

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านเชื้อแบคทีเรียในการรักษาภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อิลอยด์

สมิทธิ์ เกิดสินธุ์ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา อติศักดิ์ ต้นติววิทย์ เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี และ
ชาตรี ชัยอติศักดิ์โสภา

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคืออัตราการตอบสนองต่อ empirical antibiotics ในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia, FN) **วิธีการศึกษา** การศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อิลอยด์ (acute myeloid leukemia, AML) ที่รักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2557 **ผลการศึกษา** FN จำนวน 241 ครั้งในผู้ป่วย AML 74 คนที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด (หญิง 40 ราย ชาย 34 ราย) ค่ามัธยฐานอายุ 45 ปีส่วนใหญ่ตรวจไม่พบตำแหน่งของการติดเชื้อ (ร้อยละ 58.6) ตรวจพบการติดเชื้อในกระแสเลือด (ร้อยละ 23.6) เป็นเชื้อ *Escherichia coli* บ่อยที่สุด (ร้อยละ 22.8) ส่วน extended spectrum beta-lactamase (ESBL) bacteria พบได้ ร้อยละ 10.5 โดย empirical antibiotics ที่ถูกเลือกใช้บ่อยที่สุดคือ ceftazidime ร่วมกับ amikacin/ciprofloxacin (ร้อยละ 72.2) อัตราการตอบสนองทางคลินิกต่อ ceftazidime ร่วมกับ amikacin/ciprofloxacin, piperacillin/tazobactam และ carbapenem ไม่ต่างกัน (ร้อยละ 59.2, 55.8 และ 73.3 ตามลำดับ, $p = .47$) อัตราการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาสัมพันธ์กับการเลือกใช้ empirical antibiotics ที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรค ($p = .048$) ปัจจัยอิสระที่มีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อ empirical antibiotics ได้แก่ FN ช่วง induction (OR 2.41; 95%CI: 0.95-6.20, $p = .06$) และ empirical antibiotics ไม่คลุมเชื้อก่อโรค (OR 2.62; 95%CI: 0.95-7.58, $p = .06$) **สรุป** ชนิดของ empirical antibiotics ให้อัตราการตอบสนองใกล้เคียงกัน การเลือกใช้ empirical antibiotics ที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคมีความสัมพันธ์กับอัตราการตอบสนองต่อการรักษาภาวะ FN ในผู้ป่วย AML

คำสำคัญ : ● Febrile neutropenia ● AML ● Acute myeloid leukemia ● Neutropenia fever

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2561;28:259-66.

ได้รับต้นฉบับ 25 ธันวาคม 2560 รับลงตีพิมพ์ 23 กรกฎาคม 2561

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ถ.อินทวโรธ
อำเภอเมืองเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ 50200 e-mail: Lalita.n@cmu.ac.th

Original Article

The Efficacy of Empirical Antibiotics for Febrile Neutropenia in Patients with Acute Myeloid Leukemia

Smith Kerdsin, Lalita Norasetthad, Adisak Tantiworawit, Ekarat Rattarittamrong, Thanawat Rattanathammethee and Chatree Chai-Adisaksopha

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract:

Objective: The primary objective was to determine rate of clinical response to empirical antibiotics for the treatment of FN in AML patient receiving chemotherapy. **Materials and Methods:** This is retrospective cohort study, conducted among patients with AML who were treated at Chiang Mai University hospital between January 2007 and May 2014. **Results:** There were 241 episodes of FN in 74 AML patients. Majority was female (n = 40, 54.1%) with a median age of 45 years. Specific sites of infection were not found in 58.6% of FN episodes while bacteremia was detected in 23.6% of patients. The most common organisms isolated from blood were *Escherichia coli* (22.8%) while extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing gram negative bacilli was detected in 10.5%. Ceftazidime combined with amikacin or ciprofloxacin was the most common prescribed empirical antibiotics (72.2%). The response rate after empirical antibiotics were comparable after treated with ceftazidime & amikacin/ciprofloxacin (59.2%), piperacillin/tazobactam (55.8%) and imipenem/meropenem (7.33%) ($p = .47$). In FN episodes with pathologic organisms identified, there was a correlation between the spectrum of antibiotic coverage and the clinical response ($p = .048$). From multivariate analysis, factors with a trend to predict a poor response to empirical antibiotics were FN during induction (OR 2.41; 95%CI: 0.95-6.20, $p = .06$) and uncovered spectrum of empirical antibiotics to pathogenic bacteria (OR 2.62; 95%CI: 0.95-7.58, $p = .06$). **Conclusion:** All three commonly prescribed empirical antibiotics provided comparable clinical response rate. Empirical antibiotics with coverage spectrum to pathogenic organisms improved the clinical response in AML patients with FN.

Keywords : ● Febrile neutropenia ● AML ● Acute myeloid leukemia ● Neutropenia fever

J Hematol Transfus Med 2018;28:259-66.

บทนำ

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ (acute myeloid leukemia; AML) ด้วยยาเคมีบำบัดมีอัตรา การเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia; FN) ได้สูง¹ และมักจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะแทรกซ้อน ที่รุนแรงจากการติดเชื้อ² เนื่องจากผู้ป่วยมักมีระดับเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิล (absolute neutrophil count, ANC) น้อยกว่า $0.1 \times 10^9/L$ และระยะเวลาที่มี neutropenia มักนานกว่า 7 วัน การให้ empirical antibiotics มีความสำคัญอย่างยิ่งในการรักษา ผู้ป่วย โดยการเลือกใช้ empirical antibiotics ที่เหมาะสมและ ครอบคลุมเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาล จะเพิ่มความปลอดภัยในการ รักษาและลดภาวะแทรกซ้อนรวมทั้งลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย AML ได้ แนวทางการเลือกใช้ empirical antibiotics ตาม แนวทางการรักษาของ Infectious Diseases Society of America (IDSA)² แนะนำทางเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อ Pseudo- monas ได้แก่ cefepime, piperacillin/tazobactam และกลุ่ม imipenem/meropenam โดยใช้เพียงตัวเดียวโดยไม่จำเป็นต้อง ให้ aminoglycoside หรือ quinolones ร่วมด้วย เนื่องจาก meta-analysis ไม่พบว่าการให้ยาร่วมกันได้ประโยชน์หรือเพิ่ม อัตราการรอดชีวิตแต่กลับเพิ่มโอกาสเกิดผลแทรกซ้อนจากการ รักษา³ อย่างไรก็ดี มีรายงานว่า การใช้ ceftazidime ในการรักษา FN อาจไม่เหมาะสม เนื่องจากมีอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาที่สูงขึ้น⁴ ทำให้ แนวทางการรักษาของ IDSA ในปี ค.ศ. 2010² ถอด ceftazidime จากคำแนะนำที่เคยแนะนำให้ใช้ ceftazidime ในแนวทางการ รักษาปี ค.ศ. 2002⁵ อย่างไรก็ดี แนวทางการรักษา (clinical practice guideline, CPG) ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ยังคงแนะนำให้ใช้ ceftazidime ได้โดยต้องให้ร่วมกับ amikacin หรือ ciprofloxacin แต่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาชัดเจนถึงผล กระทบของการเลือกใช้ empirical antibiotics กับผลการตอบ สอนและการรอดชีวิตของผู้ป่วย รวมถึงระดับความรุนแรงของเชื้อก่อ โรค และความไวของเชื้อก่อโรคต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย AML ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ผู้ วิจัยจึงทำการศึกษานี้ขึ้น โดยหวังว่าผลการวิจัยจะเอื้อประโยชน์ ในการเลือกใช้ empirical antibiotics ในโรงพยาบาลให้เหมาะ สมต่อไป วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้ เพื่อศึกษาอัตราการ ตอบสนองของการรักษาต่อ empirical antibiotics วัตถุประสงค์ รอง เพื่อศึกษาความชุกและระดับความรุนแรงของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค ในกระแสเลือดใน FN และเพื่อศึกษาผลกระทบของการเลือกใช้ ยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีความไวต่อเชื้อก่อโรคกับผลการรักษาและ ผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย AML

วัสดุและวิธีการ

ประชากร

ผู้ป่วย AML ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาล มหาวิทยาลัยเชียงใหม่และมีภาวะ FN ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2557 แต่ผู้ที่ได้รับการรักษา ด้วยยาปฏิชีวนะก่อนที่จะได้รับการสืบค้นหาเชื้อก่อโรค หรือผู้ที่ได้รับ ยาปฏิชีวนะมาจากโรงพยาบาลอื่นรวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา แบบประคับประคองโดยไม่ได้รับยาเคมีบำบัดจะถูกคัดออกจาก การศึกษา ตามแนวทางการรักษาของโรงพยาบาล ผู้ป่วยทุกราย จะได้รับ empirical antibiotics ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากเก็บ ตัวอย่างเลือดเพื่อเพาะเชื้อ 2 ตัวอย่าง โดยเป็นเลือดจาก central catheter 1 ตัวอย่าง ส่งตัวอย่างปัสสาวะเพื่อเพาะเชื้อ และพิจารณา เพาะเชื้อจากตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ โดย empirical antibiotics ที่แนะนำให้เลือกใช้ในโรงพยาบาลสำหรับผู้ป่วย FN คือ ceftazi- dime ซึ่งต้องให้ร่วมกับ amikacin หรือ ciprofloxacin เสมอ หรือ piperacillin-tazobactam หรือกลุ่ม carbapenem ได้แก่ imipenem และ meropenem ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบ retrospective study โดยเก็บข้อมูลจากเวช ระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วย AML ที่มี FN หลังได้รับยาเคมี บำบัดข้อมูลที่เก็บรวบรวมได้แก่ ข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยวันที่ได้ รับการวินิจฉัย AML ผลการตรวจโครโมโซม วันที่ได้รับยาเคมี บำบัด วันที่มี FN จำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count, ANC) ขณะเกิด FN ระยะเวลาที่ใช้การ เปลี่ยนชนิดของยาปฏิชีวนะวันที่ผู้ป่วยมีอาการกลับซ้ำของ AML และวันที่เสียชีวิต ชนิดของเชื้อก่อโรคที่เพาะเชื้อได้จากเลือด ปัสสาวะ และเสมหะของผู้ป่วย รวมถึงผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะใน ห้องปฏิบัติการ

นิยาม

- ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia; FN) หมายถึง ภาวะที่มีอุณหภูมิ $\geq 38.3^\circ C$ ($101^\circ F$) 1 ครั้ง หรือ $\geq 38.0^\circ C$ ($100.4^\circ F$) เป็นเวลานานมากกว่า 1 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มี ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ หรือในผู้ป่วยที่มี ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ และมีแนวโน้มที่จะลดลง
- การตอบสนองทางคลินิก (clinical response) ต่อ empirical antibiotics หมายถึงอุณหภูมิของร่างกายลดลงน้อยกว่า $37.3^\circ C$ ภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยาปฏิชีวนะ และอาการแสดงของการติดเชื้อและอาการทั่วไปของผู้ป่วยดีขึ้น
- อัตราการอยู่รอด (overall survival, OS) คือระยะเวลา ตั้งแต่วินิจฉัย AML ถึงวันที่มีชีวิตรอดอยู่ ณ การติดตามครั้งสุดท้าย หรือจนกระทั่งเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม

- อัตราการรอดชีวิตโดยปลอดมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemic free survival, LFS) คือระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัย AML ถึงวันที่มีชีวิตอยู่ ณ การติดตามครั้งสุดท้าย หรือวันที่โรคเป็นซ้ำ หรือเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบ categorical data ใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) ใช้ Student's t-test หรือ Mann-Whitney U-test ตามความเหมาะสม อัตราการรอดชีวิต (overall survival, OS) และ อัตราการรอดชีวิตโดยปลอดมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemic free survival, LFS) ใช้ Kaplan Meier curve และสถิติ log rank ในการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ที่มีผลต่อ OS และ LFS ใช้สถิติ Cox regression model การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS v.16

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วย AML ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่เกิด FN จำนวน 74 ราย (Table 1) เป็นผู้ป่วยชาย 34 ราย และหญิง 40 ราย ค่ามัธยฐานอายุคือ 45 ปี (พิสัย 16-65 ปี) มีผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 9.4) สามในสี่ของผู้ป่วยมี intermediate risk cytogenetics (ร้อยละ 73.0) เพียงส่วนน้อยที่มี favorable risk (ร้อยละ 10.8) และ unfavorable risk (ร้อยละ 16.2)

จากการให้ยาเคมีบำบัดทั้งหมด 260 รอบการรักษา เกิดภาวะ FN 241 ครั้ง (ร้อยละ 92.6) เกิดขึ้นขณะได้รับยาเคมีบำบัด induc-

tion 121 ครั้ง (ร้อยละ 50.2) และเกิดขณะได้รับยาเคมีบำบัด consolidation 120 ครั้ง (ร้อยละ 49.8) empirical antibiotic ที่ถูกเลือกใช้บ่อยตามลำดับได้แก่ ceftazidime & amikacin / ciprofloxacin (n = 174, ร้อยละ 72.2), piperacillin/tazobactam (n = 52, ร้อยละ 21.5) และ imipenem/meropenem (n = 15, ร้อยละ 6.2) FN ส่วนใหญ่ตรวจไม่พบตำแหน่งของการติดเชื้อ (n = 140, ร้อยละ 58.0) การติดเชื้อในกระแสเลือดพบได้ร้อยละ 23.6 (n = 57) การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะร้อยละ 8.9 (n = 21) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 3 รายที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย และระบบทางเดินหายใจส่วนล่างร้อยละ 4.9 ผู้ป่วยที่ได้รับ empirical antibiotics ทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนของผู้ที่มี FN ขณะ induction (p = .43) และอัตราการตรวจพบการติดเชื้อแบคทีเรียทั้งในกระแสเลือดและการติดเชื้อแบคทีเรียในบริเวณอื่นๆ ไม่ต่างกัน (p = .71) (Table 2)

ความชุกของการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด

การติดเชื้อในกระแสเลือดเกิดจำนวน 57 ครั้ง (Figure 1) ตรวจพบเชื้อ *Escherichia coli* (*E. coli*, ร้อยละ 22.8) บ่อยที่สุด รองลงมาคือ *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 14.0) และ *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*, ร้อยละ 12.3) ส่วนแบคทีเรียแกรมลบที่สร้าง extended spectrum beta-lactamase (ESBL) พบร้อยละ 10.5 (*E. coli*, ESBL ร้อยละ 8.7, *K. pneumoniae* ESBL ร้อยละ 1.75) *Acinetobacter baumannii* พบเพียง ร้อยละ 1.7 ส่วนการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกพบร้อยละ 19.3 โดย *Streptococcus viridans* (*S. viridans*) พบได้บ่อยที่สุด (ร้อยละ 10.5) ส่วน *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) พบเพียง ร้อยละ 3.7 และไม่เคยตรวจพบเชื้อ methicillin resistance *S. aureus* (MRSA) ในเลือดของผู้ป่วย AML ที่มี FN

อัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วย empirical antibiotics

อัตราการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาเมื่อเลือกใช้ empirical antibiotics ทั้งสามกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยมีอัตราการตอบสนองทางคลินิกต่อ ceftazidime & amikacin/ciprofloxacin ร้อยละ 59.2 piperacillin-tazobactam ร้อยละ 55.8 และ imipenem/meropenem ร้อยละ 73.3 (p = .47) (Table 2) จาก FN จำนวน 79 ครั้งที่พบเชื้อก่อโรคและมีรายงานความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะโดย empirical antibiotics ทั้งสามกลุ่ม มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้ร้อยละ 67.3 ร้อยละ 72.2 และร้อยละ 83.3 สำหรับ ceftazidime & amikacin/ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam และ imipenem/meropenem ตาม

Table 1 Patient characteristics

Patient characteristics (n = 74)	n (%)
Female gender	40 (54.1)
Median age (range)(year)	45 (16-65)
Subtypes of AML	
APL	7 (9.4)
Non-APL	67 (90.5)
Cytogenetic risk	
Favorable	8 (10.8)
Intermediate	54 (73.0)
Unfavorable	12 (16.2)

Table 2 Characteristics of febrile neutropenia

Episodes of febrile neutropenia n = 241	Cefazidime & amikacin/ ciprofloxacin n = 174 (%)	Piperacillin-tazobactam n = 52 (%)	Imipenem/ meropenem n = 15 (%)	p-value
Induction (n = 121)	83 (47.7)	29 (55.8)	9 (60.0)	
Consolidation (n = 120)	91 (52.3)	23 (43.2)	6 (40.0)	0.43
Onset of fever before receiving chemotherapy (n = 20)	11 (6.3)	7 (13.5)	2 (13.3)	0.20
Infected site				
No (n = 140)	102 (58.6)	31 (59.6)	7 (46.7)	0.71
Blood (n = 57)	42 (24.1)	12 (23.1)	3 (20.0)	
Urine (n = 21)	15 (8.1)	3 (5.8)	3 (20.0)	
Lung (n = 12)	8 (4.6)	2 (3.8)	2 (13.3)	
Others (n = 11)	7 (4.0)	4 (7.6)	0 (0)	
Clinical Response (n = 143)	103 (59.2)	29 (55.8)	11 (73.3)	0.47

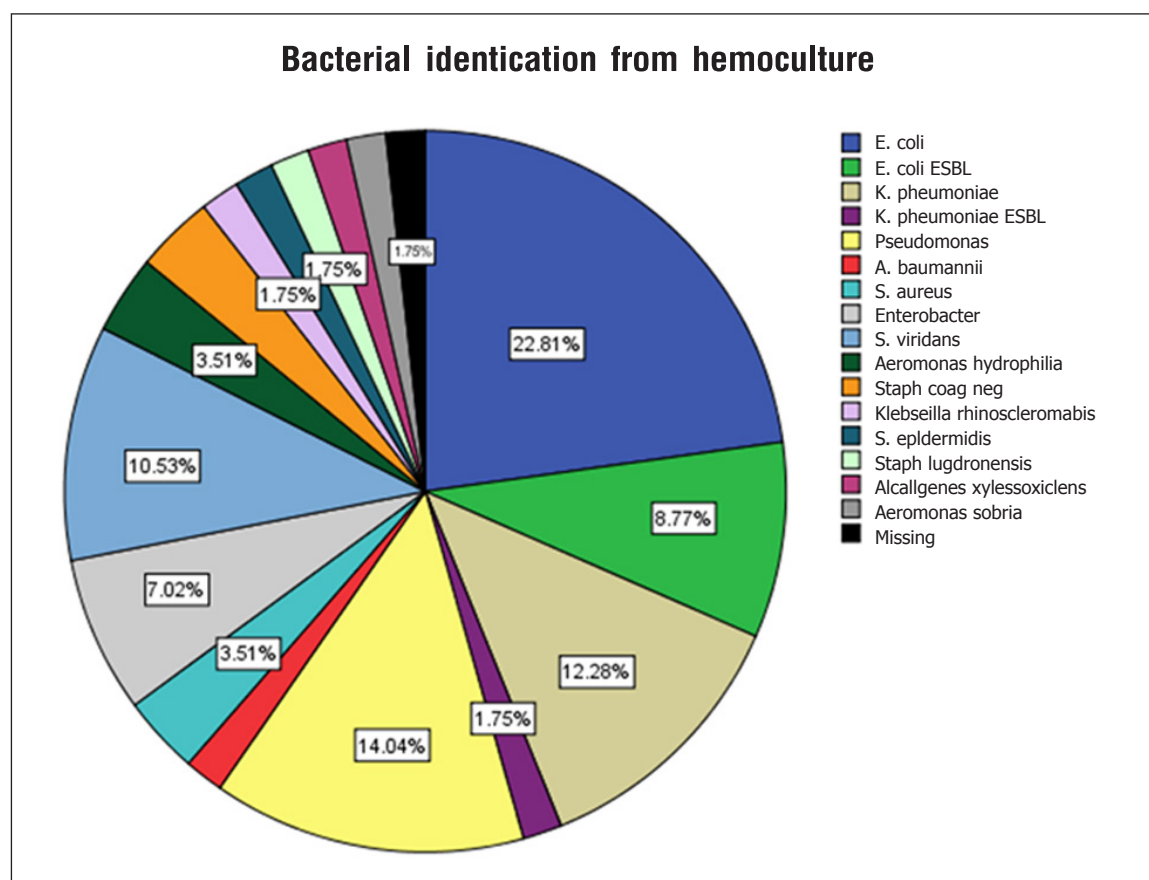
**Figure 1** Prevalence of pathogenic bacteria isolated from blood in AML patients with FN

Table 3 Empirical antibiotics coverage to pathogenic organisms

Identifiable pathogenic organisms (n = 79)	Ceftazidime & amikacin/ciprofloxacin n = 55 (%)	Piperacillin-tazobactam n = 18 (%)	Imipenem/meropenem n = 6 (%)	p-value
Antibiotics coverage to pathogenic organism	37 (67.3)	13 (72.2)	5 (83.3)	0.69

Table 4 Correlation of in vitro sensitivity of pathogenic bacteria to empirical antibiotics and response after treatment in patients with bacteremia

The antibiotic coverage to pathogenic organisms (n = 79)	Yes (n = 56)	No (n = 23)	p-value
Clinical response (%)	39 (69.6)	11 (47.80)	0.048

Table 5 Factors predicting clinical response by multivariate analysis

	Odd ratio	95% confident interval	p-value
Induction chemotherapy	2.44	0.95-6.20	0.06
Uncovered spectrum of empirical antibiotics to pathogenic organism	2.62	0.95-7.58	0.06

Table 6 Factors predicting leukemic free survival and overall survival by multivariate analysis

	Hazard ratio	95% confident interval	p-value
Leukemic free survival			
Age > 50	1.72	0.88-3.39	0.11
Cytogenetic unfavorable	3.10	1.44-6.67	0.004
Overall survival			
Age > 50	2.32	1.22-4.45	0.010
Cytogenetic unfavorable	2.66	1.41-5.00	0.002

ลำดับ (Table 3) โดยพบว่าหากเลือก empirical antibiotics ที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่ตรวจพบ จะมีอัตราการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาได้สูงกว่า คือ ร้อยละ 69.6 เทียบกับร้อยละ 47.8 เมื่อ empirical antibiotics ไม่ครอบคลุมเชื้อก่อโรค ($p = .048$)(Table 4) จาก multivariate analysis ปัจจัยอิสระที่มีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อ empirical antibiotics ได้แก่ FN ในช่วง induction (OR 2.41; 95%CI: 0.95-6.20, $p = .06$) และการได้รับ empirical antibiotics ที่ไม่ครอบคลุมเชื้อก่อโรค (OR 2.62; 95%CI: 0.95-7.58, $p = .06$)

อัตราการรอดชีวิต

ค่ามัธยฐานของ OS คือ 17 เดือน ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี (HR 2.32, 95%CI: 1.22-4.45, $p = .010$) และมี unfavorable risk cytogenetics (HR 2.66, 95%CI: 1.41-5.00, $p = .002$) สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำ ส่วนค่ามัธยฐานของ LFS คือ

11 เดือน โดยปัจจัยอิสระที่มีผลต่อ LFS คือ unfavorable-risk cytogenetics (HR 3.10, 95%CI: 1.44-6.67, $p = .004$) แต่ชนิดของ empirical antibiotics ที่เลือกใช้ และความสามารถของยาในการครอบคลุมเชื้อก่อโรคไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

วิจารณ์ผลการศึกษา

ภาวะ febrile neutropenia ในผู้ป่วย AML ปริมาณ ANC มักจะต่ำมากเป็นระยะเวลานาน จึงมีความจำเป็นในการให้ยาปฏิชีวนะที่สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคทางหลอดเลือดดำอย่างเร่งด่วน เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหรือการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ การเลือกใช้ยากลับได้ขึ้นกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ จากการศึกษาพบว่าการตอบสนองทางคลินิกต่อ ceftazidime & amikacin/cipro-

floxacin (ร้อยละ 59.2) และ piperacillin-tazobactam (ร้อยละ 55.8) ก็ใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามการตอบสนองทางคลินิกต่อ imipenem/meropenem (ร้อยละ 73.3) สูงกว่า แต่สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้มีจำนวนน้อยคือร้อยละ 6.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด ทำให้เมื่อเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองทางคลินิกต่อ empirical antibiotics แต่ละชนิด ไม่ให้ผลที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่าการเลือก empirical antibiotics ที่สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้ จะมีอัตราการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาที่ดีกว่า (ร้อยละ 69.6 เทียบกับ ร้อยละ 47.8, $p = .048$)

จากผลเพาะเชื้อในผู้ที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) พบความชุกของ ESBL producing bacteria ร้อยละ 10.5 ซึ่งหากผู้รักษาเลือกชนิดของ empirical antibiotics เป็นกลุ่ม ceftazidime หรือ piperacillin-tazobactam อาจทำให้เกิดภาวะติดเชื้อลุกลามที่อาจรุนแรงถึงเสียชีวิตได้ ดังนั้นผู้ป่วย AML ที่เกิด FN ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ซึ่งมีเชื้อดื้อยาสูงควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วย imipenem หรือ meropenem โดยเฉพาะในรายที่มีอาการของการติดเชื้อที่รุนแรงได้แก่ sepsis หรือ septic shock เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ FN และลดโอกาสการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ ส่วนการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกในกระแสเลือดแม้พบได้บ่อย (ร้อยละ 19.3) แต่ส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *S. viridans* (ร้อยละ 10.5) และ *S. aureus* (ร้อยละ 3.7) ซึ่งสามารถรักษาได้ด้วย empirical antibiotics ที่แนะนำให้ใช้ในโรงพยาบาลอยู่แล้ว ไม่มีรายใดที่ตรวจพบการติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือดทั้งที่ผู้ป่วย AML ส่วนใหญ่มีการใส่สาย central catheter ดังนั้น ในขณะนี้จึงไม่มีความจำเป็นในการให้ vancomycin เพื่อรักษา FN ตั้งแต่แรกแม้ในรายที่มีสาย central catheter ก็ตาม ยกเว้นในรายที่มีอาการจากการติดเชื้อรุนแรงโดยเฉพาะที่มี septic shock

จาก meta-analysis ที่เปรียบเทียบการรักษาด้วย piperacillin-tazobactam กับ beta-lactam ตัวอื่น⁶ พบว่า piperacillin-tazobactam ลดอัตราการเสียชีวิตลง แต่กระทั่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษา randomized controlled trial (RCT) ที่เปรียบเทียบ piperacillin-tazobactam กับ ceftazidime ที่ให้ร่วมกับ amikacin หรือ ciprofloxacin ส่วนการศึกษา RCT เดียวที่เปรียบเทียบ ceftazidime กับ piperacillin-tazobactam ซึ่งต้องให้ vancomycin ร่วมกับยาทั้งสองกลุ่มด้วยเสมอ ไม่พบว่ายาทั้งสองมีประสิทธิภาพต่างกันในการรักษา FN⁷ การศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาระหว่าง ceftazidime ที่ให้ร่วมกับ amikacin/ciprofloxacin ไม่ต่างกับอัตราการตอบ

สนองต่อ piperacillin-tazobactam รวมถึงอัตราการครอบคลุมเชื้อก่อโรคไม่ต่างกัน ทำให้สามารถเลือกการรักษาใดก็ได้ในโรงพยาบาล

ส่วนการศึกษา RCT เดียวที่เปรียบเทียบ ceftazidime กับ imipenem พบว่า imipenem มีประสิทธิภาพที่ดีกว่าชัดเจนในการรักษา FN⁹ ส่วนการศึกษา RCT ที่เปรียบเทียบ meropenem กับ ceftazidime ให้ผลขัดแย้งกัน โดย Feld, et al. พบว่า meropenem มีประสิทธิภาพการรักษที่ดีกว่า ในขณะที่ Cometta, et al.¹⁰ พบว่ายาทั้งสองตัวมีประสิทธิภาพการรักษไม่ต่างกัน จากการศึกษาของเราพบว่า imipenem/meropenem ให้อัตราการตอบสนองที่ดีกว่า แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ imipenem/meropenem มีจำนวนน้อย จึงไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากการเป็นการศึกษา retrospective study ทำให้การเก็บข้อมูลบางอย่างอาจไม่สมบูรณ์ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลส่วนใหญ่มีการจัดเก็บที่ดีในระบบ electronic data capture ของโรงพยาบาลซึ่งเริ่มมีตั้งแต่ พ.ศ. 2545 ทำให้สามารถติดตามข้อมูลการตอบสนองต่อการรักษาและชนิดของเชื้อก่อโรคได้ ทั้งนี้เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง อาจมีอคติในการนำผู้ป่วยเข้าการศึกษา แต่ผู้วิจัยได้พยายามรวบรวมผู้ป่วยทุกรายที่มารักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 เพื่อลดอคติในการนำผู้ป่วยเข้าการศึกษา การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ empirical antibiotics ทำเพื่อให้ได้แนวทางการรักษาเบื้องต้นในโรงพยาบาล แต่ไม่สามารถบอกความแตกต่างของประสิทธิภาพของยาได้อย่างชัดเจนเนื่องจากไม่ใช้การศึกษา RCT แม้ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับยาในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่จำนวนการรักษาด้วย imipenem/meropenem มีจำนวนน้อย และช่วงเวลาที่รักษาด้วย piperacillin-tazobactam หรือ imipenem/meropenem มักเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาหลังปี พ.ศ. 2554 หลังจากปี IDSA 2010 ไม่แนะนำให้ใช้ ceftazidime ใน FN ทำให้ช่วงเวลาที่รักษาผู้ป่วยแตกต่างกัน ซึ่งมีผลอย่างมากต่ออัตราการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ เนื่องจากลักษณะระบาดวิทยาของเชื้อแบคทีเรียเปลี่ยนแปลงตามเวลา และมีแนวโน้มที่อุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยาสูงขึ้นเรื่อยๆ ดังนั้นการเก็บข้อมูลทางระบาดวิทยาเพื่อดูความชุกของเชื้อก่อโรคและอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลจึงมีความจำเป็นที่จะต้องทำอย่างต่อเนื่อง เพื่อปรับการรักษาด้วย empirical antibiotics ให้ครอบคลุมเชื้อก่อโรคให้ได้มากที่สุดเพื่อลดโอกาสเกิดผลแทรกซ้อนและการเสียชีวิตจากการติดเชื้อในผู้ป่วย FN ของโรงพยาบาลต่อไป

โดยสรุป การรักษา FN ด้วย ceftazidime ร่วมกับ amikacin/ciprofloxacin ให้ประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างอย่างชัดเจนกับ piperacillin-tazobactam และ imipenem/meropenem และการใช้ยาที่มีฤทธิ์ได้ครอบคลุมเชื้อก่อโรคเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษา FN แต่ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย AML

เอกสารอ้างอิง

1. Gupta A, Singh M, Singh H, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, et al. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol*. 2010;27:1037-45.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-e93.
3. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L, et al. Beta-lactam versus betalactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Br Med J*. 2003;326:1111-9.
4. Napier E. Ceftazidime for neutropenic fevers: is it still an appropriate choice? *J Adv Pract Oncol*. 2013;4:394-401.
5. Hughes W, Armstrong D, Bodey G, Bow E, Brown A, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;33:730-51.
6. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: Comparison of beta-lactams. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;10;11:CD005197.
7. Anaissie J, Fainstein V, Bodey P, Rolston K, Elting L, Kantarjian H, et al. Randomized trial of beta-lactam regimens in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med*. 1988;84:581-9.
8. Rolston KVI, Berkey P, Bodey P, Anaissie J, Khardori M, Joshi H. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Int Med*. 1992;152:283-91.
9. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:3690-8.
10. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob agents Chemother*. 1996;40:1108-15.