

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะ Piperacillin/Tazobactam เปรียบเทียบกับ
Ceftazidime ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลแล้วเกิดไข้ที่สงสัย
จากภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย

Piperacillin/Tazobactam Versus Ceftazidime in Hospitalized Patients
Who Developed Fever During Chemotherapy Treatment

วิชญะ เฉลิมวิวัฒน์กิจ, พ.บ.*

ปริพนธ์ พิชยพานิชย์, พ.บ.*

ชวลิต ชยวงศ์, พ.บ.**

Wichaya Chalermwiwatkit, M.D.*

Paripon Pichayapanich, M.D.*

Chawalit Chayangsue, M.D.**

*กลุ่มงานผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

**กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

**สำนักแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี จังหวัดนครราชสีมา ประเทศไทย 30000

*Outpatient Department, Surin Hospital, Surin Province, Thailand 32000

** Department of Medicine, Surin Hospital, Surin Province, Thailand 32000

**The Institute of Medicine, Suranaree University of Technology, Nakhon Ratchasima Province, Thailand 30000

Corresponding author. E-mail address: chawalit.sur@cpird.in.th

Received: 10 Jul 2022 Revised: 15 Jul 2022 Accepted: 26 Aug 2022

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : ภาวะไข้ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัด พบได้บ่อยและมีความสำคัญเนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรงได้ ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แพทย์ส่วนใหญ่จึงปฏิบัติตามแนวทางของภาวะ febrile neutropenia นอกจากนี้ราคายายังเป็นปัจจัยที่ต้องพิจารณาซึ่ง piperacillin/tazobactam มีราคาที่สูงกว่า ceftazidime และยังไม่มีการวิจัยที่ศึกษาว่าการเริ่มต้นด้วยยาชนิดใดให้ผลที่ดีกว่า
- วัตถุประสงค์** : เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ piperacillin/tazobactam หรือ ceftazidime เป็นยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมตัวแรก
- รูปแบบศึกษา** : เป็นการศึกษาเชิง therapeutic รูปแบบ observational retrospective cohort ในผู้ป่วยโรคมะเร็งอายุ 15 ปีขึ้นไป ที่มารับยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยในโรงพยาบาลสุรินทร์ แล้วเกิดไข้ที่สงสัยจากภาวะติดเชื้อแบคทีเรียและได้รับยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุม piperacillin/tazobactam หรือ ceftazidime อย่างน้อย 24 ชั่วโมง ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2563
- วิธีการศึกษา** : เก็บข้อมูลพื้นฐาน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ยาปฏิชีวนะที่ใช้และค่าใช้จ่ายด้านยาจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน วิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนาและเชิงอนุมานด้วย Chi-square test สำหรับข้อมูลแบบสัดส่วน independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง
- ผลการศึกษา** : จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ piperacillin/tazobactam 11 ราย และ ceftazidime 72 ราย ลักษณะพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นในกลุ่ม piperacillin/tazobactam พบตำแหน่งของการติดเชื้อที่มากกว่า ($p = 0.032$) ในเรื่องประสิทธิภาพ

- พบว่าจำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะวันแรกจนผู้ป่วยได้จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล มีค่ากลางที่ 3 วัน ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.615$) ค่าใช้จ่ายของยาปฏิชีวนะ piperacillin/tazobactam เท่ากับ 1,110 บาท (IQR 888, 2696) ceftazidime เท่ากับ 553 บาท (IQR 420, 859) ซึ่งแตกต่างกัน ($p = 0.005$) และค่าใช้จ่ายรวมของยาปฏิชีวนะทั้งหมดที่ใช้ในกลุ่ม piperacillin/tazobactam เท่ากับ 1,349 บาท (IQR 1209, 6140) ceftazidime เท่ากับ 790 บาท (IQR 537, 1153) มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.001$)
- สรุป** : ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่อยู่ระหว่างการรับยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยใน เมื่อมีไข้ที่สงสัยจากภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย อาจพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมด้วย ceftazidime ได้ เนื่องจากผลลัพธ์ทางคลินิกไม่ต่างจาก piperacillin/tazobactam แต่มีค่าใช้จ่ายที่ต่ำกว่า
- คำสำคัญ** : febrile, chemotherapy, empirical antibiotics, cancer, in-patient

ABSTRACT

- Background** : Fever was found to be one of the problems during chemotherapy, resulting in empiric antibiotic prescription due to infection concern. Despite no neutropenia, piperacillin/tazobactam or ceftazidime are commonly used and applied by febrile neutropenia guidelines. There is still limited evidence both appropriateness and cost-effectiveness. This study was conducted to compare the efficacy of piperacillin/tazobactam to ceftazidime in hospitalized patients who developed fever during chemotherapy treatment.
- Methods** : An observational retrospective cohort study of patients with solid malignancy admitted in Surin Hospital between January 1st, 2018 to December 31st, 2020 and developed fever after initiating chemotherapy for at least 24 hours and received piperacillin/tazobactam or ceftazidime as empiric antibiotics were reviewed. The patient characteristics, laboratory data, the price of antibiotics, and hospital costs were analyzed by using Chi-Square test for proportion and Mann-Whitney U test for continuous data.
- Results** : There were 11 cases of patients using piperacillin/tazobactam and 72 cases using ceftazidime. Baseline characteristics between two groups were comparable except the site of infection, more in piperacillin/tazobactam group ($p = 0.032$). The efficacy, defined as duration of antibiotics used from the first day until patients were discharged from hospital, was not different at 3 days ($p = 0.615$). The cost of initial antibiotics and the total cost of all antibiotics used were 1,110 baht (IQR 888, 2696), 1,349 baht (IQR 1209, 6140) in piperacillin/tazobactam group and 553 baht (IQR 420, 859), 790 baht (IQR 537, 1153) in ceftazidime group, both were significant different with $p = 0.005$ and $p = 0.001$, respectively.
- Conclusions** : In cancer patients undergoing chemotherapy who develop fever and are clinically suspected of bacterial infection with no neutropenia, ceftazidime may be considered as an initial empiric antibiotic due to cost effectiveness.
- Keywords** : febrile, chemotherapy, empirical antibiotics, cancer, in-patient

หลักการและเหตุผล

ภาวะไข้พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัดทั้งแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน มีความสำคัญเนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อในกระแสเลือดเพิ่มจำนวนวันนอนในโรงพยาบาล และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้⁽¹⁾ เป็นภาวะที่แพทย์ในเวชปฏิบัติควรให้ความสำคัญ เฝ้าระวัง และพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมให้เหมาะสม

ภาวะไข้หลังได้รับยาเคมีบำบัดแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม

1. ภาวะไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือ febrile neutropenia ตามนิยามคือ การมีอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38.3 องศาเซลเซียสร่วมกับระดับนิวโทรฟิลน้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลบ.มม. พบได้ร้อยละ 25 - 40 และมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียร้อยละ 10 - 20⁽²⁾
2. ภาวะไข้ที่ไม่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจมีสาเหตุได้ทั้งจากการติดเชื้อแบคทีเรียหรือสาเหตุอื่นเช่น ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา^(3,4,5,6) ไข้จากตัวโรคมะเร็ง (cancer fever)^(7,8) เป็นต้น ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุม (empirical antibiotic) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ แพทย์ในเวชปฏิบัติส่วนใหญ่จึงให้การรักษาโดยอ้างอิงจากแนวทางการรักษาของผู้ป่วย febrile neutropenia⁽²⁾ และพิจารณาเลือกให้ยาปฏิชีวนะเพื่อครอบคลุมเชื้อกลุ่ม *Pseudomonas spp.* เป็นหลัก โดยยาที่ใช้บ่อยได้แก่ ceftazidime และ piperacillin/tazobactam นอกเหนือจากชนิดของยา ราคา และการบริหารยาเป็นปัจจัยที่ต้องพิจารณาร่วมในการเลือกให้ยาปฏิชีวนะ ซึ่ง piperacillin/tazobactam มีราคาที่สูงกว่า ceftazidime และมีการบริหารยาดีกว่าคือให้ทุก 6 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับทุก 8 ชั่วโมงใน ceftazidime

ปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาว่าการเริ่มต้นด้วยยาปฏิชีวนะชนิดใดให้ผลการรักษาที่ดีกว่าในผู้ป่วยที่มีไข้หลังได้รับยาเคมีบำบัดและไม่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ การให้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็นอาจส่งผลทั้งต่อการรักษาเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายระหว่างการนอนโรงพยาบาล และมีโอกาสนำไปสู่การดื้อยาปฏิชีวนะในอนาคตได้ ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและ

ค่าใช้จ่ายด้านยาที่เกิดขึ้น เพื่อหวังให้เป็นแนวทางการเลือกให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา piperacillin/tazobactam หรือยา ceftazidime เป็นยาปฏิชีวนะตัวแรก เมื่อเกิดไข้ที่สงสัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียหลังได้รับยาเคมีบำบัด

วิธีการศึกษา

ชนิดและรูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษา therapeutic research แบบ observational cohort design

ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยโรคมะเร็งอายุ 15 ปีขึ้นไป ที่มารับยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยใน โรงพยาบาลสุรินทร์ แล้วเกิดไข้ที่สงสัยจากภาวะติดเชื้อแบคทีเรียและได้รับยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุม piperacillin/tazobactam หรือ ceftazidime อย่างน้อย 24 ชั่วโมง ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2563

นิยาม

ผู้ป่วยโรคมะเร็ง หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งประเภท solid malignancy ไม่รวม hematologic malignancy และมีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป

รับยาเคมีบำบัด หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยใน และต้องได้รับยาไปแล้วอย่างน้อย 24 ชั่วโมง

ไข้ หมายถึง มีอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38.3 °C 1 ครั้ง หรือมากกว่า 38 °C เป็นเวลานานกว่า 1 ชั่วโมง

Piperacillin/tazobactam group หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะตัวแรกเป็นยา piperacillin/tazobactam และนานอย่างน้อย 24 ชั่วโมง

Ceftazidime group หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะตัวแรกเป็นยา ceftazidime และนานอย่างน้อย 24 ชั่วโมง

ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำกว่า 1,500 เซลล์ต่อลบ.มม.

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา

(Inclusion Criteria)

- ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่วินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid malignancy)
- ได้รับยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยในอย่างน้อย 24 ชั่วโมง แล้วเกิดไข้ที่สงสัยจากภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย และได้รับยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุม piperacillin/tazobactam หรือ ceftazidime อย่างน้อย 24 ชั่วโมง

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา

(Exclusion Criteria)

- มีไข้ก่อนการเริ่มยาเคมีบำบัด
- มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของยาปฏิชีวนะภายใน 24 ชั่วโมงแรก

วิธีการศึกษา

รวบรวมประวัติผู้ป่วยโดยนำข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ โรงพยาบาลสุรินทร์ที่เข้าเกณฑ์การศึกษา เก็บข้อมูลตัวแปรต้นได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน โรคประจำตัว ประเภทของมะเร็ง ชนิดของยาเคมีบำบัด การได้รับรังสีรักษารวม ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ การใช้ยากกระตุ้นเม็ดเลือดขาว ผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือด แหล่งของการติดเชื้อ และเก็บข้อมูลตัวแปรตามได้แก่ จำนวนชนิดของยาปฏิชีวนะที่ใช้ จำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะจนไข้ลดลงอย่างน้อย 24 ชั่วโมง จำนวนวันตั้งแต่ได้รับยาปฏิชีวนะจนผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลด้วยสถานะดีขึ้น ค่าใช้จ่ายรวมของยาปฏิชีวนะตัวแรก ค่าใช้จ่ายรวมของ

ยาปฏิชีวนะทั้งหมดที่ใช้ในผู้ป่วย นำมาวิเคราะห์ทางสถิติ การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองของคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยของโรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่รับรอง 30/2564

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive) ข้อมูลเชิงจำนวน (numerical data) แสดงค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) กรณีแจกแจงแบบปกติ และแสดงค่ากลาง (median) ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range, IQR) กรณีแจกแจงแบบไม่ปกติ ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) แสดงผลเป็นร้อยละ (percent, %)

วิเคราะห์สถิติเชิงอนุมานด้วย Chi-square test สำหรับข้อมูลแบบสัดส่วน independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2563 ในโรงพยาบาลสุรินทร์ พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 83 ราย เป็นผู้ป่วยกลุ่ม piperacillin/tazobactam 11 ราย และกลุ่ม ceftazidime 72 ราย ในกลุ่ม ceftazidime พบว่ามีอายุเฉลี่ย 58.9 ปี มากกว่ากลุ่ม piperacillin/tazobactam แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ลักษณะทั่วไปอื่น (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะที่ศึกษา	Piperacillin/Tazobactam (n=11)	Ceftazidime (n=72)	p-value
เพศ			
ชาย	5 (45.5%)	42 (58.3%)	0.520
หญิง	6 (54.5%)	30 (41.7%)	
อายุ (ปี), mean ($\pm$ SD)	52.4 ($\pm$ 18.3)	58.9 ($\pm$ 12.7)	0.138
โรคประจำตัว			
ไม่มี	10 (90.9%)	63 (87.5%)	1.000
มี	1 (9.1%)	9 (12.5%)	
เบาหวาน	0	2 (2.8%)	
ไตวายเรื้อรัง	0	2 (2.8%)	
ตับแข็ง	0	2 (2.8%)	
โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง	0	0	
อื่นๆ	1 (9.1%)	6 (8.3%)	
ประเภทของมะเร็ง			0.791
Head neck	2 (18.2%)	12 (16.7%)	
GI (colorectal)	3 (27.3%)	22 (30.5%)	
GI (non-colorectal)	4 (36.3%)	26 (36.1%)	
Genitourinary	1 (9.1%)	2 (2.8%)	
Others (breast, osteosarcoma, cancer of unknown primary)	1 (9.1%)	10 (13.9%)	
ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ			
Cisplatin	3 (27.3%)	9 (12.5%)	0.194
Carboplatin	2 (18.2%)	25 (34.7%)	0.490
Oxaliplatin	4 (36.4%)	21 (29.2%)	0.727
Fluorouracil	8 (72.7%)	56 (77.9%)	0.708
Irinotecan	1 (9.1%)	5 (6.9%)	0.586
Gemcitabine	0	6 (8.3%)	1.000
Paclitaxel	2 (18.2%)	3 (4.2%)	0.128
Ifosfamide	1 (9.1%)	1 (1.4%)	0.249
Etoposide	0	1 (1.4%)	1.000
Doxorubicin	0	2 (2.8%)	1.000
เป้าหมายการให้ยาเคมีบำบัด			
Adjuvant	0	12 (19.4%)	0.340
Palliative	9 (100.0%)	50 (80.6%)	
รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด			
ไม่มี	9 (81.8%)	62 (86.1%)	0.657
มี	2 (18.2%)	10 (13.9%)	

ระยะเวลาก่อนเริ่มมีไข้หลังจากเริ่มยาเคมีบำบัดแล้วอย่างน้อย 24 ชั่วโมง มีค่ากลางที่ 2 วัน เท่ากันทั้งสองกลุ่ม ในกลุ่ม piperacillin/tazobactam พบมีตำแหน่งของการติดเชื้อที่มากกว่ากลุ่ม ceftazidime ร้อยละ 45.4 และ 15.3 ตามลำดับ ($p = 0.032$) ทั้งสองกลุ่มมีสถานะการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลด้วยอาการที่ดีขึ้น (improved) ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ลักษณะของผู้ป่วยมะเร็งที่อยู่ระหว่างการรับยาเคมีบำบัดแล้วมีไข้

ลักษณะที่ศึกษา	Piperacillin/Tazobactam (n=11)	Ceftazidime (n=72)	p-value
จำนวนวันก่อนเริ่มมีไข้หลังจากเคมีบำบัด, median (IQR)	2 (1,2)	2 (1,3)	0.190
มีภาวะ neutropenia (ANC <1,500)			
มี	1 (9.1%)	3 (4.2%)	0.440
ได้รับ G-CSF ร่วม			
ได้	2 (18.2%)	2 (2.8%)	0.083
ผลการเพาะเชื้อ (Hemoculture)			
พบเชื้อ	1 (9.1%)	2 (2.9%)	0.366
ตำแหน่งของการติดเชื้อ			
พบ	5 (45.4%)	11 (15.3%)	0.032
Pneumonia	5 (100%)	3 (27.3%)	
Urinary tract infection	0	2 (18.1%)	
Enterocolitis (oral to rectal)	0	3 (27.3%)	
Other	0	3 (27.3%)	
สาเหตุของไข้			
Infection	6 (54.5%)	17 (23.6%)	0.133
Cancer related	0	3 (4.2%)	
ไม่ได้ระบุ	5 (45.5%)	52 (72.2%)	
สถานะจำหน่าย			
Improved	11 (100%)	69 (95.8%)	1.000
Not improved	0	3 (4.2%)	

ผลลัพธ์ทางคลินิกพบว่า ทั้งสองกลุ่มมีสัดส่วนการใช้ยาปฏิชีวนะที่มากกว่า 1 ชนิด และจำนวนวันที่เริ่มใช้ยาปฏิชีวนะจนผู้ป่วยได้จำหน่ายออกจากโรงพยาบาลไม่แตกต่างกันที่ 3 วัน ส่วนค่าใช้จ่ายรวมของยาปฏิชีวนะเฉพาะยาตัวแรกและยาปฏิชีวนะทั้งหมดที่ใช้ในผู้ป่วย

ของกลุ่ม piperacillin/tazobactam เท่ากับ 1,110 บาท และ 1,349 บาท สูงกว่ากลุ่ม ceftazidime ที่เท่ากับ 553 บาท และ 790 บาท อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.005$ และ $p = 0.001$ ตามลำดับ

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ทางคลินิก

ลักษณะที่ศึกษา	Piperacillin/Tazobactam (n=11)	Ceftazidime (n=72)	p-value
จำนวนผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะมากกว่า 1 ชนิดขึ้นไป	3 (27.3%)	15 (20.8%)	0.697
จำนวนวันที่ใช้ยาจนผู้ป่วยได้จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (IQR)	3 (2,19)	3 (2,5)	0.615
ค่าใช้จ่ายรวมของยาปฏิชีวนะเฉพาะยาตัวแรก (บาท) (IQR)	1110 (888, 2696)	553 (420, 859)	0.005
ค่าใช้จ่ายรวมของยาปฏิชีวนะทั้งหมดที่ใช้ในผู้ป่วย (บาท) (IQR)	1349 (1209, 6140)	790 (537, 1153)	0.001

วิจารณ์

ในการศึกษานี้พบว่า จำนวนวันที่เริ่มมีไข้หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดมีค่ากลางที่ 2 วัน และสาเหตุของไข้มาจากการติดเชื้อร้อยละ 28 และส่วนใหญ่ร้อยละ 95 ไม่พบภาวะของเม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลต่ำ (น้อยกว่า 1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) ใช้เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด จากการศึกษาของ Ogawara และคณะ⁽⁵⁾ เพื่อศึกษาภาวะไข้หลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยนิยามภาวะไข้ คืออุณหภูมิร่างกายมากกว่า 37.5 องศาเซลเซียสเป็นเวลานานกว่า 1 ชั่วโมงจากการให้ยาเคมีบำบัดทั้งหมด 1,016 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่มีไข้หลังได้รับยาเคมีบำบัด เป็นจำนวน 367 ครั้ง (ร้อยละ 36) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มมีไข้หลังได้รับยาเคมีบำบัดในวันที่ 4 สาเหตุของไข้มีความสัมพันธ์จากภาวะติดเชื้อแบคทีเรียร้อยละ 47 และสาเหตุอื่นที่นอกเหนือจากการติดเชื้อ ได้แก่ จากยาเคมีบำบัดร้อยละ 24 และจากตัวโรคมะเร็งร้อยละ 7 โดยภาวะ febrile neutropenia นั้นพบได้ประมาณร้อยละ 50 จากผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อทั้งหมด สาเหตุที่ผลการศึกษาดังกล่าวแตกต่างกันอาจเป็นจากการศึกษาของ Ogawara D และคณะ⁽⁵⁾ ทำในผู้ป่วย thoracic cancer เท่านั้น ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดจะพบภาวะแทรกซ้อนได้บ่อยกว่าโดยเฉพาะปอดอักเสบติดเชื้อ และสูตรยาเคมีบำบัดที่จำเพาะแตกต่างกัน

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลหรือแนวทางปฏิบัติเมื่อพบภาวะไข้จากยาเคมีบำบัดหรือสาเหตุอื่นๆ หรือไข้ที่ไม่พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ มีเพียงแนวทางในการพิจารณา

ให้นอนโรงพยาบาลโดยใช้คะแนนของ Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) prognostic index ซึ่งใช้ในการประเมินความรุนแรงในผู้ป่วยกลุ่ม febrile neutropenia⁽⁹⁾ อาจนำมาประยุกต์ใช้ในการประเมินความรุนแรงและช่วยคัดกรองผู้ป่วยได้แต่ยังต้องศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากไม่มีแนวปฏิบัติที่เป็นมาตรฐาน แพทย์ส่วนใหญ่จึงตัดสินใจเลือกการรักษาโดยอ้างอิงจากการรักษาในภาวะ febrile neutropenia ซึ่งเป็นภาวะสำคัญที่ส่งผลต่อชีวิตของผู้ป่วยมากที่สุด^(2,10) อย่างไรก็ตามการตัดสินใจดังกล่าวอาจนำไปสู่ค่าใช้จ่ายที่มากเกินไปเกินความจำเป็นได้ โดยยาปฏิชีวนะที่แพทย์มีการเลือกใช้อันดับต้นได้แก่ ยาปฏิชีวนะ ceftazidime และ piperacillin/tazobactam จากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยในโรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ปี พ.ศ.2561 - 2563 พบผู้ป่วยทั้งหมด 83 ราย ซึ่งมีการพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะเริ่มต้นด้วยยา ceftazidime มากกว่า piperacillin/tazobactam จำนวน 72 คน และ 11 คน ตามลำดับโดยลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง เช่น โรคประจำตัว อายุ โรคมะเร็ง และชนิดของยาเคมีบำบัดไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ สาเหตุของไข้ในกลุ่มที่ได้ยา piperacillin/tazobactam พบว่ามีสาเหตุจากการติดเชื้อร้อยละ 54.5 ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา ceftazidime มีสาเหตุจากการติดเชื้อร้อยละ 23.6 และในกลุ่มที่เริ่มด้วยยา piperacillin/tazobactam พบมีตำแหน่งของ

การติดเชื้อที่มากกว่ากลุ่ม ceftriaxone ร้อยละ 45.4 และ 15.3 ตามลำดับ ($p = 0.032$) การตัดสินใจเริ่มต้นการรักษาด้วยยา ceftriaxone ซึ่งครอบคลุมเชื้อได้น้อยกว่ายา piperacillin/tazobactam ไม่พบว่าส่งผลต่อจำนวนการใช้ยาปฏิชีวนะของคนไข้ตลอดการนอนโรงพยาบาลและไม่ทำให้จำนวนวันในการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน เมื่อพิจารณาจากราคายาปฏิชีวนะ ค่าใช้จ่ายรวมของยาปฏิชีวนะเฉพาะยาตัวแรกและยาปฏิชีวนะทั้งหมดที่ใช้ในผู้ป่วยของกลุ่ม piperacillin/tazobactam เท่ากับ 1,110 บาท และ 1,349 บาท ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่ากลุ่ม ceftriaxone ที่เท่ากับ 553 บาท และ 790 บาท ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.005$ และ $p = 0.001$

จากผลการศึกษาดังกล่าว ทำให้เกิดคำถามเพิ่มเติม เนื่องจากทั้งสองกลุ่มตัวอย่าง สาเหตุของไข้ที่สงสัยจากภาวะติดเชื้อมีสัดส่วนที่ไม่เท่ากัน โดยผู้ป่วยกลุ่ม piperacillin/tazobactam สงสัยจากภาวะติดเชื้อเป็นสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่ม ceftriaxone ประกอบกับตำแหน่งการติดเชื้อที่พบมากกว่า อาจทำให้อนุมานได้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่พิจารณาเริ่มต้นด้วยยา piperacillin/tazobactam อาจมีแนวโน้มความรุนแรงในการติดเชื้อที่มากกว่าจนส่งผลต่อการตัดสินใจของแพทย์ในทางปฏิบัติได้ และเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างน้อย จึงทำให้ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในแง่ผลลัพธ์การรักษา

การพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีไข้จากสาเหตุอื่นนอกจากการติดเชื้อยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน⁽¹¹⁾ การรักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็นอาจนำไปสู่การดื้อยาในอนาคตและเพิ่มค่าใช้จ่ายรวมถึงระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลได้ จากการศึกษาของ Eroglu และคณะ⁽¹²⁾ ได้ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็กที่ได้รับยาเคมีบำบัดแล้วเกิดไข้ (อุณหภูมิมากกว่า 38 องศาเซลเซียสเป็นเวลามากกว่า 1 ชั่วโมง) ซึ่งสงสัยว่ามีสาเหตุจากยาเคมีบำบัด จำนวน 37 เคส โดยได้นำผลเลือดค่าการอักเสบ C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) และผลการ

เพาะเชื้อมาใช้แยกจากภาวะติดเชื้อ โดยผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวต้องเพาะเชื้อไม่ขึ้น และไม่มีค่าของการอักเสบ CRP และ PCT ที่สูง พบว่าไข้ที่มีสาเหตุจากยานั้นมักจะเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ 6 ชั่วโมงแรก และจะหายได้เองภายใน 72 ชั่วโมง โดยสามารถให้การรักษาเพียงยาลดไข้และยารักษาตามอาการได้

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาจากการทบทวนย้อนหลังจึงทำให้มีอคติในงานวิจัยได้ รูปแบบการศึกษาในอนาคตควรจัดทำเป็น prospective cohort study และ randomized controlled trial ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้น รวมถึงศึกษาปัจจัยอื่นเพิ่มเติมที่อาจส่งผลต่อความรุนแรงของโรคได้เพื่อประกอบการพิจารณาการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ เช่น จำนวนเม็ดเลือดขาว ค่าการอักเสบ เป็นต้น

ข้อจำกัดในการศึกษา

การศึกษานี้มีความหลากหลายของประเภทมะเร็ง ผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่สามารถระบุสาเหตุของไข้ได้ จำนวนผู้ป่วยที่เข้าการศึกษายังมีไม่มาก และเป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งไม่สามารถจัดอคติได้ทั้งหมด

สรุป

ผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid malignancy) ที่อยู่ระหว่างการรับยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยใน เมื่อมีไข้ที่สงสัยจากภาวะติดเชื้อแบคทีเรียและไม่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอาจพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมด้วย ceftriaxone เป็นยาตัวแรกได้ เนื่องจากผลลัพธ์ ทางคลินิกไม่แตกต่างจาก piperacillin/tazobactam แต่มีราคาที่ถูกกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. Krzyzanowska MK, Walker-Dilks C, Atzema C, Morris A, Gupta R, Halligan R, et al. Approach to fever assessment in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2016;23(4): 280-5. doi: 10.3747/co.23.3098.
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): 111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325.
3. Tabor PA. Drug-induced fever. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20(6):413-20. doi: 10.1177/106002808602000601.
4. Khurana A, Mitsis D, Kowlgi GN, Holle LM, Clement JM. Atypical presentation of fever as hypersensitivity reaction to oxaliplatin. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22(2):319-24. doi: 10.1177/1078155214558350.
5. Ogawara D, Fukuda M, Ueno S, Ohue Y, Takemoto S, Mizoguchi K, et al. Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4. *Support Care Cancer* 2016;24(2):615-9. doi: 10.1007/s00520-015-2820-8.
6. Callen JP, Keskey K. Fever as a complication of low dose irradiation. *Br J Radiol* 1977; 50(590):146-7. doi: 10.1259/0007-1285-50-590-146.
7. Rolston KV. Neoplastic fever: all who shiver are not infected. *Support Care Cancer* 2005; 13(11):863-4. doi: 10.1007/s00520-005-0863-y.
8. Johnson M. Neoplastic fever. *Palliat Med* 1996;10(3):217-24. doi: 10.1177/026921639601000306.
9. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18(16): 3038-51. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.3038.
10. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341(5):305-11. doi: 10.1056/NEJM199907293410501.
11. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections [Internet]. 2022 [cited 2022 April 2]. Available from: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
12. Eroglu N, Erduran E, Reis GP, Bahadır A. Chemotherapy-related fever or infection fever? *Support Care Cancer* 2021;29(4):1859-62. doi: 10.1007/s00520-020-05670-z.