-Kimble and Young's applied therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed.

Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2013. p. 2236-64.

19. Bensinger WI. Chapter 20: High-dose preparatory regimens. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation, 4th ed. UK: Wiley-Blackwell Publish ing Chichester; 2016, p. 224.
20. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1628-33.
21. National Comprehensive Cancer Network. Chronic myelogenous leukemia [online]. 2018 [cited Apr 19, 2018]. Available form: www.nccn.org/professionnal s/physician_gls /pdf/cml .pdf
22. Carracedo C, Lawson AP. Chapter 98: Hematopol etic stem cell transplantation. In: Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Wells BG, Malone PM, Kolesar JM, Dipiro JT, editors. Pharmacotherapy principles & practice. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2016. p.1445-59.
23. Lowsky R, Messner H. Chapter 77: Mechanisms and treatment of graft failure. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation, 4th ed. UK: Wiley-Blackwell Publishing Chichester; 2016, p. 944-54.
24. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hemato poietic cell transplant recipients: a global perspec tive. Preface Bone Marrow Transplant 2009;44: 1143-238.
25. Ardura MI. Overview of infections complicating pediatric hematopoietic cell transplantation. Infect Dis Clin N Am 2018;32:237-52.
26. Bride KL, Levy E, Wohlschlaeger A, Freedman JL. Chapter 17: Infectious complications and HSCT. In: Brown VL editor. Hematopoietic stem cell transplan tation for the pediatric hematologist/oncologist. USA: Springer International Publishing AG; 2018. p. 241-55.
27. Pasquini MC, Zhu X. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides [online]. 2012 [cited Apr 19, 2018]. Available format: www.cibmtr.org
28. National Comprehensive Cancer Network. Preven tion and treatment cancer related infection [online]. 2018. [cited 2018 Apr 21]. Available form: www.nc cn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
29. UpToDate. Busulfan: Pediatric drug information. [Online]. 2017 [cited Dec 18, 2017]. Available from:www.uptodate.com/contents/busulfan-pediatric -drug-information.
30. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A et al. BCSH/BSBMT guideline: diag nosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2013;163:444-57.
31. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomized controlled trial. Lancet 2012;379:1301-09.
32. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic venoocclusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Trans plant 2007;13:206-17.
33. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, Remes K, Volin L, Mattsson J, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: Long-term follow-up of a randomized study. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:135-8.
34. MIMS Thailand. Ursodeoxycholic acid [online]. 2018 [cited 20 Apr, 2018]. Available from: www. mims.com/thailand/drug/info/ursodeoxycholic%20aci d/?type=brief&mtype=generic

35. European medicines agency. Defibrotide: summary of product characteristics [online]. 2017 [cited Apr 17, 2018]. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002393/WC500153150.pdf
36. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood 2016;127:1656-65.
37. Al Beihany A, Al Omar H, Sahovic E, Chaudhri N, Al Mohareb F, Al Sharif F, et al. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. Bone Marrow Trans plant 2008;41:287-91.
38. Myers KC, Lawrence J, Marsh RA, Davies SM, Jodele S. High-dose methylprednisolone for veno-occlusive disease of the liver in pediatric hemato poietic stem cell transplantation recipients. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:500-3.
39. Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK. Chapter 24: Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK, editors. Handbook of pediatric hematology and oncology-children's hospital and research center Oakland. 2nd ed. UK: John Wiley & Sons; 2012. p.219
40. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. J Clin Oncol 2009; 27:127-45.
41. Electronic medicines compendium. Mesna injection [online]. 2014 [cited Apr 17, 2018]. Available from: www.medicines.org.uk/emc/product/1838/smpc
42. Carless PA. WHO EML: final report-mesna (sodium 2-mercaptoethane sulfonate) [online]. 2008 [cited Apr 17, 2018]. Available from: www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/mesna_ inclusion.pdf
43. Patel P, Robinson PD, Thackray J, Flank J, Holdsworth MT, Gibson P, et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. Pediatr Blood Cancer 2017; 64: e 26542.
44. Sung L, Robinson P, Treister N, Baggott T, Gibson P, Tissing W, et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. BMJ Support Palliat Care 2017;7:7-16.
45. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 2014;120:1453-61.