

บทบรรณาธิการ

การให้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

(Antimicrobial prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation)

ภาคภูมิ พุ่มพวง

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทนำ

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงกว่าผู้ป่วยโลหิตวิทยาทั่วไป ทั้งเชื้อก่อโรคที่พบได้ในผู้ป่วยปกติ และเชื้อก่อโรคฉวยโอกาส (opportunistic infections) เนื่องจากความเสี่ยงสะสม (net state of immunosuppression) หลายประการ เช่น ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากโรคทางโลหิตวิทยาและการรักษาที่เคยได้รับก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด การใส่สายสวนหลอดเลือดและสายสวนปัสสาวะ ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับเพื่อป้องกันหรือรักษาภาวะ graft versus host disease (GvHD) การติดเชื้อไวรัสที่ส่งผลต่อภูมิคุ้มกัน (immunomodulating virus) เช่น cytomegalovirus (CMV)

การติดเชื้อแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดส่งผลให้เพิ่มอัตราการเสียชีวิต และอาจส่งผลต่อความล้มเหลวในการปลูกถ่าย ดังนั้นการป้องกันการติดเชื้อโดยการให้ยาต้านจุลชีพ (antimicrobial prophylaxis) จึงเป็นมาตรการป้องกันการติดเชื้อที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial prophylaxis)

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมีโอกาสติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดในระยะ pre-engraftment ที่ผู้ป่วยยังมีภาวะ neutropenia จึงอาจพิจารณาให้ยาต้านแบคทีเรียในระยะดังกล่าว โดยยาที่นิยมใช้ คือ ยาในกลุ่ม fluoroquinolone (ciprofloxacin หรือ levofloxacin)¹ ซึ่งมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกลุ่ม *Enterobacterales* และ *Pseudomonas aeruginosa* อย่างไรก็ตามการให้ยาต้านแบคทีเรียดังกล่าวมีข้อพึงระวังและข้อควรพิจารณาดังนี้

1. การศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด พบว่าการให้ยาดังกล่าวสามารถลดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียได้ในกระแสเลือด แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต และเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยา fluoroquinolone²⁻³

2. การให้ยาดังกล่าว อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่มแกรมบวก รวมทั้ง *Clostridioides difficile*

3. ในสถานพยาบาลที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones มากกว่าร้อยละ 20 อาจไม่ได้ประโยชน์จากการให้ยา

การป้องกันการติดเชื้อไวรัส (antiviral prophylaxis)

1. การป้องกันการติดเชื้อไวรัสเริมและไวรัสสุกซ์ (herpes simplex and varicella zoster virus) เนื่องจากการติดเชื้อส่วนใหญ่เกิดจาก reactivation of latent infection มากกว่า donor derived หรือ primary infection จึงแนะนำให้ผู้รับบริจาคเซลล์ต้นกำเนิดตรวจ HSV IgG และ VZV IgG และพิจารณาให้ acyclovir prophylaxis กรณีมีผลการตรวจดังกล่าวเป็นบวก ทั้งนี้อุบัติการณ์ของการติดเชื้อ herpes simplex virus อยู่ที่ร้อยละ 80 ในช่วง 1 เดือนแรกของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด จึงแนะนำให้ acyclovir ขนาด 400 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน เพื่อป้องกันการติดเชื้อดังกล่าว ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ HSV IgG เป็นบวก⁴ สำหรับอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ varicella zoster virus ต่ำกว่า คืออยู่ที่ร้อยละ 10-70 โดยมักเกิดในช่วง 3-12 เดือนหลังการปลูกถ่าย ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ VZV IgG ให้ผลบวก จึงแนะนำให้ acyclovir ขนาดสูงขึ้น คือ 800 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี⁴⁻⁵

2. การป้องกันการติดเชื้อ CMV⁶⁻⁷ ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อได้ทั้งจาก reactivation of latent infection (CMV IgG recipient positive) และจาก donor derived infection (CMV IgG donor positive) จึงควรมีมาตรการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ โดยอาจเลือกเป็นการให้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกัน คือ letermovir ซึ่งมีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการติดเชื้อ CMV หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด โดยมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ letermovir เป็นระยะเวลา 14 สัปดาห์ มีการติดเชื้อ CMV ที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinically significant CMV infection) ภายใน 24 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 38 เทียบกับร้อยละ 61) และยามีความปลอดภัยกว่า valganciclovir ที่นิยมใช้ในผู้ป่วยปลูก

ถ่ายอวัยวะ เนื่องจากไม่มีผลข้างเคียงต่อการทำงานของไขกระดูก (bone marrow suppression) อย่างไรก็ตาม ใญ่ดียาดังกล่าวมีราคาสูงมาก จึงอาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมาก ๆ เท่านั้น เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดชนิด haploidentical stem cell transplant เป็นต้น ทั้งนี้ letermovir ไม่มีฤทธิ์ในการป้องกัน herpes simplex virus และ varicella zoster virus จึงต้องพิจารณาให้ acyclovir ร่วมด้วย ทางเลือกในการป้องกันอีกวิธี คือ preemptive therapy คือ การเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อติดตาม CMV viral load ทุก ๆ 1-2 สัปดาห์ และเริ่มให้ยาต้านไวรัสต่อเมื่อผู้ป่วยมีการติดเชื้อไวรัสถึงระดับที่กำหนดไว้เพื่อป้องกันการเกิด symptomatic CMV infection อย่างไรก็ตาม ใญ่ดียาก็ยังไม่มี cut-off ที่แน่นอนในผู้ป่วยกลุ่มนี้

3. การป้องกันการติดเชื้อ hepatitis B virus (HBV) ควรพิจารณาให้ยาต้านไวรัสกรณีที่มีผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิด donor derived HBV infection และ reactivation of latent HBV infection ได้แก่ กรณีที่ผู้รับบริจาคเซลล์ต้นกำเนิด หรือผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิด มี HBs Ag หรือ anti-HBc positive โดยแนะนำให้ยาต้านไวรัสที่มี high genetic barrier เช่น tenofovir (TDF, TAF) หรือ entecavir เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี นับจากการหยุดยากดภูมิคุ้มกัน และอาจพิจารณาให้ยานานขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic GvHD⁸

การป้องกันการติดเชื้อรา (antifungal prophylaxis)

1. การป้องกันการติดเชื้อรา *Candida* และ *Aspergillus*

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของตนเอง (autologous HSCT) มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราต่ำ จึงไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกัน แต่อาจพิจารณาให้ fluconazole ในระยะ pre-engraftment เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Candida* ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่มี mucositis มาก⁹⁻¹⁰ ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น (allogeneic HSCT) จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราสูง จึงแนะนำให้ fluconazole ในระยะ pre-engraftment โดยคำแนะนำดังกล่าวมาจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วย 356 รายที่ได้รับ fluconazole เทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา fluconazole มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราชนิดรุกรานน้อยกว่า (ร้อยละ 2.8 เทียบกับร้อยละ 15.8)¹¹ และมีอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อราที่ต่ำกว่าด้วย ทั้งนี้

เนื่องจาก fluconazole ไม่มีฤทธิ์ป้องกัน *Aspergillus* จึงควรทำ mold-directed preemptive approach เช่น การตรวจติดตาม serum galactomannan ร่วมด้วย ยกเว้นกรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรา *Aspergillus* สูง เช่น ผู้ป่วยที่เคยมีการติดเชื้อรา *Aspergillus* มาก่อน หรืออยู่ในสถานพยาบาลที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อรา *Aspergillus* สูง อาจพิจารณาให้ voriconazole หรือ posaconazole ทดแทน นอกจากนี้หากผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนคือ chronic GvHD ที่จำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อรักษา จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรา *Aspergillus* เช่นกัน จึงควรพิจารณาให้ posaconazole ในผู้ป่วยกลุ่มนี้^{9,12}

2. การป้องกันการติดเชื้อรา *Pneumocystis jirovecii* (PCP)

ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราชนิดนี้สูงสุดในช่วง 6-12 เดือนหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายควรได้รับยา co-trimoxazole ขนาด single strength รับประทานวันละครั้ง หรือ double strength รับประทานสัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และจนกว่าจะสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันได้¹³

สรุป

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อหลังการปลูกถ่าย จึงควรได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว นอกจากนี้ การตรวจคัดกรองโรคติดเชื้อก่อนการปลูกถ่าย การให้วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อ ก็เป็นมาตรการสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อที่ควรปฏิบัติร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2021;100:321-36.
- Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2014;69:13-25.
- Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trial. *Cancer Med.* 2019;8:4536-46.
- Ullman AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95:1435-55.

5. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1143-238.
6. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377:2433-44.
7. Ljungman P, Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19(8):e260-72.
8. Mallet V, Bommel FV, Doerig C, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis.* 2016;16:606-17.
9. Maertens JA, Girmenia C, Brugemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:3221-30.
10. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:882-913.
11. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1992;326:845-51.
12. Ullman AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host-disease. *N Engl J Med.* 2007;356:335-47.
13. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2405-13.

