

12-1-1994

Mangaement of paptients with febrile neutropenia

T. Na Nakorn

T. Intragumtornchai

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Na Nakorn, T. and Intragumtornchai, T. (1994) "Mangaement of paptients with febrile neutropenia," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 38: Iss. 12, Article 6.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol38/iss12/6>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

การดูแลผู้ป่วยภาวะไข้ที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ

ธัญญพงษ์ ณ นคร*

ธานินทร์ อินทรกำธรชัย*

Na-Nakorn T, Intragumtornchai T. Management of patients with febrile neutropenia. Chula Med J 1994 Dec;38(12): 771-786

Susceptibility to infections has been a major problem in the clinical management of patients undergoing intensive chemotherapy and bone marrow transplantation. Most commonly, these infections are associated with severe granulocytopenia. The last decade has witnessed a substantial improvement in the management of these critically ill patients. An improved understanding of the pathogenesis of these infection syndrome, the appropriate use of empirical antimicrobial agents, new strategies to prevent or treat infections have all contributed to the improved outcomes. However, taking care one particular patient with febrile neutropenia is a dynamic process which constantly requires physician's reassessment. The suggested management guideline must always be used in conjunction with careful serial patient evaluation.

Key word : Febrile neutropenia.

Reprint request : Na-Nakorn T, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. November 23, 1994.

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ได้มีการพัฒนาไปอย่างมาก การค้นพบยาเคมีบำบัดใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง ตลอดจนวิธีการรักษาผู้ป่วยด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือปลูกถ่าย stem cell ในกระแสเลือด (peripheral blood stem cell transplantation) ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายจากโรคที่เป็นอยู่ได้มากขึ้น แต่ปัญหาสำคัญที่อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในระหว่างการรักษาเหล่านี้คือ ภาวะ neutropenia ซึ่งทำให้เกิดการติดเชื้อตามมา โดยเฉพาะในรายที่มีระดับนิวโทรฟิลในเลือดน้อยกว่า 100 ตัว/ลบ.มม. และเกิดอยู่นานกว่า 3 สัปดาห์ จะพบมีการติดเชื้อเกือบ 100%⁽¹⁾ การดำเนินของโรคมักจะรุนแรงและรวดเร็วทำให้อัตราการตายสูง

คำจำกัดความ

เนื่องจากคำจำกัดความของภาวะ febrile neutropenia ในการศึกษาต่างๆ นั้นมีความแตกต่างกันมากทำให้การเปรียบเทียบผลการศึกษาจากรายงานต่างๆ เป็นไปด้วยความยากลำบาก ในปี ค.ศ.1990 Immuno-compromised host society จึงได้วางหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยไว้ว่า ผู้ป่วย febrile neutropenia ควรมีลักษณะดังต่อไปนี้⁽²⁾

1) อุณหภูมิร่างกายวัดทางปากมากกว่า 38.5°ซ. หนึ่งครั้ง หรือมากกว่า 38°ซ. 2 ครั้งในระหว่าง 24 ชั่วโมง โดยที่ไม่มีสาเหตุอื่นๆ ของไข้ เช่น การให้เลือดหรือยาเคมีบำบัด

2) ระดับนิวโทรฟิลในเลือดน้อยกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. หรืออยู่ในช่วง 500-1,000 ตัว/ลบ.มม. แต่มีแนวโน้มจะต่ำกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. ภายใน 24-48 ชั่วโมง

ความสำคัญและสาเหตุ

อุบัติการณ์ของการเกิด febrile neutropenia แตกต่างกันไปในแต่ละรายงานขึ้นกับประเภทของผู้ป่วยโรคที่เป็นและชนิดของการรักษาในรายงานนั้น อย่างไรก็ตาม

ก็ตามความรุนแรงของการติดเชื้อมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงและระยะเวลาที่ระดับนิวโทรฟิลต่ำ ผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาจึงพบ febrile neutropenia ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งอื่นๆ โดยจะพบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าประมาณ 60-80% ของผู้ป่วยจะแสดงอาการของการติดเชื้อ ซึ่งตรวจพบได้จากการตรวจร่างกาย การตรวจทางจุลชีววิทยา และการตรวจทางรังสีวิทยา ในจำนวนนี้ 1 ใน 3 แพะเชื้อได้จากระแสเลือด⁽³⁾ ตำแหน่งของการติดเชื้อที่พบบ่อย นอกจากในกระแสเลือดแล้วมักพบในทางเดินหายใจ, ทางเดินปัสสาวะ, ตำแหน่งของ catheter ต่างๆ, ในช่องปากและพื้นตลอดจนบริเวณรอบทวารหนักและอวัยวะสืบพันธุ์ จุลชีพที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อมักเป็นเชื้อแบคทีเรีย ทั้งกรัมบวกและกรัมลบ ผลการศึกษาจากต่างประเทศในระยะแรกพบว่า เชื้อแบคทีเรียกรัมลบ โดยเฉพาะ E.coli, Klebsiella spp และ Pseudomonas aeruginosa เป็นสาเหตุสำคัญและมีอัตราตายสูง⁽⁴⁾ แต่การศึกษาในระยะต่อมากลับพบว่าอุบัติการณ์ของเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกเพิ่มมากขึ้นอย่างเห็นได้ชัดโดยเฉพาะ coagulase-negative Staphylococci, Corynebacterium jeikeium และ Viridans streptococci⁽⁵⁾ เชื้อแบคทีเรียกรัมลบก็จะพบ Klebsiella, Enterobacter, Serratia และ non-aeruginosa Pseudomonas ที่มีการดื้อยาได้มากขึ้น ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 ซึ่งเปรียบเทียบเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia จากการศึกษาของ European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) ในปี ค.ศ. 1978 และ 1993 เชื้อราที่เป็นจุลชีพที่สำคัญรองลงไป มักพบในผู้ป่วยที่มี neutropenia และได้รับยาปฏิชีวนะอยู่นาน เชื้อราที่สำคัญได้แก่ Candida, Aspergillus spp. และ Mucor ส่วนเชื้อไวรัสเช่น Herpes simplex virus (HSV) หรือ cytomegalovirus (CMV) มักพบเป็นปัญหาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นส่วนใหญ่

ตารางที่ 1. แสดงถึงเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุสำคัญในผู้ป่วย febrile neutropenia

	EORTC 1978 ⁽⁶⁾ (n=625)	EORTC 1993 ⁽⁷⁾ (n=694)
Microbiologically documented infection	269 (43%)	205 (30%)
Bacteremia	167 (27%)	170 (24%)
@ Gram negative	105 (63%)	47 (28%)
E.coli	46	20
Klebsiella spp.	26	4
Pseudomonas aeruginosa	18	10
Other Gram negative	15	13
@ Gram positive	42 (25%)	104 (61%)
Coagulase-negative Staphylococci	5	39
Viridans Streptococci	NS	43
Staphylococcus aureus	28	13
Other Streptococci	9	5
Other Gram positive	-	4
@ Polymicrobial	20 (12%)	19 (11%)

การประเมินสภาพผู้ป่วยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการในระยะแรก⁽⁶⁾

ผู้ป่วย febrile neutropenia ทุกรายควรได้รับการตรวจร่างกายอย่างละเอียด เพื่อหาแหล่งของการติดเชื้อ โดยเฉพาะในตำแหน่งที่พบบ่อยดังได้กล่าวมาแล้ว และควรต้องมีการตรวจติดตามผลการรักษาอย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง การเก็บสิ่งส่งตรวจทางจุลชีววิทยา ตลอดจนการตรวจทางรังสีวิทยามีความสำคัญมาก การตรวจค้นต่างๆ ควรดำเนินการอย่างรวดเร็ว เพื่อจะได้ให้การรักษาได้อย่างทันท่วงที สิ่งส่งตรวจที่สำคัญและจำเป็นต้องส่งเพาะเชื้อในผู้ป่วยทุกราย ได้แก่

1. เลือด อย่างน้อยจาก 2 แห่ง ในกรณีที่ผู้ป่วยมี central venous catheter ควรต้องดูดเลือดจากทุก lumens ของ catheter แยกส่งเพื่อเพาะเชื้อทั้งแบคทีเรียที่ฟุ้งและไม่ฟุ้งออกซิเจนรวมทั้งเชื้อรา

2. ปัสสาวะ ทั้ง urinalysis และส่งเพาะเชื้อ แม้ว่าจะไม่พบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ

3. อุจจาระ ในรายที่มีท้องเสียเพื่อเพาะเชื้อและส่งหา C. difficile toxin

4. สิ่งคัดหลั่ง หนอง หรือชิ้นเนื้อ จากตำแหน่งอื่นๆ ที่สงสัยจะมีการติดเชื้อ

5. Swab จากผิวหนังหรือโพรงจมูกส่วนหน้า ในรายที่สงสัยมี colonization ด้วย Methicillin-resistant Staphylococcus aureus หรือ Aspergillus spp.

6. การตรวจทางรังสีวิทยาที่สำคัญ คือ ภาพเอกซเรย์ปอด ควรทำทุกราย เพื่อดูว่ามีพยาธิสภาพใหม่หรือไม่และใช้ในการเปรียบเทียบกับ การตรวจครั้งต่อไป การตรวจอื่นๆ เช่น CT scan, radionuclide scan ตามอวัยวะต่างๆ ควรเลือกทำในผู้ป่วยที่สงสัยเป็นรายๆ ไป

การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพ

1. ในระยะเริ่มแรก

1.1 ผู้ป่วยที่ไม่พบแหล่งการติดเชื้อที่ชัดเจน

เนื่องจากผู้ป่วย neutropenia มีโอกาสเกิดการติดเชื้อได้ง่ายและเมื่อเกิดแล้วจะมีอัตราการตายสูง การให้ empirical antibiotics ในผู้ป่วยเหล่านี้ก่อนที่จะได้ผลการเพาะเชื้อจึงเป็นสิ่งที่สำคัญและเป็นที่ยอมรับกันทั่วไป การรักษาในช่วงแรกนี้มุ่งไปที่แบคทีเรียแกรมลบเป็นส่วนใหญ่ เนื่องจากเป็นเชื้อที่มีอัตราการตายสูง ได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ เป็นจำนวนมาก แต่การศึกษาส่วนใหญ่มักกระทำในผู้ป่วยจำนวนน้อยและวิธีการศึกษามีความแตกต่างกันมาก จึงเป็นการยากที่จะเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาที่ต่างชนิดกัน อย่างไรก็ตามในปัจจุบันนี้ การเลือกให้ empirical antibiotics ที่ได้รับความนิยมและยอมรับว่ามีประสิทธิภาพมีได้ 3 ลักษณะคือ⁽⁹⁾

1.1.1 การใช้ anti-pseudomonal β -lactam ร่วมกับ aminoglycoside

การใช้ anti-pseudomonal penicillin เช่น ticarcillin, carbenicillin, azlocillin, mezlocillin, piperacillin หรือ cephalosporin (cefoperazone, ceftazidime) ร่วมกับ aminoglycoside (ส่วนใหญ่เป็น amikacin เนื่องจากอัตราการดื้อยาน้อยกว่าตัวอื่น) เป็นสูตรยาที่ได้รับความนิยมแพร่หลายและถือเป็นมาตรฐานที่ใช้เปรียบเทียบกับการรักษาใหม่ๆ มาเป็นเวลานาน โดยมุ่งหวังที่จะให้การครอบคลุมเชื้อกว้างขึ้น ป้องกันการดื้อยา และเชื่อว่าการเสริมฤทธิ์กันระหว่างยาทั้งสองตัว⁽¹⁰⁾ ข้อเสียของการใช้ยารวมนี้ คือ ผลข้างเคียงของยาโดยเฉพาะ aminoglycoside ซึ่งมีพิษต่อไต โดยพบได้มากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีพิษต่อไตตัวอื่น ๆ เช่น vancomycin, amphotericin B การศึกษาโดย International antimicrobial therapy cooperative group (IATCG) ของ EORTC ในปี 1987⁽¹¹⁾ ซึ่งเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยระหว่างการให้ azlocillin ร่วมกับ amikacin ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานในขณะนั้น กับ ceftazidime ในขนาด 100 มก/กก/วัน ร่วมกับ amikacin ในขนาด 15 มก /กก/วัน ในช่วง 3 วันแรก หรือตลอดการรักษาพบว่ากลุ่มที่ได้ ceftazidime ร่วม

กับ amikacin ตลอดการรักษามีการตอบสนองดีกว่าในอีก 2 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยเฉพาะในรายที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด หลังจากนั้นจึงทำให้มีการใช้ ceftazidime ร่วมกับ amikacin เป็น empirical antibiotics ใน febrile neutropenia กันอย่างแพร่หลาย ในระยะต่อมาจึงพบอุบัติการณ์ของดื้อยา ceftazidime มากขึ้นเรื่อยๆ ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาตกลง⁽¹²⁾ จึงได้มีผู้พยายามนำ cephalosporin รุ่นที่สามตัวอื่นๆ มาใช้แทน ceftazidime เพื่อลดอัตราการดื้อยาดังกล่าวเช่น ceftriaxone ซึ่งมีฤทธิ์ยาวสามารถให้ได้เพียงวันละครั้ง การศึกษาในระยะเริ่มแรกพบว่าได้ผลดี^(13,14) ในปี 1993 EORTC ได้เปรียบเทียบ ceftazidime + amikacin กับ ceftriaxone ในขนาด 2 กรัม i.v.ร่วมกับ amikacin 20 มก/กก/วัน i.v. วันละครั้ง พบว่าอัตราการตอบสนองในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยที่กลุ่มที่ได้ ceftriaxone + amikacin มีแนวโน้มจะเกิดพิษต่อไตน้อยกว่า และเกิดซ้ากว่าในกลุ่มที่ได้ ceftazidime + amikacin⁽⁷⁾ แต่ข้อที่น่าสังเกตก็คือ เชื้อที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อในการศึกษานี้เป็นแบคทีเรียแกรมบวกเป็นส่วนใหญ่ และพบ Pseudomonas aeruginosa เพียง 10 รายเท่านั้น อย่างไรก็ตามแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงเช่นนี้พบได้โดยทั่วไปในสถาบันต่างๆ ของประเทศของประเทศในยุโรปและอเมริกา

ยาปฏิชีวนะใหม่ในกลุ่ม anti-pseudomonal β -lactam เช่น cefepime,⁽¹⁵⁾ piperacillin/tazobactam⁽¹⁶⁾ ก็มีรายงานว่าได้ผลดีแต่ผลการศึกษายังมีน้อย

1.1.2 การใช้ยา β lactam สองตัวร่วมกัน

เนื่องจากการใช้ aminoglycoside มีปัญหาที่สำคัญคือพิษต่อไต จึงได้มีผู้พยายามนำเอายาในกลุ่ม β lactam 2 ตัวมาใช้ร่วมกันแทนการใช้ aminoglycoside การศึกษาในระยะแรก โดย EORTC ในปี 1978⁽⁶⁾ พบว่าการใช้ cephalothin ร่วมกับ carbenicillin ได้ผลการรักษาน้อยกว่า carbenicillin ร่วมกับ gentamicin การศึกษาในระยะต่อมาซึ่งใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม β -lactam ที่ค้นพบใหม่ซึ่งมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้ดีขึ้น กลับพบว่าได้ผลดีพอๆ กับการใช้ β -lactam ร่วมกับ

aminoglycoside^(17,18) แต่ข้อเสียก็คืออาจจะทำให้เชื้อมีโอกาสดื้อยาได้มากกว่า และการศึกษาในหลอดทดลองยังจะพบมีการต้านฤทธิ์กันของยาได้⁽¹⁹⁾ แต่ผลในทางคลินิกยังไม่พบชัดเจน

Aztreonam เป็นยาในกลุ่ม monobactam ที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมได้เฉพาะ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นส่วนใหญ่รวมทั้ง *Pseudomonas aeruginosa* คล้ายกับ aminoglycoside แต่มีพิษต่อไตน้อยมาก นอกจากนี้ยังไม่พบมีการแพ้ยาข้ามกลุ่มกับ β -lactam อื่นๆ ทำให้สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยที่ต้องการหลีกเลี่ยง aminoglycoside หรือมีประวัติการแพ้ β -lactam แบบ anaphylaxis แต่ควรใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะตัวอื่นที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ผลการศึกษาในเบื้องต้น⁽²⁰⁾ พบว่าการใช้ aztreonam ร่วมกับ vancomycin ในผู้ป่วย febrile neutropenia ได้ผลใกล้เคียงกับการให้ moxalactam ร่วมกับ ticarcillin แต่จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษายังมีจำนวนน้อย ต้องรอผลการศึกษาอื่นๆ ที่สนับสนุนต่อไป

1.1.3 การใช้ยาปฏิชีวนะตัวเดียว

การใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์กว้าง เช่น ceftazidime, imipenem หรือยาในกลุ่ม fluoro-quinolone เพียงตัวเดียวได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากสามารถลดการเกิดผลข้างเคียงและค่าใช้จ่ายจากการใช้ยาหลายตัว แต่ปัญหาที่สำคัญก็คือ การเกิดการดื้อยาและการติดเชื้อแทรกซ้อน (secondary infection) ในระหว่างการให้ยา จึงควรพิจารณาเลือกใช้เฉพาะในรายที่ระดับนิวโทรฟิลในเลือดไม่ต่ำกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. และไม่ได้มี neutropenia อยู่⁽⁹⁾

Pizzo และคณะจาก National Cancer Institute ได้ศึกษาเปรียบเทียบการให้ ceftazidime เพียงตัวเดียวกับ cephalothin + carbenicillin + gentamicin พบว่าผลการรักษาในทั้ง 2 กลุ่มนี้ไม่แตกต่างกัน⁽²¹⁾ ในปี 1994 Intercontinental antimicrobial study group ศึกษาเปรียบเทียบการให้ ceftazidime กับ piperacillin + tobramycin ก็พบว่าได้ผลดีเช่นกัน⁽²²⁾ การศึกษาโดยวิธี meta-analysis ก็สนับสนุนประสิทธิภาพของการใช้ ceftazidime เพียงตัวเดียวในผู้ป่วย febrile neutro-

penia⁽²³⁾ แต่การศึกษาของ EORTC⁽¹¹⁾ กลับพบว่ากลุ่มที่ได้ ceftazidime ร่วมกับ amikacin ตลอดการรักษามีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าในกลุ่มได้ ceftazidime ร่วมกับ amikacin ในระยะ 3 วันแรกเท่านั้น Rolston และคณะ พบว่า imipenem ตัวเดียวได้ผลการรักษาเท่ากับ imipenem หรือ ceftazidime ร่วมกับ amikacin และได้ผลดีกว่าการให้ ceftazidime เพียงตัวเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁴⁾

การใช้ fluoroquinolone เป็นยาปฏิชีวนะเพียงตัวเดียวในผู้ป่วย febrile neutropenia นั้น ยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ การศึกษาโดย EORTC ในปี 1991⁽²⁵⁾ ซึ่งกระทำในผู้ป่วย solid tumor และ lymphoma โดยเปรียบเทียบการใช้ ciprofloxacin 400 มก/วัน กับการใช้ piperacillin 300 มก/กก/วัน ร่วมกับ amikacin 15 มก/กก/วัน พบว่ากลุ่มที่ได้ ciprofloxacin มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่าอย่างชัดเจนจนต้องยุติการศึกษาก่อนเวลา การศึกษาจากอังกฤษซึ่งใช้ ciprofloxacin ในขนาดที่สูงกว่า คือ 600 มก/วัน พบว่าได้ผลดีเท่ากับ azlocillin ร่วมกับ netilmicin แต่ในกลุ่มที่ได้ ciprofloxacin จะมีการติดเชื้อแทรกซ้อน (superinfection) ด้วย streptococcus มากกว่า⁽²⁶⁾ ส่วนการใช้ ciprofloxacin ร่วมกับ aminoglycoside, azlocillin หรือ teicoplanin นั้น ได้ผลดีเท่ากับการใช้ anti-pseudomonal penicillin ร่วมกับ aminoglycoside⁽²⁷⁾

1.1.4 การพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแกรมบวกร่วมด้วย

เนื่องจากในปัจจุบัน อุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ในผู้ป่วย febrile neutropenia และเชื้อเหล่านี้ก็มักจะดื้อต่อยาที่ใช้เป็น empirical antibiotics โดยทั่วไป ในหลายสถาบันจึงนิยมที่จะให้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้ดี เช่น vancomycin ร่วมไปด้วยตั้งแต่ในระยะแรก ในบางรายงานยังพบว่า การให้ vancomycin ร่วมไปด้วยตั้งแต่ระยะแรกจะทำให้ไข้ลดลงเร็ว และระยะเวลาของ bacteremia สั้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ โดยผลข้างเคียงไม่ต่างกัน⁽²⁸⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษาหลายการ

ศึกษาในระยะต่อมา^(29,30) ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนมากพบว่า แม้ว่าในกลุ่มที่ได้ vancomycin ตั้งแต่แรกจะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่า แต่ระยะเวลาการมีไข้ตลอดจนอัตราการตายในทั้งสองกลุ่มไม่ได้แตกต่างกัน เนื่องจากอัตราการตายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโดยแบคทีเรียแกรมบวกนั้นต่ำกว่า 2% และไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่เสียชีวิตภายใน 3 วันแรก ผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin ภายหลังจากการได้ผลเพาะเชื้อแล้วก็ตอบสนองดีต่อการรักษา การศึกษาโดยใช้ teicoplanin ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม glycopeptide ที่มีฤทธิ์ใกล้เคียงกับ vancomycin แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าก็ได้ผลคล้ายคลึงกัน⁽³¹⁾ ในปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแกรมบวกตั้งแต่แรกในผู้ป่วย febrile neutropenia ทุกราย ควรเลือกใช้เฉพาะในรายที่สงสัยจะมีการติดเชื้อด้วย methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* หรือ viridans streptococci เนื่องจากเชื้อทั้งสองตัวนี้มีความรุนแรงและมีอัตราตายสูงกว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกโดยทั่วไป⁽³²⁾

1.2 ผู้ป่วยที่มีแหล่งของการติดเชื้อชัดเจน

ในผู้ป่วยที่พบมีแหล่งของการติดเชื้อชัดเจน นอกจากจะใช้หลักเกณฑ์การเลือกยาปฏิชีวนะในระยะเริ่มแรกดังกล่าวมาแล้ว ควรจะคำนึงถึงเชื้ออื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในบริเวณนั้นและเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อเหล่านี้ด้วย (ตารางที่ 2) ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนว่า ผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อแน่นอนแล้ว ควรจะได้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเฉพาะเชื้อที่เป็นสาเหตุ หรือควรจะต้องได้รับยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์กว้างต่อไป ในกรณีนี้คิดว่าน่าจะมี neutropenia อยู่ยาวนานกว่า 1 สัปดาห์ ถ้าจะใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเฉพาะเชื้อที่เป็นเหตุ ควรติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด เนื่องจากจะมีโอกาสเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนได้สูง⁽³³⁾

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในปอดมักเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี คือเพียง 20-40% เท่านั้น และมีอัตราการตายสูง⁽³⁴⁾ ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยจะเกิดจากการติดเชื้อรา ในกลุ่มของ *Candida* และ *Aspergillus* spp. จึงสมควรให้ amphotericin β

ในผู้ป่วยเหล่านี้ โดยเฉพาะในรายที่มีแนวโน้มจะเกิด neutropenia อยู่ยาวนาน

Catheter-related bacteremia โดยส่วนใหญ่ให้รักษาได้โดยใช้ยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว และไม่จำเป็นต้องเอาสาย (catheter) ออกถ้ายังมีความจำเป็นที่ต้องใส่สายไว้ ยกเว้นในรายที่ยังเพาะเชื้อได้จากเลือดหลังได้ยาปฏิชีวนะมานานกว่า 48 ชั่วโมง หรือ ติดเชื้อบางตัวเช่น *Bacillus* spp, atypical mycobacteria หรือเชื้อรา การให้ยาปฏิชีวนะควรฉีดผ่านสายเหล่านี้โดยตรง และในกรณีที่มีทางออกหลายทาง ต้องสลับตำแหน่งที่ฉีดยาปฏิชีวนะหมุนเวียนให้ครบทุกทางออก เนื่องจากเชื้ออาจจะ colonize อยู่ที่เพียงตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งก็ได้ ส่วนในรายที่มีการติดเชื้อของเนื้อเยื่อรอบสาย (tunnel infection) ควรต้องเอาสายออกเลยตั้งแต่แรก

1.3 ระยะเวลาของการใช้ยาปฏิชีวนะ⁽⁹⁾

ผู้ป่วยที่พบแหล่งของการติดเชื้อและทราบเชื้อที่ก่อเหตุควรจะได้ยาปฏิชีวนะ จนกว่าอาการอาการแสดง ตลอดจนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ไม่ควรน้อยกว่า 7 วัน และก่อนจะหยุดยาควรจะมีระดับของนิวโทรฟิลในเลือดมากกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. ส่วนในรายที่ไม่พบมีแหล่งของการติดเชื้อ ควรให้ยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 7 วันหรือจนกว่าไข้จะลงดี 3-5 วันร่วมกับระดับของนิวโทรฟิลในเลือดมากกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. ในกรณีที่ไข้ลงดี แต่ยังมี neutropenia อยู่ อาจจะทำให้ยาต่อจนกว่าระดับของนิวโทรฟิลในเลือดมากกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. หรือถ้าผู้ป่วยมีอาการดี จะพิจารณาหยุดยาแล้วเฝ้าติดตามดูอาการอย่างใกล้ชิดก็ได้

2. การเปลี่ยนแปลงการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในระยะแรก⁽³⁵⁾

ผู้ป่วยที่ยังคงมีไข้อยู่หลังได้รับ empirical antibiotics แล้ว 72 ชั่วโมง อาจจะมีสาเหตุมาจาก 1) การติดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาที่ให้อยู่ 2) มีการติดเชื้อแทรกซ้อนด้วยเชื้อแบคทีเรียตัวอื่น เชื้อรา หรือเชื้อไวรัส 3) มีการติดเชื้อในตำแหน่งที่ระดับยาไม่สูงพอ เช่น ไพรองฟี หรือสายสวนต่างๆ 4) ใช้จากยา ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจค้นอย่างละเอียดอีกครั้ง ในรายที่ผล

ตารางที่ 2. ตำแหน่งของการติดเชื้อที่พบบ่อยและการเลือกให้ยาด้านจุลชีพในผู้ป่วย febrile neutropenia

อาการหรือตำแหน่งที่ติดเชื้อ	จุลชีพก่อโรค	ยาด้านจุลชีพ
บริเวณศีรษะและคอ		
Necrotizing gingivitis	แบคทีเรียกรัมลบและแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน	เพิ่ม clindamycin หรือ metronidazole
คุดน้ำใสหรือแผลในปาก	Herpes simplex (HSV)	Acyclovir
กดเจ็บบริเวณไซนัสหรือมีแผลในจมูก	Aspergillus หรือ Mucor	Amphotericin B
ระบบทางเดินอาหาร		
ปวดแสบร้อนหน้าอก	Candida หรือ HSV	Amphotericin B หรือ fluconazole, ถ้าไม่ดีขึ้นเพิ่ม acyclovir
ปวดท้องด้านขวาล่างสงสัยไส้ติ่งอักเสบ หรือ typhlitis	แบคทีเรียไม่พึ่งออกซิเจน	เพิ่มยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียไม่พึ่งออกซิเจนและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดว่าจำเป็นต้องผ่าตัดหรือไม่
กดเจ็บรอบทวารหนัก	แบคทีเรียไม่พึ่งออกซิเจน	เพิ่มยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียไม่พึ่งออกซิเจนและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดว่าจำเป็นต้องผ่าตัดหรือไม่ ควรพิจารณาผ่าตัดในช่วงที่เม็ดเลือดขาวเริ่มเพิ่มขึ้น
ระบบทางเดินหายใจ		
เกิดรอยโรคใหม่เฉพาะที่ในปอด	Aspergillus	พยายามวินิจฉัยโดยการเพาะเชื้อหรือตัดชิ้นเนื้อปอดมาตรวจถ้าทำไม่ได้ ให้ amphotericin B (1.5 mg/kg/d)
เกิดรอยโรคแบบ interstitial ในปอด	Pneumocystis carinii	พยายามวินิจฉัยโดยการตรวจเสมหะหรือ bronchoalveolar lavage ถ้าทำไม่ได้ควรให้ TMP-SMZ หรือ pentamidine
Central venous catheter		
ติดเชื้อในกระแสเลือด	Coagulase-negative Staph. หรือ Corynebacterium spp. Bacillus spp หรือ candida	เพิ่ม vancomycin เอาสายออกและให้ยาด้านจุลชีพที่เหมาะสม
ติดเชื้อบริเวณเนื้อเยื่อรอบสาย	Mycobacteria หรือ aspergillus	เอาสายออกและให้ยาด้านจุลชีพที่เหมาะสม

การเพาะเชื้อปกติ อาการไม่เลวลงและคาดว่าจะระดับของนิวโตรฟิลในเลือดจะมากกว่า 500 ตัว/ลบ.มม. ภายใน 5 วัน อาจพิจารณาให้ยาเดิมต่อไปก่อน และประเมินผลการรักษาซ้ำอีกครั้งหลังให้ครบ 7 วัน ในรายที่ตรวจพบแหล่งติดเชื้อ ควรเปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามผลการเพาะเชื้อ หรือตามชนิดของเชื้อที่อาจจะก่อให้เกิดการติดเชื้อในตำแหน่งเหล่านั้น ส่วนในรายที่ยังคงไม่ทราบตำแหน่ง และเชื้อที่เป็นสาเหตุ หรืออาการเลวลง อาจพิจารณาปรับเปลี่ยนการรักษาได้ 3 แบบคือ

1. เพิ่มยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแกรมบวก เช่น vancomycin เฉพาะในรายที่มี central venous catheter
2. เปลี่ยนชนิดของยาปฏิชีวนะที่ใช้เช่นพิจารณาใช้ aminoglycoside ในรายที่ไม่เคยได้มาก่อน หรือใช้ aztreonam, ciprofloxacin หรือ imipenem ในรายที่ได้ anti-pseudomonal β lactam
3. ให้ empirical amphotericin B⁽³⁶⁾

ผู้ป่วยที่มี febrile neutropenia อยู่ยาวนานโดยเฉพาะถ้านานกว่า 1 สัปดาห์ จะมีโอกาสติดเชื้อราได้สูงถึง 30% และเมื่อเกิดแล้วจะแพร่กระจายได้ง่าย ทำให้เป็นสาเหตุตายที่สำคัญ เชื้อราที่พบบ่อย คือ Candida, Aspergillus และ Mucor ส่วนเชื้อราอื่นๆ ที่มีรายงานได้แก่ Torulopsis glabrata, Pseudallescheria, Fusarium, Penicillium, Alternaria, Scopulariopsis, Trichosporon, Trichophyton, Geotrichum และ Kluyveromyces การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อราดังกล่าวมักกระทำได้ยาก การให้ empirical antifungal agent ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป ผู้ป่วยที่ได้ empirical antifungal agent จะมีไข้ลงเร็วกว่า และมีอัตราการติดเชื้อร่าต่ำกว่าในกลุ่มไม่ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษาของ EORTC⁽³⁷⁾ พบว่าผลนี้จะเห็นได้ชัดในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 15 ปี มีระดับของนิวโตรฟิลในเลือดน้อยกว่า 100 ตัว/ลบ.มม. มีอาการของการติดเชื้อชัดเจน และไม่เคยได้ยาป้องกันการติดเชื้อรามา ก่อน ยาต้านเชื้อราที่ได้รับการยอมรับว่าได้ผลในปัจจุบันมีเพียงตัวเดียว คือ amphotericin ในขนาด 0.6 มก/กก/วัน หรือ 1.2 มก/กก/วันเว้นวัน ซึ่งเพียง

พอจะรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ ยกเว้น Aspergillus, Fusarium, Trichosporon และ Pseudallescheria ที่ต้องใช้ในขนาดสูง (1-1.5 มก/กก/วัน) ควรเริ่มให้ amphotericin หลังจากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้ empirical antibiotics แล้ว 4-7 วัน⁽³⁷⁻³⁸⁾ และให้อยู่อย่างน้อย 2 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่พบติดเชื้อชัดเจน ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ไข้หนาวสั่น ซึ่งสามารถลดได้โดยการให้ acetaminophen, corticosteroid, pethidine หรือ ibuprofen ก่อนให้ยา ภาวะ azotemia และโปรแตสซีเมียในเลือดต่ำจะพบเพียงชั่วคราว และกลับเป็นปกติหลังหยุดยา มีรายงานว่า การให้ sodium chloride hydration ก่อนและหลังให้ยาสามารถลด azotemia⁽³⁹⁾ และการให้ amiloride ขนาด 10 มก. วันละ 2 ครั้ง สามารถลดภาวะโปรแตสซีเมียในเลือดต่ำได้⁽⁴⁰⁾ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ยังคงมีไข้ร่วมกับตัวม้ามโต มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ของตับและ alkaline phosphatase แม้ว่าจะระดับเม็ดเลือดขาวจะเพิ่มเป็นปกติแล้ว ต้องนึกถึงภาวะ hepatosplenic candidiasis⁽⁴¹⁾ ซึ่งอาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย amphotericin B เป็นระยะเวลาสั้นๆ สำหรับการศึกษาดังกล่าวถึงประสิทธิภาพของยาใหม่ๆ ในกลุ่ม azole เช่น fluconazole และ itraconazole เพื่อใช้เป็น empirical antifungal agent นั้นยังมีน้อย fluconazole นั้นมีข้อด้อยคือ ไม่มีผลต่อ Aspergillus ซึ่งเป็นเชื้อที่สำคัญตัวหนึ่ง ส่วนการศึกษาในเบื้องต้นโดยใช้ itraconazole พบว่าได้ผลดีพอกับ amphotericin B แต่จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษายังน้อยอยู่⁽⁴²⁾

การใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วย neutropenia⁽⁴³⁾

เนื่องจากผู้ป่วย neutropenia มีโอกาสเกิดการติดเชื้อได้สูงดังกล่าวมาแล้ว จึงมีผู้พยายามจะหาวิธีการลดการติดเชื้อในผู้ป่วยโดยการป้องกันเชื้อที่มาจากสิ่งแวดล้อม เช่น การใช้ reverse isolation unit, total protected environment ตลอดจนการใช้ high-efficiency particulated air (HEPA) filter ซึ่งพบว่าสามารถลดอัตราการติดเชื้อได้อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่า เชื้อที่ทำให้เกิดโรคในผู้ป่วยนั้นประมาณครึ่งหนึ่ง

มาจากเชื้ออยู่ในตัวของผู้ป่วยเอง โดยเฉพาะในทางเดินอาหาร⁽⁴⁴⁾ จึงได้มีผู้คิดจะนำยาต้านจุลชีพต่างๆ มาใช้ในการป้องกันการติดเชื้อจากจุลชีพเหล่านี้ แม้ว่าการศึกษาในเรื่องนี้มีอยู่มากมาย แต่ในปัจจุบันก็ยังไม่สามารถจะสรุปได้ว่าควรจะกระทำในผู้ป่วยทุกรายหรือไม่ ปัญหาที่สำคัญ ก็คือ ผลข้างเคียงของยา และการดื้อยาของเชื้อ ตลอดจนการติดเชื้อแทรกซ้อนโดยเชื้อที่ดื้อต่อยา ดังจะเห็นได้จากการเพิ่มอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ *Candida krusei* ในผู้ป่วยที่ได้รับ fluconazole เพื่อป้องกันเชื้อรา⁽⁴⁵⁾

การใช้ยาป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย

การใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียนั้น มุ่งหวังที่จะป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียกรัมลบบเป็นส่วนใหญ่ การศึกษาถึงการป้องกันแบคทีเรียกรัมลบบยังมีน้อย แม้ว่าในปัจจุบันจะเป็นปัญหามากขึ้น ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในระยะแรกมักเป็นยารับประทานในกลุ่มที่ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารเช่น bacitracin, neomycin, polymyxin หรือ kanamycin ซึ่งได้ผลไม่ค่อยดี และมักก่อให้เกิดการดื้อยาได้ง่าย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่ยอมรับการรักษาเนื่องจากมีผลข้างเคียงจากยา ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย นอกจากนั้นยาเหล่านี้ยังไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อที่มาจากตำแหน่งอื่นๆ ด้วย การเลือกยาที่ใช้ศึกษาในภายหลังจึงมักใช้ยาที่ถูกดูดซึมได้จากทางเดินอาหาร โดยที่สามารถลดปริมาณแบคทีเรียกรัมลบบในอุจจาระ และไม่มีผลต่อเชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน เนื่องจากพบว่าในภาวะปกติเชื้อเหล่านี้จะป้องกัน colonization ของเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคได้ ยาปฏิชีวนะในปัจจุบันที่มีคุณสมบัติดังกล่าวนี้ คือ trimethoprim-sulfamethoxazole และยาในกลุ่ม fluoroquinolone เช่น norfloxacin และ ciprofloxacin

Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) เป็นยาที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วย neutropenia ตั้งแต่ปี 1977 ซึ่ง Hughes และคณะพบว่าในผู้ป่วยเด็ก ALL ที่ได้รับ TMP-SMZ เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis carinii* มีอัตราการติดเชื้อและ septicemia จากเชื้อแบคทีเรียลดลงด้วย⁽⁴⁶⁾ การศึกษาขนาดใหญ่ในระยะต่อมา โดย international antimicrobial therapy

project ของ EORTC ในปี 1984⁽⁴⁹⁾ ได้ทำการศึกษาผลการใช้ TMP-SMZ ในขนาด 160/800 มก. วันละ 2 ครั้งเทียบกับยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยที่มี neutropenia อยู่ยาวนานกว่า 6 วัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ TMP-SMZ มีอัตราการติดเชื้อต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อัตราการติดเชื้อในกระแสโลหิตนั้นไม่ต่างกัน ในกลุ่มที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันจะเห็นผลไม่ชัดเจน นอกจากนี้ผลข้างเคียงก็ไม่ต่างกันระหว่างสองกลุ่มด้วย

ยาในกลุ่ม fluoroquinolone เป็นยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียกรัมลบบซึ่งเป็นสาเหตุการติดเชื้อในผู้ป่วย neutropenia ได้ดี ยาบางตัวเช่น ciprofloxacin ยังมีฤทธิ์ต่อ *Pseudomonas aeruginosa* ด้วย แต่ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์ไม่ติดต่อแบคทีเรียกรัมลบบโดยเฉพาะในกลุ่ม streptococci Norfloxacin ในขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง พบว่าได้ผลในการป้องกันการติดเชื้อกรัมลบบมากกว่า⁽⁴⁸⁾ การศึกษาในผู้ป่วยเด็กก็ได้ผลในทำนองเดียวกัน⁽⁴⁹⁾ ในปี 1991 GIMEMA infection program ได้ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ norfloxacin และ ciprofloxacin ในผู้ป่วย neutropenia พบว่า ciprofloxacin สามารถลดอัตราการติดเชื้อได้มากกว่า norfloxacin แต่ระยะเวลาของ febrile neutropenia และอัตราการตายของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน⁽⁵⁰⁾ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ ciprofloxacin เป็นยาตัวแรกในการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยเหล่านี้ เนื่องจากจะทำให้มีการดื้อยาได้มากขึ้น จึงควรเก็บไว้เป็นยาที่ใช้รักษามากกว่า

การใช้ยาป้องกันการติดเชื้อรา

การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก⁽⁵¹⁾ พบว่า fluconazole ได้ผลดีในการป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วย neutropenia โดยเฉพาะจากเชื้อ *Candida* ยกเว้น *Candida krusei* ซึ่งดื้อต่อยานี้ แต่การศึกษาต่อมาซึ่งทำให้ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันกลับพบว่าสามารถลดได้เพียงการเกิด colonization เท่านั้น แต่อัตราการติดเชื้อไม่แตกต่างกัน⁽⁵²⁾ ยาในกลุ่มอื่น เช่น nystatin⁽⁵³⁾ หรือ amphotericin B ที่ให้โดยการรับประทาน⁽⁵⁴⁾ นั้นยังได้ผลไม่แน่นอน และ

มักมีผลข้างเคียงมากกว่า fluconazole⁽⁴³⁾ ข้อด้อยของ fluconazole คือไม่มีฤทธิ์ต่อ *Aspergillus* spp. ซึ่งเป็นเชื้อราที่สำคัญอีกตัวหนึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้ การใช้ HEPA filter สามารถลดการติดเชื้อ *Aspergillus* ที่มาจากในอากาศได้ amphotericin B ในขนาด 0.15-0.25 มก/กก/วัน สามารถลดอัตราการเกิด invasive aspergillosis ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้⁽⁵⁵⁾ ยาในกลุ่ม imidazole ตัวใหม่คือ itraconazole ก็ออกฤทธิ์ต่อ *Aspergillus* spp. และเป็นยาที่มีแนวโน้มจะนำมาใช้ป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ดี แต่ข้อมูลในขณะนี้ยังไม่เพียงพอ

การใช้ยาป้องกันการติดเชื้อไวรัส

เชื้อไวรัสที่สำคัญในผู้ป่วย neutropenia คือ herpes simplex (HSV) และ cytomegalovirus (CMV) โดยเฉพาะ CMV นั้นเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญมากในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก⁽⁵⁶⁾ การติดเชื้อเหล่านี้มักเป็น reactivation มากกว่าจะเป็นจากการติดเชื้อใหม่ การให้ acyclovir ทั้งในรูปแบบกินและยานีดสามารถลดการติดเชื้อ herpes simplex ได้เกือบ 100% ในผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีต่อ HSV อยู่ก่อนจะได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดสูง⁽⁵⁷⁾ ในบางการศึกษาพบว่า acyclovir อาจจะสามารถลดการติดเชื้อ CMV ได้ด้วย⁽⁵⁸⁾ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ไม่เคยมีแอนติบอดีต่อ CMV และจะได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก (allogeneic bone marrow transplantation) การเลือกผู้บริจาคตลอดจนการใช้ผลิตภัณฑ์ของเลือดที่ไม่มีแอนติบอดีต่อ CMV ด้วย จะช่วยลดอัตราการติดเชื้อ CMV ได้ดี⁽⁵⁹⁾ ส่วนในรายที่มีแอนติบอดีต่อ CMV อยู่ก่อนแล้ว การให้ ganciclovir ทางหลอดเลือดดำทั้งก่อน และหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกจะช่วยลดอุบัติการณ์ และความรุนแรงของโรคได้ แต่อาจจะทำให้มี neutropenia และมีโอกาสติดเชื้อแบคทีเรียได้มากขึ้น⁽⁵⁹⁾

การใช้ colony-stimulating factors ในผู้ป่วย neutropenia

เนื่องจากอัตราการติดเชื้อในผู้ป่วย neutropenia มีความสัมพันธ์กับระยะเวลา และความรุนแรง

ของ neutropenia ดังได้กล่าวมาแล้ว ภายหลังที่มีการค้นพบ hemotopoietic growth factor ที่สามารถกระตุ้นการเจริญและการแบ่งตัวของ neutrophil เช่น G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) และ GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) จึงได้มีผู้นำสารเหล่านี้มาใช้ในผู้ป่วยเพื่อหวังที่จะลดระยะเวลาและความรุนแรงของภาวะนี้ การใช้ colony-stimulating factor เหล่านี้ อาจใช้เพื่อป้องกันหรือใช้รักษาในรายที่เกิด neutropenia แล้วก็ได้ การศึกษาทั้งในผู้ป่วย solid tumor⁽⁶⁰⁾ และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾ ที่ได้รับยาเคมีบำบัดตลอดจนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ พบว่าทั้ง G-CSF และ GM-CSF สามารถลดระยะเวลาของการเกิด neutropenia ทำให้อุบัติการณ์ของการติดเชื้อและระยะเวลาของการใช้ยาปฏิชีวนะน้อยลง นอกจากนี้ยังทำให้ผู้ป่วยสามารถได้รับยาเคมีบำบัดได้ตรงตามแผนการรักษามากขึ้น แต่ผลต่ออัตราการตาย โดยรวมนั้นไม่ลดลง การใช้ colony-stimulating factor ในผู้ป่วยที่เป็น acute myeloid leukemia นั้นยังไม่แนะนำโดยทั่วไป เนื่องจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า colony-stimulating factor เหล่านี้สามารถกระตุ้นให้มีการเจริญของ leukemic cell ได้⁽⁶⁸⁾ ดังนั้นควรเลือกใช้เฉพาะในรายที่มีการติดเชื้อที่รุนแรงในระหว่างการรักษาเท่านั้น⁽⁶⁹⁾ แม้ว่าผลการศึกษาทางคลินิกในระยะแรกจะไม่พบความแตกต่างในอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ในระหว่างผู้ป่วย acute myeloid leukemia ที่ได้และไม่ได้ G-CSF นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มที่ได้ G-CSF จะเกิด neutropenia สั้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ ในทางคลินิกนิยมใช้ G-CSF มากกว่า GM-CSF เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ประมาณ 20% ของผู้ป่วยที่ได้รับ G-CSF จะมีอาการปวดกระดูกได้ แต่จะพบเพียงชั่วคราวและบำบัดได้โดยยาแก้ปวดธรรมดาเท่านั้น ส่วน GM-CSF นั้นจะพบผลข้างเคียงได้บ่อยกว่าโดยเฉพาะ ถ้าใช้ในขนาดที่สูงกว่า 20 µg/kg อาจจะมีไข้, คลื่นไส้ อาเจียน, ร้อนวูบวาบ, ความดันโลหิตต่ำ, ภาวะน้ำเกิน, มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือเยื่อหุ้มหัวใจและหลอดเลือดดำอุดตันได้⁽⁷³⁾

อ้างอิง

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966 Feb; 64(2):328-40
2. Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Infect Dis* 1990 Mar; 161(3):397-401
3. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Combes JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982 May; 61(3):153-65
4. Singer C, Kaplan MH, Armstrong D. Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease. A study of 364 cases. *Am J Med* 1977 May; 62(5):731-42
5. Whimbey E, Kkiehn TE, Brannon P, Blevins A, Armstrong D. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 1987 Apr; 82(4):723-30
6. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 1978 Jan; 137(1):14-29
7. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993 Oct 1; 119(7pt 1):584-93
8. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment - induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993 May 6; 328(18):1323-32
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers ID, Pizzo PA, Schimpff SC, Shenep JL, Wade JC. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990 Mar; 161(3):381-96
10. Klastersky J, Vamecq G, Cappel R, Swings G, Vandebroure L. Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum. *J Infect Dis* 1972 Feb; 125(2):183-6
11. The EORTC International Antimicrobial 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
12. Santhosh-Kumat CR, Ajarim DSS, Harakati MS, al Momen AK, al Mohareb F, Zeitany RG. Ceftazidime and amikacin as empiric treatment of febrile episodes in neutropenic patients in Saudi Arabia. *J Infect Dis* 1992 Jul; 25(1):11-9
13. Schmid L, Jeschko M, Wilderd-Smith C, Schafroth U, Thurliman B, Pedrazzini A, Senn H. Ceftriaxone and amikacin versus ceftazidime and amikacin in febrile granulocytopenia. *Chemotherapy* 1991; 37(5):346-52

14. Yataganas X, Rombos Y, Vayopoulos G, Meletis J, Avlami A. Randomized clinical trial comparing ceftriaxone/amikacin versus ceftazidime/amikacin as initial therapy of febrile episodes in neutropenia patients. *Chemotherapy* 1991 ;37(5): 376-81
15. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994 Mar; 47(3):471-505
16. Bryson HM, Brogden RN. Piperacillin/tazobactam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential .*Drugs* 1994 Mar; 47(3):506-35
17. De Jongh CA, Joshi JH, Thompson BW, Newman KA, Finley RS, Moody MR, Salvatore PC, Tenney JH, Drusano GL, Schimpff SC. Controlled trials of double beta-lactam combination versus aminoglycoside-containing regimen as empirical antibiotic therapy for febrile granulocytopenia cancer patients. *Am J Med* 1986 May 30; 80(5C):101-11
18. Anaissie EF, Fainstein V, Bodey GP, Rolston K, Elting L, Kantarjian H, Cabanillas F, McCredie KB. Randomized trial of beta-lactam regimens in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1988 Mar; 84(3pt 2):581-9
19. Gutmann L,Williamson R, Kitzis AD, Acar JF.Synergism and antagonism in double beta-lactam antibiotic combinations. *Am J Med* 1986 May 30; 80(5C):21-9
20. Rolston KV, Bodey GP, Elting L. Aztreonam in the prevention and treatment of infection in neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1990 Mar; 88(3C):24S-29S
21. Pizzop PA, Hathorn JW, Heimenz J. Browne M, Commers J, Cotton D, Gress J, Longo D, Marshall D, A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986 Aug 28; 315(9):552-8
22. De Pauw BE, Derensinski SC, Feld Td, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramyci for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized treat. *Ann Intern Med* 1994 May 15; 120:834-44
23. Sander JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenia patients : a metaanalysis . *J Infect Dis* 1991 Nov; 164(5): 907-16
24. Rolston KV, BVerkey P, Bodey GP, Anaissie EJ, Khardori NM, Joshi JH, Keating MJ, Holmes FA, Elting L. 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
25. Meunier F, Zinner SH, Gaya H, Calandra T, Viscol C, Klastersky J, Glauser M. Prospective randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empiric antibiotic therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphoma and solid tumors. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 May; 35(5):873-8

26. Johnson PRE, Liu Yin JA, Tooth JA. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992 Aug; 30(2):203-14
27. Van der Auwera P, Gerain J. Use of the quinolones in the prophylaxis and treatment of granulocytopenic immunocompromised cancer patients. *Drugs* 1993; 45(Suppl 3):81-90
28. Karp JE, Dick JD, Angelopoulos C, Charache P, Green L, Burke PJ, Saral R. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia. *Am J Med* 1986 Aug; 81(2):237-42
29. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trial Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991 May; 163(5):951-8
30. 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
31. Martino P, Micozzi A, Gentile G, Raccach R, Girmenia C, Mandelli F. Piperacillin plus amikacin vs piperacillin plus amikacin plus teicoplanin for empirical treatment of febrile episodes in neutropenic patients receiving quinolone prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1992 Aug; 15(2):290-4
32. Bochuid PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients : a review. *Am J Med* 1994 Sep; 97(3):256-64
33. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. I Empirical therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991 Nov; 119(5):679-94
34. Maschmeyer C, Link H, Hiddemann W, Helmerking M, Eisenmann E, Schmitt J, Adam D. Pulmonary infiltration in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy is a randomized multicancer study. *Cancer* 1994 May 1; 73(9):2296-304
35. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993 Oct; 7(5):937-60
36. Sugar AM. Empiric treatment of fungal infections in the neutropenic host. Review of the literatures and guidelines for use. *Arch Intern Med* 1990 Nov; 150(11):2258-64
37. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989 Jan; 86(6 pt 1):668-72
38. Pizzo PA, Robicshaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empirical antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982 Jan; 72(1):101-11

39. Branch RA. Prevention of amphotericin β -induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med* 1988 Nov; 148(11):2389-94
40. Cruz J, Boardman L, Powell B. Effects of amiloride on amphotericin B induced potassium wasting (abstract 5). In: *Progress and Abstracts of the 31st Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Chicago, 1991:99
41. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988 Jan; 108(1):88-100
42. van't Wout JW. Itraconazole in neutropenic patients. *Chemotherapy* 1992;38(Suppl 1): 23-6
43. Hathorn JW. Critical appraisal of antimicrobials for prevention of infections in immunocompromised hosts. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993 Oct; 7(5):1051-99
44. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia, significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972 Nov; 77(5):707-14
45. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991 Oct; 325(18):1274-7
46. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary SC, Feldman S, Verzosa M, Aur RJ, Pratt C, George SL. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1977 Dec 29; 297(26):1419-26
47. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the prevention of infection in neutropenic patients. *J Infect Dis* 1984 Sep; 150(3):372-9
48. Bow EJ, Rayner E, Louie TJ. Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia. The Trade-off for reduced gram-negative sepsis. *Am J Med* 1988 May; 84(5):847-54
49. Cruciani M, Concia E, Navarra A, Perversi L, Bonetti F, Arico M, Nespoli L. Prophylactic co-trimoxazole versus norfloxacin in neutropenic children - perspective randomized study. *Infection* 1989 Mar; 17(2):65-9
50. The GLMEMA Infection Program. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. A randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1991 Jul; 115(1): 7-12
51. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, Shaddock RK, Shea TC, Stiff P, Friedman DJ. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992 Mar 26; 326(13):845-51
52. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H,

- Shadduck RK, Rosenfeld CS, Ho WG, Islam MZ. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993 Apr 1; 118(7):495-503 "
53. DeGregorio MW, Lee WMF, Ries CA. Candida infections in patients with acute leukemia : ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. *Cancer* 1982 Dec 15; 50(12):2780-4
54. Menichetti F, Del Favero AD, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, D'Antonio D, Ricci P, Carotenuto M, Liso V, Nosari AM. Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. The GIMEMA Infection Program. *Ann Intern Med* 1994 Jun 1; 120(11):913-8
55. Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, Crawford DD, Rosner GL, Wright KA, Peters WP. Prophylactic intravenous amphotericin β in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1992 May; 165(5):891-7
56. Sable CA, Donowitz GR. Infection in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994 Mar; 18(3):273-84
57. Rubin M, Walsh TJ, Pizzo PA. Clinical approach to infections in the compromised host In: Hoffman R, eds: *Hematology. Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991; 1063-114
58. Prentice HG, Gluckman E, Powlws RL, Ljungman P, Milpied N, Fernandez Ranada JM, Mandelli F, Kho P, Kennedy L, Bell AR. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1994 Mar 26; 343(8900):749-534
59. Goodrich JM, Boeckh M, Bowden R. Strategies for the prevention of cytomegalovirus disease after marrow transplantation, *Clin Infect Dis* 1994; 19:287-98
60. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (second of two parts). *N Engl J Med* 1992 Jul 9; 327(2):99-106
61. Pettengel R, Gurney H, Radford JA, Radford JA, Deakin DP, James R, Wilkinson PM, Kane K, Bentley J, Crouther D. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: A randomized controlled trial. *Blood* 1992 Sep 15; 80(6):1430-6
62. Yoshida T, Nakamura S, Ohtake S, Okafuji K, Kobayashi K, Kondo K, Kanno M, Matano S, Matsuda T, Kanai M. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia due to chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1990 Nov 1; 66(9):1904-9
63. Gulati SC, Bennett CL. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as adjunct therapy in relapsed Hodgkin disease. *Ann Intern Med* 1992 Feb 1; 116(3):177-82

64. Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P, Brittinger G, Wilmanus W, Schlimok E, Mueller P, Huhn D, Musch R, Siegert W. Randomized double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993 Oct; 82(8):2329-39
65. Nemunaiti J, Rabinowe SN, Singer JW, Bierman PJ, Vose JM, Freedman AS, Onetto N, Gillis S, Oetto D, Gold M. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. *N Engl J med* 1991 Jun 20; 324(25):1773-8
66. Asano S, Masaoka T, Takaku F, Ogawa N. Placebo controlled double blind trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for bone marrow transplantation, *Jpn J Med* 1990;3:317-24
67. Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A, Biron P, Milpied N, Rubie H, Cunningham D, Legros M, Pico JL, Linch DC. Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone-marrow transplantation. *Lancet* 1994 Mar 19; 343(8899):696-700
68. Estey EH. Use of colony-stimulating factors in the treatment of acute myeloid leukemia (editorial). *Blood* 1994 Apr; 83(8):2015-9
69. Souza LM, Boone TC, Gabilove JL, Lai PH, Zsebo KM, Murduck DC, Chazin VR, Bruszewski J, Lu H, Chen KK. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor : effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986 Apr 4; 232(4746):61-5
70. Ohno R, Tomonaga M, Kabayashi T, Kanamaru A, Shirakawa S, Masaoka T, Omine M, Oh M, Nomura T, Sakai Y. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 1990 Sep 22; 323(13):871-7
71. Ohno R, Naoe T, Kanamaru A, Yoshida M, Hiraoka A, Kobayashi T, Ueda T, Minami S, Morishima Y, Saito Y. A double-blind controlled study of granulocyte colony-stimulating factor started two days before induction chemotherapy in refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 1994 Apr; 83(8):2086-92
72. Estey F, Thall O, Andreeff M, Beran M, Kantarjian H, O'Brien S, Escudier S, Robertson LE, Koller C, Kornblau S. Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1994 Apr; 12(4):671-8
73. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (first of two parts) *N Engl J Med* 1992 Jul 9; 327(2):28-35