

การให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมกว้าง ในผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้

ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร*

Tantawichien T. The empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patient. Chula Med J 1997 Oct; 41(10) : 753-61

Neutropenic fever and infection became a significant clinical problem when the use of chemotherapy for cancer became common. Whenever the neutrophil count falls below $500/mm^3$, the incidence and severity of infection is increased and this is further aggravated by the duration of neutropenia. It has been recognized that gram-negative infection are often fulminant in neutropenics and kill the patient rapidly after its onset. In addition, it has become clear that neutropenia minimizes many signs and symptoms of infection, and that fever is often the only early manifestation of the sepsis. Based on these observations, the concept of an empirical therapy for fever in neutropenic patients has been proposed. The administration of empirical antibiotic therapy to neutropenic patients who become febrile results in less infectious morbidity and less mortality and it remains the standard of care for febrile neutropenic patients. During the past decade, there have been many changes in both the infecting organisms and the agents available to treat them. These factors certainly contribute to current empirical regimens. There has been a gradual replacement of gram-negative bacilli by gram-positive cocci in the course of documented microbiological infections complicating febrile neutropenia. Moreover, uncommon and multidrug-resistant gram-negative bacilli are becoming more common. The value of synergistic antibiotic treatment has been demonstrated, however, the question of whether the emerging gram-positive cocci should be fully covered by empirical therapy is still unsettled. As patients remain neutropenic for a longer period of time,

the empirical approach must include fungi. In addition to addressing the empirical cascade, it is also important to determine an appropriate duration of antimicrobial therapy and modifications of empirical regimens.

Key word: *Febrile neutropenia*

Reprint request: Tantawichien T, Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 10, 1997.

ภาวะจำนวนนิวโตรฟิลต่ำ (neutropenia) ทำให้ผู้ป่วยมีความบกพร่องในขบวนการ phagocytosis ซึ่งถือว่าเป็นขบวนการหลักในการทำลายเชื้อแบคทีเรีย การเกิดภาวะนิวโตรฟิลต่ำเกิดได้จากโรคมะเร็งพบได้บ่อยในผู้ป่วย acute leukemia, การได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งมีฤทธิ์กดการทำงานของไขกระดูก รวมทั้งอาจเป็นผลจากการใช้ยาหลายชนิดเช่น (β -lactam antibiotic, ยารักษาภาวะทัยรอยด์เป็นพิษ ฯลฯ) พบว่าในบางภาวะ เช่น acute leukemia ที่ได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากผู้ป่วยจะมีจำนวนนิวโตรฟิลต่ำแล้วหน้าที่ของนิวโตรฟิลเช่น chemotaxis, microbial killing ก็เสียด้วย รวมทั้งผู้ป่วยมักมีภาวะที่ทำให้มีการติดเชื้อได้ง่าย เช่น การสูญเสีย natural barrier (การคาสายสวนเส้นเลือด, การเกิด mucositis จากการให้ยาเคมีบำบัด), การมีภาวะ malnutrition รวมทั้งผลจากโรคมะเร็งเอง ผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโตรฟิลต่ำโดยเฉพาะมีจำนวนนิวโตรฟิลน้อยกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. จะถือว่ามีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรค พบว่าเมื่อมีไข้จะมีโอกาสเกิดจากการติดเชื้อได้มากกว่า 60% และจะมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มสูงขึ้นเมื่อมีภาวะนี้มากกว่า 10 วัน (high risk group) หรือมีจำนวนนิวโตรฟิลต่ำกว่า 100 ตัว/ลบ.มม.⁽¹⁾ พบว่าโดยทั่วไปสามารถให้การวินิจฉัยการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโตรฟิลต่ำกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. และมีไข้ (febrile neutropenia) ได้เพียง 30-50% เท่านั้น และการให้ยาปฏิชีวนะต่อเมื่อพบสาเหตุของไข้จะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายสูง ยิ่งกว่านั้นเมื่อมีการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia อาการทางคลินิกมักไม่ชัดเจน แต่มักยังพบอาการปวดตรงตำแหน่งที่มีการติดเชื้อและการตรวจพบอาการบางอย่างทำให้แพทย์ต้องสงสัยว่ามีการติดเชื้อได้เช่น การเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว, หายใจเร็ว, มีอาการทางปอด, ความดันโลหิตต่ำ, มีอาการแสดงทางผิวหนัง, ผู้ป่วยต้องการสารน้ำทางเส้นเลือดมากขึ้น การมีภาวะเกร็ดเลือดต่ำลงหรือมีภาวะ DIC^(2,3) ดังนั้นการให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมกว้าง (empirical an-

tibiotic therapy) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ febrile neutropenia ซึ่งเริ่มมีการใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 พบว่าสามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด การให้ empiric treatment ด้วยยาปฏิชีวนะหรือยาต้านเชื้อรา มุ่งหวังเพื่อป้องกันการตายจากการติดเชื้อที่ยังไม่สามารถให้การวินิจฉัย ซึ่งการติดเชื้อส่วนใหญ่มักเกิดจากเชื้อก่อโรคซึ่ง colonized ในตัวผู้ป่วยเอง (endogenous source) การให้ยาปฏิชีวนะจำเป็นต้องครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย febrile neutropenia และการให้ยาต้านเชื้อราก็มีความจำเป็นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโตรฟิลต่ำเป็นเวลานาน (มากกว่า 10 วัน) เพราะจะมีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อรารุนแรงได้ (invasive fungal infection)

การให้ empiric antibiotics พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโตรฟิลน้อยกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. หรือมีจำนวนนิวโตรฟิล 500-1000 ตัว/ลบ.มม. แต่มีแนวโน้มจะลดลงน้อยกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. ภายใน 24-48 ชั่วโมง ร่วมกับผู้ป่วยมีไข้โดยการวัดอุณหภูมิทางปากพบว่ามากกว่า 38.3°C 1 ครั้ง โดยไม่พบว่ามีสาเหตุจากสิ่งแวดล้อมทำให้อุณหภูมิร่างกายเพิ่มขึ้นหรือวัดอุณหภูมิทางปากพบว่ามากกว่า/เท่ากับ 38.0°C ห่างกันอย่างน้อย 1 ชั่วโมง⁽⁴⁾ ก่อนการให้ยาปฏิชีวนะแก่ผู้ป่วย แพทย์ผู้ดูแลจะต้องทำการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด (ควรล้างมือก่อนและหลังสัมผัสผู้ป่วยทุกครั้ง) การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่น CBC, UA, LFT, electrolyte, BUN, Cr และอาจต้องส่งตรวจซ้ำทุก 3-4 วัน ควรส่งตรวจเพาะเชื้อในเลือด โดยการดูดเลือดจาก peripheral vein และจาก catheter, ส่งเพาะเชื้อหนองหรือเนื้อเยื่อที่คิดว่ามีการติดเชื้อ, ส่งเพาะเชื้อจากปัสสาวะและอุจจาระ พบว่าการทำ surveillance culture เช่น การเพาะเชื้อในลำคอ, โพรงจมูก, ผิวหนัง, รูทวาร พบว่าได้ประโยชน์น้อย ควรส่งตรวจ chest x-ray ทุกคน

ส่วนการส่งตรวจอื่น เช่นการ x-ray บริเวณไขสันหลัง จะทำเมื่อสงสัยว่ามีการติดเชื้อ การส่งตรวจอื่น ๆ เช่น ultrasound, CT scan, MRI ควรส่งตรวจในกรณีที่มีข้อบ่งชี้เท่านั้น^(1,4)

การให้ empiric antibiotics ควรเลือกใช้ยาซึ่งมีราคาถูก, มีผลข้างเคียงน้อยและง่ายในการบริหารยา อย่างไรก็ตามยาต้องสามารถคลุมเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อได้บ่อยในผู้ป่วย febrile neutropenia พบว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง (gram negative bacilli) เช่น Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) และ *Pseudomonas aeruginosa* เป็นเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะการติดเชื้อในกระแสโลหิตยิ่งกว่านั้นในหลายโรงพยาบาลก็เริ่มพบว่าการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิด (เช่น *K.pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp. และเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม non-aeruginosa pseudomonas) เพิ่มมากขึ้น⁽⁵⁾ ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีรายงานจากโรงพยาบาลในต่างประเทศ พบว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปกลม (gram positive cocci) เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนโดยเฉพาะการติดเชื้อในกระแสโลหิต (เพิ่มจาก 29% เป็น 69%) เชื้อที่พบได้บ่อยคือ viridans streptococci (ได้แก่ *Strep-tococcus mitis*, *S. sanguis*, *S. oralis*), coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus* รวมทั้งการติดเชื้อแกรมบวกอื่น ๆ เช่น (β -hemolytic streptococci, enterococci และ *Corynebacterium JK* อย่างไรก็ตามพบว่าอัตราตายจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกต่ำ (5-15%) เมื่อเปรียบเทียบกับ การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง (5,6,7,8) รายงานของโรงพยาบาลจุฬาในช่วงปี พ.ศ. 2537-2538 พบว่าการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งยังเป็นสาเหตุสำคัญ (74.3%) ในผู้ป่วย febrile neutropenia ส่วนการติดเชื้อ แกรมบวกพบได้ประมาณ 20% ซึ่งเกิดจาก streptococci และ *Staphylococcus aureus*⁽¹³⁾

การเลือกให้ยาปฏิชีวนะเป็น empiric treatment เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อก่อโรคทุกชนิดคงเป็นไปได้ตั้งนั้น การพิจารณาให้ยาควรพิจารณาถึงอัตราการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล, แบบแผนการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาล, การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อนรวมทั้งค่าใช้จ่ายด้วย ในปัจจุบันแม้ว่าการให้ empiric antibiotics ในผู้ป่วย febrile neutropenia จะเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป การดูแลผู้ป่วย, การเลือกชนิดและวิธีการในการให้ยาปฏิชีวนะยังไม่มาตรฐานแน่นอน

1. การให้ยาปฏิชีวนะหลายตัวร่วมกัน (Combination therapy)

การให้วิธีนี้มักถูกใช้เป็นมาตรฐานในการให้ empiric antibiotics ซึ่งอาจได้ผลดีในแง่ของการได้ synergistic/additive effect ของยาต่อเชื้อก่อโรค และยังสามารถป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนภายหลัง แต่ค่าใช้จ่ายสูงและผลข้างเคียงของยาเพิ่มขึ้น การเลือกใช้ combination therapy โดยใช้ antipseudomonas β -lactam antibiotic (เช่น antipseudomonas penicillin, ceftazidime, cefoperazone, cefepime, imipenem/cilastatin) หรือ ciprofloxacin หรือ ยากลุ่ม β -lactam/ β -lactamase inhibitors (เช่น cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam) ร่วมกับ aminoglycosides (เช่น gentamicin, amikacin, netilmicin, tobramycin) แบบ once daily dose นานเกิน 3 วัน^(10,11,12,13) พบว่าสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้เมื่อเปรียบเทียบกับในอดีต ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยาอาจให้ aztreonam ร่วมกับ aminoglycosides ได้แต่จำเป็นต้องเพิ่มยาปฏิชีวนะที่มีผลต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกร่วมด้วย^(14,15) การใช้ยา β -lactam antibiotic 2 ตัวร่วมกัน เช่น antipseudomonas cephalosporin ร่วมกับ ureidopenicillin พบว่าอาจลดผลข้างเคียงของยาแต่ราคาแพงและอาจทำให้มีเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้น⁽¹⁰⁾

การให้ยาปฏิชีวนะ glycopeptide เช่น vancomycin, teicoplanin เป็น initial therapy ใน empiric antibiot-

ics แก่ผู้ป่วย febrile neutropenia นั้นยังเป็นข้อถกเถียงว่าได้ประโยชน์และลดอัตราการตายของผู้ป่วยหรือไม่ ดังนั้นควรพิจารณาให้ยาตั้งแต่แรกเฉพาะในกรณีที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก, ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง (life-threatening sepsis) ร่วมกับแนวโน้มการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกในโรงพยาบาลนั้น^(10,13,16,17,18,19) ส่วนการใช้ยา clindamycin, metronidazole, chloramphenicol ซึ่งมีผลต่อการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจน โดยทั่วไปไม่ให้เป็น initial therapy แต่จะให้ในกรณีที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อภายในช่องปาก, รูทวาร, บริเวณผิวหนังและการติดเชื้อในช่องท้อง⁽¹⁰⁾

2. การให้ยาปฏิชีวนะตัวเดียว

(Monotherapy)

การให้ยาปฏิชีวนะตัวเดียวแก่ผู้ป่วย febrile neutropenia ได้รับความนิยมนำมาใช้เพราะอาจลดค่าใช้จ่ายและผลแทรกซ้อนของยา การใช้ ceftazidime เพียงตัวเดียวพบว่าสามารถใช้ได้แต่ไม่ได้ผลดีเท่าการใช้ร่วมกับ amikacin และมักต้องเพิ่มยาปฏิชีวนะชนิดอื่นในระหว่างการรักษา^(20,21) มีรายงานพบว่าไม่ควรให้ ceftazidime ตัวเดียวในการรักษาผู้ป่วย febrile neutropenia ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำนานกว่า 7 วัน การใช้ยาชนิดอื่นก็มีการศึกษามากขึ้นเรื่อย ๆ เช่น carbapenems (imipenem/cilastatin, meropenem พบว่าได้ผลไม่แตกต่างจากการใช้ ceftazidime/amikacin), ciprofloxacin, cefepime^(10,22,23,24)

การใช้ยาด้านเชื้อรา (empiric antifungal therapy)

ควรพิจารณาให้ยาด้านเชื้อราแก่ผู้ป่วย febrile neutropenia ที่ไข้ไม่ลดลงภายหลังการให้ empiric antibiotics มาแล้ว 7 วัน หรือผู้ป่วยที่มีนิวโทรฟิลน้อยกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. เป็นระยะเวลาแล้วมีไข้ขึ้นใหม่อีกครั้งหนึ่ง⁽¹⁰⁾ มีรายงานการให้ยาด้านเชื้อราแก่ผู้ป่วย febrile neutropenia ที่ไข้ไม่ลดลงภายหลังการให้

empiric antibiotics เพียง 4 วัน พบว่าได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโทรฟิลน้อยกว่า 100 ตัว/ลบ.มม. ผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยว่ามีการติดเชื้อราและผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อรามาก่อน⁽²⁵⁾ การให้ empiric antifungal therapy พบว่าจะให้ผลการรักษาดีกว่า (ลดอัตราการตาย) เนื่องจากเป็นการให้การรักษารวดเร็วกว่า (ลดอัตราการตาย) อย่างไรก็ตามการตัดสินใจให้ยาด้านเชื้อราแพทย์ผู้ดูแลควรเป็นผู้ตัดสินใจว่าจะให้แก่ผู้ป่วยทุกรายหรืออาจจำเป็นต้องพิจารณาร่วมกับอาการทางคลินิก, การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ร่วมกับข้อมูลต่าง ๆ ของโรงพยาบาล เช่น อัตราการติดเชื้อรา, การให้การป้องกันการติดเชื้อราแก่ผู้ป่วย

เชื้อราก่อโรคที่ทำให้เกิด invasive infection ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย febrile neutropenia ได้แก่ Candida spp. (พบได้บ่อยที่สุด) พบได้ทั้ง Candida albicans และ C. non-albicans เช่น C.krusei, Torulopsis glabrata ฯลฯ การติดเชื้อ Candida spp. จะพบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่มี colonization ของเชื้อใน gastrointestinal tract และผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน การติดเชื้อ Aspergillus spp. มักเกิดการติดเชื้อได้ในระบบทางเดินหายใจ ผู้ป่วยมักมีการติดเชื้อรุนแรงในปอด รวมทั้งการติดเชื้อในบริเวณไซนัส นอกจากนั้นยังอาจพบการติดเชื้อ Aspergillus spp. ได้บริเวณผิวหนังจากการคาสายสวน การติดเชื้อราชนิดอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น mucormycosis, disseminated fusarial infection, disseminated trichosporosis^(10,26,27)

การให้ยาด้านเชื้อราสำหรับ empiric therapy ควรใช้ amphotericin B ทางเส้นเลือด อย่างไรก็ตามตามขนาดยาที่เหมาะสมในการให้การรักษามิแน่นอน พบว่าการใช้ขนาดยา 0.6 มก./กก./วัน อาจไม่เพียงพอในกรณีที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อ C. non-albicans, Aspergillus spp. จึงมีผู้แนะนำให้ใช้ยาในขนาดสูงคือ 1-1.5 มก./กก./วัน ซึ่งคงต้องระมัดระวังผลข้างเคียงของยา เช่น ไตวาย, ภาวะโปตัสเซียมต่ำในเลือด การให้ 5-flucytosine

ร่วมด้วยไม่มีข้อมูล การใช้ยากกลุ่ม imidazole เช่น itraconazole, fluconazole ยังไม่มีข้อมูลว่านำมาใช้ได้ การใช้ lipid formulation amphotericin B ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยแต่ราคาแพงมากมาใช้ในกรณีนี้มีข้อมูลน้อย⁽²⁶⁾

แนวทางการปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะและยาด้านเชื้อราภายหลังผู้ป่วยได้รับ empiric treatment

1. จำเป็นต้องตรวจและประเมินผู้ป่วยใหม่ภายใน 3 วัน หลังการให้ broad spectrum antibiotics ถ้าไม่มีไขก็ให้ยาปฏิชีวนะเดิมต่อไป ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งไขไม่ลดลงภายหลังการให้ empiric antimicrobial therapy ซึ่งหาสาเหตุไม่พบในระยะแรกต้องคิดถึงภาวะของการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา (bacterial resistance), การติดเชื้อรา, การติดเชื้อที่ไม่มีอาการ (deep seated infection) รวมทั้งไขที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (non-infectious cause) เช่น ไขจากโรคมะเร็ง, ไขจากยา ในกรณีที่ไขไม่ลดลงแพทย์อาจจำเป็นต้องส่งตรวจเพิ่มเติม ซึ่งการตรวจมักมีราคาแพงและยุ่งยาก เช่น การทำ fine needle aspiration, การทำ bronchoscope, การทำการตรวจคอมพิวเตอร์ (CT scan) ของทรวงอกหรือช่องท้อง ถ้าผลการตรวจปกติและผู้ป่วยอาการดี อาจให้ยาปฏิชีวนะเดิมต่อไปก่อนและติดตามอาการต่อไป แต่ถ้าอาการเลวลงจำเป็นต้องเปลี่ยนยาหรือเพิ่มยาปฏิชีวนะ (เช่น การเพิ่มยาเพื่อรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ในกรณีที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อแกรมบวก)

2. สามารถหยุดยาปฏิชีวนะได้ในผู้ป่วยที่ไม่มีไขแล้ว 48-72 ชั่วโมง, ไม่พบสาเหตุของการติดเชื้อและมีนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้นจนมากกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. ในผู้ป่วย high risk (มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำมากกว่า 7-10 วัน หรือผู้ป่วยกำลังมีนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้นในกลุ่ม low risk ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อต่ำ (มีนิวโทรฟิลต่ำน้อยกว่า 7 วัน) และผู้ป่วยควรได้รับยาปฏิชีวนะมาแล้วไม่น้อยกว่า 7 วัน ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีไขแต่จำนวนนิวโทรฟิลยังต่ำกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. การหยุดยาปฏิชีวนะยังมีข้อถกเถียง

แม้ว่าสามารถหยุดยาได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการดี, ตรวจไม่พบสาเหตุของไขและผู้ป่วยไม่มีไขมาแล้วไม่น้อยกว่า 7 วัน แต่หลังหยุดยาแพทย์จำเป็นต้องดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีนิวโทรฟิลน้อยกว่า 100 ตัว/ลบ.มม., มี mucositis หรือ อาการไม่ดีไม่ควรหยุดยาปฏิชีวนะ

3. การให้ยาปฏิชีวนะและยาด้านเชื้อราโดยทั่วไปจะให้ 10-14 วัน จะเพียงพอในผู้ป่วยที่มี septicemia หรือไม่พบสาเหตุของการติดเชื้อแน่นอน แต่อาจต้องให้ระยะยาวในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อหรือมีการติดเชื้อ invasive mycosis

4. ตรวจและประเมินผู้ป่วยเพื่อระวังภาวะการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน (secondary infection) โดยเฉพาะการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล เพราะอาจจำเป็นต้องเพิ่มยาปฏิชีวนะหรือปรับการให้ยาปฏิชีวนะแก่ผู้ป่วย

5. ในผู้ป่วยที่สามารถพบสาเหตุของการติดเชื้อและให้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมการติดเชื้อนั้นแล้ว การให้ broad spectrum antibiotic ร่วมด้วยต่อไปในผู้ป่วยที่ยังมีนิวโทรฟิลต่ำอยู่พบว่าได้ประโยชน์ เพราะพบว่าผู้ป่วยมักต้องการการเพิ่มหรือเปลี่ยนยาปฏิชีวนะน้อยกว่ากลุ่มที่หยุด broad spectrum antibiotics

6. ผู้ป่วยที่มีไขแม้ว่าจะมีจำนวนนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้นมากกว่า 1000 ตัว/ลบ.มม. พบได้ 15-20% ในผู้ป่วย acute leukemia มักต้องคำนึงถึงการติดเชื้อแบคทีเรีย (เช่นการติดเชื้อจากการคาสายสวนเส้นเลือด), การติดเชื้อรา (มักเป็นการติดเชื้อที่ปอดและการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย) และการติดเชื้อไวรัส นอกนั้นเป็นสาเหตุจาก non-infectious causes เช่น ยาและไม่พบสาเหตุ (12-41%) ดังนั้นแพทย์จำเป็นต้องสืบค้นสาเหตุของการติดเชื้อ การดูแลผู้ป่วยคงต้องขึ้นกับอาการทางคลินิก ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่ดีจำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะไปก่อน ถ้าผู้ป่วยมีไขแต่อาการอื่น ๆ ปกติ, ไม่พบสาเหตุของการติดเชื้อและมีจำนวนนิวโทรฟิลมากกว่า 1000 ตัว/

ลบ.มม. เป็นเวลามากกว่า 4-5 วัน อาจสามารถหยุดยาปฏิชีวนะและหาสาเหตุของไข้ได้^(29,30)

อ้างอิง

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993 May 6; 328(18):1323-32
2. Bassan R. The management of infections in patients with leukemia. In: Handerson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia*. 6th ed Philadelphia: W.B. Saunders, 1996:257-90
3. Young LS. Management of infections in leukemia and lymphoma. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. 3rd ed. New York, Premium Publishing Corporation, 1994;551-80
4. Hughes WT, Armstrong D, Dodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD. The Working Committee, Infectious disease society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agent in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990 Mar; 161(3):381-6
5. Koll BS, Brown AE. Changing patterns of infections in the immunocompromised patient with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993 Aug; 7(4):753-69
6. Bochud PY, Calendra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review *Am J Med* 1994 Sep; 97(3):256-64
7. Bochud PY, Eggiman P, Calandra T, Van Melle G, Saghafi L, Francicoli P. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 1994 Jan; 18(1):25-31
8. Awada A, van der Auwera P, Meunier F, Daneau D, Klastersky J. Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1992 Jul; 15(1):33-48
9. Hiransuthikul N, Tantawichien T, Suwangool P, Nuchprayoon T. Febrile neutropenia in Chulalongkorn Hospital during 1994-1995. *Chula Med J* (In press)
10. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am* 1995 May; 79(3):559-80
11. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, Moreau P, Ladeb S. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empiric therapy for febrile episodes in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1997 Jan; 24(1):41-57
12. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987 Dec 31; 317(27):1692-8
13. Klastersky JA. Treatment of neutropenic infection. In: Klastersky JA, ed. *Febrile Neutropenia*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag, 1994:47-52
14. Jones PG, Rolston KVI, Fainstein V, Elting L,

- Walters RS, Bodey GP. Aztreonam therapy in neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 1986 Aug;81(2):243-8
15. Rolston KV, Bodey GP, Elting L. Aztreonam in the prevention and treatment of infection in neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1990;88(suppl 3c):24S-29S
 16. Chow AW, Jewesson PJ, Kureishi A, Phillips GL. Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Eur J Haematol (Suppl)* 1993;54:18-24
 17. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Pizzo PA. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988 Jan;108(1):30-5
 18. Karp JE, Dick JD, Angelopoulos C, Charache P, Green L, Burke PJ, Saral R. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1986 Aug; 81(2):237-42
 19. Dompeling EC, Donnelly JP, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, De Pauw BE. Early identification of neutropenic patients at risk of grampositive bacteremia and the impact of empirical administration of vancomycin. *Eur J Cancer* 1996 Jul; 32A(8):1332-9
 20. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, Rubin M, Jarosinski P. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995 Jan; 13(1):165-76
 21. Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *J Infect Dis* 1991 Nov; 164(5):907-16
 22. Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, Anaissie EJ, Khardori NM, Joshi JH, Keating MJ, Holmes FA, Cabanillas FF. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992 Feb; 152(2):283-91
 23. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Fanero A, Bucaneve G, Crokaert F. Monotherapy with meropenam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 May; 40(5):1108-15
 24. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997 Feb;24 (Suppl 2):S256-S265
 25. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989 Jun;86(6 pt 1):668-72
 26. Wheat LJ. Fungal infections in the immunocompromised host. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical Approach to Infec-*

- tion in the Compromised Host. 3rd ed. New York: Premium Publishing Corporation, 1994:211-38
27. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992;14(Suppl 1):S43-S53
28. Kibbler CC, Aoun M. Liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of fever of unknown origin in neutropenic patients. In: Klastersdy JA, ed. *Febrile Neutropenia*. 1st ed. Berlin: Springer Verlag, 1997:101-2
29. Talbott GH, Provencher M, Cassileth PA. Persistence fever after recovery from granulocytopenia in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1988 Jan; 148(1):129-35
30. Barton TD, Schuster MG. The cause of fever following resolution of neutropenia in patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1996 Jun; 22(6):1064-8