อาจารย์พิมพ์ใจ นิภารักษ์

Febrile neutropenia

นิยาม : Febrile neutropenia คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมีอุณหภูมิทางปากวัดอย่างน้อย 1 ครั้ง $\geq$ 38.3°C หรือ $\geq$ 38.0°C เป็นเวลามากกว่า 1 ชั่วโมง ร่วมกับมีปริมาณ neutrophil ในกระแสเลือด < 500/ μL หรือ < 1,000/ μL แต่มีแนวโน้มที่จะมีการลดลงของปริมาณ neutrophil จนมีปริมาณ < 500/ μL

สาเหตุชักนำของการเกิด neutropenia

1. โรคที่มีความผิดปกติในไขกระดูก เช่น ไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia), มะเร็งเม็ดเลือดขาว multiple myeloma, myelodysplastic syndrome (MDS), โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีการลุกลามของตัวโรคเข้าสู่ไขกระดูก (lymphoma involved bone marrow), infection หรือ lymphoma associated hemophagocytic syndrome นอกจากตัวโรคในไขกระดูกอาจพบภาวะ neutropenia ได้ใน autoimmune disease และ autoimmune neutropenia

2. ยา ยาเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยในการทำให้เกิด neutropenia โดยส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งโรคเลือดหรือปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (non hodgkin's lymphoma หรือ hodgkin's lymphoma) มะเร็งเม็ดเลือดขาว multiple myeloma นอกจากนี้ยังพบภาวะ neutropenia จากการได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรคมะเร็งชนิดอื่น เช่น มะเร็งตับอ่อน (pancreatic cancer), มะเร็งกระเพาะ (gastric cancer), มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer), germ cell tumor หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย platinum based regimen หรือ ได้รับการรักษาด้วย high dose ifosfamide เป็นต้น สำหรับยากลุ่มอื่นที่มีผลก่อให้เกิด neutropenia คือ ยาปฏิชีวนะ, NSAIDS, ยารักษาวัณโรค เช่น isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide หรือยากดภูมิคุ้มกัน เช่น azathiopine

3. การฉายแสง โดยเฉพาะการฉายแสงในปริมาณสูงที่บริเวณอุ้งเชิงกรานสามารถทำให้เกิดภาวะ neutropenia ได้เช่นกัน

ปัจจัยส่งเสริมที่ก่อให้ผู้ป่วย neutropenia เสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น

1. ชนิดและความแรงของยาเคมีบำบัด สูตรยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดมีผลกดการทำงานของไขกระดูกในระดับที่แตกต่างกัน ยาเคมีบำบัดที่มีผลกดการทำงานของไขกระดูกในระดับสูงและเป็นเวลานาน ได้แก่ ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา acute myeloid leukemia ซึ่งประกอบด้วย anthracycline และ cytarabine หรือ high dose cytarabine จากการศึกษาของ Gerson SL. และคณะพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา acute myeloid leukemia ด้วยสูตรยาที่กล่าวมาข้างต้นมีปริมาณ absolute neutrophil count < 500/μL เป็นระยะเวลานานกว่า 10-14 วันจึงจะมีปริมาณ absolute neutrophil count > 500 /μL [1] สำหรับสูตรยาเคมีบำบัด hyper CVAD alternating with methotrexate plus cytarabine ที่ใช้ในการรักษา relapsed and refractory non hodgkin's lymphoma เป็นอีก regimen ที่มีผลให้ผู้ป่วยมี severe neutropenia และ prolong neutropenia นอกจากนี้ยังมียาเคมี

บำบัดสูตรใหม่ที่ใช้ในการรักษา non hodgkin's lymphoma และ chronic lymphocytic leukemia ซึ่งมีฤทธิ์ทั้ง myelosuppression และ immunosuppression แต่ยาจำพวกนี้จะมีฤทธิ์ของ immunosuppression เด่นกว่า myelosuppression เช่น fludarabine หรือ alemtuzumab ซึ่งมีฤทธิ์ T cell suppression ในระดับสูงทำให้ผู้ป่วยสามารถเกิดการติดเชื้อ pneumocystis carinii (PCP) ได้ง่าย ดังนั้นในสูตรยาเหล่านี้จะมีการprophylactic PCP ด้วย cotrimoxazole และ prophylactic viral infection ด้วย acyclovir มีหลายการศึกษาในต่าง

ประเทศที่ prophylactic CMV ด้วย oral ganciclovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย alemtuzumab

2. ปริมาณของ neutrophil และระยะเวลาที่มี neutropenia จากการศึกษาของ Dale DC.และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณ neutrophil ต่ำ < 500-1,000/μL มีโอกาสติดเชื้อประมาณ14% และมีโอกาสติดเชื้อมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีปริมาณ neutrophil ต่ำ < 100 /μL^2 หรือ มีระยะเวลาที่มี neutropenia ต่ำ < 500/μL นานกว่า 10 วัน ซึ่งพบว่ามีโอกาสติดเชื้อได้สูงโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี neutropenia นานกว่า 5 สัปดาห์พบว่ามีโอกาสติดเชื้อ 100% [3,4]

3. การเกิด mucositis ตามหลังได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงโดยเฉพาะ oral mucositis หรือ gastrointestinal mucositis เนื่องจาก mucosa เป็นส่วนหนึ่งของร่างกายที่ทำหน้าที่เป็น barrier ในการป้องกันการติดเชื้อโรคชนิดต่างๆ เมื่อเยื่อบุ mucosa ได้รับบาดเจ็บจะส่งผลให้มีการเกิด bacterial colonization และนำไปสู่การเกิด localized infection และอาจมี systemic infection และเกิด sepsis ตามมาได้[5,6]

4. ผู้ป่วยที่มี catheters หรือ other devicesในร่างกาย ผู้ป่วย neutropenia ที่มีcatheters หรือ other devices พบว่ามีอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้สูง

5. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอื่น เช่น เบาหวาน, ไตวายเรื้อรัง, SLE หรือ มีภาวะทุพโภชนาการ (hypoalbuminemia) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงขึ้นเช่นกัน

6. การได้รับการรักษาด้วย corticosteroids ผู้ป่วยที่มี neutropenia และได้รับการรักษาด้วยยา corticosteroids มาก่อนหรือในขณะที่มี neutropenia ยังรับประทาน corticosteroids อยู่พบว่ามีโอกาสเกิดการติดเชื้อได้สูง นอกจากนี้ corticosteroids ยังสามารถบดบังอาการไข้ของผู้ป่วยได้ทำให้อาจมีความล่าช้าในการวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยมีไข้และมีภาวะติดเชื้อ ทำให้ล่าช้าในการรักษา[5,6]

การซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วย febrile neutropenia

การซักประวัติและตรวจร่างกายทุกระบบในร่างกายอย่างละเอียดเป็นสิ่งที่จำเป็นมากในผู้ป่วย febrile neutropenia เพราะสามารถเป็นแนวทางในการค้นหาตำแหน่งของการติดเชื้อในร่างกายและใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยาปฏิชีวนะได้อย่างถูกต้องและเหมาะสมกับผู้ป่วย

ผู้ป่วย neutropenia จัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อไม่ว่าจะเป็นเชื้อแบคทีเรีย, เชื้อรา, วัณโรค หรือ เชื้อไวรัส ดังนั้นการซักประวัติควรครอบคลุมทุกระบบในร่างกาย นอกจากนี้ต้องถามประวัติผู้ป่วยทุกครั้งเกี่ยวกับการสัมผัสหรือใกล้ชิดกับผู้ป่วยที่เป็นงูสวัด, เริ่ม, อีสุกอีใส

หรือวัณโรค , บาดแผลหรือผื่นในบริเวณร่มผ้า, อาการเจ็บบริเวณไซนัสหรือปวดบริเวณเส้นเลือดที่ได้ยาเคมีบำบัด, ประวัติได้รับการผ่าตัดหรือใส่สายสวนมาก่อน, ประวัติริดสีดวงทวารหรือบาดแผลบริเวณทวารหนัก และในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นสตรีควรซักประวัติตกขาวร่วมด้วย สำหรับการตรวจร่างกาย ควรตรวจร่างกายทุกระบบในร่างกายอย่างละเอียดโดยเฉพาะในบริเวณช่องปาก, บริเวณผิวหนังใต้ร่มผ้าและบริเวณรอบทวารหนัก สำหรับการตรวจ per rectal examination จะทำการตรวจเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บบริเวณ anus ซึ่งไม่แน่ใจว่ามี perianal abcess หรือไม่ หรือ ในกรณีที่มี lower GI bleeding เท่านั้น และควรใช้อุปกรณ์หรือถุงมือที่ sterile ทุกครั้ง

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย febrile neutropenia

ผู้ป่วย febrile neutropenia ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการค้นหาตำแหน่งของการติดเชื้อและควรประเมินความรุนแรงของการติดเชื้อ ดังต่อไปนี้ complete blood count, เพาะเชื้อจากกระแสเลือด (peripheral blood และ blood จาก catheters กรณีที่ผู้ป่วยมีสาย double lumen หรือ hickman's catheter หรือ hickman's port) ตรวจปัสสาวะ (UA), urine culture, เอ็กซเรย์ปอด ตรวจอุจจาระ stool exam และ culture กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการท้องเสีย นอกจากนี้กรณีที่ผู้ป่วยมีเสมหะหรือมีฝหนองควรได้รับการตรวจgram stain, cultureและส่งตรวจAFBและ culture TB กรณีที่สงสัยวัณโรค และตรวจ wet smear และ culture for fungus กรณีสงสัยเชื้อรา, เอ็กซเรย์ไซนัสกรณีสงสัยว่าผู้ป่วยมีไซนัสอักเสบหรือผู้ป่วยมีสายอาหาร(NG tube), เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองและเจาะน้ำไขสันหลังเพื่อส่งตรวจcell count และ cell differentiation รวมถึงการเพาะเชื้อในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองหรือในสมอง, อัลตราซาวด์ หรือ เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในช่องท้องกรณีสงสัยการติดเชื้อในช่องท้อง นอกจากนี้ควรประเมินการทำงานของตับ (liver function test) และการทำงานของไตในผู้ป่วย neutropenia ทุกราย (BUN/ Cr)

การตรวจวินิจฉัย invasive aspergillus infection ในผู้ป่วย febrile neutropenia

1. <u>Non invasive investigation</u>

1.1 Chest x- ray (CXR) สามารถวินิจฉัย invasive pulmonary aspergillosis (IPA) ในผู้ป่วย febrile neutropenia ได้ โดยลักษณะ lesion ที่พบได้บ่อยใน CXR คือ pulmonary nodule นอกจากนี้อาจพบลักษณะของ pulmonary consolidation หรือ crescent form ได้ ซึ่ง crescent form เป็น pathognomonic sign ของการวินิจฉัย invasive pulmonary aspergillosis แต่ข้อด้อยของ CXR ในการวินิจฉัย IPA คือ ไม่สามารถ early detection การติดเชื้อ aspergillus ได้เพราะลักษณะดังที่กล่าวมาใน CXR ส่วนใหญ่จะปรากฏให้เห็นในช่วงที่ผู้ป่วยมีANC recovery หรือout of neutropenia แล้ว

1.2 CT chest หรือ abdomen สามารถวินิจฉัย early invasive pulmonary aspergillosis (IPA) ในผู้ป่วย febrile neutropenia ได้ โดยลักษณะ lesion ที่พบในCT chest กรณีที่เป็น early infection คือ halo sign และ macronodular ก่อนที่จะ progression เป็น consolidation, patchy infiltration, nodules, nodular lesion with ground glass opacity หรือ cavity

1.3 Galactomannan antigen test การส่งตรวจ serum galactomannan (GM) เพื่อช่วยในการวินิจฉัย aspergillus infection เป็นวิธีที่ non invasive และสามารถให้การวินิจฉัย early aspergillus infection ในผู้ป่วย febrile neutropenia ได้ เนื่องจาก galactomannan เป็นส่วนประกอบหนึ่งของ fungal cell wall และเป็น exoantigen ของ aspergillus ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีการส่งตรวจ serum GM กันอย่างแพร่หลาย ซึ่งวิธีที่ใช้ในการตรวจ serum GM มี3 วิธี คือ 1. ELISA 2. β-D-glucan testing 3. Latex agglutination แต่วิธีที่ได้รับความนิยมในปัจจุบันคือ วิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ซึ่งได้รับการ approve โดย US Food and Drug Administration (FDA) ในการส่งตรวจเพื่อช่วยในการวินิจฉัย invasive aspergillosis โดยจากการประเมินของ FDA พบว่าค่า cut off ของ GM index(GMI) ที่เหมาะสมคือ =5 ดังนั้นถ้า GMI > 0.5 แสดงว่า positive ซึ่งถ้าตรวจพบ positive 2 ครั้งติดต่อกัน โอกาสติดเชื้อ aspergillus เกือบร้อยละ 100 FDA รายงานค่า sensitivity และ specificity ของ ELISA test เท่ากับ 80.7% และ 89.2% และพบมี false positive ของ ELISA test ประมาณร้อยละ1-18 เนื่องจาก 1. มีการ cross reactivity กับ other fungi เช่น Penicillium chrysogenum, Penicillium digitatum และ Paecilomyces variotii 2. ได้รับยาเคมีบำบัดและมีการทำลาย intestinal mucosa 3. children หรือ neonate 4. ได้รับการรักษาด้วย Piperacillin/ Tazobactam ขณะที่ทำการตรวจGM จากการศึกษาของ Almudena และคณะในผู้ป่วย adult hematological patients จำนวน 78 คน คิดเป็น 90 episodes พบว่า sensitivity และ specificity ของ GM- ELISA test เท่ากับ 100% และ 88 % และมีค่า positive และ negative predictive value เท่ากับ 47% และ 100% พบ false positive GM ร้อยละ 10.2 โดยร้อยละ 97.5 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Piperacillin/ Tazobactamในขณะที่ทำการตรวจ GM และ ร้อยละ 2.5 เป็นผู้ป่วยที่มี graft versus host disease และมี mucositis grade IV[7] สำหรับการตรวจ body fluid GM เช่น BAL fluid พบว่า sensitivity ประมาณ 76% และ specificity 94% จึงทำให้ในปัจจุบันมีการนำGM- ELISA test มาใช้ในการตรวจหา aspergillus infection โดยทำการตรวจ body fluid และ serum GM ควบคู่กันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัย

1.4 Molecular testing : Polymerase chain reaction (PCR) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงในการวินิจฉัย early aspergillus infection แต่ในปัจจุบันพบว่ายังมีปัญหาในเรื่องของ standardization และยังมีความไม่พร้อมในเรื่องของการประเมินคุณสมบัติของ commercial systems[7] จึงทำให้การตรวจ PCR ยังไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน

2. Invasive investigation เช่น tissue biopsy เพื่อส่ง tissue ตรวจทางพยาธิวิทยา และ culture for fungusซึ่งสามารถให้ definite diagnosis ได้ แต่เนื่องจากตำแหน่งที่พบบ่อยของ aspergillus infection คือ ปอด ซึ่งการทำ bronchoscopy ในผู้ป่วย hematologic malignancies โดยเฉพาะผู้ป่วย acute leukemia มีโอกาสเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังทำ bronchoscopy จากการที่มีภาวะ thrombocytopenia หรือพบ pneumothorax ได้ ดังนั้นในปัจจุบันการทำ bronchoscopy และ tissue

biopsy จึงลดลง อย่างไรก็ตามการวินิจฉัย invasive aspergillosis คงต้องอาศัยทั้ง clinical, image (CXR หรือ CT) และ galactomannan ELISA test ในการประกอบการวินิจฉัย สำหรับ tissue pathology หรือ culture ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแล

การติดเชื้อและชนิดของเชื้อโรคในผู้ป่วย febrile neutropenia

1. การติดเชื้อแบคทีเรีย (Bacterial infection)

ผู้ป่วย neutropenia มีโอกาสติดเชื้อแบคทีเรีย gram positive, gram negative หรือ anaerobic organisms ก็ได้ จากการศึกษาในต่างประเทศอุบัติการณ์การเกิด bacteremia จากการเพาะเชื้อในกระแสเลือด(hemoculture)ของผู้ป่วย febrile neutropenia พบว่ามีเพียงร้อยละ20-30 เท่านั้นที่จะตรวจพบ bacteremia จากการเพาะเชื้อในกระแสเลือดของผู้ป่วย ดังนั้นการตรวจไม่พบเชื้อและตำแหน่งของการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia ไม่ได้บ่งบอกว่าผู้ป่วยรายนั้นไม่มีการติดเชื้อ ดังนั้นผู้ป่วย ทุกรายต้องได้รับการ empirical treatment ด้วย antibiotic โดยพบว่าเชื้อส่วนใหญ่ที่พบในผู้ป่วยfebrile neutropenia ในช่วงประมาณ 30-40 ปีที่ผ่านมา คือ gram negative bacilli โดยพบประมาณร้อยละ60-70ของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีbacteremia และเชื้อที่พบบ่อยคือE. coli, K. pneumoniae และ P. aeruginosa[8,9] แต่ในปัจจุบันจากการศึกษาของ Donowitz และคณะพบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อ gram positive organisms เพิ่มขึ้นมากเมื่อเปรียบเทียบกับในสมัยอดีต ซึ่งสมมุติฐานที่พบการติดเชื้อ gram positive organisms ในผู้ป่วย febrile neutropenia มากขึ้นอาจเป็นจากการที่ในปัจจุบันมีการใส่สาย catheters เพิ่มมากขึ้นทำให้มีโอกาสเกิด line infections มากขึ้นหรือเป็นจากการใช้ยากลุ่ม fluoroquinolone เป็น prophylactic bacterial infections ในผู้ป่วยที่ได้ intensive chemotherapy เช่น ผู้ป่วย acute leukemia ซึ่งพบว่าสามารถป้องกัน aerobic bacterial infections ในgastrointestinal tract ได้แต่ไม่สามารถป้องกัน microaerophilic gram positiveได้ หรือเกิดจากการให้ high-dose cytarabine arabinoside ทำให้เกิด mucositis จึงพบการติดเชื้อ gram positive organisms มากขึ้น ปัจจัยสุดท้ายอาจเป็นจากการที่ได้ยากลุ่ม H_2 antagonists ทำให้ลด gastric PH ส่งผลให้เพิ่มการเจริญเติบโตของ microflora มากขึ้น เชื้อที่พบบ่อยคือ Staphylococcus species (S. aureus และ coagulase-negative staphylococci), Streptococcus species (S. viridans, S. mitis, S. oralis เป็นต้น) และ Enterococcus spicies (E. faecium และ E. faecealis เป็นต้น) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เป็น multiple myeloma ซึ่งมีความผิดปกติของ immunoglobulin function หรือ hypogammaglobulinemiaใน chronic lymphocytic leukemia พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการติดเชื้อ Staphylococcus และ Streptococci species สูงขึ้น[10,11]

สำหรับอุบัติการณ์การติดเชื้อ anaerobic pathogensในผู้ป่วย neutropenia พบว่าเกิดน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการติดเชื้อ gram negative และ gram positive organisms โดยเชื้อส่วนใหญ่พบในตำแหน่งของบริเวณช่องปากและบริเวณ perianal area หรือ intraabdominal abcess เชื้อที่พบได้บ่อย

คือ Clostridia species (C. perfringens, C. septicum) สำหรับ Bacillus species พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มี catheters

2. การติดเชื้อรา (fungal infections) จากการศึกษาของ Bodey GP.และคณะพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด systemic fungal infections ในผู้ป่วย hematologic malignancies สูงถึงร้อยละ 20[12] และพบมากกว่าร้อยละ40 จากการทำ autopsy[13] สำหรับเชื้อราที่พบบ่อย คือ Candida species โดยเฉพาะ C. albicans สำหรับเชื้อราอื่นที่พบได้คือ C. tropicalis, C. glabrata, C. parapsilosis, C. krusei และ C. lusitaniae สำหรับ C. krusei, C. glabrata, C. lusitaniae เป็น candida ที่พบว่าดื้อต่อยา fluconazole ปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อ C. krusei เพิ่มขึ้นใน center ที่ได้ fluconazole prophylaxis [14]และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มี invasive candida infections ประมาณ 15-35%

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด candida infections ในผู้ป่วย neutropenia คือ ผู้ป่วยที่มี mucositis จากการได้ยาเคมีบำบัดหรือฉายแสง, ผู้ป่วยที่ได้ broad-spectum antibiotics, ผู้ป่วยที่มี immune dysfunction จากการได้ยาเคมีบำบัดหรือ corticosteroids, ผู้ป่วยที่มีcathetersหรือ other devices[15,16,17] และผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ หรือได้ total parenteral nutrition โดยเฉพาะ lipid ตำแหน่งที่พบการติดเชื้อ candida ได้บ่อยคือ oropharyngeal area ซึ่งเป็น localized mucosal infection นอกจากนั้นอาจเป็น esophagitis หรือ disseminated candida infections ซึ่งอาจพบมี septic shock ได้ [14]หรือเป็น chronic disseminated candida infections ซึ่งพบมีการติดเชื้อรามากกว่าหรือเท่ากับ 2 organs เช่น liver, spleen และ kidneys ซึ่งอาจจะมีแค่ไข้อย่างเดียวก็ได้ สำหรับเชื้อราชนิดอื่นที่พบได้ใน neutropenic patients คือ Aspergillus species เช่น A. fumigatus ซึ่งพบได้บ่อยที่สุด รองลงมาเป็น A. flavus, A.niger และ A. terreus สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ aspergillus คือผู้ป่วยที่มี prolong neutropenia[18] เช่น ผู้ป่วย acute leukemia หรือ aplastic anemia, ผู้ป่วยที่ได้ corticosteroids, ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก, ผู้ป่วยที่มี graft versus host disease หรือเป็นผู้ป่วยที่อยู่ใน environment ที่เป็นแหล่งที่อยู่ของเชื้อ aspergillus เช่น บริเวณที่มีการก่อสร้าง ในกรณีที่เป็น localized infection พบว่าตำแหน่งการติดเชื้อ aspergillus ที่พบบ่อยคือ บริเวณปอดและไซนัสซึ่งอาจจะพบ pulmonary hemorrhage ได้ สำหรับกรณีที่เป็น disseminated infection พบว่าอาจมีการติดเชื้อใน brain เกิดเป็น brain abcess สำหรับตำแหน่งที่อื่นพบได้แต่ไม่บ่อยคือ ตับและม้าม อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มี invasive aspergillus infection ร้อยละ 75-92 ถ้าได้รับการวินิจฉัยและให้การรักษาล่าช้า

เชื้อราชนิดอื่นที่พบได้ใน neutropenic patients แต่ไม่บ่อยคือ Fusarium, Trichosporon, Rhizopus และ Scedosporium species ตำแหน่งที่พบการติดเชื้อ fusarium ได้บ่อย คือ ปอด ไซนัสและผิวหนัง สำหรับ scedosporium มักพบในระบบทางเดินหายใจและ rhizopus มักเป็น sinopulmonary disease ส่วน trichosporon มักจะเป็น disseminated disease

3. การติดเชื้อไวรัส (viral infections) เชื้อไวรัสที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็น malignancy และมี neutropenia คือ herpes viruses เช่น herpes simplex, varicella-zoster, cytomegalovirus, epstein-barr virus) และ respiratory syncytial virus, adenovirus, parainfluenza virus, influenza A และ B viruses และ rhinovirus

การรักษาผู้ป่วย febrile neutropenia

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยfebrile neutropenia จะถูกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือผู้ป่วย febrile neutropenia ที่เป็น high, intermediate และ low risk ตามตารางที่ 2 ผู้ป่วย febrile neutropenia ที่เป็น high และ intermediate risk จัดเป็นกลุ่มที่ต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่มี ANC < 100/ μL, มี prolong neutropenia ≥ 14 วัน, เป็นผู้ป่วย hematologic malignancies หรือได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยเฉพาะ allogeneic stem cell transplantation, มีโรคประจำตัวอื่นที่เป็น comorbidity เช่น เบาหวาน, ไตวายเรื้อรัง หรือ สัญญาณชีพ (vital sign) ผิดปกติ ผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวข้างต้นจัดเป็นกลุ่ม high risk สำหรับผู้ป่วยที่เป็น solid malignancies และได้ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่ม moderate และ low risk

ผู้ป่วย febrile neutropenia ควรได้รับการรักษาด้วย antibiotics ภายใน 6 ชม. หลังมีไข้ ซึ่งสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิต (mortality rate)ได้ สำหรับการเลือกใช้ antibioticsแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ monotherapy without vancomycin, duotherapy without vancomycin หรือ monotherapy or duotherapy with vancomycin การเลือกใช้ขึ้นกับตำแหน่งและเชื้อโรคที่พบในตำแหน่งนั้นๆ

1. ยาที่สามารถใช้เป็น monotherapy ได้แก่ยากลุ่ม anti pseudomonal penicillin+ β-lactamase inhibitor (piperacillin/ tazobactam), carbapenem (imipenem หรือ meropenem), fluoroquinolone (levofloxacin หรือ trovafloxacin), cephalosporin (maxipime) [19]
2. ยาที่สามารถใช้เป็น duotherapy ได้แก่ antipseudomonal cephalosporin ร่วมกับ aminoglycoside หรือ fluoroquinolone (levofloxacin หรือ trovafloxacin) ร่วมกับ aminoglycoside (amikacin, gentamycin หรือ tobramycin) หรืออาจให้ piperacillin/ tazobactam หรือ carbapenem ร่วมกับ aminoglycoside ในกรณีที่ผู้ป่วยมี severe infection หรือ vital sign ไม่ stable [19]

การเลือกใช้ antibiotics ขึ้นกับตำแหน่งของการติดเชื้อที่ได้จากการซักประวัติและตรวจร่างกายร่วมกับอุบัติการณ์ของorganism ที่พบบ่อยในตำแหน่งนั้นๆ เช่น กรณีที่ผู้ป่วยมี perianal abcess ควรเลือกใช้ piperacillin/ tazobactam เพื่อครอบคลุมเชื้อ gram negative และanaerobic pathogens รวมถึงสามารถครอบคลุม gram positive pathogens ได้บางส่วน

การพิจารณาให้ vancomycin จะพิจารณาให้ร่วมกับ antibiotics ตัวอื่นในกรณีที่ผู้ป่วยมี catheters หรือสงสัย methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) หรือ enterococcus

species จากการศึกษาของ Elting et al พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยของการตอบสนองต่อ antibiotics ในผู้ป่วย FN ประมาณ 5-7 วัน[20] และกรณีที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อของ catheter ซึ่งเชื้อส่วนใหญ่เป็น S. aureus หรือ coagulase-negative staphylococci ซึ่งมักตอบสนองต่อการได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะดังนั้นยังไม่จำเป็นต้องเอาcatheter ออก แต่ถ้าเป็นการติดเชื้อชนิดอื่นมักต้องเอา catheter ออกโดยเฉพาะ Bacillus species, C. jeikeium, P. aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter species., Candida species. และ atypical mycobacterium[19] สำหรับการให้ antibiotic และ antifungal drugsในการรักษา febrile neutropenia สามารถอ่านได้จาก algorithm chart

ในปัจจุบันมีหลายการศึกษาในต่างประเทศที่ทำการตรวจserum GM จำนวน2 ครั้ง/สัปดาห์ ในผู้ป่วย febrile neutropenia เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการ early detection of aspergillus infection แต่เนื่องจากค่าตรวจราคาค่อนข้างแพง ดังนั้นการตรวจserial determination of serum GM ควรพิจารณาเป็นรายๆ กรณีที่เป็น aspergillus infection ในปัจจุบันยังคงรักษาด้วยยา amphotericin B dose 1-1.5 mg/kg/d และพิจารณารักษาด้วย liposomal amphotericin B dose 3-5 mg/kg/d หรือ voriconazole ในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะแทรกซ้อนจาก amphotericin B สำหรับ caspofungin หรือ intravenous itraconazole พิจารณาให้ในรายที่เป็น refractory หรือ intolerant of initial therapy

New antifungal drugs: 1. voriconazole เป็น potent second generation triazole และ derivative of fluconazole ซึ่งสามารถใช้ในการรักษาAspergillosis, Candida species, C. neoformans,P. marneffii, Scedosporium prolificans, B. dermatitidis, H. capsulatum, และ many dematiaceous fungi และ voriconazole ยังสามารถรักษา brain lesion ได้ สำหรับ intravenous dose ที่ใช้ 6 mg/kg q12 h x 2 doses then 4 mg/kg q 12 h สำหรับoral dose ที่ใช้กรณีที่ผู้ป่วยน้ำหนัก $\geq$ 40 kg :400 mg q12 h x 2 doses then 200 mg q12 h แต่ถ้าน้ำหนัก < 40 kg :200 mg q12 h x 2 doses then 100 mg q12 h[21,22]
2. Posaconazole เป็น derivative of itraconazole ซึ่งสามารถใช้ในการรักษา aspergillosis, Candida species, Scedosporium prolificans, Bipolaris และสามารถรักษา zygomycetes และมี some activity against Fusarium species. ซึ่ง voriconazoleไม่สามารถรักษาได้[22,23].

การพิจารณาหยุด antibiotics และ antigungal drug ในผู้ป่วย febrile neutropenia

กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะ bacteremia และตรวจไม่พบsource of infection การหยุด antibiotics ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะทำเมื่อผู้ป่วยไม่มีไข้ประมาณ 24-48 ชม. และพบว่า out of neutropenia แล้ว จากการตรวจ CBC, out of neutropenia คือ การที่มีANC $\geq$1,000-1,500/μL^3 เป็นเวลาติดต่อกัน 3 วัน แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ bacteremia จะต้องให้ antibiotics จนครบ 14 วัน ซึ่งอาจจะเปลี่ยน ATB จาก intravenous route มาเป็น oral route ตาม sensitivity ได้ถ้าผู้ป่วย out of neutropenia แล้วการหยุด antifungal drug ก็เช่นกัน จะหยุดเมื่อผู้ป่วย out of neutropenia โดยที่ผู้ป่วยต้องไม่มี site of fungal infection ในกรณีที่มี site of fungal infection ถ้าเป็น candida ควรได้รับการรักษาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ซึ่งสามารถเปลี่ยนจาก amphotericin B มาเป็น fluconazole ได้กรณีที่ไม่ได้เป็นกลุ่ม

fluconazole resistance แต่ถ้าเป็น aspergillus infection ควรให้ amphotericin B อย่างน้อย 1,000 mg และถ้าการติดเชื้อดีขึ้นก็สามารถเปลี่ยนเป็น itraconazole solution (dose: 200 มก. วันละ 2 ครั้ง)ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้ voriconazole ให้ continue voriconaole oral form ต่อ จนกระทั่ง lesion ดีขึ้นจึงสามารถเปลี่ยนเป็น itraconazole solution ได้

การรักษาผู้ป่วย febrile nutropenia แบบผู้ป่วยนอก

ผู้ป่วย febrile neutropenia สามารถได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ในกรณีที่เป็น low risk ตามตารางที่2 โดยส่วนใหญ่ยากลุ่มที่ใช้คือ quinolone ร่วมกับ amoxicillin/clavulanate, clindanycin หรือ macrolide หรือเป็น monotherapy โดยให้เป็น gatifloxacin หรือ moxifloxacin และควร septic work up ก่อนเริ่มการรักษาด้วย antibiotic ทุกครั้ง[24]

การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) ในผู้ป่วย febrile neutropenia

1. ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (G-CSF) ผู้ป่วย hematological หรือ non hematological malignancies ทุกรายที่มี febrile neutropenia (FN) จากการได้ยาเคมีบำบัด ควรได้รับการฉีด G-CSF เพื่อลดระยะเวลาของการเกิด febrile neutropenia แต่การเร่งรีบให้ G-CSF อาจมีประโยชน์ไม่มากนักในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น first diagnosis of acute myeloid leukemia(AML) และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไม่เกิน 2 สัปดาห์ เพราะไขกระดูกของผู้ป่วยในช่วงนี้ยัง recovery ได้ไม่ดีนักเนื่องจากได้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงในการรักษา แต่ถ้ามีอาการติดเชื้อรุนแรงควรพิจารณาให้G-CSFร่วมด้วย ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วย AML ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและตรวจพบว่ามี complete remission ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้ามี FN หลังได้ยาเคมีบำบัด การให้ G-CSF สามารถลดระยะเวลาของการเกิด FN ได้ดี

2. การตรวจสารเคมีในเลือด (blood chemistry) การแก้ไขความผิดปกติของภาวะ electrolyte imbalance, การตรวจ BUN/Cr เพื่อช่วยในการวินิจฉัยไตวายเฉียบพลันจากการได้ amphotericin B หรือ sepsis, hypokalemia และ hypomagnesemia จากการได้ amphotericin B หรือ metabolic acidosis จากการที่มี sepsis และตรวจ liver function test เพื่อประเมินการทำงานของตับ

3. การให้ adequate hydration ควรให้ hydrationในผู้ป่วย FN ทุกรายเพื่อป้องกัน acute renal failure

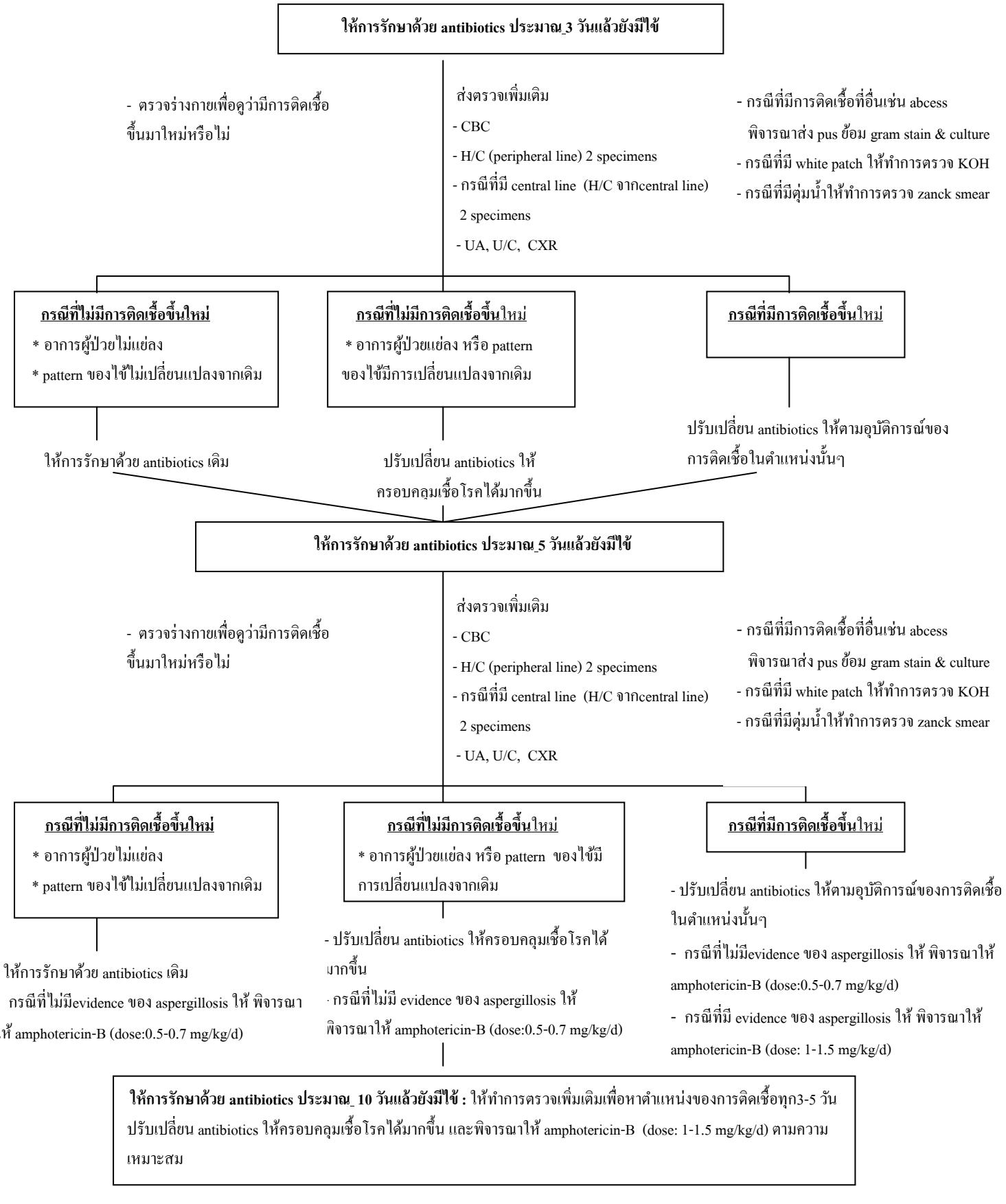
4. การให้ blood components ผู้ป่วย FN ที่ไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติควรพิจารณารักษาระดับ Hb มากกว่า 8.5 g/dl และ platelet count มากกว่า 10,000- 20,000/μL

การพิจารณาให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวเป็น primary prophylaxis ในผู้ป่วย malignancies

การให้ G-CSF เป็น primary prophylaxis ในผู้ป่วย hemetologic malignancies มักจะพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่เป็น non hodgkin's lymphoma, hodgkin's lymphoma หรือผู้ป่วยที่เป็น acute lymphoblastic leukemia (ALL) โดยกลุ่มผู้ป่วยNHLและ HD จะพิจารณาให้ G-CSF ในรายที่ได้chemotherapy regimen ที่มีความแรงในการกดการทำงานของไขกระดูกมากกว่า 20% เช่น ESHAP, ICE หรือ Hyper CVAD regimen นอกจากนี้ให้ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี, hypoalbuminemia, renal failure,

extensive marrow involvement , high LDH หรือ cardiac dysfunction สำหรับการให้ G-CSFใน ผู้ป่วยALL ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์

แผนการรักษาผู้ป่วย febrile neutropenia



ตาราง 1 Altered host defenses and associated pathogens in immunocompromised patients with cancer

Granulocytopenia

Gram-negative bacilli: P. aeruginosa, K. pneumoniae, E. coli, Entero-bacter

Gram-positive cocci: S. aureus, S. epidermidis, group D streptococci, α-hemolytic streptococci

Gram-positive bacilli: Bacillus species, Clostridium species

Fungi: Aspergillus species, Zygomycetes, Fusarium species, Trichosporon beigelii, Candida

Cellular (T-lymphocyte) immune defects

Bacteria : Mycobacterium , Nocardia asteroides, legionella , listeria monocytogenes, Salmonella

Viruses : Cytomegalovirus, varicella-zoster virus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus

Protozoa : Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii

Fungi : Cryptococcus neoformans, histoplasma copsulatum, Coccidioides immitis

Helminths : Strongyloides stercoralis

Humoral (B-lymphocyte) immune deficiency : Bacteria : S. pneumoniae, H. influenzae

Impaired tracheobronchial clearance: Bacteria and fungi colonizing the lower respiratory tract

Invasive procedures : Mechanical disruption of epithelial barriers: Bacteria and fungi colonizing the respiratory tract and skin

Altered neurologic function ; Bacteria and fungi colonizing the oropharynx and upper respiratory tract

ตาราง 2 Risk groups in febrile neutropenic patients.

Risk Group	Patient Characteristic
High-risk	Severe (ANC < 100) and prolonged (> 14d) neutropenia. Hematological malignancy; allogeneic bone marrow/stem cell transplantation; significant medical co-morbidity or poor performance status; presentation with shock, complex infection (e.g. pneumonia, meningitis)
Intermediate (moderate) risk	Solid tumors → intensive chemotherapy → autologous hematopoetic stem cell transplantation. Moderate duration of neutropenia (7-14 days). Minimal medical comorbidity. Clinical/hemodynamic stability.
Low-risk	Solid tumors → conventional chemotherapy. No comorbidity. Short duration of neutropenia (≤ 7 days). Clinical and hemodynamic stability. Unexplained fever (FUO) or simple infection (eg. UTI, simple cellulitis).

References

1. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, et.al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1984;100:345–351.

2. Dale DC, Guerry D, Wewerka JR, et al. Chronic neutropenia.Medicine. 1979;58:128-44 .

3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Int Med. 1966;64:328-40.

4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: guidelines for the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1997;25:551-573.

5. Bodey et al. Clarifications to the standard neutrophil response criteria for clinical trials in myelodysplastic syndromes are needed. ANN Intern Med, 1966; 64:328-340.

6. Pizzo. Fever in Immunocompromised Patients. N Engl J Med,1999;341:893-900.

7. Almudena Alhambra, M Soledad Cuétara, M Cruz Oritz, Juan-Marcos Moreno, Angel Del Palacio et.al, False positive galactomannan results in adult hematological patients treated with piperacillin-tazobactam. Rev Iberoam Micol, 2007;24: 106-112.

8. Zinner SH. Changing Epidemiology of infections in patients withneutropenia and cancer: Emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis., 1999; 29: 490-494.

9. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, Bodey GP. Outcome of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: Observation from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis.,1997; 25: 247-259.

10.Donowitz et.al.Infections in neutropenic patient new views of an old problem,Hematology 2001;113-139.

11. Sharma A, Lokeshwar N. Journal of Postgraduate Medicine, 2005;42-48.

12. Bodey GP, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992;11:99-109.

13. Walsh TJ, Pizzo PA. Fungal infections in granulocytopenic patients: current approaches to classifications, diagnosis. In Holmberg K, Meyer R, eds. Diagnosis and Therapy of Systemic Fungal Infections. New York: Raven; 1989:47-70.

14. Wingard JR. Infections due to resistant Candida species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. Clin Infect Dis., 1994;19(Suppl):49-53.

15. James Ito, Infectious complications.Cancer management: A multidisciplinary approach, 2002; Chapter 48:913-941.

16. Wald A, Leisenring W, van Burik J, Bowden RA.Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J Infect Dis.1997;175:1459-1466.

17. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001;32:1319-1324.

18. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis – disease spectrum, treatment practices, and outcomes. Medicine. 2000;79:250-260.

19. The Royal College of physician of Thailand.Antimicrobial Agents in Febrile Neutropenia, 2007.

20. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implication for quality and cost of care. J Clin Oncology. 2000;18:3699-3706.

21. Johnson EM, Szekely A, Warnock DW. In vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. J Antimicrob Chemother. 1998;42:741-745.

22. Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. Adv Pharmacol. 1998;44:343-500.

23. Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN. In vitro activity of a new triazole antifungal agent SCH56592, against clinical isolates of filamentous fungi. Mycopathologia. 1998;141:73-77.

24. Kenneth V.I.Rolston.Outpatient therapy for the neutropenic patient. Ash.2001;131-133.