

บทคัดย่อ

T167290

ปัญหา:

การบริหาร aminoglycosides แบบวันละครั้งสามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาและมีการใช้
อย่างแพร่หลายในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลการให้ยาแบบวันละครั้งไม่มากในเด็กโรคมะเร็งที่มี
ไข้และมีภาวะ febrile neutropenia โดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่เคยมีการศึกษาในผู้ป่วยเหล่านี้ในเด็กไทย
วัตถุประสงค์:

เพื่อศึกษาประสิทธิผล ความปลอดภัย และค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะไข้ในเด็กที่มีภาวะ
febrile neutropenia ด้วยยา cloxacillin ร่วมกับการบริหารยา amikacin แบบวันละครั้งเทียบกับการ
บริหารยา amikacin แบบแบ่งให้วันละสองครั้ง และเพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา amikacin ใน
เด็กเหล่านี้

รูปแบบการศึกษา:

เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial โดยผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการ
จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่: HE44290 วันที่ 17 มกราคม 2545

สถานที่ศึกษา:

โรงพยาบาลศรีนครินทร์ และโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

วิธีการศึกษา:

ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีไข้และมีภาวะ febrile neutropenia ในระหว่างการรักษาโรคมะเร็งด้วย
ยาเคมีบำบัดที่เข้าเกณฑ์การศึกษาและผู้ปกครองเซ็นยินยอม จะได้รับการสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้
รับยา amikacin ขนาด 20 มก./กก./ครั้ง วันละครั้ง (ODD) และกลุ่มที่ได้รับยา amikacin ขนาด 10
มก./กก./ครั้ง วันสองครั้ง (TDD) การวัดการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้อาการไข้ที่หายไปภายใน 5
วันหลังเริ่มยา นอกจากนี้ยังมีการวัดผลข้างเคียงของยา เช่น ภาวะพิษต่อไต หู ตับ และโปแตสเซียมใน
เลือดต่ำ การประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ วัดผลลัพธ์สำหรับผู้ป่วยแต่ละรายที่เป็นค่าใช้จ่ายที่
เกี่ยวข้องเฉพาะกับภาวะ febrile neutropenia ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยคำนวณหา
อัตราส่วนเพิ่มระหว่างค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น และประสิทธิผล (incremental cost-effectiveness ratio
(ICER))

ด้านเภสัชจลนศาสตร์จะมีการตรวจวัดระดับยา amikacin ในเลือดจำนวน 2 ครั้งหลังให้ยาไป
48 ชั่วโมง โดยเจาะตรวจวัดระดับยาหลังให้ยาหมด 1 และ 4 ชั่วโมง

T167290

ผลการรักษา:

พบภาวะ febrile neutropenia 172 ครั้ง ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ 150 ราย โดยมีอายุระหว่าง 14.7-185.2 เดือน ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาแบบ ODD จำนวน 71 ราย (85 ครั้ง) และแบบ TDD จำนวน 79 ราย (87 ครั้ง) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านข้อมูลพื้นฐาน รวมถึงความรุนแรงของการติดเชื้อ พบผู้ป่วย hematologic malignancy ร้อยละ 89.8 และ 79.1 ในกลุ่ม ODD และ TDD ตามลำดับ ตำแหน่งการติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและในช่องปาก ผลตรวจระดับยาในเลือดที่หนึ่งชั่วโมงหลังให้ยา คือ 25.8 ± 10.5 มก./ลิตร และ 16.5 ± 6.3 มก./ลิตร ในกลุ่ม ODD และ TDD ตามลำดับ ($p < 0.001$) ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาเริ่มแรกคือใช้หายไปภายใน 5 วัน ร้อยละ 68.2 และ 71.1 ในกลุ่ม ODD และ TDD ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างของการเป็นพิษต่อตับ ไตและหู รวมทั้งภาวะ hypokalemia ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ด้านเภสัชจลนศาสตร์พบว่าเด็กเหล่านี้มีการกระจายตัวของยา amikacin 0.42 L/kg สูงกว่าการศึกษาอื่นและมีค่าครึ่งชีวิตของยา 1.48 ชั่วโมงซึ่งสั้นกว่าค่าในผู้ใหญ่ที่มีภาวะนี้

ด้านค่าใช้จ่ายพบว่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายในการรักษาแบบบริหารยา amikacin วันละครั้ง คือ 5,097 บาท และมัธยฐานของค่าใช้จ่ายในการรักษาแบบบริหารยา amikacin โดยแบ่งให้วันละสองครั้งคือ 5,872 บาท

สรุป:

การให้ยา amikacin 20 มก/กก/วันแบบวันละครั้งร่วมกับ cloxacillin 150 มก/กก/วัน ในการรักษาภาวะ febrile neutropenia ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกับการบริหารยา amikacin แบบแบ่งให้วันละสองครั้ง

เด็กโรคมะเร็งที่มีไข้และมีภาวะ febrile neutropenia มีการกระจายตัวของยา amikacin สูง และมีค่าครึ่งชีวิตของยาสั้น จึงต้องการขนาดยาต่อน้ำหนักตัวสูงกว่าผู้ใหญ่

การบริหารยา amikacin แบบวันละครั้งมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่า แม้ความแตกต่างจะไม่มากแต่สามารถลดภาระในการบริหารยา amikacin และการรบกวนคนไข้ลงไปได้ครั้งหนึ่ง ดังนั้นจึงควรเลือกใช้การบริหารยา amikacin แบบวันละครั้งในการรักษาเด็กโรคมะเร็งที่มีไข้และมีภาวะ febrile neutropenia ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์และโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

T167290

ข้อเสนอแนะ:

จากการที่ทราบที่สามารถบริหารยา amikacin แบบวันละครั้งในการรักษาเด็กโรคมะเร็งที่มีไข้และมีภาวะ febrile neutropenia ได้ แต่เนื่องจากสูตรยาที่เลือกใช้ร่วมกับ amikacin ในการศึกษานี้ คือ cloxacillin ยังต้องแบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง ทำให้ยังไม่สามารถให้การรักษาโดยการให้ยาวันละครั้งได้ทั้งหมด เพื่อให้เกิดความสะดวกต่อเด็กและผู้ดูแลน่าจะมีการศึกษาสูตรยาที่ให้ได้วันละครั้งเช่น ceftriaxone + amikacin หรือการบริหารยาแบบรับประทาน เช่น amoxicillin/clavulanate ร่วมกับ ciprofloxacin ซึ่งอาจลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล โดยการนัดมาให้ยาวันละครั้งหรือให้รับประทานยาที่บ้านได้ ซึ่งควรทำการศึกษาต่อไป

Problem: Once-daily dose (ODD) administration of aminoglycoside in adults is effective and economical. However, its value in febrile neutropenic children, especially in Thailand, is less well researched.

Objectives: 1) To evaluate the efficacy, safety, and cost of cloxacillin plus a once-daily dose (ODD) of amikacin and cloxacillin *versus* a twice-daily dose (TDD) of amikacin in febrile neutropenic children.

2) To study the pharmacokinetic parameters of amikacin in these children.

Design: Open, prospective, randomized, controlled trial

Setting: Srinagarind Hospital, Khon Kaen University and Khon Kaen Hospital, Ministry of Public Health, Thailand

Patients and Methods: Children undergoing chemotherapy, who were febrile neutropenic and met the eligibility criteria, were randomly allocated to each treatment regimen (*viz.* ODD amikacin 20 mg/kg/dose plus cloxicillin or TDD amikacin 10 mg/kg/dose plus cloxacillin). A positive clinical response was defined as the absence of fever within 5 days of the initial antimicrobial regimen. Adverse events, such as nephrotoxicity, ototoxicity, hepatotoxicity and hypokalemia were evaluated. The costs were estimated from the published values of acquisition, delivery, and hospitalization. The incremental cost-effectiveness ratio was used to compare the two modalities. Serum amikacin levels were measured twice at the steady state; 1 and 4 hours after the end of infusion (*i.e.* 48 hours after the initial dose). These values were used to calculate the pharmacokinetic parameters such as the volume of distribution, serum half-life, peak, and trough levels.

Results: One hundred seventy-two febrile neutropenic episodes (occurring in 150 children), between 14.7 and 185.2 months of age, were randomly allocated to the ODD (85) or TDD group (87). There were no statistically significant differences in the baseline demographics or in the severity of the disease at the time of enrollment. Hematologic malignancies constituted 89.8 and 79.1 percent of the ODD and TDD groups, respectively. Upper respiratory tract and oral infection were the most common sites of infection. The mean peak

TE167290

serum amikacin concentrations were 25.8 ± 10.5 and 16.5 ± 6.3 mg/L in the ODD and TDD groups, respectively ($p < 0.001$). The treatment efficacy was evaluated in 170 of the 172 episodes. The clinical response rates were 60/87 (68.2%) and 64/90 (71.1%) in the ODD and TDD groups, respectively. The incidences of renal toxicity and ototoxicity were similarly low between groups. The mean volume of distribution of amikacin and mean serum half-life were 0.42 L/kg and 1.48 hours respectively. The median cost of treating febrile neutropenia was 5,097 and 5,872 Baht in the ODD and TDD groups, respectively.

Conclusion: For the treatment of febrile neutropenic children, once-daily amikacin plus cloxacillin is as safe and efficacious as twice-daily amikacin plus cloxacillin; moreover, the former is more cost effective. These children had a high volume of distribution and short serum amikacin half-life, favorable higher dosage than in adults. The ODD amikacin plus cloxacillin regimen can therefore be used as an empiric treatment for febrile neutropenic children at Srinagarind and Khon Kaen Hospitals.

Suggestions: This study demonstrated the comparable efficacy and safety between ODD amikacin and TDD amikacin when treating febrile neutropenic children; however, when adding cloxacillin to the regimen, the cloxacillin needs to be administered every 6 hours. Ceftriaxone is an alternate antibiotic with antimicrobial activity against gram positive and negative bacteria and can be given once daily. Therefore, a combination of this drug with amikacin can be ODD. Oral empiric antimicrobial therapy such as amoxicillin plus ciprofloxacin would be another approach. Both approaches allow the treatment of febrile neutropenic children as outpatients, which is more convenient and economical for the families and hospitals. The safety and efficacy of these two approaches need to be confirmed in febrile neutropenic children.