

Patient with Bleeding Disorder

พันธุเทพ อังชัยสุขศิริ

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 41 ปี

อาการสำคัญ ข้อศอกและไหล่ซ้ายบวมมากขึ้น 1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยสังเกตมีจ้ำเลือดเกิดขึ้นเองบริเวณต้นขาขวาและ
หลังขา ไม่มีอาการปวด ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติกระทบกระแทก ต่อมาผู้ป่วยเริ่มรู้สึกบวมไหล่ขวา ไหล่
ซ้ายและข้อศอกซ้ายมากขึ้น ขยับไม่ได้ ไม่มีเลือดออกทางปากหรือจมูก

1 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการบวมที่ข้อศอกและไหล่ซ้ายมากขึ้น จึงไปโรงพยาบาลใกล้
บ้าน ตรวจ CBC : Hct 22.6%, WBC 12,600/ μ l, PMN 74%, L 20%, M 5%, E 1%, platelet
166,000/ μ l. Coagulogram : APTT 74.3 sec (N 29 – 43 sec), PT 10 sec (N 11 – 13 sec) ได้รับการ
รักษาโดยการให้ cryoprecipitate (CPP) 30 units, fresh frozen plasma (FFP) 4 units และ packed red
cell 2 units อาการไม่ดีขึ้น ยังมีบวมที่ข้อศอกและไหล่มากขึ้น จึงได้รับการส่งตัวมารักษาที่
โรงพยาบาลรามารินทร์

ประวัติในอดีต ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่น เคยได้รับการผ่าตัดช่องท้องเมื่อ 2 ปี ก่อนไม่มีปัญหา
เลือดออกง่าย ปฏิเสธการดื่มสุรา

ประวัติครอบครัว ปฏิเสธโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว

การตรวจร่างกาย

T 36.5 °C, P 100/min, R 20/min, BT 100/60 mmHg

Alert, Moderately pale, no jaundice

No bleeding per gum

Chest - clear ; heart – no murmur

Liver and spleen – not enlarged

Lymph node – not palpable

Extremities – diffuse swelling of both arms and left shoulder with multiple ecchymoses
diameter 5-10 cm, ecchymosis diameter 15x15 cm at right thigh

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อแรกรับ

1. CBC : Hct 14.2%, WBC 8650/ μ l, PMN 75% L 16%, M 5%, E 3%, B 1%, platelet
150,000/ μ l

2. Coagulogram : APTT 66.8 sec (N 29 – 43 sec)

Immediate 1 : 1 mixing APTT assay 33.6 sec

2-hour 1 : 1 mixing APTT assay 59.5 sec

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในเวลาต่อมา

1. Factor VIII activity 2%

Factor VIII inhibitor 29.6 Bethesda units

2. FANA : negative

การวินิจฉัย

Acquired factor VIII inhibitor with muscle and subcutaneous bleeding

การรักษา

ผู้ป่วยรายนี้หลังรับไว้ในโรงพยาบาลได้รับการรักษาด้วยยา recombinant factor VIIIa นิดทางหลอดเลือดดำในขนาด 90 ไมโครกรัม/กก. ร่วมกับการให้ยา tranexamic acid นิดทางหลอดเลือดดำในขนาด 500 มก. ทุก 8 ชั่วโมงเพื่อห้ามเลือด นอกจากนี้ผู้ป่วยยังได้รับการรักษาด้วยการให้ยา dexamethasone 5 มก. นิดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมงเพื่อกำจัดภูมิคุ้มกันต่อ factor VIII อาการปวดบวมแขนและไหล่ของผู้ป่วยค่อยๆดีขึ้นและค่า APTT ค่อยๆลดลงกลับปกติ

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยอาการที่มีเลือดออกได้ผิวหนังและกล้ามเนื้อผิดปกติเกิดขึ้นเอง โดยไม่มีประวัติเลือดออกง่ายมาก่อนและไม่มีประวัติเลือดออกง่ายในครอบครัว จึงทำให้คิดถึงภาวะ acquired coagulopathy ซึ่งจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีค่า APTT ยาวผิดปกติอย่างเฉียบซึ่งไม่สามารถแก้ไขกลับปกติได้โดย mixing test บ่งว่ามี inhibitor เกิดขึ้น จากการตรวจพบมีระดับของ factor VIII ต่ำจึงเข้าได้กับภาวะ acquired factor VIII inhibitor หรือ acquired hemophilia ซึ่งถ้าเราไม่คิดถึงภาวะนี้ การให้แค่ FFP หรือ CPP ไม่สามารถห้ามเลือดในภาวะนี้

ภาวะ acquired hemophilia (AH) เป็นโรคที่เกิดจากการที่มี autoantibody ต่อ factor VIII (FVIII) ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อนรุนแรงทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ อย่างไรก็ตามเราสามารถรักษาภาวะเลือดออกนี้ได้ ถ้าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องอย่างรวดเร็วและได้รับการรักษาที่เหมาะสม

อาการเลือดออกในผู้ป่วย AH จะแตกต่างจากที่พบในผู้ป่วยที่เป็น congenital hemophilia โดยผู้ป่วย AH จะมาพบแพทย์ด้วยอาการมีเลือดออกในกล้ามเนื้อหรือใต้ผิวหนัง ปัสสาวะเป็นเลือด

อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายอุจจาระดำ เลือดออกนานผิดปกติภายหลังคลอดหรือภายหลังการผ่าตัด¹⁻³ ส่วนอาการเลือดออกในข้อพบได้ไม่บ่อยซึ่งตรงข้ามกับผู้ป่วย congenital hemophilia⁴ มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย AH จะมีภาวะเลือดออกรุนแรง และร้อยละ 20 เสียชีวิต ผู้ป่วยที่เสียชีวิตมักเกิดขึ้นในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกที่มีอาการแสดง¹

โรคนี้พบได้ไม่บ่อยคือประมาณ 1 ต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี สาเหตุที่แท้จริงของโรคนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยจะมีโรคหรือภาวะอื่นร่วมด้วย เช่น ภาวะหลังคลอด โรคมะเร็ง การได้ยาบางชนิด หรือโรค autoimmune เช่น rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นต้น

ผู้ป่วย AH จะมีค่า activated partial thromboplastin time (APTT) ยาวอย่างเดียว โดยที่ค่า prothrombin time (PT) และ thrombin time (TT) ปกติ การทำ mixing study โดยใช้พลาสมาผู้ป่วย และพลาสมาคนปกติจะไม่สามารถทำให้ค่า APTT กลับปกติ เมื่อตรวจดู FVIII activity จะพบว่าลดลง ในผู้ป่วยที่มี weak autoantibody อาจพบว่าค่า APTT อยู่ในเกณฑ์ปกติ นอกจากเรา incubate ส่วนผสมของพลาสมาผู้ป่วยและพลาสมาคนปกติเป็นเวลา 1-2 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 37°C³

ระดับของ inhibitor จะวัดโดยใช้ Bethesda assay ซึ่งจะวัด FVIII ที่เหลือหลังจาก incubate พลาสมาผู้ป่วยกับพลาสมาปกติเป็นเวลา 2 ชั่วโมงที่ 37°C⁵

การรักษาภาวะเลือดออก (Hemostatic therapy)

วัตถุประสงค์หลักของการรักษาโรค AH คือ

1. เพื่อห้ามเลือด เนื่องจากภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นมักไม่หยุดเองและอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต
2. เพื่อกำจัด inhibitor ซึ่งจะช่วยให้ขบวนการห้ามเลือดกลับปกติ

ยังไม่มีการศึกษาที่ดีที่เปรียบเทียบยาชนิดต่างๆที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกและผู้ป่วยแต่ละรายก็ตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกันไป การเลือกยาที่จะใช้จะขึ้นกับความรุนแรงของภาวะเลือดออกและระดับของ inhibitor การรักษาที่ได้ผลดีที่สุดคือการรักษาที่สามารถเพิ่มระดับของ factor VIII ในพลาสมาให้เพียงพอที่จะห้ามเลือดได้ การใช้ยา desmopressin, human factor VIII (hFVIII) หรือ porcine factor VIII (pFVIII) อาจเพิ่มระดับของ FVIII ได้ ถ้าระดับของ inhibitor สูงกว่า 5 BU หรือภาวะเลือดออกยังคงอยู่อาจพิจารณาให้ FVIII bypassing agent เช่น activated prothrombin complex concentrates (APCC) หรือ recombinant factor VIIa (rFVIIa)

Desmopressin (1-deamino-8-D-vasopressin, DDAVP)

ยาตัวนี้พบว่าได้ผลในผู้ป่วยที่เป็น mild hemophilia A และ von Willebrand disease การให้ยาในขนาด 0.3 µg/kg ทางหลอดเลือดดำในคนปกติจะเพิ่มระดับของ FVIII และ von Willebrand factor (vWF) ในพลาสมาได้ 2-3 เท่า ซึ่ง FVIII ที่ถูกหลั่งออกมาสามารถที่จะแก้ (neutralize)ฤทธิ์ของ

inhibitor ในผู้ป่วยที่มี inhibitor ในระดับต่ำๆ (มักน้อยกว่า 3 BU)⁶ นอกจากนี้ vWF ที่ถูกหลั่งออกมาด้วยอาจยับยั้งการออกฤทธิ์ของ FVIII autoantibody³ อย่างไรก็ตามการใช้ desmopressin พบว่าจะได้ผลในผู้ป่วยเพียงบางรายที่มีระดับ inhibitor ต่ำ (น้อยกว่า 3 BU) และยังสามารถวัดระดับของ factor VIII ที่เหลืออยู่ได้

Human factor VIII (hFVIII) concentrates

การใช้ hFVIII ในขนาดสูงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีระดับ inhibitor ต่ำกว่า 5 BU^{7,8} ขนาดของ hFVIII ที่จะใช้เพื่อ neutralize ฤทธิ์ของ inhibitor และให้มีระดับของ FVIII สูงพอที่จะห้ามเลือด (0.3-0.5 IU/ml) อาจจะสามารถได้คร่าวๆ จากระดับของ inhibitor กล่าวคือขนาดของ hFVIII ที่แนะนำจะเท่ากับ 40 ยูนิตของ FVIII/กก บวก 20 ยูนิต/กก สำหรับแต่ละ BU ของ inhibitor ควรวัดระดับของ FVIII หลังให้ยา 10-15 นาที และถ้ายังไม่พอควรให้ยาเพิ่มอีก วิธีการให้ยาอีกแบบคือการให้ FVIII ในขนาด 200-300 IU/กก ทางหลอดเลือดดำแบบ bolus แล้วตามด้วยการให้ยาแบบ continuous infusion ในขนาด 4-14 IU/กก/ชม. นอกจากนี้ยังมีบางรายงานที่ให้ hFVIII ในขนาดเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าของขนาดที่ควรให้ถ้าไม่มี inhibitor และพบว่าสามารถช่วยห้ามเลือดได้ แม้ว่าระดับของ FVIII หลังให้ยาจะไม่สูงมาก

เราไม่สามารถทำนาย half-life ของ hFVIII ที่ให้แก่ผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากยาที่จะทำให้เกิด autoantibody อิมตัวด้วยการให้ FVIII ดังนั้นจึงควรติดตามผลการรักษาด้วย hFVIII อย่างใกล้ชิดและปรับขนาดของยาตามระดับของ FVIII

Porcine factor VIII (pFVIII) concentrates

จากการที่ hFVIII และ pFVIII มีความคล้ายคลึง (homology) กันมาก แต่ epitope ของ pFVIII ที่จับกับ human antibody มีความแตกต่างจาก hFVIII ทำให้มีระดับของ FVIII สูงพอที่จะช่วยห้ามเลือด จึงมีการศึกษาที่นำ pFVIII concentrates มาใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มี autoantibody และ alloantibody ต่อ FVIII⁹ มีรายงานว่าร้อยละ 25-30 ของผู้ป่วย congenital hemophilia ที่ได้รับการรักษาด้วย pFVIII เกิด anamnestic anti-hFVIII inhibitor ขึ้น อย่างไรก็ตามในการศึกษาที่เป็นแบบ multicenter พบว่าร้อยละ 15 ของผู้ป่วย AH มี anti-hFVIII inhibitor สูงขึ้นภายหลังได้รับการรักษาด้วย pFVIII²

ถ้าเราไม่ทราบระดับของ anti-pFVIII inhibitor ในผู้ป่วยที่มี anti-hFVIII antibody titer น้อยกว่า 50 BU ควรให้ pFVIII concentrate ในขนาด 50-100 IU/กก. ในผู้ป่วยที่มี inhibitor titer ระหว่าง 50-100 BU ควรได้ pFVIII concentrate ในขนาด 100-200 IU/กก.

ในการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดพบว่าร้อยละ 78 ของผู้ป่วย AH ที่ได้รับการรักษาด้วย pFVIII มีการตอบสนองที่ดีหรือดีมาก ในขณะที่ร้อยละ 11 และ 9 มีการตอบสนองปานกลางและไม่ดีตามลำดับ²

ขนาดโดยเฉลี่ยที่ใช้คือ 90 IU/กก. ทุก 12 ชั่วโมง โดยทั่วไปเชื่อว่า pFVIII recovery ในร่างกายซึ่งวัดโดยการดูระดับของ FVIII activity ในพลาสมาจะเป็นแนวทางในการดูการตอบสนองต่อการให้ยา ภายหลังการรักษาระดับของ pFVIII อาจลดลงเนื่องจากมี antibody ต่อโปรตีนของหมู่เกิดขึ้นทำให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ pFVIII พบว่า kinetics ของ pFVIII alloantibody จะคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วย hemophilia ที่ได้รับการรักษาด้วย

Activated prothrombin complex concentrates (APCC)

มีการนำ APCC มาใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มี FVIII inhibitor มานาน APCC ที่ถูกนำมาใช้มากคือ FEIBA[®] กลไกการออกฤทธิ์ของ FEIBA[®] ในการห้ามเลือดเกิดจาก FXa และ prothrombin เป็นหลัก¹⁰

แม้ว่าจะมีรายงานการใช้ APCC ในผู้ป่วย AH แต่ประสบการณ์ส่วนใหญ่จะได้มาจากการใช้ ในผู้ป่วย congenital hemophilia ที่มี inhibitor ในการศึกษาหนึ่งจากประเทศฝรั่งเศสซึ่งใช้ FEIBA[®] ในการรักษาผู้ป่วย 60 รายที่มี FVIII inhibitor ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 6 รายที่มี autoantibody¹¹ พบว่าการ ใช้ยาได้ผลร้อยละ 81 ขนาดที่ใช้โดยเฉลี่ยคือ 75 IU/กก. ทุก 8-12 ชั่วโมง และโดยทั่วไปไม่เกิน 200 IU/กก./วัน การใช้ยาในขนาดสูงกว่า 200 IU/กก./วันอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันแทรกซ้อน เนื่องจากยังไม่มีมาตรการทางห้องปฏิบัติการที่จะบ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษาเราจึงต้องดูผลการรักษาและปรับขนาดของยาโดยอาศัยการดูอาการเลือดออกของผู้ป่วย⁴

Recombinant FVIIa (rFVIIa)

ในผู้ป่วยที่เป็น congenital hemophilia ที่มี inhibitor ซึ่งมีอาการเลือดออก พบว่าการใช้ rFVIIa ให้ผลดีในการห้ามเลือด กลไกในการห้ามเลือดจะเริ่มจากการที่ tissue factor (TF) จับกับ FVIIa ซึ่งจะทำให้เกิด thrombin ในที่สุด นอกจากนี้ rFVIIa อาจออกฤทธิ์โดยไม่ต้องอาศัย TF โดยสามารถกระตุ้น FX ที่อยู่บนผิวของเกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้น มีการศึกษาพบว่าการเติม rFVIIa ในขนาดสูง (supraphysiological dose) ลงในหลอดทดลองจะสามารถทำให้เกิด thrombin ได้อย่างเต็มที่บนผิวของเกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นแม้ว่าจะไม่มี FVIII หรือ FIX

ขนาดของ rFVIIa ที่แนะนำคือ 90-120 µg/kg ทุก 2 ชั่วโมงเนื่องจาก half-life ของยาสั้น (ประมาณ 2.7 ชั่วโมงในผู้ใหญ่) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ให้ยาแบบ continuous infusion ซึ่งพบว่าการกำจัดการตอบสนองต่อยาจะแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย¹²

Hay และคณะ รายงานการใช้ rFVIIa ในผู้ป่วย AH ที่มีปัญหาเลือดออก¹³ ขนาดของยาที่ใช้ โดยเฉลี่ยคือ 90 µg/kg ให้ทุก 2-6 ชั่วโมง เป็นเวลาเฉลี่ย 3.9 วัน จำนวนครั้งที่ให้ยาโดยเฉลี่ยคือ 28 ครั้ง พบว่าการใช้ rFVIIa เป็น salvage therapy ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นมาแล้ว ได้ผลดีและได้ผลบางส่วนร้อยละ 75 และ 17 ตามลำดับ แต่ถ้าให้ rFVIIa เป็นแบบ first-line therapy

พบว่าได้ผลร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาภายใน 24 ชั่วโมง มักจะไม่ได้ผลแม้จะให้ rFVIIa ต่อ

ผลข้างเคียงของ rFVIIa พบได้ไม่บ่อย แม้ว่าจะมีรายงานการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหลอดเลือดอุดตันและ DIC ในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยา ซึ่งภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้อาจเกิดจากการที่กลไกการแข็งตัวของเลือดดีขึ้นมากกว่าจากผลของยาโดยตรง

การกำจัด inhibitor (Eradication therapy)

การใช้ immunomodulatory therapy ในการรักษาผู้ป่วยที่มี FVIII inhibitor มีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะกำจัด autoantibody นี้หรือเพื่อที่จะยับยั้งเซลล์ที่สร้าง autoantibody นี้ แม้ว่าในผู้ป่วยบางรายจะพบว่า autoantibody นี้อาจจะหายไปตัวเอง (อาจสูงถึงร้อยละ 36 ของผู้ป่วย¹⁴) แต่เนื่องจากเราไม่ทราบว่าผู้ป่วยรายใดจะมี autoantibody ที่หายไปตัวเอง และทราบได้ที่ยังมี antibody นี้อยู่ ผู้ป่วยมีโอกาเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออก⁸³ ดังนั้นจึงควรที่จะเร่งการกำจัด inhibitor นี้

มีการใช้ยาหลายอย่างในการยับยั้งการสร้าง antibody การที่จะเลือกใช้ยาตัวไหนควรคำนึงถึงอายุของผู้ป่วย ความรุนแรงของภาวะเลือดออกและระดับของ antibody การใช้ prednisolone ในขนาด 1 มก/กก/วัน พบว่าจะกำจัด inhibitor ได้ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วย^{1,15,16} แต่ถ้าให้ cyclophosphamide ในขนาด 1-2 มก/กก/วัน ร่วมด้วยพบว่าอาจจะเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษาเป็นร้อยละ 60-100^{15,17,18} ดังนั้นโดยทั่วไปจึงนิยมใช้ prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide เป็นหลัก แม้ว่าในบางการศึกษาจะพบว่าการใช้ prednisolone อย่างเดียวให้ผลไม่ต่างกับการใช้ prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide¹⁹ อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาที่ดีที่มีขนาดใหญ่เพิ่มเติม นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ prednisolone ร่วมกับ azathioprine หรือ prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide และ vincristine ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาเหล่านี้ มีรายงานว่า การใช้ cyclosporin A ในขนาด 200-300 มก/วัน อย่างเดียวหรือร่วมกับ prednisolone อาจได้ผล

High-dose intravenous immunoglobulin

Sultan และคณะได้รายงานเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1984 ว่าการใช้ intravenous immunoglobulin (IVIg) ได้ผลในผู้ป่วย AH²⁰ ผลของยานี้เชื่อว่าเกิดจากการที่มี anti-idiotypic antibody ใน IVIg อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายพบว่า antibody อาจหายไปอย่างถาวร ซึ่งบ่งว่า IVIg ก็มีผลในการยับยั้งการสร้าง antibody การศึกษาที่เป็นแบบ prospective multicenter เพื่อดูผลของการใช้ high-dose IVIg ในผู้ป่วย AH พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา²¹ โดยผู้ป่วยเหล่านี้บางรายได้รับยากดภูมิต้านทานอื่นร่วมด้วย การศึกษาต่อมาซึ่งดูเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg อย่างเดียวพบว่าผู้ป่วยได้ complete response (CR) แกร้อยละ 12²² ดังนั้นผลของ IVIg จึงยังไม่ชัดเจนเพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้ IVIg เป็นอย่างแรกในการกำจัด FVIII autoantibody

Anti-CD20 monoclonal antibody

ในระยะหลังมีการใช้ anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab[®]) มาใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันตนเองหลายอย่าง Weistner และคณะได้รายงานการใช้ Rituximab[®] ในผู้ป่วยที่มี AH 4 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายตอบสนองภายใน 1-4 ชั่วโมงหลังให้ Rituximab[®] ซึ่งเร็วกว่าการรักษาโดยให้ยากดภูมิอื่น ผู้ป่วย 3 ใน 4 รายได้รับ prednisolone ร่วมด้วย²³ เนื่องจากการใช้ Rituximab[®] ร่วมกับยากดภูมิบำบัดจะให้ผลเพิ่มขึ้น (synergy) ในอนาคตจึงอาจใช้ Rituximab[®] ร่วมกับยากดภูมิต้านทานอื่นๆที่ใช้อยู่ในโรคนี้คือ prednisolone และ cyclophosphamide อย่างไรก็ตามยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

Plasmapheresis และ immunoadsorption

ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงและต้องการกำจัด antibody อย่างรวดเร็ว อาจพิจารณาใช้ plasmapheresis และ immunoadsorption ต่อ staphylococcal protein A หรือใช้ polyclonal sheep antibody ต่อ human immunoglobulin การใช้วิธีเหล่านี้พบว่าได้ผลในการรักษา แต่เนื่องจากมักจะใช้ร่วมกับการใช้ยากดภูมิต้านทาน ผลของวิธีเหล่านี้เพียงอย่างเดียวจึงยังบอกไม่ได้แน่ชัด เนื่องจากวิธีการเหล่านี้ไม่ย่นระยะเวลาที่จะได้ CR จึงควรที่จะใช้ยากดภูมิต้านทาน ร่วมด้วยเพื่อที่จะให้ inhibitor หายขาดและป้องกันไม่ให้ inhibitor กลับมาใหม่

Factor VIII immune tolerance

การใช้ immune tolerance induction (ITI) ร่วมกับ hFVIII concentrate มักจะถูกใช้ในผู้ป่วยอายุน้อยที่เป็น congenital hemophilia และมี FVIII alloantibody การใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น AH มีไม่มาก มีรายงานการใช้ hFVIII concentrate และยากดภูมิต้านทานเพื่อกำจัด inhibitor โดยในทางทฤษฎีเชื่อว่าการให้ hFVIII จะกระตุ้น lymphoid clone ที่ผลิตปกติที่สร้าง anti-FVIII antibody ดังนั้นเซลล์เหล่านี้ถูกกำจัดโดยยาในกลุ่ม cytotoxic ที่ให้ร่วมด้วยมากขึ้น

โดยสรุปแล้วโรค AH เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย แต่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อนซึ่งอาจจะรุนแรงหรือทำให้เสียชีวิตได้ ดังนั้นการให้การวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมอย่างรวดเร็วจึงมีความสำคัญ การเลือกยาที่จะช่วยห้ามเลือดจะขึ้นกับความรุนแรงของอาการเลือดออกและระดับของ anti FVIII antibody แนวทางการรักษาผู้ป่วย AH ได้สรุปดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

เอกสารอ้างอิง

1. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981;45:200-3.
2. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 1993;81:1513-20.
3. Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:389-404.
4. Hay CR. Acquired haemophilia. *Bailliere's Clin Haematol* 1998;11:287-303.
5. Kasper CK. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2:7-10.
6. Mudad R, Kane WH. DDAVP in acquired hemophilia A: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1993;43:295-9.
7. Collins PW. Treatment of acquired hemophilia. *J Thromb Haemost* 2007;5:893-900.
8. Green D. The management of acquired hemophilia. *Haemophilia* 2006;12(Suppl.5):32-6.
9. Hay CR. Porcine factor VIII: current status and future developments. *Haemophilia* 2002;8:24-7.
10. Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. Factor Xa and prothrombin: mechanism of action of FEIBA. *Vox Sang* 1999;77:72-9.
11. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost* 1997;77:1113-9.
12. Ewenstein BM. Continuous infusion of recombinant factor VIIa: continue or not? *Thromb Haemost* 2001;86:942-4.
13. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1997;78:1463-7.
14. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* 1987;147:1077-81.
15. Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost* 1993;70:753-7.

16. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Corticosteroid therapy for acquired F VIII: C inhibitors. *Br J Haematol* 1981;48:635-42.
17. Shaffer LG, Phillips MD. Successful treatment of acquired hemophilia with oral immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:206–9.
18. Bayer RL, Lichtman SM, Allen SL, et al. Acquired factor VIII inhibitors - successful treatment with an oral outpatient regimen. *Am J Hematol* 1999;60:70-1.
19. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870-7.
20. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1984;2:765-8.
21. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995;86:797-804.
22. Crenier L, Ducobu J, des Grottes JM, Cerny J, Delaunoit C, Capel P. Low response to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *Br J Haematol* 1996;95:750-3.
23. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, et al. Rituximab^{Rx} in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2002;100:3426-8.

รูปที่ 1 subcutaneous และ intramuscular bleeding ที่แขนทั้ง 2 ข้างและไหล่ซ้าย



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วย acquired hemophilia (BU, Bethesda unit; DDAVP, 1-desamino-8-D-arginine vasopressin; APCC, activated prothrombin complex concentrates)



