

## บทความพินิจ

# Management of Febrile Neutropenia

## กาญจนา จันทร์สูง

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมาผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องได้เพิ่มจำนวนขึ้นอย่างรวดเร็ว ทั้งที่เป็นผลจากตัวโรคเองและที่เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการใช้เคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกันในการรักษาโรค ผู้ป่วยเหล่านี้ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา ผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือปลูกถ่ายอวัยวะ และผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เป็นต้น ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงกว่าคนทั่วไปและมักมีอาการรุนแรง แม้ในปัจจุบันมีความก้าวหน้าในด้านการรักษาพยาบาลเป็นอย่างมาก มีการพัฒนายาปฏิชีวนะใหม่ๆ เกิดขึ้นรวมทั้งมีการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวเข้าช่วยในการรักษาแต่ผลการรักษาก็ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ

### ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและภูมิคุ้มกันของร่างกาย

เมื่อเกิดความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันหลักของร่างกายการติดเชื้อจะเกิดขึ้นได้ง่ายและรุนแรง ในผู้ป่วยมะเร็งระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผู้ป่วยบกพร่องทั้งจากโรคที่ผู้ป่วยเป็นเอง จากการได้รับยากดภูมิคุ้มกันและยาเคมีบำบัด และจากการที่ผู้ป่วยต้องอยู่ในโรงพยาบาล ได้รับการปฏิบัติชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างเพื่อป้องกันการติดเชื้อหรือเพื่อการรักษาเป็นเวลานาน และบางครั้งต้อง

ได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดเพื่อการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ปัจจัยเหล่านี้ล้วนทำให้ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องทั้งสิ้น

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดสำหรับการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำกว่า 500-1,000/ม<sup>3</sup> จะมีอัตราการเกิดการติดเชื้อรุนแรงถึงร้อยละ 14 และอัตราการติดเชื้อจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 24-60 หากจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในกระแสเลือดลดลงต่ำกว่า 100/ม<sup>3</sup> และยิ่งผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำอยู่นานเท่าไรความเสี่ยงต่อการติดเชื้อก็จะยิ่งสูงขึ้นเท่านั้น<sup>1,2</sup> หากผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอยู่ยาวนานเกิน 5 สัปดาห์เกือบทุกคนจะเกิดการติดเชื้อเสมอ<sup>3</sup> ในปัจจุบันถือว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในกระแสเลือดต่ำกว่า 500/ม<sup>3</sup> อยู่นานเกิน 10 วันเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรงมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป<sup>4</sup>

### การประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ

มีงานวิจัยจำนวนมากที่พยายามศึกษาเกณฑ์ที่จะนำมาใช้ในการประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ Talcott และคณะ<sup>5</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำจำนวน 261 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นผู้ป่วยที่มีอาการไข้เกิดขึ้นขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาล กลุ่มที่สองเป็นผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อนอกโรงพยาบาลแต่

ได้รับต้นฉบับ 23 กันยายน 2548 ให้ลงตีพิมพ์ 30 กันยายน 2548  
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ ผศ.กาญจนา จันทร์สูง หน่วย  
โลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย  
ขอนแก่น



## การให้ยาปฏิชีวนะ

เมื่อผู้ป่วยที่มี neutrophil ต่ำมีไข้ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกายอย่างละเอียดเพื่อหาตำแหน่งของการติดเชื้อ ตำแหน่งที่พึงให้ความสนใจเป็นพิเศษได้แก่ ช่องปาก ไช้นัส หู บริเวณรอบทวารหนัก ผิวหนังบริเวณรอยที่เคยให้ยา เป็นต้น ควรซักถามประวัติเกี่ยวกับโรคเดิมที่ผู้ป่วยเป็น กรณีที่ผู้ป่วยเป็นมะเร็ง ชนิดของมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็นและชนิดของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อนทั้งเพื่อการรักษาและเพื่อการป้องกันการติดเชื้อ นอกจากนี้ยังควรซักประวัติเกี่ยวกับการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในระยะไม่เกินสองสัปดาห์ก่อนหน้านี้ การใช้อุปกรณ์ที่สอดใส่ไว้ในหลอดเลือดดำเพื่อให้ยา (intravenous devices) ผู้ป่วยเคยเกิดการติดเชื้อหลังจากได้รับเคมีบำบัดมาก่อนหรือไม่ ข้อมูลเหล่านี้มีความสำคัญในการพิจารณาเลือกยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยในเบื้องต้นเป็นอย่างดี

ในผู้ป่วยที่มี neutrophil ต่ำเมื่อมาพบแพทย์ด้วยอาการไข้ควรคิดถึงภาวะติดเชื้อและให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อที่คิดถึงในเบื้องต้นเอาไว้ก่อนแม้ว่าจะตรวจไม่พบตำแหน่งของการติดเชื้อที่ชัดเจนก็ตาม ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เมื่อมีการติดเชื้อมักมีเพียงไข้อย่างเดียวโดยตรวจไม่พบตำแหน่งของการติดเชื้อที่ชัดเจน และผู้ป่วยเหล่านี้บางรายอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพ อาการเลวลงและถึงแก่กรรมอย่างรวดเร็วได้หากไม่ได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมทันเวลาที่ ผู้ป่วย neutrophil ต่ำที่จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงเมื่อมีไข้ ควรได้รับการรักษาในโรงพยาบาลโดยให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดและเฝ้าระวังอาการอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามก็ผู้ป่วยที่มี neutrophil ต่ำประมาณร้อยละ 40 เป็นผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำซึ่งสามารถให้การักษาแบบผู้ป่วยนอกโดยให้ยาปฏิชีวนะชนิดกินได้<sup>9</sup>

เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มี neutrophil ต่ำ ได้แก่เชื้อในกลุ่ม gram-negative bacilli โดยมีเชื้อ *P.*

*aeruginosa* เป็นตัวการที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราตายสูง ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีการใช้ intravenous devices (IVDs) หรือในผู้ป่วยที่ตรวจพบตำแหน่งของการติดเชื้อจากผิวหนังหรือเนื้อเยื่อต่างๆ จะพบการติดเชื้อในกลุ่ม gram-positive เพิ่มขึ้น ดังนั้นการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะในเบื้องต้นขณะที่ยังไม่ทราบเชื้อที่ก่อโรคนั้นควรเลือกยาที่สามารถครอบคลุมเชื้อ gram-negative bacilli และสามารถครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* ได้เป็นหลัก ยาที่ควรเลือกใช้ได้แก่ 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins (ceftazidime, cefepime) หรือ carbapenem (imipenem, meropenem) อาจเลือกใช้ยาเหล่านี้เพียงตัวเดียวหรือให้ร่วมกับยาในกลุ่ม aminoglycoside ด้วยก็ได้ เนื่องจากการให้ aminoglycoside ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากพิษต่อไต และพิษต่อประสาทหูของยาในกลุ่มนี้จึงจำเป็นต้องเจาะเลือดตรวจหาระดับของยาและคอยระมัดระวังเสมอ อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อ gram-negative bacilli ในกระแสเลือดอาจได้ประโยชน์จากการให้ aminoglycoside ร่วมกับ ceftazidime<sup>9</sup> ดังนั้นหากไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับตำแหน่งการติดเชื้อและเชื้อก่อโรคที่น่าสงสัยชัดเจนในบางสถาบันจึงแนะนำให้ใช้ยาสองชนิดร่วมกันในช่วง 72 ชั่วโมงแรกก่อน ต่อเมื่อได้ผลเพาะเชื้อในเลือดแล้วหากไม่พบเชื้อ gram-negative bacilli จึงค่อยยุติการให้ aminoglycoside ไป สำหรับยาในกลุ่ม carbapenem ไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าการให้ aminoglycoside ร่วมด้วยสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา<sup>10</sup>

## ควรให้ vancomycin ร่วมด้วยตั้งแต่แรกหรือไม่

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำไว้เพื่อให้เคมีบำบัด หรือตรวจพบการอักเสบติดเชื้อของผิวหนังหรือเนื้อเยื่อ จะพบอัตราการติดเชื้อ gram-positive cocci เพิ่มขึ้น เชื้อที่เป็นปัญหาได้แก่เชื้อในกลุ่ม MRSA, coagulase negative staphylococci,

enterococci และ viridans streptococci อย่างไรก็ตาม การตีความการศึกษาพบว่า การให้ยา vancomycin ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นตั้งแต่แรกให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากการให้เมื่อได้ผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดแล้วพบว่ามีการติดเชื้อ gram-positive cocci และผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะที่ให้ในเบื้องต้น ยกเว้นในรายที่มีการติดเชื้อ viridans streptococci เท่านั้นที่พบว่าหากผู้ป่วยได้รับ vancomycin ร่วมด้วยตั้งแต่แรกจะมีอัตราการตายน้อยกว่า ดังนั้นหากมิได้มีข้อมูลว่าผู้ป่วยมีเชื้อ MRSA colonized อยู่ หรืออยู่ในสถานที่ที่มีการระบาดของเชื้อ viridans streptococci ที่รุนแรงจึงไม่จำเป็นต้องให้ vancomycin ร่วมด้วยตั้งแต่แรก หรือหากมีการให้ vancomycin ตั้งแต่แรกและผลการเพาะเชื้อไม่พบ gram-positive cocci ภายใน 48-72 ชั่วโมงควรหยุดให้ แต่หากผลการเพาะเชื้อในเลือดพบ gram-positive cocci ควรให้ยาต่อจนกว่าจะทราบเชื้อที่แน่นอนและแบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะ<sup>4</sup>

### ให้ยาปฏิชีวนะไปนานเท่าใดจึงจะทราบว่าได้ผลหรือไม่

ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาปฏิชีวนะจนกระทั่งเริ่มตอบสนองต่อการรักษาและอาการทางคลินิกดีขึ้นโดยเฉลี่ยแล้วใช้เวลา 5-7 วัน<sup>11</sup> อย่างไรก็ตาม การตอบสนองต่อการรักษาขึ้นกับชนิดของเชื้อก่อโรคและยาปฏิชีวนะที่ให้อยู่มากในผู้ป่วยบางรายการตอบสนองต่อการรักษาอาจสังเกตเห็นได้ใน 3 วัน ดังนั้นเมื่อเริ่มให้การรักษาไม่ควรเปลี่ยนยาปฏิชีวนะก่อน 3-7 วัน ยกเว้นผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเลวลงมาก การเปลี่ยนยาปฏิชีวนะที่ช้าและเร็วเกินไปจะก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่าผลดี

### หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาควรให้ยาไปนานเท่าใด

ในกรณีที่ผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือดเป็นลบและไม่พบตำแหน่งของการติดเชื้อที่ชัดเจนหากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดี ไข้ลงและอาการทางคลินิกเป็นปกติ ผู้ป่วยควรได้รับยาปฏิชีวนะต่อเนื่องไม่น้อยกว่า 7 วัน<sup>4</sup>

กรณีที่สามารจับเชื้อได้จากการเพาะเชื้อในเลือดหรือพบตำแหน่งของการติดเชื้อชัดเจนต้องให้ยาต่อเนื่องจนกว่าจะกำจัดการติดเชื้อให้หมดไปได้โดยไม่ต้องเพาะเชื้อไม่ขึ้นอีก ไม่มีอาการทางคลินิกแสดงว่ายังมีการติดเชื้อหลงเหลืออยู่ในตำแหน่งใดอีก และระดับ neutrophil ในเลือดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นมากกว่า 300-500 ม.ม.<sup>3</sup> อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่ผู้ป่วยไข้ลงดี สัญญาณชีพปกติ ไม่มีแผลในปากหรือเยื่ออื่น ๆ ไม่มีแผลที่ผิวหนัง ไม่มีตำแหน่งของการติดเชื้อชัดเจนและไม่มีการกำหนดการให้เคมีบำบัดต่อหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะนาน 10-14 วันแล้วอาจหยุดยาได้แม้ว่าจำนวน neutrophil ในกระแสเลือดจะยังต่ำอยู่ก็ตาม ทั้งนี้เนื่องจากการได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างเป็นเวลานานจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรา และเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาปฏิชีวนะมากขึ้น<sup>4</sup>

แม้ว่าจะไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนจากงานวิจัยแต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ neutrophil ต่ำต่อเนื่องนานเกิน 14 วันและระดับ neutrophil ในกระแสเลือดต่ำมาก (ต่ำกว่า 100 ม.ม.<sup>3</sup>) แนะนำว่าควรให้ยาปฏิชีวนะในรูปยาน้ำฉีดจนครบ 10-14 วัน หากไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อที่ชัดเจนและผู้ป่วยไม่อยู่ในข่ายที่มีความเสี่ยงสูงมากดังกรณีข้างต้นหลังจากที่ไข้ลงดีแล้ว 2-3 วันก็สามารถเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็นยากินได้และให้ต่อจนครบกำหนด<sup>12</sup> ยาปฏิชีวนะชนิดกินที่เป็นที่นิยมในกรณีนี้ได้แก่ ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic และ cefixime เป็นต้น

### กรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะเบื้องต้นภายใน 3-5 วันควรทำอย่างไร

กรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะที่ให้ในเบื้องต้นและไม่สามารถหาตำแหน่งการติดเชื้อได้พบรวมทั้งผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือดยังไม่พบเชื้ออาจเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น

- การติดเชื้อที่เกิดขึ้นไม่ได้มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรีย
- เชื้อที่เป็นสาเหตุคือต่อยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้รับ

- มีการติดเชื้ออื่นซ้ำซ้อนเข้ามา
- ตำแหน่งของการติดเชื้อยากแก่การรักษา เช่น มีฝีหนองหรือเป็นการติดเชื้อในตำแหน่งที่ใส่สายสวน หลอดเลือดดำ
- ระดับของยาปฏิชีวนะในเลือดหรือในเนื้อเยื่อต่ำกว่าระดับที่สามารถฆ่าเชื้อได้
- ไข้จากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากการติดเชื้อ เช่น atelectasis, drug fever, pulmonary embolism เป็นต้น

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกายใหม่อย่างละเอียดเพื่อหาตำแหน่งของการติดเชื้อ ทำการตรวจทางรังสีเพื่อหาตำแหน่งของการติดเชื้อที่อาจแอบซ่อนอยู่เช่น ตรวจภาพรังสีช่องโพรงจมูก ภาพรังสีทรวงอก ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือตรวจ ultrasound ช่องท้อง เป็นต้น หากไม่พบหลักฐานหรือข้อมูลใหม่โดยทั่วไปมักดำเนินการสองวิธีคือ วิธีแรกหากผู้ป่วยยังไม่เคยได้รับ vancomycin มาก่อนและมีอาการทางคลินิกที่น่าสงสัยอาจพิจารณาให้ยาเพิ่มเติมเข้าไปแต่หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาใน 3-5 วันและผลการเพาะเชื้อไม่พบเชื้อแกรมบวก ควรพิจารณาหยุดยา ทางเลือกที่สองคือการให้ยาต้านเชื้อรา เช่น amphotericin B เพิ่มเติมเข้าไปทั้งนี้เนื่องจากการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อราที่ชัดเจนทำได้ยากและผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างเป็นเวลานานมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราสูงมาก จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 66 ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีนี้<sup>13</sup> ระยะเวลาของการให้ amphotericin B ขึ้นกับผลการเพาะเชื้อหากเพาะเชื้อไม่ขึ้นแต่ผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการรักษาต้องให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์ แต่หากเพาะเชื้อขึ้นระยะเวลาการให้ยาจะขึ้นกับชนิดของเชื้อ

### การให้ยาต้านเชื้อราในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำ

เนื่องจากในปัจจุบันมีการใช้เคมีบำบัดขนาดสูงรักษา

โรคมะเร็งชนิดต่างๆ อย่างกว้างขวางเป็นเหตุให้ผู้ป่วยมีภาวะ neutrophil ต่ำและได้รับยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์กว้างเป็นเวลานานทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีอัตราติดเชื้อราเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่มี neutrophil ต่ำมีโอกาสเกิดการติดเชื้อราสูงถึงร้อยละ 20<sup>14</sup> และผลการศึกษาจากการชันสูตรศพของผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาบางแห่งหนึ่งพบว่าการติดเชื้อราเป็นส่วนหนึ่งของสาเหตุของการตายสูงถึงร้อยละ 40<sup>15</sup> เชื้อก่อโรคที่สำคัญในกลุ่มนี้ได้แก่เชื้อราในกลุ่ม Candida และ Invasive aspergillosis

● **Candidiasis** ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด invasive candidiasis ในผู้ป่วยที่มี neutrophil ต่ำได้แก่ การใส่สายสวนหลอดเลือดดำ การได้รับ corticosteroid เป็นเวลานาน การได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง ภาวะ mucositis และระยะเวลาที่ neutrophil ต่ำนาน ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ invasive aspergillosis มีอัตราตายถึงร้อยละ 60<sup>16</sup> การรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้ต้องให้ยาต้านเชื้อราที่เหมาะสมจนกว่าผู้ป่วยจะพ้นจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำแต่ต้องไม่น้อยกว่า 14 วัน หากมีการใส่สายสวนหลอดเลือดดำอยู่ต้องเอาออก และในกรณีที่มีการเกิดฝีที่ตับหรือม้ามจะต้องให้ยา amphotericin B ในช่วงต้นเมื่ออาการดีขึ้นแล้วจึงเปลี่ยนเป็นยากินได้ แต่ต้องให้ยา กินต่ออีกอย่างน้อย 1-2 เดือน

● **Invasive aspergillosis** ภาวะนี้เป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยที่มี neutrophil ต่ำเนื่องจากผู้ป่วยมีอัตราตายสูงมาก ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด invasive aspergillosis ได้แก่ การมีภาวะ neutropenia เป็นเวลานาน ได้รับ corticosteroid หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่น และ chronic graft versus host disease อาการทางคลินิกที่สำคัญของภาวะนี้ได้แก่การที่ผู้ป่วยมีไข้สูงลอยหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างเป็นเวลานานและมักมีรอยโรคใหม่ปอดร่วมด้วย ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกหากเกิดภาวะ invasive aspergillosis ผู้ป่วยจะถึงแก่กรรมเกือบร้อยละ 80 และหากเกิดการติดเชื้อในสมองผู้ป่วยจะถึงแก่กรรมทุกราย<sup>17</sup> การรักษาทำได้โดย

การให้ amphotericin B ในขนาด 1.0-1.5 มก./กก./วัน หรือให้ lipid formulation amphotericin B ในขนาดอย่างน้อย 5 มก./กก./วัน หากไม่ได้ผลหรือผู้ป่วยไม่อาจทนต่อผลข้างเคียงของ amphotericin B อาจให้ itraconazole หรือ caspofungin ทางหลอดเลือดดำได้

### การใช้ Granulocyte-Colony Stimulating Factors

เนื่องจากยาในกลุ่ม G-CSF มีราคาแพงมากการให้ยานี้ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดแล้วมีเม็ดเลือดขาวต่ำทุกรายจึงไม่เหมาะสมเนื่องจากต้องคำนึงถึงความคุ้มค่าของการใช้ยาด้วย American Society of Clinical Oncology (ASCO) ได้เริ่มสร้างแนวทางการใช้ยาขึ้นโดยอ้างอิงข้อมูลจากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ตั้งแต่ปี 1996 และได้ทำการปรับปรุงแก้ไขตามที่มีข้อมูลจากงานวิจัยเพิ่มเติมอีกครั้งในปี 2000<sup>18</sup> ซึ่งจะสรุปไว้ในที่นี้โดยสังเขป

#### ● แนวทางการให้ G-CSF เพื่อป้องกันการเกิด febrile neutropenia (FN) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด

ผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มได้รับเคมีบำบัดยังไม่เคยเกิด febrile neutropenia มาก่อน ไม่จำเป็นต้องได้รับ G-CSF เพื่อเป็นการป้องกัน ยกเว้นในรายที่ได้รับเคมีบำบัดที่มีอัตราการเกิด FN สูงเกินร้อยละ 40 เช่น ผู้ป่วยมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองที่ได้รับเคมีบำบัดขนาดสูงที่มากกว่า CHOP ผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษาที่บริเวณช่องเชิงกรานมาก่อน ผู้ป่วยสูงอายุ อาจพิจารณาให้ได้ตามความเหมาะสม

ผู้ป่วยที่เคยเกิด febrile neutropenia หลังการให้เคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งทั่วไปแพทย์ผู้รักษาควรพิจารณาลดขนาดของเคมีบำบัดที่ให้นีในรอบถัดไปมากกว่าใช้ G-CSF ร่วมกับเคมีบำบัดในขนาดเดิม ยกเว้นในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดที่สามารถหวังผลหายขาดได้จาก

การให้เคมีบำบัด เช่น germ cell tumors เป็นต้น

#### ● แนวทางการใช้ G-CSF ในการรักษาผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสี กรณีผู้ป่วยไม่มีไข้ ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ G-CSF

กรณีผู้ป่วยมีไข้ร่วมด้วย ไม่จำเป็นต้องให้ G-CSF ร่วมด้วยในการรักษา Febrile Neutropenia ทุกราย ผู้ป่วยที่อาจได้พิจารณาให้ G-CSF ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีจำนวน neutrophil ต่ำกว่า 100 /ม.ม.<sup>3</sup> มีปอดอักเสบ ความดันโลหิตต่ำ การทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลว (sepsis syndrome) หรือ invasive fungal infection

กรณีผู้ป่วยรับการรักษาด้วยรังสีและเคมีบำบัดไปพร้อมกันไม่แนะนำให้ใช้ G-CSF โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่การฉายรังสีนั้นครอบคลุมบริเวณ mediastinum ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวเป็นบริเวณกว้างแล้วเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นเวลานานทำให้ต้องเลื่อนการฉายรังสีออกไปอาจพิจารณาให้ G-CSF ได้

#### ● แนวทางการใช้ G-CSF ในการรักษา Acute leukemia และ Myelodysplastic Syndrome

ผู้ป่วย AML การให้ G-CSF ในช่วง induction therapy มีประโยชน์คุ้มค่าเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 55 ปีที่ได้เคมีบำบัดชุดมาตรฐานเท่านั้น ในช่วง consolidation therapy การให้ G-CSF ช่วยลดระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องอยู่ในโรงพยาบาลลงแต่ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย

ผู้ป่วย ALL การให้ G-CSF ในช่วง induction therapy สามารถลดระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีจำนวน neutrophil ในกระแสเลือดต่ำกว่า 1,000/ม.ม.<sup>3</sup> ลงได้ประมาณ 1 สัปดาห์และลดอัตราการติดเชื้อของผู้ป่วยลงได้ด้วย นอกจากนี้การให้ในระยะ consolidation therapy ยัง

สามารถลดระยะเวลานอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยลง  
อย่างไรก็ดีข้อมูลที่มียังไม่เพียงพอต่อการประเมินความ  
คุ้มค่าของการให้ยาในผู้ป่วยทุกราย

**ผู้ป่วย MDS** ที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำและมีการติดเชื้อ  
ซ้ำซ้อนหลายครั้งอาจได้รับประโยชน์จากการให้ G-CSF  
ขนาดต่ำเป็นเวลานาน อย่างไรก็ตามยังไม่ชัดเจนว่าการ  
ประเมินความคุ้มค่าของการให้ยา

#### ● ขนาดและวิธีการบริหาร G-CSF

ในผู้ใหญ่ให้ยาในขนาด 5 ไมโครกรัม/ก.ก./วัน  
ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง เริ่มหลังจากให้เคมีบำบัด 24-  
72 ชั่วโมงและให้จนกว่าจำนวน neutrophil ในกระแส  
เลือดมากกว่า 10,000/ม.ม.<sup>3</sup> และพ้นระยะ nadir ของ  
ผู้ป่วยแล้ว

#### สรุป

การติดเชื้อร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นภาวะ  
แทรกซ้อนที่เป็นปัญหาสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง  
ด้วยเคมีบำบัดและรังสีรักษา ผู้ป่วยเหล่านี้บางส่วนมี  
อาการรุนแรงจำเป็นต้องรับไว้ในโรงพยาบาลและให้  
ยาปฏิชีวนะชนิดฉีด แต่มีผู้ป่วยบางส่วนประมาณร้อยละ  
40 เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำซึ่งอาจใช้วิธีการรักษาด้วยการ  
ให้ยาปฏิชีวนะชนิดกินได้

การเลือกให้ยาปฏิชีวนะเบื้องต้นควรพิจารณาโดยดู  
จากเชื้อที่พบบ่อยในแต่ละสถาบันร่วมกับการพิจารณาว่า  
ผู้ป่วยได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำหรือไม่  
ตำแหน่งของการติดเชื้อที่ตรวจพบตลอดจนระยะเวลาที่  
คาดว่าผู้ป่วยจะมี neutrophil ต่ำ ร่วมกับอาการและ  
อาการแสดงอื่นที่บ่งชี้ว่าการติดเชื้อนั้นรุนแรงหรือไม่

กรณี que ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะเบื้องต้นที่  
ได้รับภายใน 3-5 วันและไม่สามารถจับเชื้อก่อโรคได้อาจ  
พิจารณาให้ยาต้านเชื้อราพร้อมด้วยหรือหากมีการใส่สาย  
สวนหลอดเลือดดำอาจพิจารณาให้ vancomycin ร่วม  
ด้วยก็ได้

การใช้ G-CSF ในการรักษาการติดเชื้อร่วมกับเม็ด  
เลือดขาวต่ำมีประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยบางรายเท่านั้น

และการใช้ยาพึงพิจารณาความคุ้มค่าด้วย

#### เอกสารอ้างอิง

1. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Int Med* 1966;64:328-40.
3. Dale DC, Guerry D, Wewerka JR, et al. Chronic neutropenia. *Medicine* 1979;58:128-44.
4. Hughes WT, Armstrong D, Body GP, et al. 1997 guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: guidelines for the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
5. Talcot JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldmam L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low risk subgroup at presentation. *Arch of Int Med*. 1988;14: 2561-8.
6. Talcot JA, Siegel RD, Finberg R, Goldmam L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia : a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
7. Klastersky J, Paesmans M, Edwerd B, et al. The Multinational Association for supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.
8. Uzun O, Anaissie EJ. Outpatient therapy for febrile neutropenia: who, when and how? *J Atb Chemo* 1999;43:317-20.
9. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997;317:1692-8.
10. Rolston KVI, Berkley P, Bodey GP, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch of Intern Med* 1992;152:283-91.

11. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implication for quality and cost of care. *J Clin Oncology* 2000;18:3699-706.
12. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cefixime is similar to continue intravenous antibiotics in the empirical treatment of the febrile neutropenia children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001;32:36-43.
13. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-72.
14. Walsh TJ, Pizzo PA. Fungal infections in granulocytopenic patients: current approaches to classification, diagnosis. In : Holmberg K, Meyer R, eds. *Diagnosis and Therapy of Systemic Fungal Infections*. New York: Raven 1989:47-70.
15. Body GP, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infection in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:99-109.
16. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Hospital acquired candidemia : the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-45.
17. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis- disease spectrum, treatment practices and outcomes. *Medicine* 2000;79:250-60.
18. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 Update of recommendations for the use of Hematopoietic Colony-Stimulation Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncology* 2000;18:3558-85.