



คำแนะนำในการรักษาและป้องกัน ภาวะไข้ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา ที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

ฉบับปี พ.ศ.

2567

| Guidance for treatment and prevention of
febrile neutropenia in hematologic malignancies



คณะกรรมการจัดทำคำแนะนำในการรักษาและป้องกัน ภาวะไข้ในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ภิรุณ	มุตสิกพันธุ์	ที่ปรึกษา
ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์เมธี	ชยะกุลศิริ	ที่ปรึกษา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ภาคภูมิ	พุ่มพวง	ประธานคณะกรรมการฯ
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์จักรพงษ์	บรมินเณตร์	คณะกรรมการฯ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศศิณัฐ	รุจนเวช	คณะกรรมการฯ
อาจารย์ นายแพทย์จกกพัฒน์	วนิชานันท์	คณะกรรมการฯ
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วีรภัทร	โอวัฒนาพานิช	คณะกรรมการฯ
		และตัวแทนจากสมาคมโลหิตวิทยา
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงจักราวดี	จุฬามณี	คณะกรรมการฯ
		และตัวแทนจากสมาคมโลหิตวิทยา
อาจารย์ แพทย์หญิงจันทิญา	จันทร์สว่างภูวนะ	คณะกรรมการฯ
		และตัวแทนจากสมาคมโลหิตวิทยา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์อริบดี	มีสิงห์	คณะกรรมการฯ
		และเลขาธิการ

คำนำ

ปัจจุบันผู้ป่วยมะเร็งในประเทศไทยสามารถเข้าถึงการรักษาได้ดีขึ้นกว่าในอดีตอย่างมาก โรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลขนาดใหญ่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็งและโรคโลหิตวิทยาประจำอยู่มากขึ้น มีการส่งต่อผู้ป่วยมะเร็งกลับไปติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลดังกล่าวมากขึ้น สูตรการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาในปัจจุบันมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นกว่าสมัยก่อน โดยเฉพาะในการรักษาช่วงต้นด้วยสูตรยาเคมีบำบัดแบบเข้มข้น (intensive chemotherapy) ทำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบหรือหายขาดมากขึ้น เพิ่มระยะเวลารอดชีวิตนานขึ้น อย่างไรก็ตามผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาดังกล่าว คือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และการติดเชื้อแทรกซ้อนก็พบมากขึ้นเช่นกัน โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ในแต่ละครั้งของการได้ยาเคมีบำบัดมักจะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงและเป็นระยะเวลานาน เชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคที่พบบ่อย ได้แก่ เชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา ซึ่งขึ้นกับระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ที่ลดลง และระยะเวลาที่เกิดภาวะดังกล่าว ผู้ป่วยมักจะมีอาการไข้ เหตุพิษติดเชื้อ และบางรายการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว จนเสียชีวิตในที่สุด ดังนั้นการตระหนักถึงปัญหา การวินิจฉัย ดูแลรักษา ผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำและมีไข้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเจ็บป่วยรุนแรงและเสียชีวิตโดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งยวด

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ร่วมกับสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ได้เล็งเห็นความสำคัญของปัญหาไข้ในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำหลังจากได้ยาเคมีบำบัดซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะติดเชื้อรุนแรง จึงได้ร่วมกันจัดทำ “คำแนะนำในการรักษาและป้องกันภาวะไข้ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ” เพื่อให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการติดเชื้อรุนแรงและเข้าสู่ภาวะโรคสงบได้มากขึ้น

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย และสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณคณะทำงานที่ได้ร่วมจัดทำแนวทางฉบับนี้ ซึ่งประกอบด้วยแพทย์ผู้ทรงคุณวุฒิที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการดูแลรักษาผู้ป่วยดังกล่าว ที่ได้ร่วมกันทบทวนและพิจารณาองค์ความรู้และหลักฐานทางวิชาการที่ทันสมัยร่วมกันในประเด็นต่าง ๆ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าคำแนะนำฉบับนี้จะเป็นประโยชน์แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์อย่างแพร่หลาย ขอให้ถือว่าเนื้อหาในคำแนะนำนี้เป็นเพียงข้อแนะนำตามหลักฐานทางวิชาการ มิได้เป็นกฎหมายตายตัว และแพทย์ควรต้องใช้วิจารณญาณในการตัดสินใจให้เหมาะสมในแต่ละกรณีอย่างรอบคอบตามสถานะแวดล้อมของการปฏิบัติงาน

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรุณ มุตสิกพันธุ์

นายกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยวาระปีพ.ศ.2565-2567

ภาวะไข้ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา ที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

ฉบับปี พ.ศ. 2567

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 การประเมินความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ได้รับยาเคมีบำบัด	1
2 การวินิจฉัย การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการให้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุม ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ	7
3 การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา และระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยาต้านจุลชีพ ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ	12
4 แนวทางการสืบค้นและรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ persistent febrile neutropenia และแนวทางการให้ยาต้านเชื้อรา	16
5 แนวทางการให้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราสำหรับผู้ป่วย มะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด	23
6 การใช้ granulocyte-colony stimulating factor ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่ได้รับยาเคมีบำบัด	28

1 การประเมินความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ได้รับยาเคมีบำบัด

ภาวะติดเชื้อเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง¹ การป้องกันและรักษาอย่างทันท่วงทีจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ความเสี่ยงในการเกิดภาวะไข้ในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยง 3 องค์ประกอบ ได้แก่

1. ปัจจัยจากตัวผู้ป่วย เช่น ผู้สูงอายุ จะมีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันลดลง โรคตับหรือไตบกพร่อง ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดมากขึ้น ภาวะขาดสารอาหาร และระดับโปรตีนอัลบูมินในร่างกายต่ำ เป็นต้น ดังแสดงใน**ตารางที่ 1-1**^{2,3}

2. ปัจจัยจากโรค เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันจะมีปริมาณเม็ดเลือดขาวที่ทำงานได้น้อยลง โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบางชนิดทำให้การผลิตแอนติบอดีบกพร่อง^{2,3}

3. ปัจจัยจากการรักษา การให้ยาเคมีบำบัดส่งผลให้การทำงานของไขกระดูกลดลง โดยยาแต่ละชนิดมีอุบัติการณ์ในการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำที่ระดับความรุนแรงและระยะเวลาแตกต่างกัน ดัง**ตารางที่ 1-2** การให้ยาเคมีบำบัดยังมีผลทำลายเยื่อบุผิวบริเวณต่าง ๆ เช่น เยื่อบุปาก ทางเดินอาหาร ซึ่งโดยปกติเยื่อบุผิวเป็นด่านแรกในการป้องกันเชื้อโรคเข้าสู่กระแสเลือด การใส่สายสวนทางหลอดเลือดดำเพื่อให้ยาและสารประกอบของเลือดเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อในกระแสเลือดเช่นกัน³ นอกจากนี้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทำให้การสร้างแอนติบอดีลดลง การรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองก็มีผลยับยั้งการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ

ตารางที่ 1-1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด febrile neutropenia จากตัวผู้ป่วย

ปัจจัยเสี่ยง
◇ Age ≥ 65 years
◇ Advanced disease
◇ Previous chemotherapy or radiation therapy
◇ Open wound or recent surgery
◇ Preexisting neutropenia or bone marrow involvement with tumor
◇ Poor performance status or poor nutritional status
◇ Poor renal function
◇ Liver dysfunction, most notably elevated bilirubin

ปัจจัยเสี่ยง
<ul style="list-style-type: none"> ◇ Cardiovascular disease ◇ Multiple comorbid conditions ◇ Human immunodeficiency virus infection

ตารางที่ 1-2 แสดงอุบัติการณ์การเกิดภาวะ febrile neutropenia จากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตร⁴⁻⁶

ปัจจัยเสี่ยง	อุบัติการณ์ภาวะ febrile neutropenia จากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตร	
	ร้อยละ 10-20	มากกว่าร้อยละ 20
มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin lymphoma)	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Bendamustine ◇ GemOX ◇ GDP 	<ul style="list-style-type: none"> ◇ BV-CHP ◇ R-CHOP ◇ CODOX-M/IVAC ◇ DHAP ◇ Dose adjusted EPOCH ◇ ESHAP ◇ Hyper-CVAD ◇ ICE ◇ MINE ◇ FC
มะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กิน (Hodgkin lymphoma)	–	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Escalated BEACOPP ◇ ABVD ◇ BV-AVD ◇ IGEV
มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute leukemia)	–	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Idarubicin + cytarabine (3+7) ◇ MEC ◇ Intermediate/high dose cytarabine ◇ Azacitidine +/- venetoclax ◇ Decitabine ◇ FLAG-Ida
มะเร็งเม็ดเลือดขาวมัลติโพลมา (multiple myeloma)	–	<ul style="list-style-type: none"> ◇ DT-PACE ◇ VTD-PACE

คำย่อ

3+7	idarubicin+cytarabine
ABVD	doxorubicin+bleomycin+vinblastine+dacarbazine
AVD	doxorubicin+vinblastine+dacarbazine
BV	brentuximab vedotin
BEACOPP	etoposide+doxorubicin+cyclophosphamide+vincristine+bleomycin+prednisone+procarbazine
CHP	cyclophosphamide+doxorubicin+prednisolone
CHOP	cyclophosphamide+vincristine+doxorubicin+prednisolone
CODOX-M/IVAC	cyclophosphamide+vincristine+doxorubicin+methotrexate/ifosfamide+etoposide+cytarabine
DHAP	cisplatin+cytarabine+dexamethasone
DT-PACE	dexamethasone+thalidomide+cisplatin+doxorubicin+cyclophosphamide+etoposide
EPOCH	etoposide+vincristine+cyclophosphamide+doxorubicin+prednisolone
ESHAP	etoposide+cisplatin+cytarabine+methylprednisolone
FC	fludarabine+cyclophosphamide
FLAG-Ida	fludarabine+idarubicin+cytarabine
GDP	gemcitabine+dexamethasone+cisplatin/carboplatin
GemOx	gemcitabine+oxaliplatin
Hyper-CVAD course ที่	cyclophosphamide+vincristine+doxorubicin+dexamethasone
Hyper-CVAD course คู่	methotrexate+cytarabine
ICE	ifosfamide+carboplatin+etoposide
IGEV	Isophosphoramide+gemcitabine+vinorelbine+prednisolone;
MEC	mitoxantrone+cytarabine+etoposide
MINE	mitoxantrone+ifosfamide+etoposide
VTD-PACE	bortezomib+dexamethasone+thalidomide+cisplatin+doxorubicin+cyclophosphamide+etoposide

คำแนะนำจาก National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ได้จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มโดยคำนึงถึงระดับความเสี่ยงในการติดเชื้อ⁷ ดังตารางที่ 1-3

ตารางที่ 1-3 การจำแนกความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาชนิดต่าง ๆ⁷

ระดับความเสี่ยงในการติดเชื้อ	ตัวอย่างโรค ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำ หรือการรักษาที่ได้รับ
ต่ำ	<ul style="list-style-type: none"> - ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่า 7 วัน
ปานกลาง	<ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดด้วยเซลล์ตนเอง (autologous stem cell transplant) - มะเร็งต่อมน้ำเหลือง - มะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีโลมา - มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดลิมโฟยด์ (chronic lymphocytic leukemia) - ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม purine analog - ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเซลล์บำบัด - ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำอยู่ในช่วง 7-10 วัน
สูง	<ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น (allogeneic stem cell transplant) - มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่ได้รับยาสูตร 3+7 หรือ high dose cytarabine - ผู้ป่วยที่ได้รับยา alemtuzumab - ผู้ป่วยที่มีภาวะ graft-versus-host disease - ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่า 10 วัน

การประเมินความรุนแรงของภาวะ febrile neutropenia

การประเมินความรุนแรงของการติดเชื้อจะช่วยทำนายการพยากรณ์โรคและกำหนดแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะ febrile neutropenia ได้^{2,3,7} โดยการประเมินที่เป็นที่นิยม ได้แก่ Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)^{8,9} และ Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scoring system¹⁰ **ตั้งแผนภูมิที่ 1-1** จากข้อมูลการศึกษาพบว่าการประเมินด้วย CISNE มีประสิทธิภาพและแม่นยำกว่าการประเมินด้วย MASCC^{8,9} อย่างไรก็ตามกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองส่วนใหญ่เมื่อประเมินด้วยวิธีต่าง ๆ มักพบเป็นความเสี่ยงสูงอยู่แล้วเนื่องจากระยะเวลาและระดับความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่ามะเร็งชนิดอื่น

MASCC scoring system

ภาวะของการเจ็บป่วย: ไม่มี หรือ มีอาการเล็กน้อย (5 คะแนน)
ภาวะของการเจ็บป่วย: มีอาการปานกลาง (3 คะแนน)
ไม่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ (5 คะแนน)
ไม่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (4 คะแนน)
โรคมะเร็งชนิด solid หรือ ไม่เคยติดเชื้อรา (4 คะแนน)
ไม่มีภาวะขาดน้ำ (3 คะแนน)
ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (3 คะแนน)
อายุน้อยกว่า 60 ปี (2 คะแนน)

ความเสี่ยงสูง

(คะแนนรวม
น้อยกว่า 21)

ความเสี่ยงต่ำ

(คะแนนรวมมากกว่า
หรือเท่ากับ 21)

CISNE scoring system

การประเมินสภาพร่างกายด้วย The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ได้ระดับ 2 คะแนนขึ้นไป (2 คะแนน)
ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (2 คะแนน)
ภาวะโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (1 คะแนน)
ภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือดเรื้อรัง (1 คะแนน)
ภาวะเยื่อจมูกอักเสบ (mucositis) ระดับ 2 ขึ้นไป (1 คะแนน)
ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์น้อยกว่า 200 ต่อไมโครลิตร (1 คะแนน)

ความเสี่ยงสูง

(คะแนนรวม 3-8)

ความเสี่ยงปานกลาง

(คะแนนรวม 1-2)

ความเสี่ยงต่ำ

(คะแนนรวม 0)

แผนภูมิที่ 1-1 แสดงการประเมินความรุนแรงของการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia ด้วย MASCC และ CISNE scoring system⁸⁻¹⁰

1. Torres-Flores J, Espinoza-Zamora R, Garcia-Mendez J, Cervera-Ceballos E, Sosa-Espinoza A, Zapata-Canto N. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. *J Hematol*. 2020;9(4):123-31.
2. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020009.
3. Ba Y, Shi Y, Jiang W, Feng J, Cheng Y, Xiao L, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges: Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association Committee of Clinical Chemotherapy, China Anti-Cancer Association. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):896-909.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Hematopoietic growth factors (version 2.2023). Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growth-factors.pdf Accessed 15 July 2023.
5. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29.
6. Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(11):1375-7.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (version 1.2023). Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf. Accessed 15 July 2023.
8. Bitar RA. Utility of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score as a criterion for nonadmission in febrile neutropenic patients with solid tumors. *Perm J*. 2015;19:37-47.
9. Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, Castillo EM, Shatsky RA, Ferran K, et al. Application of the MASCC and CISNE Risk- Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2017, 69(6):755-64.
10. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the finite study. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):465-71.

2

การวินิจฉัย การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการให้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมในผู้ป่วย มะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิลต่ำ

การวินิจฉัยภาวะ febrile neutropenia

1. มีไข้ โดยอุณหภูมิทางปากมากกว่าหรือเท่ากับ 38.3 องศาเซลเซียส หรือ มากกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียสเป็นเวลานานกว่า 1 ชั่วโมง
2. ตรวจพบ absolute neutrophil count (ANC) น้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. หรือน้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม. แต่มีแนวโน้มที่จะลดลงจนต่ำกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม.

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

แนะนำการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้

1. Complete blood count (CBC) เพื่อประเมิน absolute neutrophil count (ANC)
2. Hemoculture เพื่อประเมินการติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) โดยในผู้ป่วย febrile neutropenia จะพบ bacteremia ได้ร้อยละ 10-25
3. Chest X-ray เพื่อประเมินการติดเชื้อในปอด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการระบบทางเดินหายใจ
4. Urinalysis และ/หรือ urine culture เพื่อประเมินการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการระบบทางเดินปัสสาวะ
5. การส่งตรวจอื่น ๆ ในกรณีมีอาการตามระบบ เช่น stool exam หรือ stool culture
6. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ได้แก่ creatinine หรือ liver function test เพื่อใช้ในการประเมินโรคร่วม และเพื่อกำหนดขนาดของยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม

การให้ยาต้านจุลชีพชนิดครอบคลุม (empirical antimicrobial therapy)¹⁻⁴

ในกรณีที่ทราบกลุ่มอาการทางคลินิก (clinical syndrome) หรือระบบของร่างกายที่ติดเชื้อ แนะนำให้ ยาต้านจุลชีพชนิดครอบคลุมเชื้อก่อโรคตามระบาดวิทยาของระบบนั้น ๆ จนรอผลส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ในกรณีไม่ทราบกลุ่มอาการทางคลินิกหรือระบบของร่างกายที่ติดเชื้อ รวมถึงไม่มีความเสี่ยงต่อการ ติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน แนะนำให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ

Enterobacterales เนื่องจากเป็นเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อย โดยแนะนำให้ ceftazidime, cefepime หรือ piperacillin/tazobactam และหากต้องการครอบคลุมเชื้อ anaerobe พิจารณาให้ ceftazidime หรือ cefepime ร่วมกับ metronidazole หรือ piperacillin/tazobactam เพียงชนิดเดียว⁵

ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เช่น สงสัยการติดเชื้อจากสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (catheter-related infection) สงสัยการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ (skin and soft tissue infection) มีประวัติการสร้างอาณานิคมของเชื้อก่อโรค (colonization) ของ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCoNS), *Corynebacterium* spp. หรือ *Bacillus* spp. มาก่อน หรือมี mucositis ชนิดรุนแรง (grade 3-4)⁵⁻⁷ ควรพิจารณาให้ vancomycin ร่วมด้วย

ในกรณีไม่ทราบกลุ่มอาการทางคลินิกหรือระบบของร่างกายที่ติดเชื้อแต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ แกรมลบดื้อยาหลายขนานดัง**ตารางที่ 2-1** แนะนำให้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างเพื่อครอบคลุมเชื้อแกรมลบดื้อยาดัง**ตารางที่ 2-2** โดยพิจารณาตามระดับวิทยาของแต่ละสถานพยาบาลและในแต่ละบุคคล

- กรณีที่สงสัยการติดเชื้อ extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacterales* แนะนำยาในกลุ่ม carbapenems เช่น meropenem หรือ imipenem
- กรณีที่สงสัยการติดเชื้อ carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) แนะนำให้ยา colistin ขนานเดียว หรือร่วมกับยาในกลุ่ม carbapenems ขนาดสูงและหยุดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องเป็นเวลานาน (prolonged high-dose) เช่น meropenem หรือ imipenem
- กรณีที่สงสัยการติดเชื้อ multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* แนะนำให้ยา colistin ร่วมกับยา sulbactam ขนาดสูง

ตารางที่ 2-1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อแกรมลบดื้อยาหลายขนาน²

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อแกรมลบดื้อยาหลายขนาน
1. มี colonization ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน เช่น ESBL-producing <i>Enterobacterales</i> หรือ carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i> (CRE)
2. เคยได้รับยาต้านจุลชีพชนิดออกฤทธิ์กว้างมาก่อนในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา
3. ใส่สายสวนปัสสาวะ และมี colonization ของเชื้อดื้อยาหลายขนานมาก่อน
4. พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยบำบัดวิกฤติที่อัตราการใช้ดื้อยาหลายขนานสูง

ตารางที่ 2-2 คำแนะนำในการให้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุม²

ไม่สงสัยการติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน	สงสัยการติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน
ไม่มี colonization ของเชื้อดื้อยาหลายขนาน	มี colonization ของเชื้อดื้อยาหลายขนาน
ไม่เคยมีประวัติติดเชื้อดื้อยาหลายขนานมาก่อน	เคยมีประวัติติดเชื้อดื้อยาหลายขนานมาก่อน
มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อดื้อยาหลายขนานในโรงพยาบาลต่ำ	มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อดื้อยาหลายขนานในโรงพยาบาลสูง
ยาต้านจุลชีพที่แนะนำ	
Anti-pseudomonal cephalosporins ได้แก่ ceftazidime 2 ก. หยดทางเลือดดำ ทุก 8 ชม. หรือ cefepime 2 ก. หยดทางเลือดดำ ทุก 8 ชม.	Carbapenems ^ข ได้แก่ meropenem 1 ก. หยดทางเลือดดำ ทุก 8 ชม. หรือ imipenem 1 ก. หยดทางเลือดดำ ทุก 8 ชม.
Piperacillin-tazobactam 4.5 ก. หยดทางเลือดดำ ทุก 6 ชม.	Colistin +/- prolonged high-dose carbapenems ^ค
Metronidazole 500 มก. หยดทางเลือดดำ ทุก 8 ชม. ^ก	Colistin + high dose sulbactam ^ง

^กกรณีที่สงสัยมีการติดเชื้อ anaerobe ร่วมด้วย และได้รับยาเป็น ceftazidime หรือ cefepime ร่วมด้วย
ครอบคลุมเชื้อ ESBL-producing *Enterobacterales* และ *P. aeruginosa*

^ขขนาดยาของ meropenem ที่แนะนำ คือ 2 ก. หยดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องเป็นเวลานาน 3 ชม. ทุก 8 ชม.
เพื่อครอบคลุมเชื้อ carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE)

^งขนาดยาของ sulbactam ที่แนะนำ คือ 9-12 ก. เพื่อครอบคลุมเชื้อ multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

แนะนำให้ติดตามผลส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประเมินการตอบสนองต่อการรักษา และหาตำแหน่งการติดเชื้อเพิ่มเติมทุกวันตลอดการรักษา หากทราบเชื้อก่อโรคแนะนำให้ปรับยาต้านจุลชีพให้จำเพาะกับเชื้อ (specific antimicrobial therapy)



แผนภูมิที่ 2-1 แสดงการให้ยาต้านจุลชีพแบบครอบคลุมในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีภาวะ febrile neutropenia

1. Verlinden A, Mikulska M, Knelange NS, Averbuch D, Styczynski J, Infectious Diseases Working Party (IDWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT). Current antimicrobial practice in febrile neutropenia across Europe and Asia: the EBMT Infectious Disease Working Party survey. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Aug;55(8):1588–94.
2. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1826–35.
3. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1836–47.
4. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014 Apr;68(4):321–31.
5. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2019 Jan;15(1):19-24.
6. Verlinden A, Jansens H, Goossens H, Anguille S, Berneman ZN, Schroyens WA, et al. Safety and Efficacy of Antibiotic De-escalation and Discontinuation in High-Risk Hematological Patients With Febrile Neutropenia: A Single-Center Experience. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Mar;9(3):ofab624.
7. de Jonge NA, Sikkens JJ, Zweegman S, Beeker A, Ypma P, Herbers AH, et al. Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2022 Aug;9(8):e563–72.

3

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา และระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยาต้านจุลชีพ ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

แนะนำให้ประเมินอาการทางคลินิกของผู้ป่วยทุกวัน และติดตามสัญญาณชีพของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะกรณีที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (neutropenic sepsis) และควรประเมินการตอบสนองต่อการรักษาที่ 48 ชั่วโมงหลังให้ยาต้านจุลชีพ โดยพิจารณาจาก สัญญาณชีพ ระดับออกซิเจน ระดับความรู้สึกตัว อาการและอาการแสดงทางคลินิกอื่น ๆ¹⁻² ทั้งนี้ไม่แนะนำให้ปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพเร็วกว่า 48 ชั่วโมงยกเว้นกรณีมีอาการทางคลินิกแย่ลงอย่างชัดเจน หรือมี neutropenic sepsis ที่เกิดขึ้นใหม่หลังรักษา

กรณีอาการทางคลินิกแย่ลง เช่น มีความดันโลหิตต่ำ ระดับความรู้สึกตัวลดลง แนะนำให้ปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพให้ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนานมากขึ้น เช่น ปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพจาก ceftazidime เป็น meropenem และอาจพิจารณาเพิ่มยาต้านจุลชีพครอบคลุมแบคทีเรียแกรมบวกดื้อยาหลายขนาน เช่น vancomycin กรณีที่ยังไม่ได้รับก่อนหน้านี้ ทั้งนี้การพิจารณาปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพ ควรพิจารณาจากหลายปัจจัย ได้แก่ ความรุนแรงของผู้ป่วย ตำแหน่งที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อ ประวัติ colonization ประวัติยาต้านจุลชีพที่เคยได้รับมาก่อน และระบาดวิทยาของเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลนั้น ๆ

กรณีอาการทางคลินิกคงที่หรือดีขึ้น แม้ว่าผู้ป่วยจะยังมีไข้หรือไม่ก็ตาม แนะนำให้พิจารณาผลการตรวจทางจุลชีววิทยาที่ส่งไปก่อนหน้านี้ และจำแนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มดังนี้³⁻⁴

1. Microbiologically documented infection (MDI) คือ การติดเชื้อที่ทราบจุลชีพก่อโรค เช่น เพาะเชื้อแบคทีเรียก่อโรคขึ้นในเลือด แนะนำให้ปรับยาต้านจุลชีพให้จำเพาะกับเชื้อก่อโรสดังกล่าว (de-escalation therapy) โดยไม่ต้องครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* หากไม่พบหลักฐานของการติดเชื้อนี้ ทั้งนี้ อาจพิจารณาปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพเป็นรูปแบบรับประทานกรณีผู้ป่วยไข้ลงดี และมี ANC มากกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. แต่ยังไม่ครบระยะเวลาการรักษาที่กำหนดไว้

2. Clinically documented infection (CDI) คือ การติดเชื้อที่ทราบตำแหน่งติดเชื้อ เช่น ปอดติดเชื้อ แนะนำให้ยาต้านจุลชีพต่อจนอาการทางคลินิกดีขึ้น และครบระยะเวลาการรักษาตามข้อบ่งชี้ของการรักษาการติดเชื้อที่อวัยวะและ/หรือระบบนั้น ๆ ควรพิจารณาหยุดยา vancomycin ที่ได้รับมาก่อนหน้านี้หากไม่พบหลักฐานการติดเชื้อแกรมบวกดื้อยา ทั้งนี้ อาจพิจารณาปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพเป็นรูปแบบรับประทานได้กรณีผู้ป่วยไข้ลงดี และมี ANC มากกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. แต่ยังไม่ครบระยะเวลาการรักษาที่กำหนดไว้

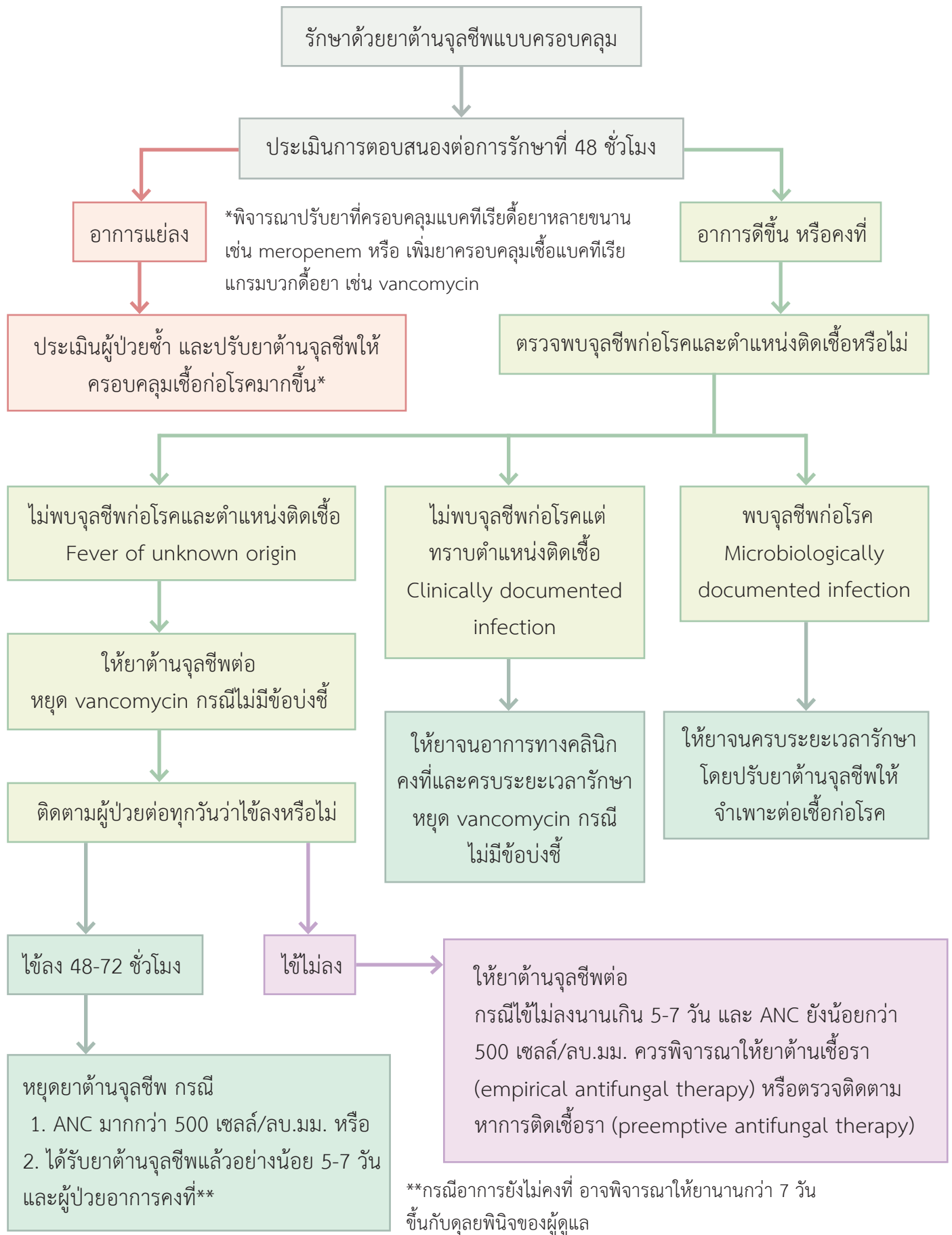
3. Fever of unknown origin (FUO) คือ การติดเชื้อที่ไม่ทราบตำแหน่งติดเชื้อและไม่ทราบจุลชีพก่อโรค กรณีนี้แนะนำให้ยาต้านจุลชีพเดิมต่อ ควรพิจารณาหยุดยา vancomycin ที่ได้รับมาก่อนหน้าหากไม่พบหลักฐานการติดเชื้อแกรมบวกดื้อยา และติดตามอาการทางคลินิกผู้ป่วยต่อเนื่องทุกวัน จนกว่าผู้ป่วยจะไข้ลงอย่างน้อย 48-72 ชั่วโมง และอาการทางคลินิกดีขึ้น จึงจะพิจารณาว่าควรหยุดยาต้านจุลชีพหรือไม่

- กรณี ANC มากกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. แนะนำให้หยุดยาต้านจุลชีพเมื่อไข้ลงแล้วอย่างน้อย 48-72 ชั่วโมง
- กรณี ANC ยังน้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. แนะนำให้หยุดยาต้านจุลชีพเมื่อไข้ลงแล้วอย่างน้อย 48-72 ชั่วโมง และได้รับยาต้านจุลชีพแล้วเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5-7 วัน กรณีผู้ป่วยอาการยังไม่คงที่อาจพิจารณาให้ยาต้านจุลชีพเป็นระยะเวลานานกว่า 7 วันได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแล

หมายเหตุ คำแนะนำดังกล่าว พิจารณาจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย febrile neutropenia จำนวน 157 ราย เปรียบเทียบการให้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรก ให้ยาต้านจุลชีพจนกว่า ANC มากกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. และกลุ่มที่สอง ให้ยาต้านจุลชีพจนกว่าอาการทางคลินิกดีขึ้น และไข้ลงอย่างน้อย 72 ชั่วโมง แม้ว่า ANC จะยังน้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม.ก็ตาม การศึกษาดังกล่าวพบว่า อัตราการเสียชีวิตและอัตราการติดเชื้อซ้ำของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน แต่ระยะเวลาในการให้ยาต้านจุลชีพสั้นกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่สอง⁵

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแล้วไข้ลงดี แต่มีไข้กลับเป็นซ้ำ (recurrent fever) ขณะที่ยังมี ANC น้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. แนะนำให้ประเมินอาการและอาการแสดงทางคลินิกใหม่ ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาจุลชีพก่อโรคซ้ำ และควรพิจารณาปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพตามความเหมาะสม

กรณีผู้ป่วยยังมีไข้ต่อเนื่อง และไม่สามารถหาสาเหตุของไข้ได้ ให้พิจารณาแนวทางในการสืบค้น และแนวทางในการให้ยาต้านเชื้อราในบทต่อไป



แผนภูมิที่ 3-1 แนวทางการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพ และระยะเวลาในการให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม¹⁻⁶

1. 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(4):e56-93.
2. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v8.
3. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
4. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2019;15(1):19-24.
5. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clinical and Translational Oncology* 2019;21:75-86.
6. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(12):e573-e83.
7. Kimura SI, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Akahoshi Y, Harada N, et al. Clinical significance of repeat blood cultures during febrile neutropenia in adult acute myeloid leukaemia patients undergoing intensive chemotherapy. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(10):748-57.

4

แนวทางการสืบค้นและรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ persistent febrile neutropenia และแนวทางการให้ยาต้านเชื้อรา

ผู้ป่วย febrile neutropenia ในกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ยังคงมีไข้และไม่สามารถระบุแหล่งติดเชื้อได้แน่ชัด นานกว่า 5-7 วัน (persistent febrile neutropenia) หลังได้รับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียแบบครอบคลุมเชื้อกว้าง (broad-spectrum antibiotic) ควรได้รับการประเมินอย่างละเอียดเป็นรายวันและทุกครั้งที่มีอาการเปลี่ยนแปลง เพื่อหาแหล่งของการติดเชื้อเพิ่มเติม รวมทั้งหาหลักฐานของ invasive fungal infection และควรพิจารณาให้ empirical หรือ preemptive antifungal therapy เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะดังกล่าว¹

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรได้รับการซักประวัติอย่างละเอียด เพื่อมองหาอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นใหม่หรืออาการที่มีอยู่แล้วแต่เปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง รวมทั้งทบทวนอาการตามระบบ โดยเฉพาะอาการทางไซนัส (invasive fungal sinusitis) ระบบทางเดินหายใจ (invasive pulmonary aspergillosis) ระบบทางเดินอาหาร (neutropenic enterocolitis) อาการเจ็บบริเวณทวารหนัก (perianal abscess) ฝื่นหรืออาการทางผิวหนัง (disseminated fungal infection) รวมถึงบริเวณที่มีการคาสายสวนหลอดเลือด (catheter-related infection) และตรวจร่างกายอย่างครบถ้วนโดยเฉพาะระบบที่กล่าวมาข้างต้น หากพบความผิดปกติ ให้ทำการสืบค้นและ/หรือส่งเพาะเชื้อตามความเหมาะสม ทบทวนความครอบคลุมของยาต้านจุลชีพที่ได้รับอยู่ต่อเชื้อที่คาดว่าจะสาเหตุ อาจพิจารณาให้ยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อได้กว้างขึ้นหรือให้ยาหลายชนิดร่วมกันรวมทั้งยาต้านเชื้อราหากมีความจำเป็น

กรณีผู้ป่วยยังคงมีไข้ที่ไม่มีอาการเฉพาะเจาะจง และไม่สามารถระบุแหล่งที่มีการติดเชื้อได้จากการซักประวัติ ตรวจร่างกายและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น แนะนำให้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมร่วมกับพิจารณาการให้ยาต้านเชื้อรา ดังแผนภูมิที่ 4-1

การสืบค้นเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มี persistent febrile neutropenia

1. การสืบค้นที่แนะนำ

1.1 Galactomannan

เป็นสาร polysaccharide ที่พบบนผนังเซลล์ของเชื้อรา *Aspergillus* สามารถส่งตรวจจากเลือด (serum หรือ plasma) น้ำล้างหลอดลมและถุงลม (bronchoalveolar lavage, BAL) หรือน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) การตรวจ galactomannan (โดยเฉพาะจาก BAL) มีความไวในการ

วินิจฉัยสูงกว่าการเพาะเชื้อ²⁻³ โดยทั่วไปใช้ค่าตัด (cutoff) ที่มากกว่า 0.5^{2,4-6} แนะนำให้ส่งตรวจจากเลือดในผู้ป่วย persistent febrile neutropenia ทุกรายถ้าเป็นไปได้ ยกเว้นในรายที่ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อราที่ออกฤทธิ์ต่อราสาย (anti-mold prophylaxis) มาก่อน (itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole) เนื่องจากความไวในการตรวจจะลดลงมากจนอาจให้ผลลบลงสำหรับการตรวจจาก BAL ควรพิจารณาเมื่ออยู่ในสถานที่ที่มีความพร้อมในการส่งกล้องหลอดลม ผลตรวจ galactomannan จากเลือดเป็นลบแต่ยังมีความเป็นไปได้ของ invasive pulmonary aspergillosis สูง และไม่มีข้อห้ามในการตรวจ

1.2 การตรวจภาพวินิจฉัยของทรวงอก (Thoracic imaging)

แนะนำตรวจ high-resolution computed tomography (HRCT) ของทรวงอกมากกว่า CT มาตรฐานหากเป็นไปได้ เนื่องจากมีความไวในการวินิจฉัยสูงกว่า การตรวจที่อาจพิจารณาเป็นทางเลือก ได้แก่ pulmonary CT angiography ซึ่งช่วยให้เห็นการอุดตันของหลอดเลือดเล็ก ๆ ซึ่งเกิดตั้งแต่ในช่วงแรกของ invasive pulmonary aspergillosis และมีค่า negative predictive value สูง หรือพิจารณาใช้ตรวจในกรณีผู้ป่วยมีอาการไอเป็นเลือดปริมาณมาก (massive hemoptysis)^{2,7} การตรวจเอกซเรย์ปอดสามารถใช้สืบค้นเพื่อมองหาความผิดปกติของปอดในเบื้องต้นได้ แต่ความไวและความจำเพาะไม่เพียงพอที่จะให้การวินิจฉัย invasive pulmonary aspergillosis หรือ fungal infection อื่น ๆ ได้⁷⁻⁹

สิ่งตรวจพบทางรังสีที่เข้าได้กับ invasive pulmonary aspergillosis มีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้^{4,7}

- Dense, well-circumscribed lesion(s) โดยอาจมีหรือไม่มี halo sign (nodule หรือ mass ที่ล้อมรอบด้วย ground glass attenuation)
- Cavity (โพรง)
- Air crescent sign (โพรงรูปเสี้ยวที่อยู่ใน nodule หรือ mass)
- Wedge-shaped และ segmental หรือ lobar consolidation

สำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อราสายอื่น ๆ ให้ใช้เกณฑ์ข้างต้น และเพิ่มเติม reversed halo sign สำหรับ invasive pulmonary mucormycosis

2. การสืบค้นที่อาจพิจารณา

2.1 การเพาะเชื้อจากเลือด (Hemoculture)

หากสงสัยภาวะ disseminated fungal infection เช่น มี skin lesion เกิดขึ้นใหม่ หรือพบรอยโรคจากการตรวจเพิ่มเติมที่เข้าได้กับการติดเชื้อราแบบแพร่กระจาย อาจพิจารณาส่งเพาะเชื้อจากเลือดได้ ทั้งนี้เนื่องจากเชื้อราที่พบบ่อยอันได้แก่ *Candida* spp., *Aspergillus* spp. รวมทั้ง *Fusarium* spp. สามารถเพาะเชื้อขึ้นได้จากขวดเพาะเชื้อแบคทีเรีย โดยทั่วไปจึงไม่จำเป็นต้องใช้ขวดเพาะเชื้อสำหรับเชื้อรา ยกเว้นสงสัยเชื้อราที่พบได้ยาก ไม่แนะนำให้เพาะเชื้อแบคทีเรียจากเลือดซ้ำ

หลังจากให้ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียแบบครอบคลุมเชื้อกว้างหากไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการหรืออาการแสดง เนื่องจากมีโอกาสตรวจพบเชื้อต่ำ ทั้งนี้อาจพิจารณาปรึกษาแพทย์โรคติดเชื้อเพื่อให้คำแนะนำในการส่งตรวจที่เหมาะสม

2.2 การตรวจภาพวินิจฉัยของบริเวณอื่น ๆ

ควรพิจารณาตามอาการและอาการแสดง เช่น CT paranasal sinus หากสงสัย invasive fungal sinusitis, CT หรือ MRI brain หากสงสัย intracranial lesion, ultrasound หรือ CT abdomen เพื่อหาหลักฐานสนับสนุน hepatosplenic candidiasis เป็นต้น

2.3 การตรวจหาสาร 1,3-β-D glucan ในเลือด

1,3-β-D-glucan เป็นสาร polysaccharide อีกชนิดหนึ่งที่พบบนผนังเซลล์ของเชื้อราทั้งยีสต์และราสายหลายชนิด เช่น *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Pneumocystis jirovecii* (แต่ไม่พบในราบางชนิด เช่น *Mucorales*, *Cryptococcus* spp.) เนื่องจากไม่มีความจำเพาะต่อเชื้อราชนิดใดชนิดหนึ่ง จึงไม่สามารถนำมาใช้วินิจฉัยเชื้อราที่เป็นสาเหตุได้ แต่มีประโยชน์ในการบ่งชี้ว่าผู้ป่วยน่าจะมีภาวะ invasive fungal infection เมื่อใช้อย่างเหมาะสมร่วมกับข้อมูลทางคลินิก¹⁰ ชื่อทางการค้าของชุดตรวจมีหลายชื่อขึ้นอยู่กับบริษัทที่ผลิต ค่า cutoff เป็นไปตามที่ระบุมากับชุดตรวจนั้น ๆ เช่น Fungitell® (Associates of Cape Cod, INC, Massachusetts, USA) ใช้ค่า cutoff ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 80 นก./ดล.

2.4 การตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ (microscopy) และเพาะเชื้อของสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ ที่มาจากบริเวณที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อรา

กรณีมีการเก็บและส่งตรวจของเหลวสารคัดหลั่งหรือชิ้นเนื้อจากบริเวณใดๆ ที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อรา แนะนำตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบ wet smear หรือใช้ 10% potassium hydroxide (KOH) หรือ calcofluor-white เพื่อดูสายรา กรณีมีการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา แนะนำให้ย้อม Gomori's methenamine silver stain (GMS) และ Periodic acid-Schiff (PAS) เพื่อให้เห็นสายราชัดเจนมากขึ้น การตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ต้องตรวจร่วมกับการส่งเพาะเชื้อเสมอ ทั้งนี้หากสิ่งส่งตรวจมีไม่เพียงพอ ให้ส่งเพาะเชื้อก่อนเป็นลำดับแรก

การให้ยาด้านเชื้อราในผู้ป่วยที่มี persistent febrile neutropenia

การติดเชื้อราในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูงเป็นได้ทั้งการติดเชื้อยีสต์และราสาย โดยโรคติดเชื้อราที่พบบ่อย ได้แก่ candidiasis, aspergillosis, mucormycosis และ fusariosis การติดเชื้อราในกลุ่มราสายพบบ่อยในผู้ป่วยที่มี ANC ต่ำมาก (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/ลบ.มม. เป็นระยะเวลานานกว่า 10-15 วัน)¹ การให้ยาด้านเชื้อราในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แบ่งได้เป็น 2 ลักษณะ ได้แก่

1. Empirical antifungal therapy หมายถึง การให้ยาต้านเชื้อราเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่อาจเข้าได้กับ invasive fungal infection ได้แก่ การที่ผู้ป่วยมีปัจจัยทางด้าน host factor และมีไข้ที่ไม่ตอบสนองต่อยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (โดยอาจมีหรือไม่มีอาการตามระบบ เช่น ไซนัสอักเสบ ปอดอักเสบ) โดยยังไม่พบหลักฐานของ invasive fungal infection หรืออยู่ในระหว่างสืบค้น

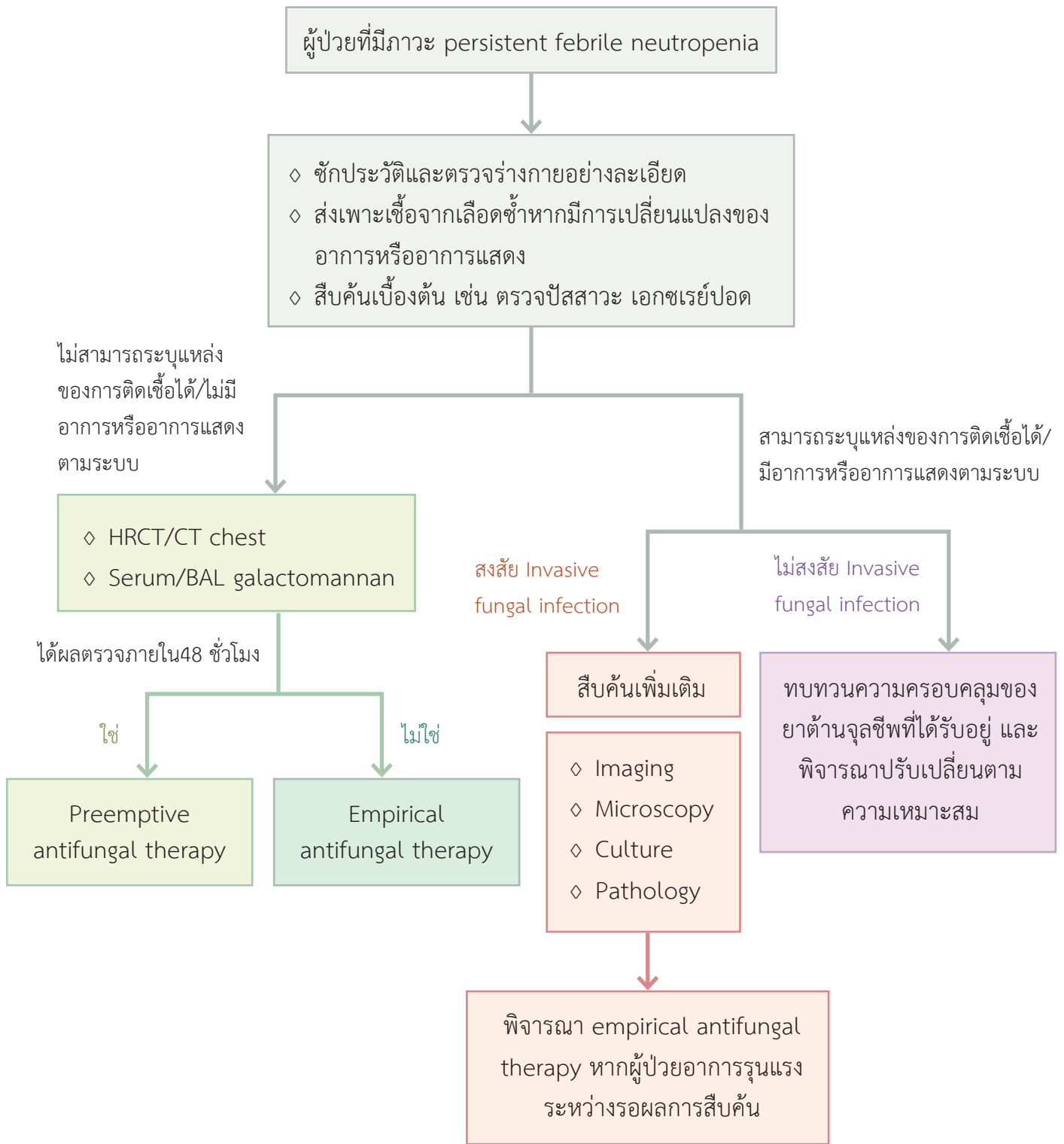
2. Preemptive (diagnostic-driven) antifungal therapy หมายถึง การให้ยาต้านเชื้อราเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก ร่วมกับมีผลการสืบค้นที่เข้าได้กับ invasive fungal infection ในระดับเป็นไปได้ (possible) หรือน่าจะเป็น (probable) เช่น ตรวจพบลักษณะทางรังสีที่เข้าได้กับ invasive fungal infection จาก CT ของช่องอก ตรวจเสมหะพบสายราจากการคูก้องจุลทรรศน์หรือเพาะเชื้อ ตรวจเลือดหรือ BAL พบ galactomannan ให้ผลบวก

Empirical antifungal therapy เป็นการพิจารณาการรักษาโดยเน้นความรวดเร็วของการเริ่มยาต้านเชื้อรา มุ่งหวังผลการรักษาที่ดีที่สุด ในขณะที่ preemptive antifungal therapy มุ่งเน้นให้มีความจำเพาะเจาะจงมากขึ้น และลดการรักษาที่มากเกินไปจนความจำเป็น ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งสองแบบไม่แตกต่างกัน¹¹⁻¹³ การพิจารณาว่าจะให้ยาต้านเชื้อราแบบใดในผู้ป่วยรายใดขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ความรุนแรงของผู้ป่วย ศักยภาพของสถานพยาบาลในการตรวจวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว ความสามารถในการบริหารจัดการ ควบคุมและติดตามการใช้ยาต้านเชื้อรา และการรักษาอาการข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ทั้งนี้ควรพิจารณาตาม **แผนภูมิที่ 4-1**

ยาต้านเชื้อราที่แนะนำ

กรณีไม่ทราบเชื้อราก่อโรค ควรพิจารณาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ โอกาสเกิดผลข้างเคียง ศักยภาพของสถานพยาบาล และราคา โดยทั่วไปแนะนำให้ยากกลุ่ม amphotericin B และหากเป็นไปได้แนะนำให้ใช้ liposomal amphotericin B (3-5 มก./กก./วัน) มากกว่า amphotericin B deoxycholate (1 มก./กก./วัน) เนื่องจากผลข้างเคียงน้อยกว่า ทั้งนี้หากผู้ป่วยได้รับยาต้านเชื้อราแบบ prophylaxis มาก่อน แนะนำให้ใช้ยาต้านเชื้อราในกลุ่มอื่นที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับ เนื่องจากมีโอกาสที่จะเกิดเชื้อราดื้อยาได้ ทั้งนี้ควรพิจารณาหยุดยาต้านเชื้อราเมื่อผู้ป่วยไม่มีไข้ร่วมกับมี ANC มากกว่าหรือเท่ากับ 500 เซลล์/ลบ.มม. และไม่พบหลักฐานของ invasive fungal infection ที่ต้องได้รับการรักษาต่อเนื่อง

กรณีพบหลักฐานการติดเชื้อรา แนะนำให้ปรับยาต้านเชื้อราที่มีความจำเพาะกับเชื้อรานั้น ๆ เช่น พิจารณาให้ voriconazole กรณีวินิจฉัย invasive aspergillosis ทั้งนี้ชนิดของยาต้านเชื้อราและระยะเวลาในการรักษาสามารถศึกษาได้จากแนวทางการรักษาเชื้อราเฉพาะโรค



แผนภูมิที่ 4-1 แนวทางการให้การสืบค้นและให้การรักษาด้วยยาต้านเชื้อราในผู้ป่วย persistent febrile neutropenia

1. 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; e56-93.
2. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdogan S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et.al. Diagnosis and management of Aspergillosis disease: executive summary of the 2017 ESCMID-EC-MM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect. 2018; 24; e1-38.
3. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, Simand C, Herbrecht R. Invasive pulmonary aspergillosis. Semin Respir Crit Care Med. 2020; 41: 80-98.
4. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et.al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. Clin Infect Dis. 2020; 71(6); 1367-76.
5. Chong GM, Maertens JA, Lagrou K, Driessen GJ, Cornelissen JJ, Rijnders BJA. Diagnostic performance of galactomannan antigen testing in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol. 2016; 54(2): 428-31.
6. Lamothe F. Galactomannan and 1,3-β-D-glucan testing for the diagnosis of invasive aspergillosis. J Fungi (Basel). 2016; 2(3): 22.
7. Alexander BD, Lamothe F, Heussel CP, Prokop CS, Desai SR, Morrissey CO. et.al. Guidance on imaging for invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis: from the imaging working group for the revision and update of the consensus definition of fungal disease from the EORTC/MSGERC. Clin Infect Dis. 2021; 72 (Suppl 2): s79-88.
8. Cereser L, Zuiani C, Graziani G, Girometti R, Como G, Aja F, et.al. Impact of clinical data on chest radiography sensitivity in detecting pulmonary abnormalities in immunocompromised patients with suspected pneumonia. Radiol Med. 2010; 115 (2): 205-14.
9. Heitkamp DE, Mohammed TH, Kirsch J, Amorosa JK, Brown K, Chung JH. et.al. ACR appropriateness criteria acute respiratory illness in immunocompromised patients. J Am Coll Radiol. 2012; 9 (3): 164-9.
10. Giacobbe DR, Del Bono V, Viscoli C, Mikulska M. Use of 1,3-β-D glucan in invasive fungal diseases in hematology patients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017; 15(12): 1101-12.
11. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat S, Suarez F, et.al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis. 2009; 48: 1042-51.

- 12.Uneno Y, Imura H, Makuuchi Y, Tochitani K, Watanabe N. Pre-emptive antifungal therapy versus empirical antifungal therapy for febrile neutropenia in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 11 (11): CD013604
- 13.Maertens J, Lodewyck T, Donnelly JP, Chantepie S, Robin C, Blijlevens N. Empiric vs preemptive antifungal strategy in high-risk neutropenic patients on fluconazole prophylaxis: a randomized trial of the European organization for research and treatment of cancer. *Clin Infect Dis.* 2023; 76 (4): 674-682.

5

แนวทางการให้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราสำหรับผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด

แนวทางการให้ยาป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย

ปัจจุบันมีแนวทางเวชปฏิบัติที่แนะนำการให้ยาต้านแบคทีเรียในการป้องกันภาวะ febrile neutropenia ได้แก่ แนวทางเวชปฏิบัติ ของ ECIL ที่ตีพิมพ์ในปีค.ศ. 2007¹ IDSA ที่ตีพิมพ์ปีค.ศ. 2011² และ ASCO ที่ตีพิมพ์ปีค.ศ. 2012³ ซึ่งทั้ง 3 แนวทางมีคำแนะนำในการให้ยาล้ำๆกัน คือ แนะนำการให้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones ในผู้ป่วยที่มี ANC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/ลบ.มม. เป็นระยะเวลานานตั้งแต่ 7 วันขึ้นไปเท่านั้น โดยยาที่ให้อาจเป็น ciprofloxacin หรือ levofloxacin (หากมีภาวะ mucositis)

การทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาต้านจุลชีพในการป้องกันภาวะ febrile neutropenia พบว่ามี meta-analysis ซึ่งรวบรวมงานวิจัยตั้งแต่ปี ค.ศ. 1973 – 2010 พบว่าการให้ยาป้องกันสามารถลดทั้งอัตราการตายโดยรวม อัตราตายจากการติดเชื้อ ภาวะติดเชื้อทั้งที่มีและไม่มีหลักฐานทางจุลชีววิทยา⁴ การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCT) เปรียบเทียบระหว่างการใช้ levofloxacin และยาหลอก เพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วย neutropenia ที่ยังไม่มีไข้พบว่า levofloxacin ช่วยลดอัตราการติดเชื้อซึ่งรวมถึงการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดแต่ไม่ลดอัตราการตาย⁵ ซึ่งผลดังกล่าวพบทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าการให้ยา fluoroquinolones เพื่อป้องกันการติดเชื้อมันไม่ได้เพิ่มการติดเชื้อหรือ colonization ของแบคทีเรียที่ดีอย่าง fluoroquinolones⁶

อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันพบเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะการดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones ทำให้มีความกังวลว่าการใช้ยากลุ่มดังกล่าวในการป้องกัน febrile neutropenia อาจไม่ได้ผลโดยเฉพาะหากมีอัตราการดื้อยา fluoroquinolones มากกว่าร้อยละ 20³ โดยได้มีการเก็บข้อมูลงานวิจัยตั้งแต่ช่วงหลังปี ค.ศ. 2006 เป็นต้นมา พบว่าการให้ fluoroquinolones เพื่อป้องกัน febrile neutropenia ไม่ได้ลดอัตราการตายแต่ยังช่วยลดอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดและการเกิดไข้ได้^{7,8} นอกจากนี้เมื่อดูข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับ consolidation chemotherapy และผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง พบว่าการให้ levofloxacin สามารถลดการนอนโรงพยาบาลเมื่อเทียบกับยาหลอก^{9,10}

คำแนะนำ

1. กรณีที่ให้ induction chemotherapy สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์หรือโรคไขกระดูกเสื่อมเอ็มดีเอส และมีอุบัติการณ์แบคทีเรียดื้อยา fluoroquinolones น้อยกว่าร้อยละ 20 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones เพื่อป้องกันภาวะ febrile neutropenia
2. กรณีที่ให้ induction chemotherapy สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์หรือไขกระดูกเสื่อมเอ็มดีเอส และมีอุบัติการณ์แบคทีเรียดื้อยา fluoroquinolones มากกว่าร้อยละ 20 อาจพิจารณาเฝ้าระวังโดยไม่ให้ยาต้านจุลชีพป้องกัน
3. กรณีที่ให้ consolidation chemotherapy สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ หรือ chemotherapy ของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยคาดว่าจะมี ANC น้อยกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม. เป็นระยะเวลานานตั้งแต่ 7 วันขึ้นไป และมีอุบัติการณ์แบคทีเรียดื้อยา fluoroquinolones น้อยกว่าร้อยละ 20 ควรพิจารณาให้ fluoroquinolones เพื่อป้องกันภาวะ febrile neutropenia
4. ยาต้านจุลชีพที่แนะนำให้ใช้ ได้แก่ levofloxacin 500 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง หรือ ciprofloxacin 500 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง ให้จนกว่า ANC มากกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม.

แนวทางการให้ยาป้องกันการติดเชื้อรา

การติดเชื้อราแบบรุกรานในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำพบได้กรณีที่มี ANC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/ลบ.มม. เป็นระยะเวลานานกว่า 10-15 วัน โดยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาแต่ละชนิดจะมีความเสี่ยงในการติดเชื้อราต่างกัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์หรือไขกระดูกเสื่อมเอ็มดีเอส มีอุบัติการณ์ติดเชื้อราแบบรุกรานสูงที่สุด คือ ประมาณร้อยละ 8¹¹ โดยอุบัติการณ์การติดเชื้อราสายมากกว่ายีสต์ การทดลองเปรียบเทียบการใช้ยาต้านเชื้อราระหว่าง posaconazole, fluconazole หรือ itraconazole ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์หรือไขกระดูกเสื่อมเอ็มดีเอสที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดเพื่อ induction โดยให้ตั้งแต่วันแรกของยาเคมีบำบัดหากไม่มี anthracycline หรือ 24 ชั่วโมงหลัง anthracycline ครั้งสุดท้าย และให้จนกระทั่งเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์อยู่ในเกณฑ์ปกติ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ posaconazole มีอัตราการติดเชื้อราแบบรุกรานต่ำกว่าโดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อรากลุ่ม *Aspergillus* รวมถึงมีอัตราการตายที่ลดลง¹² หลังจากนั้นมีการศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวม randomized clinical trial ทั้งหมด 69 การศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ posaconazole มีอัตราการติดเชื้อราแบบรุกรานโดยเฉพาะ *Aspergillus* ลดลงเมื่อเทียบกับยาต้านเชื้อราชนิดอื่น¹³ ในขณะที่ voriconazole นั้นมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกน้อยกว่า posaconazole

สำหรับผู้ป่วยที่เคยมีภาวะติดเชื้อราแบบรุกรานเมื่อได้รับยาเคมีบำบัดซ้ำหรือได้รับ conditioning regimen ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่ามีอัตราการติดเชื้อราซ้ำประมาณร้อยละ 30-50 จึงได้มีการรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านเชื้อราแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis) มีอัตราการเกิดการติดเชื้อราซ้ำลดลงร้อยละ 30 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาป้องกัน¹⁴

คำแนะนำ

1. ผู้ป่วยมะเร็งเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์หรือไขกระดูกเสื่อมเอ็มดีเอส ที่ได้รับ induction chemotherapy ในสถาบันที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราสายแบบรุกรานมากกว่าร้อยละ 8 แนะนำให้ posaconazole ขนาด 300 มก.รับประทานวันละ 2 ครั้งในวันแรกตามด้วย 300 มก.รับประทานวันละครั้ง โดยเริ่มหลังได้ anthracycline ครึ่งสุดท้ายเป็นเวลา 24 ชั่วโมง กรณีไม่สามารถใช้ยา posaconazole อาจพิจารณาใช้ยา voriconazole ขนาด 6 มก./กก. รับประทานวันละ 2 ครั้งในวันแรกตามด้วย 4 มก./กก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง
2. กรณีไม่สามารถใช้ยา posaconazole หรือ voriconazole ได้ อาจพิจารณาให้ยา itraconazole รูปแบบ oral solution ขนาด 200 มก. รับประทานวันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 3 วันตามด้วย 200 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง
3. กรณีไม่สามารถรับประทานยาที่ออกฤทธิ์ต่อราสายข้างต้นได้ ควรพิจารณาใช้ยา fluconazole 400 มก. รับประทานวันละครั้ง เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Candida* ร่วมกับการติดตามอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อราสายแบบรุกรานอย่างใกล้ชิด
4. สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมา หรือ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ไม่แนะนำการให้ยาด้านเชื้อราสายเพื่อป้องกัน แต่อาจพิจารณาใช้ยา fluconazole 400 มก. รับประทานวันละครั้งในช่วง neutropenia
5. สำหรับผู้ที่เคยมีหลักฐานว่ามีการติดเชื้อราสายแบบรุกรานมาก่อนและรักษาหายแล้ว ควรพิจารณาให้ยาด้านเชื้อราแบบทุติยภูมิ (secondary antifungal prophylaxis) ในช่วง neutropenia โดยเลือกชนิดของยาตามการติดเชื้อของผู้ป่วยครั้งก่อน
6. ควรพิจารณาตรวจวัดระดับยาด้านเชื้อราในกระแสเลือดในกรณีที่ให้ร่วมกับยาอื่นที่มีอันตรกิริยาหรือคาดว่าจะมีผลข้างเคียงจากยาด้านเชื้อรา โดยควรให้มีระดับ posaconazole อย่างน้อย 0.7 มก./ล. หรือระดับ voriconazole ระหว่าง 1 – 5.5 มก./ล.

1. Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer Supp* 2007;(Suppl 5):5-12.
2. 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 Feb 15;52(4):e56-93.
3. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):794-810.
4. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1(1):CD004386.
5. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):977-87.
6. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Jan;59(1):5-22.
7. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018 Jan;76(1):20-37.
8. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Villa Luna D, Dang H, et al; Children's Oncology Group. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children with Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Sep 11;320(10):995-1004.
9. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al; Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial

prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):988-98.

10. Lee SSF, Fulford AE, Quinn MA, Seabrook J, Rajakumar I. Levofloxacin for febrile neutropenia prophylaxis in acute myeloid leukemia patients associated with reduction in hospital admissions. *Support Care Cancer*. 2018 May;26(5):1499-1504.
11. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1068-75.
12. 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 Jan 25;356(4):348-59.
13. Wang J, Zhou M, Xu JY, Zhou RF, Chen B, Wan Y. Comparison of Antifungal Prophylaxis Drugs in Patients With Hematological Disease or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2017652.
14. Liu M, Li Y, Zhang Y, Zhao X, Zhai B, Zhang Q, et al. Secondary antifungal prophylaxis in hematological malignancy patients with previous invasive fungal disease: a retrospective analysis. *PLoS One*. 2014 Dec 22;9(12):e115461.

6

การใช้ granulocyte-colony stimulating factor ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่ได้รับยาเคมีบำบัด

แนวทางการใช้ granulocyte-colony stimulating factor เพื่อลดการเกิด febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่ได้รับยาเคมีบำบัด¹⁻⁵

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) เป็น growth factor ที่กระตุ้นให้ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดขาว granulocyte เพิ่มขึ้น พบว่าการใช้ G-CSF ภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดช่วยลดการเกิด febrile neutropenia ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากกว่าร้อยละ 20 ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยประเมินความเสี่ยงในการเกิด febrile neutropenia ของผู้ป่วยจากสูตรยาเคมีบำบัด ปัจจัยของผู้ป่วย และชนิดของมะเร็ง

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Non-Hodgkin lymphoma และ Hodgkin lymphoma)

แนวทางการใช้ G-CSF เป็น primary prevention ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นดังนี้

1. ประเมินความเสี่ยงของการเกิด febrile neutropenia จากสูตรยาเคมีบำบัดตาม **บทที่ 1 ตารางที่ 1-2** ถ้าผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูง (มากกว่าร้อยละ 20) แนะนำให้ใช้ G-CSF เป็น primary prevention
2. กรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงปานกลาง (ร้อยละ 10-20) ให้ประเมินปัจจัยร่วมของผู้ป่วยตาม **บทที่ 1 ตารางที่ 1-1** ถ้าผู้ป่วยมีความเสี่ยงอย่างใดอย่างหนึ่งตามตารางจะทำให้ผู้ป่วยนั้นมีความเสี่ยงของการเกิด febrile neutropenia สูงขึ้น แนะนำให้ใช้ G-CSF เป็น primary prevention

ในกรณีที่ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองไม่ได้รับ G-CSF เป็น primary prevention และเกิด febrile neutropenia หรือ neutropenia ในการให้ยาเคมีบำบัดครั้งก่อนหน้า แนะนำให้ใช้ G-CSF เป็น secondary prevention ในการให้ยาเคมีบำบัดรอบถัดไปเพื่อลดการติดเชื้อและสามารถคงขนาดยาเคมีบำบัดนั้น ๆ ได้

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ (Acute lymphoblastic leukemia)

แนะนำให้ G-CSF ในช่วง induction chemotherapy และ consolidation chemotherapy เป็น primary prevention ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยพบว่าสามารถลดการติดเชื้อได้อย่างมีนัยสำคัญ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (Acute myeloid leukemia)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบ curative treatment ในช่วง induction chemotherapy ไม่แนะนำการให้ G-CSF เป็น primary prevention ทั้งนี้ไม่รวมถึงสูตรยาเคมีบำบัดที่มี G-CSF รวมอยู่แล้ว เช่น FLAG regimen (fludarabine+cytarabine+G-CSF) กรณีให้ consolidation chemotherapy แนะนำให้ใช้ G-CSF เป็น primary prevention เพื่อลดการติดเชื้อรุนแรง

การใช้ยา G-CSF (filgrastim และ pegfilgrastim) เพื่อลดการเกิด febrile neutropenia

การเลือกให้ยา G-CSF รวมถึง biosimilar ของ G-CSF นั้น ๆ สามารถใช้เป็น filgrastim 5 มคก./กก. ฉีดทุกวัน จนระดับ ANC มากกว่า 2,000-3,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือเลือกใช้เป็นยา pegfilgrastim 6 มก. ฉีด 1 ครั้งต่อรอบยาเคมีบำบัด โดยแนะนำให้เริ่มฉีดยา G-CSF ช่วงระหว่าง 24-72 ชั่วโมงภายหลังให้ยาเคมีบำบัดสิ้นสุด และแนะนำให้ฉีดเข้าทางชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ G-CSF คือ ปวดกระดูก

แนวทางการใช้ granulocyte-colony stimulating factor เป็นการรักษาเสริมคู่กับยาฆ่าเชื้อ ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีไข้และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำ⁶⁻⁹

ไม่แนะนำให้ใช้ G-CSF เป็นการรักษาเสริมคู่กับยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีไข้และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำ อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ ดังแสดงใน **ตารางที่ 6-1**

จากข้อมูลการศึกษา meta-analysis พบว่าการรักษาภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำด้วยยาต้านจุลชีพร่วมกับ G-CSF ไม่ลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพเพียงอย่างเดียว แต่การให้ยาด้านจุลชีพร่วมกับ G-CSF สามารถลดระยะเวลาที่เกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำจำนวนวันที่มีไข้ และจำนวนวันที่ให้ยาด้านจุลชีพลงได้ นอกจากนี้ยังลดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 10 วันได้เมื่อเปรียบเทียบกับรักษาด้วยยาด้านจุลชีพอย่างเดียว

ตารางที่ 6-1 ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ

ปัจจัยเสี่ยง
<ul style="list-style-type: none">◇ มีภาวะ sepsis◇ อายุมากกว่า 65 ปี◇ เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำมาก (absolute neutrophil count < 100 เซลล์/ลบ.มม.)◇ คาดว่าจะมีเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่า 10 วัน◇ มีภาวะปอดอักเสบ (pneumonia)◇ มีการติดเชื้อราแบบรุกราน (invasive fungal diseases)

ปัจจัยเสี่ยง

- ◇ มีอาการที่บ่งบอกการติดเชื้ออื่น ๆ
- ◇ ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการไข้
- ◇ เคยมีภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำมาก่อน

การใช้ยา G-CSF (filgrastim และ pegfilgrastim) ขณะมีไข้และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำ

1. กรณีที่ผู้ป่วยได้รับ filgrastim เพื่อป้องกันการเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำมาก่อน หากมีไข้และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำ อาจพิจารณาให้ยา filgrastim ต่อเนื่อง
2. กรณีที่ผู้ป่วยได้รับ pegfilgrastim เพื่อป้องกันการเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำมาก่อน หากมีไข้และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำ อาจไม่จำเป็นต้องให้ยา filgrastim เพิ่ม
3. กรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้รับ filgrastim หรือ pegfilgrastim เพื่อป้องกันการเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำมาก่อน หากมีไข้และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำ อาจพิจารณาให้ยา filgrastim เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ ดังแสดงใน**ตารางที่ 6-1**
4. ไม่แนะนำให้ยา pegfilgrastim เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยที่มีไข้และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำ เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษา

1. National Comprehensive Cancer Network guidelines Version 2.2023 Hematopoietic Growth Factors.
2. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47:8-32.
3. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33:3199-212.
4. Vehreschild JJ, Böhme A, Cornely OA, Kahl C, Karthaus M, Kreuzer KA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2014;25:1709-18.
5. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่จัดทำโดยคณะกรรมการมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันในผู้ใหญ่ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ปีที่ปรับปรุง พ.ศ. 2566
6. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Ayer Botrel TE, Paladini LM, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD003039. doi: 10.1002/14651858.CD003039.pub2.
7. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33:3199–3212.
8. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47:8–32.
9. Griffiths EA, Roy V, Alwan L, Bachiashvili K, Baird J, Bakhshi S, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology Hematopoietic Growth Factor (version 2.2023). Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf. Accessed 20 October 2023.