

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิผลของการให้ยาอะไซโคลเวียร์ชนิดรับประทานสามครั้งต่อสัปดาห์ ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก

ตริย์ ชารพานิช

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

บทนำ แนวทางการรักษาหลายแนวทางแนะนำให้ใช้ยา acyclovir ขนาด 400 ถึง 800 มิลลิกรัม กินวันละ 2 ครั้ง หรือใช้ยานี้ในขนาด 250 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ฉีดทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HSV และ VZV ภายหลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก อย่างไรก็ตามที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยผู้ป่วยโรคเริมทางโลหิตวิทยาที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้รับยา acyclovir ขนาด 400 มิลลิกรัม กินวันละ 3 ครั้งสามครั้งต่อสัปดาห์เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HSV และ VZV แต่ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงประสิทธิผล และความปลอดภัยของการใช้ยาสูตรนี้ **วัตถุประสงค์** ศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัส HSV และ VZV และอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกที่ได้รับยา acyclovir สามครั้งต่อสัปดาห์ **วัสดุและวิธีการ** เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ในผู้ใหญ่ อายุ 18 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 โดยเก็บข้อมูลทั่วไป ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายไขกระดูก ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยา acyclovir ประวัติการติดเชื้อไวรัส และ อาการไม่พึงประสงค์ จำนวน 98 ราย **ผลการศึกษา** พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HSV จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2) จำนวนวันเฉลี่ยที่ติดเชื้อไวรัส VZV หลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก 235.5 วัน โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยา acyclovir **สรุป** การใช้ยา acyclovir ขนาด 400 มิลลิกรัมชนิดรับประทาน วันละ 3 ครั้ง สามครั้งต่อสัปดาห์ มีอัตราการติดเชื้อไม่แตกต่างจากสูตรมาตรฐานตามคำแนะนำ โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

คำสำคัญ : ● Acyclovir ● Viral prophylaxis ● HSV infection ● HSV or VZV infection

● Acyclovir prophylaxis

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2566;33:207-13.

ได้รับต้นฉบับ 2 มีนาคม 2566 แก้ไขบทความ 5 กันยายน 2566 รับลงตีพิมพ์ 13 กันยายน 2566

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ อ.ภก.ตริย์ ชารพานิช ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

E-mail: trai.t@pharm.chula.ac.th

Original article

Effectiveness of oral acyclovir three times a week regimen for viral prophylaxis among patients receiving bone marrow transplant

Trai Tharnpanich

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstract:

Introduction: Several guidelines have recommended oral acyclovir at 400 to 800 mg twice daily or IV at 250 mg/m² every 12 hours to prevent HSV and VZV postbone marrow transplantation. However, at King Chulalongkorn Memorial Hospital, patients with hematologic malignancy and undergoing bone marrow transplantation have been given 400 mg oral acyclovir regimen three times a day which is commonly used to prevent HSV and VZV. Still, studies have not yet been conducted to demonstrate this regimen's antiviral efficacy and safety. **Objective:** The study aimed to investigate the incidence of HSV and VZV and safety among patients undergoing bone marrow transplant and receiving acyclovir three times a week. **Materials and Methods:** A retrospective study was conducted for adult patients aged 18 years and over receiving a bone marrow transplantation at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society between 1 January 2017 and 31 December 2020. General patient data information related to bone marrow transplantation, information on exposure to acyclovir, history of viral infection and adverse reactions were collected. **Results:** Data were collected from 98 patients receiving bone marrow transplant. Two patients (2%) were found with HSV. The average days of presenting HSV after receiving bone marrow transplantation was 235.5 days. No severe adverse reaction related to acyclovir were observed. **Conclusions:** Using a 400 mg oral acyclovir regimen three times a day, thrice a week benefitted patients receiving bone marrow transplantation. The incidence of HSV did not differ from the standard regimen with no serious adverse events.

Keywords : ● Acyclovir ● Viral prophylaxis ● HSV infection ● HSV or VZV infection
● Acyclovir prophylaxis

J Hematol Transfus Med. 2023;33:207-13.

บทนำ

จำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิกในระหว่างปี พ.ศ. 2548 ถึง พ.ศ. 2558 โดยรวมทั้งหมด 18 ประเทศ มีจำนวน 138,165 ราย โดยจำนวนผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ. 2548 กับ พ.ศ. 2558 เพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า¹ ผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกที่ไม่ได้รับยา acyclovir เพื่อป้องกันการพบว่ามีโรคติดเชื้อไวรัส Herpes simplex virus (HSV) และ Varicella zoster virus (VZV) ร้อยละ 42² และ ร้อยละ 41 ตามลำดับ³ การศึกษาส่วนใหญ่ของการใช้ยาในการป้องกันการติดเชื้อไวรัส HSV และ VZV ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก ใช้ยา acyclovir ทั้งที่เป็นรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำ และรูปแบบรับประทาน โดยจะเป็นการบริหารยาทุกวัน ในขนาดยาและความถี่ที่แตกต่างกัน โดยหยุดยา acyclovir หลัง 1 ปีภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือหลังหยุดยากดภูมิคุ้มกันไปแล้ว 6 เดือน โดยพบอุบัติการณ์ในการติดเชื้อไวรัส HSV และ VZV ใน 1 ปีภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก อยู่ที่ร้อยละ 0 ถึง 5.9 และ ร้อยละ 1.1 ถึง 5 ตามลำดับ^{4,6-8,10} จึงทำให้การให้ยา acyclovir เพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกถูกแนะนำในหลายแนวทางการรักษา โดยแนะนำขนาดยาและระยะเวลาที่ให้อยู่ที่ 400 ถึง 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 1 ปี หลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก⁹ อย่างไรก็ตามที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย นิยมใช้ยา acyclovir ชนิดรับประทาน ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น 3 วันต่อสัปดาห์ วันจันทร์ พุธ และ ศุกร์ ในการป้องกันการติดเชื้อ HSV และ VZV ซึ่งยังไม่มีการศึกษาวิจัยที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสของสูตรยานี้ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัส HSV และ VZV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกที่ได้รับยา acyclovir สูตรสัปดาห์ละ 3 ครั้ง

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทาประวัติการติดเชื้อไวรัส HSV และ VZV ของผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 โดยติดตามประวัติผู้ป่วยในการติดเชื้อไวรัสหลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก 1 ปี จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่บันทึกโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา โดยมีเกณฑ์คัดเข้า ดังนี้ 1) มีประวัติในเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์อย่างน้อย 1 ปีหลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก 2) ได้รับยา acyclovir สามครั้งต่อสัปดาห์อย่างน้อย 1 ปี หลัง

เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก เกณฑ์คัดออก ดังนี้ 1) ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือแพทย์วินิจฉัยว่ามีการกลับเป็นซ้ำของโรค ภายใน 1 ปี หลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก 2) ผู้ป่วยขาดการติดตาม (loss follow up) หรือเปลี่ยนสถานพยาบาลภายใน 1 ปี ภายหลังได้เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก 3) ข้อมูลเวชระเบียน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ไม่สมบูรณ์

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล ได้แก่ แบบบันทึกการเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยแบ่งกลุ่มข้อมูล 3 ส่วน ดังนี้ 1) ข้อมูลทั่วไป (เพศ อายุ และโรคประจำตัวอื่น) 2) ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายไขกระดูก (โรคที่นำไปสู่การปลูกถ่ายไขกระดูก สูตรยา conditioning regimen ชนิดของการปลูกถ่ายไขกระดูก วันที่เริ่มได้รับเซลล์ต้นกำเนิด การรักษาต่อเนื่องหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก และภาวะแทรกซ้อนจากการปลูกถ่ายไขกระดูก) 3) ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยา acyclovir ภาวะแทรกซ้อน และอาการไม่พึงประสงค์จากยา acyclovir และการติดเชื้อไวรัส (จำนวนวันที่ได้รับยา acyclovir เพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัส และประวัติการติดเชื้อไวรัส)

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำข้อมูลประชากรศาสตร์ ข้อมูลการประวัติการติดเชื้อไวรัส HSV และ VZV บรรยายด้วยสถิติเชิงพรรณนา เช่น ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา acyclovir มาทำการวิเคราะห์ univariate analysis ด้วยสถิติ Chi square test มีนัยสำคัญที่ p -value ต่ำกว่า 0.05 โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ The Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 28.0) นำเสนอข้อมูลในรูปแบบการบรรยายและตาราง การศึกษานี้ประเมินจำนวนกลุ่มตัวอย่างโดยอ้างอิงอุบัติการณ์ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัส HSV และ VZV ใน 1 ปีหลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกอยู่ที่ ร้อยละ 4⁶ เมื่อแทนค่าในสูตร $n = Z^2 p(1-p)/e^2$ และให้ค่า error เท่ากับร้อยละ 5 จะได้ $n = 59.2$ หรือประมาณ 60 ราย

ผลการศึกษา

จากการสืบค้นในเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ พบว่ามีผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 122 ราย ถูกคัดออกจำนวน 24 ราย เนื่องจากเสียชีวิต หรือแพทย์วินิจฉัยว่ามีการกลับเป็นซ้ำของโรค ภายใน 1 ปีหลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวน 10 ราย ผู้ป่วยขาดการติดตาม หรือเปลี่ยนสถานพยาบาล ภายใน 1 ปีหลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวน 2 ราย ข้อมูลในเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ไม่ครบถ้วนจำนวน 12 ราย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Table 1)

Table 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
หญิง	44 (45.8)
ชาย	52 (54.2)
อายุเฉลี่ย, ปี (พิสัย)	44.37 (17-67)
โรคที่นำไปสู่การปลูกถ่ายไขกระดูก (ร้อยละ)	
MM	34
AML	22
HL	13
ALL	5
DLBCL	5
MDS	4
Extra-nodal NK T-cell lymphoma	3
CML	2
SAA	2
PMBCL	2
MCL	1
Intravascular lymphoma	1
Systemic sclerosis	1
LCH	1
ชนิดของการปลูกถ่ายไขกระดูก (ร้อยละ)	
Autologous stem cell transplantation	58
Allogeneic stem cell transplantation	34
Tandem autologous stem cell transplantation	3
Haploidentical stem cell transplantation	1
สูตรยา conditioning regimen (ร้อยละ)	
HDMel	35
BEAM	24
BuCy	24
FluBu	6
CyTBI	4
FluBuATG	4
FluMel	1
CyATG	1
FuTBI	1
ThioFluBu	1
FluCyMelATG	1
FluCyATG	1
FluCyTBI	1

MM = multiple myeloma; AML = acute lymphoblastic leukemia; ALL = acute lymphoblastic leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; SAA = severe aplastic anemia; HL = Hodgkin's lymphoma; DLBCL = diffuse large B cell lymphoma; PMBCL = primary mediastinal B cell lymphoma; MCL = mantle cell lymphoma; LCH = Langerhans' cell histiocytosis; MDS = myelodysplastic syndrome; BEAM = carmustine (BCNU) + etoposide + cytarabine + melphalan; FluBu = fludarabine + busulfan; BuCy = busulfan + cyclophosphamide; HDMel = high dose melphalan; CyTBI = cyclophosphamide + total body irradiation; FluBuATG = fludarabine + busulfan + anti thymocyte globulin; FluMel = fludarabine + melphalan; CyATG = cyclophosphamide + anti thymocyte globulin; FuTBI = fludarabine + total body irradiation; ThioFluBu = thiotepa + fludarabine + busulfan; FluCyMelATG = fludarabine + cyclophosphamide + melphalan + anti thymocyte globulin; FluCyATG = fludarabine + cyclophosphamide + anti thymocyte globulin; FluCyTBI = fludarabine + cyclophosphamide + total body irradiation

Table 2 รายละเอียดของผู้ป่วยที่เกิดภาวะติดเชื้อไวรัสภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกที่ได้รับยา acyclovir สำหรับป้องกันการติดเชื้อไวรัส

เพศ	อายุ (ปี)	โรคที่เป็นสาเหตุให้เข้ารับ HCST	ชนิดของการปลูกถ่ายไขกระดูก	สูตรยา conditioning regimen	ชนิดเชื้อไวรัสที่ผู้ป่วยแสดงอาการ	จำนวนวันหลัง HCT ก่อนติดเชื้อไวรัส	ขนาดยา acyclovir ก่อนติดเชื้อไวรัส
ผู้หญิง	29	HL	Auto	BEAM	HSV	146 วัน	400 mg TID TIW
ผู้หญิง	28	AML	Haplo	Thio/Flu/Bu	HSV	325 วัน	400 mg TID TIW

HL = Hodgkin's lymphoma; AML = Acute myeloid leukemia; Auto = Autologous hematologic stem cell transplantation;

Haplo = Haploidentical hematologic stem cell transplantation; BEAM = BCNU (Carmustine) + Etoposide + Cytarabine + Melphalan;

Thio/Flu/Bu = Thiotepe + Fludarabine + Busulfan; HSV = Herpes simplex virus; TIW = Three times a week

จำนวนผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลได้ครบถ้วนจำนวน 98 ราย พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสทั้งหมดจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2) โดยแบ่งเป็น HSV ทั้งหมดจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2) โดยไม่พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ VZV จำนวนวันเฉลี่ยที่ติดเชื้อ HSV หลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก 235.5 วัน (146 วัน และ 325 วัน) รายละเอียดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส ตาม Table 2 พบผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินีนในเลือดเพิ่มขึ้นจากวันที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 26.3) โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับยา acyclovir

วิจารณ์

การศึกษาเป็นการศึกษาแรกที่เก็บข้อมูลเพื่อประเมินประสิทธิผลของยา acyclovir แบบสัปดาห์ละ 3 ครั้งเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัส HSV และ VZV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกภายใน 1 ปีหลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยพบอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อไวรัส HSV อยู่ที่ร้อยละ 2 และไม่มีพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ VZV อาการไม่พึงประสงค์ที่น่าสนใจได้แก่ มีค่าครีเอตินีนในเลือดเพิ่มขึ้นจากวันที่เริ่มปลูกถ่ายไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 50 พบจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 26.3) โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยา acyclovir พบปัจจัยเสี่ยงที่จะมีค่าครีเอตินีนในเลือดเพิ่มขึ้นจากวันที่เริ่มปลูกถ่ายไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 50 ใน 1 ปีภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก คือผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วยอายุน้อยกว่าเท่ากับ 40 ปี และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ allogeneic stem cell transplantation จากการศึกษาที่มีรายงานมาก่อนหน้านี้ การศึกษาของ Erard V. และคณะ ทำการศึกษาโดยการให้ยา acyclovir เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HSV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยในกลุ่มที่ให้ยา acyclovir 800 mg แบบรับประทาน วันละ 2 ครั้งหรือ valacyclovir 500 mg แบบรับประทานวันละ 2 ครั้งให้ 1 ปีหลังให้เซลล์ต้นกำเนิด หรือหยุดยา acyclovir หลังหยุดยากด

ภูมิคุ้มกัน 6 เดือน ถึง 1 ปี พบอุบัติการณ์การติดเชื้อ HSV ที่ 2 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 3.9 และไม่พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ VZV ตามลำดับ⁴ การศึกษาของ Boeckh M. และคณะ ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ alloSCT ให้ยา acyclovir 800 mg แบบรับประทานวันละ 2 ครั้งเริ่มระหว่างวันที่ 30 และวันที่ 100 หลังให้เซลล์ต้นกำเนิดและให้ไปจนถึง 1 ปีหลังให้เซลล์ต้นกำเนิดพบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัส VZV ภายใน 1 ปีหลังปลูกถ่ายไขกระดูกอยู่ที่ร้อยละ 5⁵ และมีการศึกษาของ Erard V. และคณะ เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกครั้งแรกให้ยา acyclovir ทางหลอดเลือดดำขนาด 250 mg/m² วันละ 2 ครั้ง ตามด้วยยา acyclovir 800 mg หรือ valacyclovir 500 mg แบบรับประทานวันละ 2 ครั้ง จะหยุดยาเมื่อหลังผ่านการปลูกถ่ายไขกระดูกมาแล้ว 1 ปี หรือผู้ป่วยหยุดยากดภูมิคุ้มกันไปแล้ว 6 เดือน ร้อยละ 1.1 ถึง 20.6 ตามลำดับ⁷ ยังมีการศึกษาของ Kawamura K. และคณะทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง การให้ยา acyclovir 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน กับ 200 มิลลิกรัม ต่อวันโดยทั้ง 2 ขนาดยาเป็นแนวทางการป้องกันการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด autologous hematologic stem cell transplantation ในแต่ละช่วงเวลา ก่อนเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2552 และ หลังเดือนกันยายน พ.ศ. 2552 ผลอุบัติการณ์การติดเชื้อ HSV และ VZV อยู่ที่ร้อยละ 7.7 และ ร้อยละ 4.5 ตามลำดับ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.75$)¹¹ การศึกษา Kanda Y และคณะ เก็บข้อมูลแบบย้อนหลังเพื่อหาอุบัติการณ์ในการติดเชื้อ VZV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด alloHCT ที่ได้รับยา acyclovir แบบรับประทาน 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ แบบให้ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 750 มิลลิกรัมต่อวัน วันที่ 7 ถึง 35 ของการปลูกถ่ายไขกระดูก และต่อไปให้แบบรับประทาน ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวันจนกว่าจะหยุดยากดภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับไม่ได้ให้ยาป้องกัน พบอุบัติการณ์การติดเชื้อ VZV ภายใน 1

ปีหลังเข้ารับ alloHSCt ร้อยละ 11 และร้อยละ 33 ตามลำดับ โดยไม่พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ VZV ขณะได้รับยา acyclovir ในการป้องกัน¹² มีอีกการศึกษาของ Asano-Mori และคณะ เก็บข้อมูลแบบย้อนหลังเพื่อหาอุบัติการณ์ในการติดเชื้อ VZV ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด alloHSCt ที่ได้รับยา acyclovir แบบรับประทาน 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ แบบให้ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 750 มิลลิกรัม ต่อวัน วันที่ 7 ถึง 35 ของการปลูกถ่ายไขกระดูก และต่อไปให้แบบรับประทาน ขนาด 200 มิลลิกรัม ต่อวันเป็นระยะเวลา 1 ปีหลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกเปรียบเทียบกับไม่ได้ให้ยาป้องกัน พบอุบัติการณ์การติดเชื้อ VZV ร้อยละ 11.6 และร้อยละ 47.6 ตามลำดับ โดยทำการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ร้อยละ 87.5 และร้อยละ 76¹³ จากผลการศึกษาขึ้นยังเป็นการสนับสนุนว่าการให้ขนาดยา acyclovir ที่ต่ำลงจากขนาดตามคำแนะนำ อาจจะส่งผลให้อุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัส HSV และ VZV ที่ดีกว่าที่ไม่ได้ให้ยา acyclovir เพื่อการป้องกัน เนื่องจากในการศึกษานี้พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ไม่สามารรถประเมินปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยในการติดเชื้อไวรัสภายหลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้

อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานของยา acyclovir ที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกในการศึกษาที่มีก่อนหน้านั้นได้แก่อาเจียร และค่าครีเอตินินในเลือดสูงขึ้นภายใน 100 วันหลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก ภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด (pancytopenia) ค่าการทำงานของตับสูงขึ้น Guillain Barre syndrome และความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 1)^{5,8} ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่พบผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นจากวันที่เริ่มปลูกถ่ายไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 50 ร้อยละ 26.3 แต่จากการศึกษาของ Lam NN และคณะที่เก็บข้อมูลแบบ population-based study เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ และปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี ที่ได้รับยา acyclovir, valacyclovir หรือ famciclovir ไม่เกิน 21 วัน โดยใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อ HSV พบว่าอุบัติการณ์ในการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะ AKI การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในทุกสาเหตุ หรือ การเสียชีวิต ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง ยา acyclovir และ valacyclovir กับ famciclovir (RR = 0.97, 95%CI: 0.81-1.17 ($p = 0.8$), RR = 1.03, 95%CI: 0.98-1.08 ($p = 0.3$) และ RR = 0.75, 95%CI: 0.83-1.04 ($p = 0.2$) ตามลำดับ) อีกทั้งพบว่าปัจจัยของผู้ป่วย ได้แก่ ช่วงอายุ (66 ถึง 74 ปี 75 ถึง 84 ปี และ มากกว่าเท่ากับ 85 ปี) เพศ มีประวัติเป็นโรค

ไตเรื้อรัง มีประวัติเป็นโรคเบาหวาน มีประวัติได้รับยาในกลุ่ม loop diuretic ACEI หรือ ARB และได้รับยาในกลุ่ม corticosteroid รวมด้วย ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ AKI จากการได้รับยา acyclovir ชนิดรับประทาน¹⁴ อย่างไรก็ตามมี 2 การศึกษาที่เก็บข้อมูลเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ AKI ในผู้ป่วยที่ได้รับยา acyclovir แบบให้ทางหลอดเลือดดำ (IV) การศึกษาแรกพบว่าปัจจัยเสี่ยงได้แก่ อายุที่เพิ่มมากขึ้น OR = 1.04, 95%CI: 1.01-1.07, ระยะเวลาในการให้ยา (ต่อ 1 วัน) (OR = 1.19, 95%CI: 1.06-1.33), และ การให้ร่วมกับยา vancomycin (OR = 5.96, 95%CI: 1.87-19.01)¹⁵ การศึกษาที่ 2 พบปัจจัยเสี่ยงได้แก่ การให้ร่วมกับ ยาในกลุ่ม NSAIDs (OR = 3.611, 95%CI: 1.708-7.633, $p = 0.001$) และ vancomycin (OR = 2.630, 95%CI: 1.000-6.917, $p = 0.05$) และ ผู้ป่วยมีประวัติเป็นโรคเบาหวาน (OR = 4.349, 95%CI: 1.452-13.022, $p = 0.009$)¹⁶ การศึกษานี้เป็นการใช้ยา acyclovir ในการป้องกันการติดเชื้อ HSV และ VZV ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานจึงทำให้อาการไม่พึงประสงค์อาจถูกรบกวนจากหลายปัจจัย อีกทั้งการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลน้อย ไม่ได้เก็บโคร่วมรวมถึงรายการยาร่วมระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยา acyclovir และมีภาวะ AKI อาจเป็นปัจจัยที่รบกวนความน่าเชื่อถือข้อมูลของอาการไม่พึงประสงค์ อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาที่หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ AKI จากการให้ยา acyclovir ในการป้องกันการติดเชื้อ HSV และ VZV ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก

ผลลัพธ์ของการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อ HSV ของผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกในการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ และไม่พบผู้ป่วยที่พบการติดเชื้อ VZV การเก็บข้อมูลเก็บเพียงโรงพยาบาลเดียวอาจจะได้กลุ่มผู้ป่วย และการดูแลจัดการผู้ป่วยภายหลังเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกที่ไม่หลากหลาย และเป็นการศึกษาในรูปแบบการเก็บข้อมูลย้อนหลัง อาจจะทำให้ข้อมูลเรื่องการติดเชื้อไวรัส HSV และ VZV อาการไม่พึงประสงค์ และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ไม่ครบถ้วน และอาจจะไม่ได้สอดคล้องถึงความเป็นจริง อีกทั้งการศึกษานี้ไม่ได้การเก็บข้อมูลประวัติการติดื้อสูกอื้อ และไม่มี การตรวจคัดกรองสารภูมิคุ้มกันต้านการติดเชื้อของ HSV และ VZV (serology test) ทำให้ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยไม่ตรงกับการศึกษาที่เคยทำก่อนหน้านี้ ทางผู้วิจัยแนะนำให้ควรมีการศึกษาที่เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) และเพิ่มจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น แนะนำให้เก็บโคร่วมและรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ อีกทั้งอาจจะทำเป็นการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม (randomised control trial) เพื่อให้ได้ ผลการศึกษาวิจัยที่น่าเชื่อถือมากขึ้น

สรุป

การให้ยา acyclovir ขนาด 400 มิลลิกรัมชนิดรับประทาน วันละ 3 ครั้ง สามครั้งต่อสัปดาห์ มีอัตราการติดเชื้อไม่แตกต่างจากสูตรมาตรฐานตามคำแนะนำโดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยา acyclovir

กิตติกรรมประกาศ

ผมขอขอบพระคุณ รศ.ภญ.ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยมที่ให้ความอนุเคราะห์เป็นที่ปรึกษาในการเขียนงานวิจัย และอาจารย์แพทย์พยาบาล และเจ้าหน้าที่ประจำหอผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก 20C ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Iida M, Kodaera Y, Dodds A, Ho AYL, Nivison-Smith I, Akter MR, et al. Advances in hematopoietic stem cell transplantation in the Asia-Pacific region: the second report from APBMT 2005-2015. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Dec;54 :1973-1986.
- Elfenbein GJ, Saral R. Infectious disease during immune recovery after bone marrow transplantation. In: Allen JC, editor. *Infection and the compromised host.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1981. p. 157-196
- Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, DesJardin J, et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6 :44-9.
- Erard V, Guthrie KA, Varley C, Heugel J, Wald A, Flowers ME, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood.* 2007 Oct 15;110 :3071-7.
- Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood.* 2006 Mar 1;107 :1800-5.
- Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis.* 2007 Jul 15;196 :266-70.
- Kawamura K, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Sakamoto K, Ashizawa M, et al. Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013 Oct;15 :457-65.
- Gluckman E, Lotsberg J, Devergie A, Zhao XM, Melo R, Gomez-Morales M, et al. Oral acyclovir prophylactic treatment of herpes simplex infection after bone marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother.* 1983 Sep;12 Suppl B:161-7.
- National Comprehensive Cancer Network. prevention and treatment of cancer-related infections (version 3.2022). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- Fei N, Shah N, Cumpston A, Wen S, Ross KG, Craig M, Kanate AS. Low-Dose Acyclovir Prophylaxis for Varicella zoster Reactivation in Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Clin Hematol Int.* 2019 Jun 11;1(2):101-104.
- Kawamura K, Hayakawa J, Akahoshi Y, Harada N, Nakano H, Kameda K, Ugai T, Wada H, et al. Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus and varicella zoster virus diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2015 Aug;102(2):230-7.
- Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, Chizuka A, et al. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Oct;28(7):689-92.
- Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H, et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2008 Jun;83(6):472-6.
- Lam NN, Weir MA, Yao Z, Blake PG, Beyea MM, Gomes T, Gandhi S, et al. Risk of acute kidney injury from oral acyclovir: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 2013 May;61(5):723-9.
- Al-Alawi AM, Al-Maqbali JS, Al-Adawi M, Al-Jabri A, Falhammar H. Incidence, patterns, risk factors and clinical outcomes of intravenous acyclovir induced nephrotoxicity. *Saudi Pharm J.* 2022 Jun;30(6):874-877.
- Lee EJ, Jang HN, Cho HS, Bae E, Lee TW, Chang SH, Park DJ. The incidence, risk factors, and clinical outcomes of acute kidney injury (staged using the RIFLE classification) associated with intravenous acyclovir administration. *Ren Fail.* 2018 Nov;40(1):687-692.

