

บทบรรณาธิการ

Invasive Fungal Infections in Acute Myeloid Leukemia

อดิศักดิ์ ตันติวาทิชัย

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การติดเชื้อรา invasive fungal infections (IFIs) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยหลังได้รับยาเคมีบำบัดพบได้ร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 40 ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา^{1,2} ทั้งนี้ความแตกต่างขึ้นกับชนิดของมะเร็งที่เป็นและเคมีบำบัดที่ได้รับ โดยพบได้สูงที่สุดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน ชนิด acute myeloid leukemia (AML)^{1,2} ภาวะนี้ส่งผลในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวปริมาณต่ำ มีภาวะใช้สูงแม้ว่าได้รับยาปฏิชีวนะแล้ว โดยพบว่าการติดเชื้อราชนิด aspergillus และ candida นั้นเป็นการติดเชื้อที่สำคัญ โดยอาจพบได้สูงถึงร้อยละ 95 ของการติดเชื้อราทั้งหมด^{3,4} การติดเชื้อราพบว่าเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ส่งผลต่อการรักษาทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น ทั้งยังอาจส่งผลต่อการรักษา เนื่องจากทำให้ต้องลดขนาดของยาเคมีบำบัดและเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไป²

การให้ยาป้องกันเชื้อราในผู้ป่วย AML ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดนั้น สรุปลงได้ว่า fluconazole นั้นดีกว่ายาหลอก (placebo) ในการป้องกันการติดเชื้อรา ชนิด invasive candidiasis อย่างไรก็ตาม fluconazole นั้นไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อราในกลุ่ม molds โดยเฉพาะ invasive aspergillus ได้ สำหรับการป้องกันเชื้อราในกลุ่ม molds โดยเฉพาะ invasive aspergillus นั้นพบว่า posaconazole เป็นยาที่ทำให้อัตราการติดเชื้อราลดลง อัตราการเสียชีวิตลดลงรวมถึงการเสียชีวิตที่เกิดจากเชื้อรา แต่เป็นยาที่ราคาสูงและไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁵ ส่วนยาอื่นๆ นั้นพบว่า itraconazole เมื่อเปรียบเทียบกับ fluconazole สามารถลดอัตราการติดเชื้อราได้แต่ไม่ทำให้อัตราการเสียชีวิตรวมถึงการเสียชีวิตจากเชื้อรานั้นแตกต่าง^{2,6} ส่วนยาในกลุ่ม echinocandins และ voriconazole นั้นจากการศึกษาพบว่าอัตราการติดเชื้อราและอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงรวมถึงการเสียชีวิตจากเชื้อรานั้นไม่แตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับ itraconazole^{2,7-9} นอกจากนี้การป้องกันเชื้อรายังสามารถทำได้ด้วยการรักษาด้วยเคมีบำบัดภายในห้องปราศจากเชื้อที่เป็น positive-pressure และมี high-efficiency particulate air (HEPA) filter ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อรา โดยเฉพาะเชื้อราชนิด invasive aspergillus นั้น พบว่า voriconazole นั้นเป็นยาอันดับแรกในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในประเทศไทยนั้น ยา

voriconazole¹⁰⁻¹² เป็นยาในกลุ่มยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชีย่อย จ (2) ใช้โดยแพทย์ที่ผ่านการอนุมัติตามเงื่อนไขและข้อบ่งใช้ที่กำหนด ยาในกลุ่มอื่นๆ เช่น liposomal amphotericin B, echinocandins และ itraconazole อาจใช้ทำการรักษา invasive aspergillus ได้แต่ไม่ได้เป็นยาในลำดับแรกและมี strength of recommendations ในระดับที่ต่ำกว่า นอกจากนี้ liposomal amphotericin B, echinocandins และ posaconazole หรือ combination treatment อาจใช้เป็นการรักษาแบบ salvage treatment ในกรณีที่มีการดื้อต่อ voriconazole ได้¹⁰⁻¹² ส่วนยา amphotericin B deoxycholate นั้นแนวทางการรักษาในต่างประเทศส่วนใหญ่ไม่ได้แนะนำให้ใช้ในการรักษา invasive aspergillus¹⁰ แต่ในประเทศไทยนั้นยังคงเป็นยาที่สำคัญและอาจเป็นยาอันดับแรกในการเลือกใช้รักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากปัญหาเข้าถึงและราคาของยาตัวอื่นๆ ในการรักษา

แม้ว่าปัจจุบันมีการศึกษาที่นำไปสู่วิวัฒนาการของการป้องกันและรักษาเชื้อราเกิดขึ้นอย่างมาก แต่ในประเทศไทยยังประสบปัญหาการเข้าถึงการรักษาและราคาต่างๆ ที่มีราคาแพง ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงการรักษาเหล่านี้ ส่งผลให้การติดเชื้อรา invasive fungal infections ยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทย ดังเช่นการศึกษาของ พญ.กัญญพร เจริญประเสริฐและคณะในวารสารฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Pechlivanoglou P, Le HH, Daenen S, Snowden JA, Postma MJ. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1-11.
2. Anna B. Halpern, Gary H. Lyman, Thomas J. Walsh, Dimitrios P. Kontoyannis, Roland B. Walter. Primary antifungal prophylaxis during curative-intent therapy for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;126:2790-7.
3. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis.* 2010;50:405-15.
4. Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious

- Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Ann Hematol.* 2014;93:1449-56.
5. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356:348-59.
 6. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer.* 2012;106:1626-37.
 7. Cattaneo C, Monte S, Algarotti A, et al. A randomized comparison of caspofungin versus antifungal prophylaxis according to investigator policy in acute leukaemia patients undergoing induction chemotherapy (PROFIL-C study). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2140-5.
 8. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, et al. Openlabel, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:143-7.
 9. Mattiuzzi GN, Cortes J, Alvarado G, et al. Efficacy and safety of intravenous voriconazole and intravenous itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Support Care Cancer.* 2011;19:19-26.
 10. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15:e327-40.
 11. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:453-5.
 12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Infectious Diseases Society of America. 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:e56-93.