

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิภาพของการใช้ยาป้องกันเชื้อรา Itraconazole ชนิดแคปซูลกับ Fluconazole ในช่วง Neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ชนิดไมอีลอยด์

ตติพร ทศนาพิทักษ์ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา อติศักดิ์ ตันติวรวิทย์ เอกวัฐ รัฎฐฤทธิ์ดำรง ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี และ ชาตรี ชัยอติศักดิ์โสภาน

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ความเป็นมา ผู้ป่วย acute myeloid leukemia (AML) มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อราเนื่องจากมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเป็นระยะเวลานาน จึงมีความจำเป็นต้องให้ยาป้องกันเชื้อรา เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนและเสียชีวิต **วัตถุประสงค์** เพื่อเปรียบเทียบความล้มเหลวของการให้ยาป้องกันเชื้อราระหว่าง itraconazole กับ fluconazole ในช่วง neutropenia ในผู้ป่วย AML **วิธีการ** การศึกษา retrospective cohort ในผู้ป่วย AML รักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2547 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2557 จากแนวทางในการรักษาของโรงพยาบาลช่วง พ.ศ.2547-2549 ใช้ fluconazole 200 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนในช่วง พ.ศ. 2550-2557 ใช้ itraconazole ชนิดแคปซูล 400 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นยาป้องกัน **ผลการศึกษา** ผู้ป่วย AML 80 คน ได้รับยาเคมีบำบัด 281 รอบเกิด invasive fungal infection (IFI) 42 ครั้งของรอบการรักษา ความชุกของ IFI ร้อยละ 14.9 เป็น possible, probable และ proven IFI ร้อยละ 9.2, 3.2 และ 2.8 ตามลำดับ invasive aspergillosis พบร้อยละ 90 ขณะที่ candidiasis และ fusariosis พบได้ไม่บ่อยร้อยละ 5 เท่ากัน ความชุกของการเกิด IFI ระหว่างกลุ่ม fluconazole และ itraconazole ร้อยละ 20 และ 13.6 ตามลำดับ ($p = .21$) itraconazole ลดความเสี่ยงของความล้มเหลวของการให้ยาป้องกันเชื้อราเมื่อเทียบกับ fluconazole (OR 0.50, 95%CI: 0.26-0.95, $p = .03$) อายุที่มากกว่า 50 ปี (HR 2.39, 95%CI: 1.15-5.04, $p = .02$) และ unfavorable cytogenetics (HR 2.56, 95%CI: 1.34-5.18, $p = .01$) เป็นปัจจัยอิสระที่มีผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิต ขณะที่ยาป้องกันเชื้อราไม่มีผลกระทบต่ออย่างมีนัยสำคัญ (HR 0.69, 95%CI: 0.32-1.61, $p = .38$) **สรุป** ยา itraconazole ชนิดแคปซูลมีประสิทธิภาพในการป้องกันเชื้อราที่ดีกว่า fluconazole โดยผลการศึกษาควรได้รับการยืนยันด้วย prospective randomized study

คำสำคัญ : ● AML ● Invasive fungal infection ● Acute myeloid leukemia ● Aspergillosis

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2561;28:267-73.

ได้รับต้นฉบับ 28 ธันวาคม 2560 รับลงตีพิมพ์ 16 กรกฎาคม 2561

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

Original Article**The Efficacy of Itraconazole Oral Capsule and Fluconazole as Antifungal Prophylaxis during Neutropenic Episodes in Patients with Acute Myeloid Leukemia**

Tatiporn Tusnapituk, Lalita Norasetthada, Adisak Tantiworawit, Ekarat Rattarittamrong,

Thanawat Rattanathammethee and Chatree Chai-Adisaksopha

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

Abstract:

Background: Patients with acute myeloid leukemia (AML) had prolonged period of neutropenia which increased the risk of invasive fungal infection. Fungal prophylaxis is essential to reduce the complication and mortality of AML patients. **Objectives:** To determine the failure rate of antifungal prophylaxis between itraconazole and fluconazole during neutropenic episodes in patient with AML. **Method:** A retrospective cohort study recruited patients with AML who were treated at Chiang Mai University hospital between January 2004 and May 2014. According to the institute treatment protocol for fungal prophylaxis, those who were treated during the year of 2004-2006, received fluconazole 200 mg/day while patients, treated during 2007-2014, received itraconazole oral capsule 400 mg/day. **Result:** There were 80 patients receiving a total of 281 cycles of chemotherapy. Invasive fungal infection (IFI) occurred in 42 neutropenic episodes after chemotherapy, given the prevalence of IFI of 14.9%. Of these, there were possible, probable and proven IFI of 9.2%, 3.2% and 2.8%, respectively. Invasive aspergillosis (90%) was the most common IFI while candidiasis (5%) and fusariosis (5%) were quite uncommon. The prevalence of IFI among patients receiving fluconazole and itraconazole prophylaxis were 20% and 13.6%, respectively ($p = .21$). Itraconazole was independently reduced the risk of antifungal prophylaxis failure when compared to fluconazole (OR 0.50, 95%CI: 0.26-0.95, $p = .03$). Age over 50 years (HR 2.39, 95%CI: 1.15-5.04, $p = .02$) and unfavorable cytogenetic-risk (HR 2.56, 95%CI: 1.34-5.18, $p = 0.01$) inversely affected on overall survival (OS). However, types of antifungal prophylaxis did not independently affect OS (HR 0.69, 95%CI: 0.32-1.61, $p = .38$). **Conclusion:** Itraconazole oral capsule had a better efficacy than fluconazole for prevention of IFI during neutropenic episodes of AML patients. Prospective controlled trial is required to confirm this result.

Keywords : ● AML ● Invasive fungal infection ● Acute myeloid leukemia ● Aspergillosis

J Hematol Transfus Med 2018;28:267-73.

บทนำ

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวไมอีลอยด์ (acute myeloid leukemia; AML) ที่ได้รับยาเคมีบำบัด จะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในระดับต่ำเป็นระยะเวลานานทำให้มีความเสี่ยงในการติดเชื้อราชนิดลุกลาม (invasive fungal infection; IFI) ซึ่งเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตขณะได้รับยาเคมีบำบัดโดยเฉพาะในช่วง induction ทั้งนี้การวินิจฉัยในระดับ proven IFI¹ ทำได้ยากเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำไม่สามารถทำหัตถการเพื่อตรวจชิ้นเนื้อได้ ทำให้วินิจฉัยได้ล่าช้าและอาจไม่ได้รับยาต้านเชื้อราที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษา IFI ดังนั้นการให้ยาป้องกันเชื้อรา (antifungal prophylaxis) ที่มีประสิทธิภาพจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งโดย Infectious Diseases Society of America ค.ศ. 2010² แนะนำให้ใช้ยาป้องกันเชื้อรา (คำแนะนำระดับ A-I) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด IFI ซึ่งรวมถึงผู้ป่วย AML

ยา fluconazole ถูกนำมาใช้เป็น antifungal prophylaxis ผู้ป่วย AML ที่มารักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เนื่องจากมีรายงานถึงประสิทธิภาพของยาว่าสามารถลดอัตราการติดเชื้อรากลุ่มยีสต์โดยเฉพาะ *Candida albicans* ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์³ และที่ได้รับยาเคมีบำบัด⁴ แต่ข้อจำกัดของยา fluconazole คือไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อราประเภท mold โดยเฉพาะกลุ่ม *Aspergillus* ทั้งนี้ในช่วงที่ผู้ป่วย AML ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ได้รับยา fluconazole ผู้วิจัยพบว่ามีการติดเชื้อ *Aspergillus* อย่างต่อเนื่อง ทำให้มีการปรับแนวทางการป้องกันการติดเชื้อราของโรงพยาบาลเป็นการให้ itraconazole แทน ซึ่งมีฤทธิ์ครอบคลุม mold ได้ดีกว่า

การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา itraconazole และ fluconazole ในการป้องกัน IFI รวมถึงความชุกของการเกิด IFI ในผู้ป่วย AML ที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เพื่อนำผลการศึกษามาประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย AML ต่อไป

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราความล้มเหลวของยาป้องกันเชื้อรา (failure of antifungal prophylaxis) ขณะให้ antifungal prophylaxis ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา itraconazole ชนิดแคปซูล กับ fluconazole ในผู้ป่วย AML ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มีวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อ failure of antifungal prophylaxis เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต (overall survival, OS) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ itraconazole ชนิดแคปซูลกับ fluconazole

วัสดุและวิธีการ

ประชากร

ผู้ป่วย AML ที่มีอายุมากกว่า 16 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2557 และได้รับ antifungal prophylaxis ได้แก่ itraconazole ชนิดแคปซูล ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน (200 มิลลิกรัมเช้า-เย็น) หรือ fluconazole ชนิดรับประทาน ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน (200 มิลลิกรัมเช้า) ตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AML จนกว่า AML จะเข้าสู่ระยะสงบและไม่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือเกิด IFI ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ IFI ก่อนได้รับ antifungal prophylaxis จะถูกคัดออกจากการศึกษา

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบ retrospective study โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนนิโคโทรนิกของผู้ป่วย AML ที่มี ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ข้อมูลที่เก็บรวบรวมได้แก่ ข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย วันที่ได้รับการวินิจฉัย AML ผลการตรวจโครโมโซม ชนิดของ antifungal prophylaxis วันที่ได้รับยาเคมีบำบัด วันที่เกิดภาวะ febrile neutropenia (FN) การให้ยาเพื่อรักษา IFI ผลเพาะเชื้อจากเลือด เสมหะและชิ้นเนื้อ วันที่เสียชีวิต สาเหตุของการเสียชีวิต วันที่โรคกลับซ้ำ และวันที่ติดตามผู้ป่วยครั้งสุดท้าย

นิยาม

- Febrile neutropenia หมายถึง ภาวะที่มีไข้สูงกว่า 38.3 องศาเซลเซียสหรือสูงกว่า 38 องศาเซลเซียส 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ในขณะที่มี ANC น้อยกว่า $0.5 \times 10^9/L$ หรือน้อยกว่า $1.0 \times 10^9/L$ ที่มีแนวโน้มจะต่ำลงอีก
- Invasive fungal infection (IFI) แบ่งเป็น 3 ระดับคือ proven probable และ possible IFI ตามคำนิยามของ the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group/ the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG)¹ โดย IFI ในการศึกษานี้จะรวมการติดเชื้อทั้งในระดับ possible probable และ proven IFI
- Failure of fungal prophylaxis (FFP) หมายถึงผู้ป่วยเกิด IFI หรือจำเป็นต้องเปลี่ยนให้ empirical amphotericin B หรือยาต้านเชื้อราอื่น เนื่องจากไม่ตอบสนองต่อ empirical anti-biotics ในการรักษา FN

- อัตราการอยู่รอด (overall survival, OS) คือระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัย AML ถึงวันที่มีชีวิตอยู่ ณ การติดตามครั้งสุดท้ายหรือจนกระทั่งเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาได้แก่ ค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเปรียบเทียบอัตราการเกิด IFI และ failure of antifungal prophylaxis ระหว่างผู้ป่วยที่ได้ itraconazole กับ fluconazole โดยใช้สถิติทดสอบ Chi-square test หรือ fisher exact test แล้วแต่ความเหมาะสมของข้อมูลในระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ใช้สถิติ logistic regression model สำหรับการทำการ multivariate analysis เพื่อหาปัจจัยอิสระที่มีผลต่อ failure of fungal prophylaxis เปรียบเทียบ OS และ FFP ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ itraconazole กับ fluconazole โดยใช้ Kaplan Meier curve และ log rank test วิเคราะห์ multivariate analysis ที่มีผลต่อ OS และ FFP ใช้สถิติ cox regression model การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS v.16

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 80 คน ได้รับยาป้องกันเชื้อรา itraconazole ชนิดแคปซูล 62 คน และ fluconazole 18 คน เป็นชาย 37 คน (ร้อยละ 46.3) มัธยมสูณอายุ 41 ปี (พิสัย 16-65 ปี) มีผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia (APL) จำนวน 10 คน (ร้อยละ 12.5) โดยมี cytogenetic risk ดังนี้ favorable-risk

13 คน (ร้อยละ 16.2) intermediate-risk 53 คน (ร้อยละ 66.3) และ unfavorable-risk 8 คน (ร้อยละ 10) ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ itraconazole กับ fluconazole ยกเว้นกลุ่ม fluconazole จะมีสัดส่วนของผู้ที่เป็น APL มากกว่า ($p = .05$) (Table 1) ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 281 รอบ เป็น induction phase 129 รอบ (ร้อยละ 45.9) ผู้ป่วยมีไข้ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดร้อยละ 8.5 และมีระดับ ANC ต่ำกว่า $0.5 \times 10^9/L$ ตั้งแต่ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดร้อยละ 11 ของการให้ยาค่าเฉลี่ย ANC ขณะเกิด FN คือ $0.724 \times 10^9/L$ (Table 2)

ความชุกของการติดเชื้อราทุกกลาย

IFI เกิดขึ้น 42 ครั้งของรอบยาเคมีบำบัด (ร้อยละ 15) โดยส่วนใหญ่เป็น possible IFI (ร้อยละ 9.2) ในขณะที่ probable (ร้อยละ 3.2) และ proven IFI (ร้อยละ 2.8) พบได้ไม่บ่อย (Figure 1) โดยพบ invasive aspergillosis ได้บ่อยที่สุด (ร้อยละ 90) ในขณะที่ candidiasis และ fusariosis พบได้น้อย คือร้อยละ 5 เท่ากัน (Figure 2)

ประสิทธิภาพของยาป้องกันเชื้อรา

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาป้องกันเชื้อรา itraconazole กับ fluconazole พบว่ากลุ่มที่ได้รับ itraconazole (ร้อยละ 34.0) มีอัตราการเกิดความล้มเหลวของยาป้องกันเชื้อราต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ fluconazole (ร้อยละ 41.6, $p = .07$) แต่อัตราการเกิด IFI ไม่ต่างกัน (ร้อยละ 13.6 และ ร้อยละ 20.0, $p = .2$) (Table 3) เมื่อนำปัจจัยที่มีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับการเกิดความล้มเหลวของยาป้องกันเชื้อราจาก univariate analysis ($p < 0.1$) ได้แก่ ชนิดของยาป้องกันเชื้อรา induction phase การมีไข้ก่อนเริ่มยาเคมี

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	Total n = 80 (%)	Itraconazole n = 62 (%)	Fluconazole n = 18 (%)	p-value
Median age(years)	41	40	34	0.84
Female gender, n (%)	43 (53.7)	35 (56.5)	8 (44.4)	0.46
Subtype of AML				
APL, n (%)	10 (12.5)	6 (9.68)	4 (22.22)	0.05
non-APL, n (%)	70 (87.5)	56 (90.32)	14 (77.78)	
Cytogenetic risk				
Favorable, n (%)	13 (16.2)	8 (12.9)	5 (27.8)	0.39
Intermediate, n (%)	53 (66.3)	43 (69.4)	10 (55.6)	
Unfavorable, n (%)	8 (10)	8 (12.9)	0	
Relapsed AML, n (%)	36 (45)	31 (50)	5 (27.8)	0.27

Table 2 Phase of chemotherapy and its effects

Patient characteristics	Total Cycle (n = 281)	Itraconazole Cycle (n = 221) (%)	Fluconazole Cycle (n = 60) (%)	p-value
Phase of chemotherapy				
Induction, n (%)	129 (45.9)	105 (47.5)	24 (40)	0.30
Consolidation, n (%)	152 (54.1)	116 (52.5)	36 (60)	
Onset of fever prior to chemotherapy				
n (%)	24 (8.5)	24 (10.5)	4 (6.6)	0.56
ANC prechemotherapy (x 10⁹/L)				
< 0.5, n (%)	31 (11)	21 (9.5)	10 (16.7)	0.12
> 0.5, n (%)	250 (89)	200 (90.5)	50 (83.3)	
ANC at the time of febrile neutropenia				
mean (x 10 ⁹ /L)	0.724	0.682	0.867	0.64

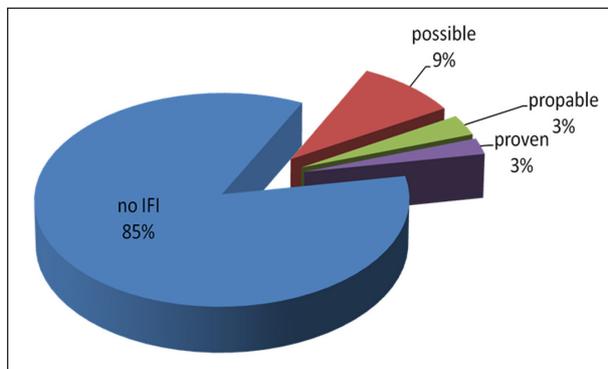


Figure 1 Prevalence of invasive fungal infection in AML patients with FN

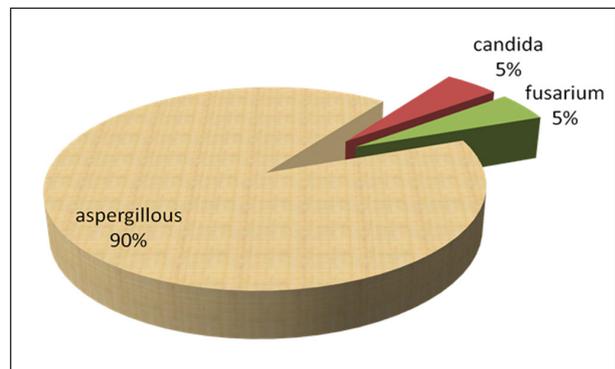


Figure 2 Types of invasive fungal infection among AML patients with FN

Table 3 Proportion of patients with fungal prophylactic failure and invasive fungal infection according to anti-fungal prophylaxis

Total number of chemotherapy cycles (n = 281)	Antifungal prophylactic drug		p-value
	Itraconazole	Fluconazole	
Failure of fungal prophylaxis, n (%)	65 (34.0)	25 (41.6)	0.07
Invasive fungal infection, n (%)	30 (13.6)	12 (20.0)	0.22

บำบัด ระดับ ANC น้อยกว่า 0.5 x 10⁹/L ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด วิเคราะห์ด้วย multivariate analysis พบว่าการได้รับ itraconazole เป็นปัจจัยอิสระที่สัมพันธ์กับการลดโอกาสเกิดความล้มเหลวของยาป้องกันเชื้อราเมื่อเทียบกับ fluconazole (OR 0.50, 95%CI: 0.2-0.9, p = 0.03) ปัจจัยอิสระอื่นที่สัมพันธ์กับโอกาสเกิดความล้มเหลวของยาป้องกันเชื้อรา ได้แก่ induction phase (OR 2.32, 95%CI: 1.25-5.0, p = .01) และใช้ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด (OR 4.08, 95%CI: 1.5-10.9, p = .01) (Table 4)

อัตราการรอดชีวิต

ชนิดของยาป้องกันเชื้อราไม่ส่งผลต่อ OS (HR 1.87, 95%CI: 0.8-4.7, p = .18) เมื่อศึกษาถึงปัจจัยอื่นได้แก่อายุ เพศ ชนิดของ AML cytogenetic risk ช่วง induction การมีไข้ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด ANC ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดความล้มเหลวของยาป้องกันเชื้อราและการมี IFI พบว่า unfavorable cytogenetic risk (HR 2.56, 95%CI: 1.3-5.1, p = .01) และอายุที่มากกว่า 50 ปี (HR 2.39, 95%CI: 1.1-5.0, p = .02) เป็นปัจจัยอิสระที่สัมพันธ์กับ OS (Table 5)

Table 4 Multi-variates analysis of factors associated antifungal prophylactic failure

Variable	Odd ratio	95%CI	p-value
Itraconazole prophylaxis	0.50	0.26-0.95	0.03
Induction phase	2.32	1.25-5.0	0.01
Onset of fever prior to chemotherapy	4.08	1.52-10.94	0.01

Table 5 Multi-variates analysis of factors associated with OS

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	p value	Hazard ratio	95%CI	p value
Antifungal prophylaxis	0.02	0.69	0.3-1.6	0.38
Cytogenetic risk	0.01	2.56	1.34-5.18	0.01
Age	0.04	2.39	1.15-5.04	0.02

วิจารณ์ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่าการใช้ itraconazole ชนิดแคปซูลมีอัตราการเกิดความล้มเหลวของยาป้องกันเชื้อรา (failure of antifungal prophylaxis) น้อยกว่า จึงมีประสิทธิภาพมากกว่า fluconazole (OR 0.50, 95%CI: 0.2-0.9, $p = 0.03$) อีกทั้ง itraconazole มีแนวโน้มที่จะลดอัตราการเกิด IFI เมื่อเทียบกับ fluconazole (ร้อยละ 13.6 เทียบกับร้อยละ 20, $p = .2$) แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาจำนวนน้อย จึงไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษา randomized controlled trial (RCT) ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ itraconazole กับ fluconazole ชนิดรับประทานในการป้องกัน IFI ในการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์แบบ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation⁵ ซึ่งพบว่า itraconazole สามารถป้องกันการติดเชื้อราประเภท mold ได้ดีกว่า fluconazole (ร้อยละ 12 และร้อยละ 5, $p = .03$) แต่สามารถป้องกัน candidiasis ได้พอกัน (ร้อยละ 3 และ ร้อยละ 2, $p = .69$) ส่วนอีกการศึกษา RCT เปรียบเทียบ itraconazole กับ fluconazole ที่ให้ทั้งทางหลอดเลือดดำและชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ ก็พบว่า itraconazole มีประสิทธิภาพดีกว่า fluconazole ในการป้องกัน proven IFI (ร้อยละ 25 และร้อยละ 9, $p = .01$) เช่นกัน โดยทั้งสองการศึกษาข้างต้นให้ itraconazole oral solution ซึ่งสามารถดูดซึมได้ดีกว่าชนิดแคปซูลซึ่งมีปัญหาในการดูดซึมยาที่ไม่แน่นอน⁷ แต่ที่ต้องใช้ itraconazole ชนิดแคปซูลในการศึกษานี้ เนื่องจาก itraconazole oral solution มีราคาสูงกว่าชนิดแคปซูลมาก ทำให้ทางโรงพยาบาลไม่พิจารณาจ่าย itraconazole oral solution เข้ามาจำหน่ายอีกต่อไปจึงจำเป็นต้องใช้ itraconazole ชนิดแคปซูลในการป้องกัน IFI ในโรงพยาบาลแทน

ถึงแม้ว่าผลการศึกษานี้ส่วนใหญ่จะพบว่าการใช้ itraconazole จะมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า fluconazole ในการป้องกัน IFI โดยเฉพาะ aspergillosis แต่อัตราการเกิด IFI ยังคงสูง ดังจะเห็นจากการศึกษานี้ว่ากลุ่มที่ได้ itraconazole มีอัตราการเกิด IFI ร้อยละ 13.6 ซึ่งกว่าร้อยละ 90 ของการติดเชื้อราเป็น aspergillosis ปัจจุบันมียาต้านเชื้อราในกลุ่ม azoles ตัวใหม่ได้แก่ voriconazole และ posaconazole ซึ่งจาก RCT พบว่าทั้ง voriconazole⁸ และ posaconazole⁹ มีประสิทธิภาพการป้องกัน IFI มากกว่า itraconazole ในผู้ป่วยปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ และผู้ป่วย AML⁹ ตามลำดับ แต่เนื่องจากยาทั้งสองตัวมีราคาสูงมากจึงถูกจำกัดการใช้ในผู้ป่วยทั่วไป และแม้ว่า voriconazole จะถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่กำหนดข้อบ่งชี้ให้ใช้เฉพาะในการรักษา IFI เท่านั้น ไม่สามารถนำมาใช้ในการป้องกันเชื้อราได้

ข้อจำกัดของการศึกษา เนื่องจากเป็นการศึกษา retrospective cohort ทำให้การเก็บข้อมูลบางอย่างอาจไม่สมบูรณ์ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลส่วนใหญ่มีการจัดเก็บในระบบ electronic data capture ของโรงพยาบาลซึ่งเริ่มมีตั้งแต่ พ.ศ. 2545 ทำให้สามารถติดตามข้อมูลการรักษาและการเกิด IFI ได้ดีพอควร ทั้งนี้เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง อาจมีอคติในการนำผู้ป่วยเข้าการศึกษา ประการถัดมาคือขนาดประชากรที่ได้รับ fluconazole มีจำนวนน้อยกว่ามาก เนื่องจากมีการปรับแนวทางการดูแลผู้ป่วย AML ของทางโรงพยาบาลเนื่องจากพบการติดเชื้อ aspergillus ที่ไม่ลดลงในช่วงที่ให้ fluconazole prophylaxis ลำดับถัดมาคือการวินิจฉัย IFI ส่วนใหญ่อยู่ในระดับ possible IFI ทำให้ไม่ทราบเชื้อก่อโรคที่แท้จริงและชนิดของเชื้อรานอกจากนี้แล้วการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยาป้องกันเชื้อรา อย่างไรก็ตาม จากการดูแลผู้ป่วยตลอด 10 ปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อการรับประทานยาทั้งสองตัวได้ดีในอนาคตควรมีการศึกษาว่า

ระดับยาในเลือดหลังได้รับ itraconazole ชนิดแคปซูลอยู่ในระดับที่เหมาะสมในการป้องกัน IFI หรือไม่ เพื่อช่วยในการพิจารณาปรับเปลี่ยน antifungal prophylaxis ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด IFI ของทางโรงพยาบาลต่อไป

สรุป

Itraconazole ชนิดแคปซูลมีประสิทธิภาพในการป้องกัน IFI ได้ดีกว่า fluconazole ด้วยยาป้องกันเชื้อราได้ดีกว่า fluconazole แต่อัตราการเกิด aspergillosis ยังคงค่อนข้างสูง ซึ่งควรได้รับการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อพิจารณาให้ยาป้องกันเชื้อราที่เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Pauw BD, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.
2. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, 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. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein M, Schoch H, Feldman A et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis.* 1995;171:1545-52.
4. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N, et al. Randomized placebo controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. Clin Infect Dis.* 1999;28:331-40.
5. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee M, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood.* 2004;103:1527-33.
6. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:705-13.
7. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, Silveira F, Solza C, Barreiros G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis.* 2000;30:300-5.
8. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, Miller PJ, Ribaud P, Schlamm HT, Solano C, Cook G; IMPROVIT Study Group. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2011;155:318-27.
9. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356:348-59.

