



สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

คำแนะนำการรักษา การติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรค

ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง
จากการสร้างออโตแอนติบอดี
ต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา

Guidance

for treatment of non-tuberculous mycobacterial infection
in patients with adult onset immunodeficiency syndrome
due to anti-interferon gamma autoantibody

คณะกรรมการ

ร่างคำแนะนำการรักษาการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรค

นายแพทย์ภิรุณ	มุตสิกพันธุ์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเพลินจันทร์	เชษฐโชติศักดิ์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงณสิกาญจน์	อังคเศกวินัย	ประธานคณะกรรมการฯ
นายแพทย์พอพล	โรจนพันธุ์	คณะกรรมการฯ
นายแพทย์กำพล	สุวรรณพิมลกุล	คณะกรรมการฯ
แพทย์หญิงปาริชาติ	สาลี	คณะกรรมการฯ
แพทย์หญิงวรรณดา	ไฉ่สวน	คณะกรรมการฯ
นายแพทย์ภาควิม	พุ่มพวง	คณะกรรมการฯ และเลขานุการ

คำนำ

เชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรคเป็นเชื้อจุลชีพที่พบได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม เดิมพบก่อโรคเฉพาะที่ในอวัยวะต่าง ๆ เช่น ปอด ผิวหนัง ต่อม้ำน้ำเหลือง ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงบางชนิด เช่น โรคปอดเรื้อรังหรือมีรอยโรคในปอดอยู่เดิม อย่างไรก็ตามในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา พบการก่อโรคจากเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรคที่มีลักษณะจำเพาะในประเทศไทยและประเทศแถบเอเชีย โดยมีการก่อโรคที่ต่อมน้ำเหลืองหลายตำแหน่ง ร่วมกับมีผื่น และ ไข้เรื้อรัง ซึ่งภายหลังพบว่าเกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างอโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา หลังจากมีการตรวจวินิจฉัยที่ดีขึ้นและแพร่หลาย ทำให้พบผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วประเทศ ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐาน โดยผู้ป่วยมักมีอาการกำเริบติดเชื้อชนิดเดิมหรือหลายชนิดซ้ำ ๆ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบ่อยครั้ง ทำให้มีผลกระทบโดยตรงกับผู้ป่วยในทุกด้าน รวมถึงแพทย์และโรงพยาบาลตติยภูมิที่ให้การดูแลรักษา

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยจึงได้ตั้งคณะทำงานจัดทำคำแนะนำการรักษาการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรคในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างอโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา ซึ่งประกอบด้วยแพทย์ผู้ทรงคุณวุฒิที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ร่วมกันทบทวนและพิจารณาองค์ความรู้และหลักฐานทางวิชาการที่ทันสมัยในประเด็นต่าง ๆ และเรียบเรียงเป็นข้อแนะนำเพื่อให้ศึกษาเข้าใจได้ง่าย โดยเนื้อหาในคำแนะนำนี้เป็นข้อแนะนำตามหลักฐานทางวิชาการ แพทย์ควรใช้วิจารณญาณในการตัดสินใจในการดูแลผู้ป่วยแต่ละกรณีอย่างรอบคอบและเหมาะสมในสภาวะแวดล้อมของการปฏิบัติงานจริง

ทางสมาคมโรคติดเชื้อฯ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าคำแนะนำการรักษาฉบับนี้จะเป็นประโยชน์แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อให้สามารถวางแผนการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เหมาะสม

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรุณ มุตสิกพันธุ์
นายกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
เมษายน 2566

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ.....	1
บทที่ 2 หลักการทั่วไปของการรักษา.....	4
บทที่ 3 การรักษาการติดเชื้อ <i>Mycobacterium avium</i> complex.....	7
บทที่ 4 การรักษาการติดเชื้อ <i>Mycobacterium abscessus</i> และ <i>Mycobacterium fortuitum</i>	10
บทที่ 5 การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ NTM และการนำไปใช้.....	17
บทที่ 6 ผลข้างเคียงจากยาและข้อแนะนำประกอบการใช้ยา.....	21
บทที่ 7 การให้ยากดภูมิคุ้มกัน.....	26

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1-1 รายละเอียดการส่งตรวจแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา (anti-IFN- γ autoAb).....	2
ตารางที่ 3-1 การรักษา MAC ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้าง ออโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา.....	8
ตารางที่ 4-1 ความไวของยากลุ่ม macrolide ต่อเชื้อ <i>M. abscessus</i> ในแต่ละ subspecies และตำแหน่งยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาชนิดต่าง ๆ.....	11
ตารางที่ 4-2 จำนวนและชนิดยาที่แนะนำในการรักษา <i>M. abscessus</i> ในระยะแรก และระยะต่อเนื่อง แบ่งตามเชื้อที่มีความไวต่อยากลุ่ม macrolide แบบต่าง ๆ.....	12
ตารางที่ 4-3 ขนาดยาที่แนะนำในการรักษาการติดเชื้อ NTM.....	14
ตารางที่ 5-1 การแปลผลความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ <i>M. avium</i> complex.....	18
ตารางที่ 5-2 การแปลผลความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อกลุ่ม NTM ชนิดโตเร็ว (rapid grower).....	19
ตารางที่ 6-1 ผลข้างเคียงจากยาและข้อแนะนำประกอบการใช้ยา.....	21
ตารางที่ 7-1 ยากดภูมิคุ้มกันที่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง จากการสร้างออโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา.....	26

บทที่ 1 บทนำ

เชื้อมัคโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรค (nontuberculous mycobacteria: NTM) พบได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม ดินและน้ำ มักก่อโรคในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น โรคเอดส์ ผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน รวมถึงที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (adult onset immunodeficiency syndrome) จากการสร้างแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา (anti-interferon gamma autoantibody: anti-IFN- γ autoAb) โดยพบมีรายงานผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา โดยเฉพาะประเทศแถบเอเชียตะวันออกหรือเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบว่าภาวะนี้สัมพันธ์กับการติดเชื้อ NTM แบบแพร่กระจายหรือการติดเชื้อฉวยโอกาสอื่น ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากอโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่เป็นมาตรฐาน การรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการให้ยาต้านจุลชีพที่จำเพาะต่อการติดเชื้อ โดยอาจพิจารณาเลือกให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วยในผู้ป่วยบางราย คำแนะนำนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการดูแลรักษาการติดเชื้อ NTM ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา

การวินิจฉัย

ควรสงสัยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา หากผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองที่คอหรือต่อมน้ำเหลืองทั่วตัวโต น้ำหนักลด มีไข้เรื้อรัง มีการติดเชื้อ NTM แบบแพร่กระจาย (disseminated NTM infection) โดยเฉพาะเมื่อพบอาการผิวหนังอักเสบ (reactive skin disease) ร่วมด้วย (ร้อยละ 40-60) เช่น Sweet syndrome, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) หรือ erythema nodosum (EN) โดยมักพบในผู้ป่วยที่แข็งแรงอยู่เดิม และไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยบางรายมีประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสอื่นนำมาก่อน หรือ มีการติดเชื้อฉวยโอกาสมากกว่าหนึ่งชนิดในช่วงเวลาเดียวกัน (ร้อยละ 20) การติดเชื้ออื่นที่พบได้ เช่น *Salmonella* spp., varicella-zoster virus, *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Talaromyces* spp. หรือ *M. tuberculosis* เป็นต้น ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นมักพบภาวะซีด เม็ดเลือดขาวสูง C-reactive protein (CRP) และ erythrocyte sedimentation rate (ESR) สูง พบ albumin ต่ำ และ globulin สูง หากสงสัยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา ให้พิจารณาส่งตรวจหาแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา โดยรายละเอียดสถานที่ชนิดตัวอย่างที่ส่งตรวจ และการแปลผลดังตารางที่ 1-1

ตารางที่ 1-1 รายละเอียดการส่งตรวจแอนติบอดีต่ออินเทอร์เฟอรอนแกมมา (anti-IFN- γ autoAb)

สถานที่	ชนิดตัวอย่าง	วิธีการตรวจ	การรายงานผลและแปลผล
ห้องปฏิบัติการภาควิชาวิทยาภูมิคุ้มกัน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	Clotted blood 3-5 มล.	Indirect ELISA	ค่า optical density (OD) ≥ 1 = positive (serum dilution 1:100)
ห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยา สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	Clot blood 3-5 มล.	Indirect ELISA	ค่า OD > 0.150 = positive (serum dilution 1:200)
ห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	Clotted blood 3-5 มล.	Inhibitory ELISA	$> 50\%$ inhibition = positive ส่งตรวจเพิ่มเติมหากต้องการทราบ ระดับ titer
Cellular and Molecular Immunology Unit, Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories (CMDL) คณะเทคนิคการแพทย์มหาวิทยาลัย ขอนแก่น	Heparinized blood 3-5 มล.	Inhibitory ELISA	$> 50\%$ inhibition = positive ส่งตรวจเพิ่มเติมหากต้องการทราบ ระดับ titer
ห้องปฏิบัติการหน่วยภูมิคุ้มกัน คณะ แพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	Clotted blood 3-5 มล.	Sandwich ELISA	เปรียบเทียบ OD ของ negative และ positive control (serum dilution 1:100)

เชื้อก่อโรคและตำแหน่งการติดเชื้อที่พบบ่อย

สำหรับเชื้อ NTM ที่พบบ่อยที่สุดและผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทย เป็นชนิดโตเร็ว (rapid growing mycobacteria: RGM) เช่น *Mycobacterium abscessus* complex และ *Mycobacterium fortuitum* ส่วนเชื้อ NTM ชนิดโตช้า (slow growing mycobacteria: SGM) ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ *Mycobacterium avium* complex (MAC) โดยพบว่าแยกเชื้อได้บ่อยที่สุดจากตำแหน่งที่มีอาการ ได้แก่ ต่อม้ำเหลือง (ร้อยละ 50-60) ตุ่มที่ผิวหนัง เลือด เสมหะ หรือ กระดูก เป็นต้น และเนื่องจากอาจพบการติดเชื้อร่วมกันได้หลายชนิด

จึงแนะนำให้เก็บตัวอย่างตรวจหรือตัดชิ้นเนื้อจากตำแหน่งที่มีอาการเพื่อส่งย้อมเชื้อและเพาะเชื้อมัคโคแบคทีเรีย รวมถึงส่งเพาะเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราเพิ่มเติม หากอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรค

การดำเนินโรค

ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีการดำเนินโรคที่แตกต่างกันขึ้นกับชนิดของเชื้อก่อโรค และภาวะภูมิคุ้มกันที่บกพร่องมากหรือน้อยจากการสร้างอิมมูโนโอบอดี ระหว่างการรักษาบางรายมีอาการแย่ลง เช่น ต่อมน้ำเหลืองตำแหน่งเดิมโตขึ้นใหม่ หรือมีตำแหน่งใหม่โตขึ้น มีไข้ น้ำหนักลด บางรายมีอาการทางคลินิกที่แตกต่างจากเดิม เช่น ก้อนหรือผื่นขึ้นตามตัว ปอดอักเสบ ข้ออักเสบ ปวดท้อง หรือ ชาบวม โดยพบว่าอาจเป็นการติดเชื้อชนิดเดิมซ้ำ หรือติดเชื้อชนิดใหม่ระหว่างติดตามการรักษา โดยระหว่างโรคกำเริบมักตรวจพบเม็ดเลือดขาวสูง ซีดลง CRP สูง ดังนั้นควรค้นหาสาเหตุเพิ่มเติมและส่งตัวอย่างตรวจจากตำแหน่งที่มีอาการผิดปกติเพื่อส่งเพาะเชื้อมัคโคแบคทีเรียและเพาะเชื้อรา หากมีอาการที่แย่ลงหรือเปลี่ยนแปลงจากเดิม

เอกสารอ้างอิง

1. Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, Mootsikapun P, Assanasen S, Chaiwarith R, Anunnatsiri S. Disseminated nontuberculous mycobacterial infection in patients who are not infected with HIV in Thailand. Clin Infect Dis. 2007;45(4):421–7.
2. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med. 2012;367(8):725-34.
3. Hong GH, Ortega-Villa AM, Hunsberger S, et al. Natural History and Evolution of Anti-Interferon- γ Autoantibody-Associated Immunodeficiency Syndrome in Thailand and the United States. Clin Infect Dis. 2020;71(1):53-62.
4. Angkasekwina N, Suputtamongkol Y, Phoempoung P, et al. Clinical outcome and laboratory markers for predicting disease activity in patients with disseminated opportunistic infections associated with anti-interferon- γ autoantibodies. PLoS One. 2019;14(4):e0215581.
5. Phoempoung P, Angkasekwina N, Pithukpakorn M, et al. Factors associated with acquired Anti IFN- γ autoantibody in patients with nontuberculous mycobacterial infection. PLoS One. 2017;12(4):e0176342.
6. Loh KM, Zhong Y, Lin L, et al. When to Test for Anti-Interferon- γ Autoantibody? Clin Infect Dis. 2020;71(7):e199.

บทที่ 2 หลักการทั่วไปของการรักษา

การรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การให้ยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละราย หากทราบว่าผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่องดังกล่าวนี้ และผลย้อม acid fast พบเชื้อ หรือ เพาะเชื้อขึ้นมัยโคแบคทีเรีย แต่อยู่ระหว่างการระบุชนิดเชื้อ (identification) อาจพิจารณาให้การรักษา NTM ด้วยยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อที่เป็นไปได้มากที่สุดตามข้อมูลทางระบาดวิทยา

ยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อ NTM

สำหรับการรักษา NTM มักต้องให้ยาต้านจุลชีพ 3-4 ชนิดร่วมกัน ชนิดยาต้านจุลชีพที่ให้ขึ้นกับชนิดเชื้อก่อโรค ตำแหน่ง และความรุนแรงของการติดเชื้อ การติดเชื้อบางชนิดจำเป็นต้องให้ยาฉีดในช่วงแรกอย่างน้อย 2-4 สัปดาห์ และทุกรายต้องให้ยาต้านจุลชีพชนิดกินต่อเนื่อง โดยยาต้านจุลชีพชนิดฉีดที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ NTM ได้แก่ imipenem, amikacin, cefoxitin และ tigecycline สำหรับยาต้านจุลชีพชนิดกินที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ NTM ได้แก่ macrolides (azithromycin, clarithromycin), clofazimine, linezolid, fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), doxycycline, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX), isoniazid, rifampicin และ ethambutol โดยบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการรักษาการติดเชื้อ *M. abscessus* complex, *M. fortuitum* และ MAC

การติดตามอาการและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีการดำเนินโรคที่แตกต่างกันขึ้นกับชนิดของเชื้อก่อโรค ตำแหน่งการติดเชื้อ และภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องมากหรือน้อยจากการสร้างอโตแอนติบอดี เชื้อ NTM บางชนิดตอบสนองดีต่อยาต้านจุลชีพชนิดฉีดแต่มีอาการแย่ลงเมื่อได้รับยาต้านจุลชีพชนิดกิน ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับยาต้านจุลชีพหลายชนิดเป็นระยะเวลานาน และเข้ารับการรักษาในรพ.บ่อยครั้งเพื่อตรวจเพิ่มเติม หรือเพื่อให้ยาต้านจุลชีพชนิดฉีด แม้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งสามารถหยุดยาต้านจุลชีพได้โดยไม่มีอาการกำเริบซ้ำ แต่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังต้องได้รับยาต้านจุลชีพหลายชนิดเป็นเวลานาน จึงมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ดังนั้นนอกจากการติดตามอาการ อาการแสดงของโรคที่มีอยู่เดิม หรือ อาการที่เกิดขึ้นใหม่ รวมถึงการติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางชนิดที่อาจบ่งบอกเรื่องอาการกำเริบ เช่น complete blood count (CBC), CRP หรือ การตรวจติดตาม

ทางรังสี (imaging) ควรมีการติดตามผลข้างเคียงจากยาอย่างต่อเนื่องร่วมด้วย โดยการติดตามอาการไม่พึงประสงค์อาจแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของยาที่ใช้ การรักษามีเป้าหมายหลักเพื่อให้หายขาดจากการติดเชื้อ ป้องกันการติดเชื้อซ้ำ และมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยที่สุด

ระยะเวลาการรักษา

ปัจจุบันยังไม่ทราบระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษาการติดเชื้อ NTM แบบแพร่กระจายในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา หากอ้างอิงคำแนะนำการรักษาการติดเชื้อ NTM ในปอด ซึ่งติดตามทั้งอาการ การตรวจทางรังสี และการตรวจเสมหะ แนะนำให้ยาต้านจุลชีพนาน 1 ปีหลังผลเพาะเชื้อเสมหะเป็นลบ สำหรับผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา มีการศึกษาติดตามผู้ป่วย 74 รายในประเทศไทย ติดตามนาน 7.5 ปี และผู้ป่วย 19 รายจากสหรัฐอเมริกา ติดตามนาน 4.5 ปี พบว่าระยะเวลาที่กำจัดการติดเชื้อได้ (infection clearance) นานราว 3 ปี (95% CI: 2-4 ปี) ดังนั้นอาจพิจารณาหยุดยาได้หากผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต (superficial lymph nodes) ไม่พบความผิดปกติที่เคยพบจากภาพทางรังสีหลงเหลือ เช่น liver/splenic abscess หรือ intra-abdominal lymph nodes เป็นต้น ไม่พบว่าแยกเชื้อซ้ำได้จากตำแหน่งใด และได้ยาต้านจุลชีพมาแล้วอย่างน้อย 2-4 ปี

เนื่องจากพบว่าระดับแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่สูงสัมพันธ์กับการติดเชื้อซ้ำระหว่างการติดตามการรักษา จึงอาจพิจารณาติดตามระดับแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมาอย่างน้อยปีละครั้ง เพื่อช่วยวางแผนการรักษาต่อเนื่อง เช่น การหยุดยา หรือการให้ยากดภูมิคุ้มกันเพิ่มเติม ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาเพิ่มขึ้นว่าการให้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อลดระดับแอนติบอดี อาจช่วยป้องกันการติดเชื้อซ้ำได้ ยากดภูมิคุ้มกันที่มีรายงานการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ rituximab, cyclophosphamide, bortezomib และ daratumumab

เอกสารอ้างอิง

1. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.
2. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020;56(1):2000535.
3. Hong GH, Ortega-Villa AM, Hunsberger S, et al. Natural History and Evolution of Anti-Interferon- γ Autoantibody-Associated Immunodeficiency Syndrome in Thailand and the United States. Clin Infect Dis. 2020;71(1):53-62.

4. Angkasekwinai N, Suputtamongkol Y, Phoompoung P, et al. Clinical outcome and laboratory markers for predicting disease activity in patients with disseminated opportunistic infections associated with anti-interferon- γ autoantibodies. PLoS One. 2019;14(4):e0215581.
5. Aoki A, Sakagami T, Yoshizawa K, et al. Clinical Significance of Interferon-gamma Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease. Clin Infect Dis. 2018;66(8):1239–45.
6. Browne SK, Zaman R, Sampaio EP, et al. Anti-CD20 (rituximab) therapy for anti-IFN- γ autoantibody-associated nontuberculous mycobacterial infection. Blood. 2012;119:3933–9.
7. Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Nanagara R, Nithichanon A, Lertmemongkolchai G. Intravenous Cyclophosphamide Therapy for Anti-IFN-Gamma Autoantibody-Associated *Mycobacterium abscessus* Infection. J Immunol Res. 2018; 2018:6473629.
8. Laisuan W, Pisitkun P, Ngamjanyaporn P, Suangtamai T, Rotjanapan P. Prospective Pilot Study of Cyclophosphamide as an Adjunct Treatment in Patients With Adult-Onset Immunodeficiency Associated With Anti-interferon- γ Autoantibodies. Open Forum Infect Dis. 2020;7(2):ofaa035.
9. Ochoa S, Ding L, Kreuzburg S, Treat J, Holland SM, Zerbe CS. Daratumumab (Anti-CD38) for Treatment of Disseminated Nontuberculous Mycobacteria in a Patient With Anti-Interferon- γ Autoantibodies. Clin Infect Dis. 2021;72(12):2206-2208.

หลักการรักษา

ยาสำคัญที่ใช้รักษา MAC คือ macrolides (clarithromycin หรือ azithromycin) โดยให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่นอีก 2 ชนิด เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ และป้องกันการเกิด acquired macrolide resistance (rrl gene mutation) ยาที่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน คือ ethambutol และ rifamycin (rifampicin หรือ rifabutin) ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น disseminated MAC ควรพิจารณาให้ยา amikacin ร่วมด้วยเป็นเวลา 2-4 สัปดาห์

กรณีที่ทำได้ ควรทดสอบความไวต่อยาก่อนเริ่มรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง มีการกลับเป็นซ้ำของโรค หรือเกิดโรคขณะได้รับยา macrolides โดยแนะนำให้ทดสอบความไวเฉพาะยา macrolides (clarithromycin หรือ azithromycin) และ amikacin ด้วยวิธี broth microdilution เท่านั้น เนื่องจากมีข้อมูลทางคลินิกกว่าความไวของยามีผลต่อความสำเร็จในการรักษา (in vitro-in vivo correlation) โดยหากพบว่าเชื้อดื้อต่อยา macrolides และ amikacin จะสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ล้มเหลว ทั้งนี้สำหรับ macrolides ให้ทดสอบเพียง clarithromycin หากพบว่าไวสามารถใช้ยา azithromycin ทดแทนได้

หากพบว่าเชื้อ MAC ดื้อต่อยา macrolides ให้พิจารณาทดสอบความไวเพิ่มเติมต่อยา moxifloxacin และ linezolid โดยการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ แนะนำให้ใช้ยาทางเลือกทดแทน ได้แก่ clofazimine, moxifloxacin, levofloxacin หรือ linezolid

ตารางที่ 3-1 สรุปแนวทางการรักษา MAC ตามความไวของเชื้อต่อยา ทั้งนี้คำแนะนำส่วนใหญ่ปรับมาจากการศึกษาใน pulmonary MAC และ disseminated MAC ในผู้ป่วยเอชไอวี เนื่องจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างอโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมามีจำกัด สำหรับขนาดของยาแต่ละชนิดที่แนะนำในการรักษาสามารถอ่านเพิ่มเติมใน**ตารางที่ 4-3**

ตารางที่ 3-1 การรักษา MAC ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างอโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา

ความไวต่อยากลุ่ม macrolides	การรักษาที่แนะนำ	หมายเหตุ
ไวต่อยา macrolides หรือ ไม่ได้ทดสอบความไวยา	ให้ยาต่อไปนี้ร่วมกันทั้ง 3 ชนิด 1. Clarithromycin หรือ azithromycin 2. Ethambutol 3. Rifampicin หรือ rifabutin	<ul style="list-style-type: none"> พิจารณาให้ยา amikacin* ร่วมด้วยในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง โดยให้ยานาน 2-4 สัปดาห์ ทั้งนี้หากพบว่า MIC > 64 มก./ล. ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ กรณีไม่สามารถให้ยาตัวใดตัวหนึ่งใน 3 ชนิดนี้ได้ พิจารณาทางเลือกทดแทน เพื่อให้ได้ยาครบทั้ง 3 ชนิด Clarithromycin มีการใช้มายาวนานกว่า azithromycin และมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วย AIDS with disseminated MAC พบว่าสามารถกำจัดเชื้อในเลือดได้ดีกว่า ขณะที่ azithromycin มีข้อดี คือ บริหารยาวันละครั้ง ผลข้างเคียงและอันตรกิริยาระหว่างยาน้อยกว่า และมีโอกาสเกิด acquired macrolide resistance น้อยกว่า
ไวต่อยา macrolides	พิจารณาทางเลือกต่อไปนี้อย่างตามลำดับ** เพื่อทดแทน clarithromycin หรือ azithromycin โดยให้ร่วมกับ ethambutol และ rifampicin 1. Clofazimine 2. Moxifloxacin 3. Levofloxacin 4. Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> พิจารณาให้ amikacin ร่วมด้วยในช่วงแรกเสมอ โดยเฉพาะที่มีอาการรุนแรง Clofazimine แนะนำเป็นยาทางเลือกแรก เนื่องจากเชื่อมากกว่าร้อยละ 90 ยังไวต่อยานี้ ยามี synergistic effect เมื่อให้ร่วมกับ amikacin การศึกษาใน pulmonary MAC พบว่ายามีประสิทธิภาพดี และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี Moxifloxacin มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกว่ามีประสิทธิภาพดีกว่า levofloxacin Moxifloxacin, levofloxacin และ linezolid เมื่อทดสอบความไวต่อยา มักพบว่าดี แต่ไม่มี in vitro-in vivo correlation

*อาจพิจารณาลดขนาดยาเหลือ 3-5 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

**ยา bedaquiline มีความไวต่อเชื้อ MAC ดี แต่ยังมีการศึกษาทางคลินิกที่จำกัด และไม่สามารถให้ร่วมกับ rifampicin จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาทางเลือกลำดับต้น ๆ หากสามารถใช้อื่นได้

1. Hajikhani B, Nasiri MJ, Hosseini SS, et al. Clofazimine susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus*: a meta-analysis study. J Glob Antimicrob Resist. 2021;26:188-93.
2. Lin S, Hua W, Wang S, et al. In vitro assessment of 17 antimicrobial agents against clinical *Mycobacterium avium* complex isolates. BMC Microbiol 2022;22:175.
3. Dube MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al. A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. J Infect Dis. 1997;176:1225-32.
4. Jarand J, Davis JP, Cowie RL, Field SK, Fisher DA. Long-term follow-up of *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients treated with regimens including clofazimine and/or rifampicin. Chest 2016;149:1285-93.
5. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis. 1998;27:1278-85.
6. Daley CL. *Mycobacterium avium* complex disease. Microbiol Spectr 2017;5(2). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0045-2017.
7. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017;72(Suppl 2):ii1-64.
8. Daley CL, Laccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020;56(1):200535.
9. Ruth MM, Sangen JJ, Remmers K, et al. A bedaquiline/clofazimine combination regimen might add activity to the treatment of clinically relevant non-tuberculous mycobacteria. J Antimicrob Chemother. 2019;74(4):935-43.
10. Philley JV, Wallace JR, Benwill JL, et al. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. Chest. 2015;148(2):499-506.
11. Bermudez LE, Petrofsky M, Kolonoski P, Young LS. Emergence of *Mycobacterium avium* populations resistant to macrolides during experimental chemotherapy. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(1):180-3.

หลักการรักษา

หลักสำคัญในการรักษาเชื้อ NTM ไม่ต่างจากการรักษาเชื้อ *M. tuberculosis* คือจะต้องอาศัยยาต้านจุลชีพร่วมกันหลายชนิดโดยเฉพาะในช่วงระยะแรกที่ปริมาณเชื้อมากจำเป็นต้องให้ยาที่คาดว่าจะมีความไวอย่างน้อย 3-4 ชนิดร่วมกัน ขึ้นอยู่กับเชื่อว่าการดื้อยา macrolide แบบใด (ตารางที่ 4-1 และ 4-2) โดยเชื้อ *M. abscessus* จัดเป็นเชื้อในกลุ่ม NTM ที่รักษายากที่สุด เนื่องจากมีการดื้อยาหลายชนิด และ มีความสามารถในการสร้าง biofilm ได้ดี เหตุผลของการให้ยาหลายชนิดร่วมกัน ได้แก่

- 1.) เพื่อลดปริมาณเชื้อที่มีมากในช่วงแรกให้ลดลงมากที่สุดและเร็วที่สุด
- 2.) เพื่อป้องกันการดื้อยาระหว่างการรักษา (reduce the emerging of drug resistance)
- 3.) เพื่อให้ยาที่เสริมฤทธิ์กันในการต้านเชื้อ (synergistic)
- 4.) เพื่อฆ่าเชื้อที่อยู่ในเซลล์ (intracellular) และป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (prevent relapse)

การให้ยาเพียง 1 หรือ 2 ชนิด นอกจากทำให้เกิดการดื้อยาระหว่างการรักษาแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ โดยมีการศึกษาในประเทศไทยแบบย้อนหลัง 7 ปี รวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 88 คน ที่มีการติดเชื้อ NTM ที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (cutaneous nontuberculosis mycobacterial) พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาต้านจุลชีพน้อยกว่า 3 ชนิด มีโอกาสกลับเป็นซ้ำมากขึ้นหลายเท่าเมื่อเทียบกับการได้รับยา 3 ชนิดขึ้นไป โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 25 เทียบกับ ร้อยละ 4.2; $p=0.02$) นอกจากนั้นจำนวนชนิดยา และระยะเวลาการรักษาก็มีความสำคัญเช่นกัน หากให้ระยะเวลาสั้นเกินไปจะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้สูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา (anti-IFN-gamma autoantibody) โดยระยะเวลาการรักษาที่มีการกล่าวถึงแล้วในบทแรก ในบทนี้จะเน้นสูตรและขนาดยาในการรักษาการติดเชื้อ *M. abscessus* และ *M. fortuitum*

ตารางที่ 4-1 ความไวของยาในกลุ่ม macrolide ต่อเชื้อ *M. abscessus* แต่ละ subspecies และตำแหน่งยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาชนิดต่าง ๆ

Subspecies of <i>M. abscessus</i> complex	subsp. <i>massiliense</i> (some strains of subsp. <i>abscessus</i> *)	<ul style="list-style-type: none"> subsp. <i>bolletii</i> subsp. <i>abscessus</i> 	All subspecies
Clarithromycin ทดสอบความไวในวันที่ 3-5	ไว	ไว	ดื้อ
Clarithromycin ทดสอบความไวในวันที่ 14	ไว	ดื้อ	ดื้อ
Macrolide susceptibility phenotype	Macrolide susceptible	Inducible macrolide resistance	High-level constitutive macrolide resistance
Genetic implication	Dysfunctional erm**(41) gene	Functional erm (41) gene	23S ribosomal RNA point mutation (rrl mutation)
Macrolide effect	Anti-mycobacterial	Immuno-modulatory	Immuno-modulatory

*ร้อยละ 15-20 ของ *M. abscessus* subsp. *abscessus* อาจจะเป็น dysfunctional erm41 แต่ส่วนใหญ่ ร้อยละ 80 จะเป็น functional erm 41 gene

**erm: erythromycin resistance methylase

การรักษาการติดเชื้อ *Mycobacterium abscessus*

การรักษาเชื้อ *M. abscessus* ในกลุ่มผู้ป่วยอโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา รักษาค่อนข้างยาก ในระยะแรก (initial phase) แนะนำให้ใช้ยาฉีด 2 ชนิดร่วมด้วยอย่างน้อย 2-4 สัปดาห์ทุกราย โดยแนะนำให้ amikacin ร่วมกับ imipenem ถึงแม้จะมีการรายงานในหลอดทดลองว่าเชื้อดื้อต่อ imipenem อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองทางคลินิกกับผลการดื้อยา imipenem จากข้อตกลงของผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่ ให้ความเห็นว่าการให้ imipenem ในช่วงแรก มักพบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้เป็นอย่างดี ดังนั้นไม่ว่าจะเป็น *M. abscessus* ชนิดที่ดื้อหรือไม่ดื้อยา imipenem แนะนำให้ยาชนิดฉีด 2 ชนิดนี้รวมกันกับยากินอื่น เพื่อให้ได้จำนวนชนิดของยาร่วมกันในสูตรการรักษาอย่างน้อย 3-4 ชนิดในช่วงแรก ขึ้นอยู่กับความไวของเชื้อต่อยา macrolide ชนิดต่าง ๆ

- หากพบว่าไม่ดื้อยาในกลุ่ม macrolide หลังให้ยาฉีด 2 ชนิดร่วมกัน 2-4 สัปดาห์แล้วมีการตอบสนองดีขึ้น พิจารณาหยุดยาฉีดได้ โดยระยะต่อเนื่องให้ลดยาลง และเลือกให้ยาอย่างน้อย 2-3 ชนิดร่วมกันในการรักษา
- หากพบว่าการดื้อยา macrolide ทั้งแบบ inducible macrolide resistance (จาก phenotypic หรือ genotypic ที่มี erm41 gene) หรือ resistance ที่ macrolide MIC ≥ 8 มก./มล. แนะนำให้ยาในช่วงแรกอย่างน้อย 4 ชนิด (ยาฉีดอย่างน้อย 2 ชนิด) โดยอาจจำเป็นต้องให้ยาฉีดนานอย่างน้อย 4 สัปดาห์ หากผู้ป่วยมีอาการและผลการตรวจเลือดดีขึ้น พิจารณาหยุดยาฉีดบางชนิดได้และให้ยาในระยะต่อเนื่อง โดยมีอย่างน้อย 3 ชนิดร่วมกันในสูตรการรักษาใน **ตารางที่ 4-2**

ตารางที่ 4-2 จำนวนและชนิดยาที่แนะนำในการรักษา *M. abscessus* ในระยะแรก และ ระยะต่อเนื่อง แบ่งตามเชื้อที่มีความไวต่อยากลุ่ม macrolide แบบต่าง ๆ

ความไวต่อยากลุ่ม macrolide		จำนวนยาที่แนะนำ	ยาที่แนะนำ (preferred drugs)
Mutational	Inducible**		
Susceptible*	Susceptible	ระยะแรก (initial phase) ≥ 3 ชนิด	ยาชนิดฉีด (เลือก 2 ชนิดอย่างน้อย 2-4 สัปดาห์แรก) Amikacin Imipenem (หรือ cefoxitin) Tigecycline ยาชนิดกิน (เลือก 1-2 ชนิด) Azithromycin (หรือ clarithromycin) Clotrimazole Linezolid
		ระยะต่อเนื่อง (continuation phase) ≥ 2 ชนิด	ยาชนิดกิน (เลือก 2-3 ชนิด) Azithromycin (หรือ clarithromycin) Clotrimazole Linezolid

Susceptible หรือ Resistant***	Resistant	ระยะแรก (initial phase) ≥ 4 ชนิด	ยาชนิดฉีด (เลือก 2-3 ชนิด อย่างน้อย 4 สัปดาห์แรก) Amikacin Imipenem (หรือ cefoxitin) Tigecycline ยาชนิดกิน (เลือก 2-3 ชนิด) Azithromycin (หรือ clarithromycin) Clotrimazole Linezolid
		ระยะต่อเนื่อง (continuation phase) ≥ 3 ชนิด	ยาชนิดกิน (เลือก 3 ชนิด) Azithromycin (หรือ clarithromycin) Clotrimazole Linezolid

*Macrolide susceptible: MIC ≤ 2 มก./มล. ในวันที่ 3 และ วันที่ 14

**Inducible macrolide resistance: MIC ≤ 2 มก./มล. ในวันที่ 3 แต่ ≥ 8 มก./มล. ในวันที่ 14, ถ้ามี macrolide resistance หรือ inducible macrolide resistance ยังสามารถให้ยาได้ เพื่อหวังผลของ immuno-modulatory effect แต่จะไม่นับเป็นยาที่ไว 1 ชนิด โดยยา clarithromycin ทำให้เกิด inducible macrolide resistance ได้มากกว่า azithromycin

***Macrolide resistance: MIC ≥ 8 มก./มล. ตั้งแต่วันที่ 3

การรักษาการติดเชื้อ *Mycobacterium fortuitum*

หลักการรักษาเหมือนกับเชื้อ NTM ชนิดอื่น ๆ ขึ้นกับว่าเชื้อมีความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดใด ส่วนใหญ่เชื้อ *M. fortuitum* ยังคงมีความไวต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด ได้แก่ amikacin, imipenem, quinolones, doxycycline และ trimethoprim-sulfamethoxazole อย่างไรก็ตามเชื้อ *M. fortuitum* อาจมีการดื้อยาในกลุ่ม macrolide ได้มากกว่า NTM ชนิดอื่น ๆ การรักษาแนะนำให้ยาอย่างน้อย 3-4 ชนิดที่ยังมีความไวต่อเชื้อ (ถ้าเป็นรุนแรงแนะนำให้ยา 4 ชนิด) ในช่วง 1-2 เดือนแรก ถ้าดีขึ้นจึงปรับลดลงเหลือ 2-3 ชนิดในระยะรักษาต่อเนื่อง แนะนำให้มีการผ่าตัดร่วมกับยาต้านจุลชีพถ้ามีการลุกลามของเชื้อ มีโพรงหนองลึกชั้นใต้ผิวหนัง หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ

สำหรับชนิดและขนาดยาที่แนะนำในการรักษาการติดเชื้อ NTM ทั้ง MAC และ rapid growers แสดงใน **ตารางที่ 4-3**

คำแนะนำการรักษา

การติดเชื้อมิยาโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรค

ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างอโตแอนติบอดีต่ออินเทอร์เฟอรอนแกมมา

ตารางที่ 4-3 ชนิดและขนาดยาที่แนะนำในการรักษาการติดเชื้อ NTM

ชนิดยา	ขนาดยารวันละครั้ง	ขนาดยาในผู้ป่วยตับเสื่อม	ขนาดยาในผู้ป่วยไตเสื่อม
Azithromycin	250-500 มก. วันละครั้ง	ให้อย่างระวัง	ไม่ต้องปรับ
Ciprofloxacin	500-750 มก. วันละ 2 ครั้ง	ให้อย่างระวัง	250-500 มก. ต่อครั้งขึ้นกับ CrCl
Clarithromycin	500 มก. วันละ 2 ครั้ง	ให้อย่างระวัง	ลดขนาดยาลง ร้อยละ 50 ถ้า CrCl น้อยกว่า 30
Clofazimine	100 มก. วันละครั้ง (ถ้าน้ำหนักน้อยกว่า 35 กก. ให้ 50 มก.)	ให้อย่างระวังในผู้ป่วยตับเสื่อมรุนแรง	ไม่ต้องปรับ
Ethambutol	15 มก./กก. วันละครั้ง	ไม่ต้องปรับ	15-25 มก./กก. ให้ 3 ครั้ง/สัปดาห์ ถ้า CrCl น้อยกว่า 30
Linezolid	600 มก. วันละครั้ง	ให้อย่างระวัง	ไม่ต้องปรับ
Moxifloxacin	400 มก. วันละครั้ง	ให้อย่างระวัง	ไม่ต้องปรับ
Rifampicin	10 มก./กก. วันละครั้ง	ให้อย่างระวัง	ไม่ต้องปรับ
Trimethoprim/sulfamethoxazole	800 มก./160 มก. วันละ 2 ครั้ง	ให้อย่างระวัง	ลดขนาดยาลง ร้อยละ 50 ถ้า CrCl น้อยกว่า 30
Amikacin*	10-15 มก./กก./วัน ปรับตามการวัดระดับยาในเลือด*	ไม่ต้องปรับ	15 มก./กก. ให้ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์
Cefoxitin	2-4 กรัม วันละ 2-3 ครั้ง (สูงสุดต่อวันไม่เกิน 12 กรัม)	ให้อย่างระวัง	ลดขนาดยา หรือ เพิ่มความห่างของการให้ยา
Imipenem	500-1,000 มก. 2-3 ครั้ง/วัน	ให้อย่างระวัง	ลดขนาดยา หรือ เพิ่มความห่างของการให้ยา
Streptomycin	10-15 มก./กก./วัน	ไม่ต้องปรับ	15 มก./กก. ให้ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์
Tigecycline	25-50 มก. ให้ 1-2 ครั้งต่อวัน	25 มก. ให้ 1-2 ครั้งต่อวัน ในกรณีมีภาวะตับเสื่อมรุนแรง	ไม่ต้องปรับ

*ระดับยา Amikacin: Trough < 5 มก./ล., Peak 35-45 มก./มล. สำหรับขนาดยาที่ให้วันละครั้ง อาจพิจารณาปรับลดยา amikacin เหลือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หากมีผลข้างเคียง เช่น มีการทำงานของไตบกพร่อง

ระดับยา Peak 65-80 มก./มล. สำหรับยาที่ให้ 3 ครั้งต่อสัปดาห์

CrCl: Creatinine Clearance (มล./นาที)

1. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.
2. Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, Thomson CC. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1033-9.
3. Kumar K, Daley CL, Griffith DE, Loebinger MR. Management of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease: therapeutic advances and emerging treatments. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210212.
4. Sepulcri C, Vena A, Bassetti M. Skin and soft tissue infections due to rapidly growing mycobacteria. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36(2):74-80.
5. Yu Mi W. Treatment of Extrapulmonary Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Infect Chemother*. 2019;51(3):245-55.
6. López-Roa P, Esteban J, Muñoz-Egea MC. Updated Review on the Mechanisms of Pathogenicity in *Mycobacterium abscessus*, a Rapidly Growing Emerging Pathogen. *Microorganisms*. 2022;11(1):90.
7. Chirasuthat P, Triyangkulsri K, Rutnin S, Chanprapaph K, Vachiramom V. Cutaneous nontuberculous mycobacterial infection in Thailand: A 7-year retrospective review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(10):e19355.
8. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
9. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2018;32(1):e00069-18.
10. Hunkins JJ, de-Moura VC, Eddy JJ, et al. In vitro susceptibility patterns for rapidly growing nontuberculous mycobacteria in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022;105(3):115882.
11. Abdelaal HFM, Chan ED, Young L, Baldwin SL, Coler RN. *Mycobacterium abscessus*: It's Complex. *Microorganisms*. 2022;10(7):1454.

12. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020;71(4):905-913.

บทที่ 5

การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ NTM และการนำไปใช้

ควรพิจารณาส่งตรวจความไวต่อยาต้านจุลชีพ (antimycobacterial susceptibility testing) เมื่อมีอาการและอาการแสดงร่วมกับผลเพาะเชื้อยืนยันการติดเชื้อและน่าจะก่อโรคจากเชื้อในกลุ่ม NTM ได้แก่ การเพาะเชื้อขึ้นจากสิ่งส่งตรวจที่ปลอดเชื้อ (sterile) เช่น เลือด (blood culture) เนื้อเยื่อจากผิวหนังหรือจากส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย (skin and soft tissues, other tissues) ของเหลวในร่างกายจากส่วนที่ปลอดเชื้อ (sterile body fluids) เช่น น้ำไขสันหลัง (CSF) น้ำไขข้อ (synovial fluid) ซึ่งถือว่ามีความสำคัญทางคลินิก ส่วนของเหลวในร่างกายจากส่วนที่ไม่ปลอดเชื้อ (non-sterile body fluids) เช่น เสมหะ หรือสิ่งส่งตรวจจากทางเดินหายใจอื่น ๆ ให้ใช้อาการทางคลินิกของผู้ป่วยเพื่อพิจารณาเพิ่มเติม การทดสอบความไวต่อยาของเชื้อในกลุ่ม NTM แบ่งตามลักษณะเชื้อออกเป็น 2 กลุ่มดังต่อไปนี้คือ

1. เชื้อในกลุ่ม NTM ชนิดโตช้า (slow grower) สามารถทดสอบความไวต่อยาได้ด้วยวิธี broth microdilution การทดสอบความไวของยาและการแปลผลของเชื้อ MAC ดัง**ตารางที่ 5-1**

- สำหรับเชื้อ MAC แนะนำให้ทดสอบความไวในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง มีการกลับเป็นซ้ำของโรค มีการติดเชื้อหรือการดำเนินโรคแย่ลงขณะได้รับยากลุ่ม macrolide
- ยาที่แนะนำให้ทดสอบความไวได้แก่ clarithromycin, amikacin, moxifloxacin และ linezolid
- จากการศึกษพบว่าความไวของยา clarithromycin และ amikacin ต่อเชื้อ MAC มีผลต่อความสำเร็จในการรักษา (in vitro–in vivo correlations)

2. เชื้อในกลุ่ม NTM ชนิดโตเร็ว (rapid grower) สามารถทดสอบความไวต่อยาได้ด้วยวิธี broth microdilution ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานในการทดสอบความไวต่อยา การทดสอบความไวยาและการแปลผลของเชื้อ NTM ชนิดโตเร็ว ดัง**ตารางที่ 5-2**

- *M. abscessus* complex (*M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense* และ *M. abscessus* subsp. *bolletii*) ยาที่แนะนำให้ทดสอบได้แก่ clarithromycin, amikacin, cefoxitin, ciprofloxacin, doxycycline (or minocycline), imipenem, linezolid, moxifloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole และ tobramycin
- จากการศึกษพบว่าความไวของยา clarithromycin, amikacin, cefoxitin, trimethoprim-sulfamethoxazole ต่อเชื้อ *M. abscessus* complex มีผลต่อความสำเร็จในการรักษาทั้งการติดเชื้อในปอดและการติดเชื้อในอวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย

- ปัจจุบันยังไม่มีข้อกำหนดค่า MIC ที่ชัดเจนที่ระบุว่าเชื้อ *M. abscessus* ไวหรือดื้อต่อยา clofazimine จาก Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) หรือ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) จากการศึกษาพบว่า minimum inhibitory concentration (MIC) 50 และ MIC90 ของเชื้อ *M. abscessus* ต่อยา clofazimine อยู่ระหว่าง 0.12 มก./ล. ถึง 4 มก./ล. และ ระหว่าง 0.25 มก./ล.ถึง 32 มก./ล. ตามลำดับ จากการศึกษาพบความสัมพันธ์ของการเพาะเชื้อจากเสมหะบวกเป็นลบ (sputum conversion) หลังการรักษาด้วยยา clofazimine ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *M. abscessus* ที่ปอด ในกลุ่มที่มีค่า MIC ของเชื้อต่อยา clofazimine ≤ 1 มก./ล.

ตารางที่ 5-1 การแปลผลความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *M. avium* complex

ยาต้านจุลชีพ	Minimal inhibitory concentration (MIC, มก./มล.)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
First line			
Clarithromycin	≤ 8	16	≥ 32
Amikacin (IV)	≤ 16	32	≥ 64
Amikacin (liposomal inhaled)	≤ 64		≥ 128
Second line			
Moxifloxacin	≤ 1	2	≥ 4
Linezolid	≤ 8	16	≥ 32

ตารางที่ 5-2 การแปลผลความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อในกลุ่ม NTM ชนิดโตเร็ว (rapid grower)

ยาต้านจุลชีพ	Minimal inhibitory concentration (MIC, มคก./มล.)			ข้อแนะนำ
	Susceptible	Intermediate	Resistant	
Amikacin	16	32	≥ 64	
Cefoxitin	16	32-64	≥ 128	
Ciprofloxacin	≤ 1	2	≥ 4	Ciprofloxacin และ levofloxacin สามารถใช้ทดแทนกันได้ แต่ประสิทธิภาพน้อยกว่า moxifloxacin
Clarithromycin	≤ 2	4	≥ 8	ควรแปลผลวันที่ 3-5 และวันที่ 14 ของการทดสอบความไวต่อยา เพื่อตรวจหา inducible resistant (erm gene) - Clarithromycin และ azithromycin สามารถใช้ทดแทนกันได้
Doxycycline	≤ 1	2-4	≥ 8	
Imipenem	≤ 4	8-16	≥ 32	
Linezolid	≤ 8	16	≥ 32	
Meropenem	≤ 4	8-16	≥ 32	
Moxifloxacin	≤ 1	2	≥ 4	
Tigecycline	NA	NA	NA	
Tobramycin	≤ 2	4	≥ 8	
TMP-SMX	$\leq 2/38$	NA	$\geq 4/76$	

เอกสารอ้างอิง

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2011. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard, 2nd ed. CLSI document M24-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes, 3rd ed, CLSI standard document M24. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
3. Brown-Elliott BA, Woods GL. Antimycobacterial Susceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria. J Clin Microbiol. 2019;57(10):e00834-19.
4. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416.
5. Huang WC, Yu MC, Huang YW. Identification and drug susceptibility testing for nontuberculous mycobacteria. J Formos Med Assoc. 2020;119 Suppl 1:S32-S41.
6. van Ingen J, Kuijper EJ. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. Future Microbiol. 2014;9(9):1095-110.
7. Schulthess B, Akdoğan Kittana FN, Hömke R, Sander P. In Vitro Bedaquiline and Clofazimine Susceptibility Testing in *Mycobacterium abscessus*. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(5):e0234621.

บทที่ 6

ผลข้างเคียงจากยา และข้อแนะนำประกอบการใช้ยา

ยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาการติดเชื้อกลุ่ม NTM และผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยดังตารางที่ 6-1

ตารางที่ 6-1 ผลข้างเคียงจากยาและข้อแนะนำประกอบการใช้ยา

ชื่อยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	ข้อแนะนำประกอบการใช้ยา
Amikacin	<ul style="list-style-type: none"> Neurotoxicity Nephrotoxicity Ototoxicity Vertigo 	<ul style="list-style-type: none"> ติดตาม renal function เป็นระยะ ตรวจการได้ยินโดยแพทย์หู คอ จมูก หากต้องใช้ยาเป็นเวลานาน
Azithromycin	<ul style="list-style-type: none"> ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร Hepatitis, cholestatic jaundice, hepatic failure <i>Clostridioides difficile</i> associated diarrhea พบมีอาการกำเริบของ myasthenia gravis QT prolongation พบมี drug-drug interaction กับยาบางชนิด เช่น digoxin, phenytoin, colchicine 	<ul style="list-style-type: none"> ติดตามอาการระบบทางเดินอาหาร อาจใช้ยารักษาตามอาการหากมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนไม่มาก ติดตาม liver function tests และ EKG เป็นครั้งคราว หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วย myasthenia gravis หากมีอาการท้องเสียรุนแรง ควรพบแพทย์
Cefoxitin	<ul style="list-style-type: none"> ท้องเสีย Abnormal CBC 	<ul style="list-style-type: none"> หากท้องเสียรุนแรง ควรพบแพทย์ ติดตาม CBC เป็นระยะ

ชื่อยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	ข้อแนะนำประกอบการใช้ยา
Ciprofloxacin	<ul style="list-style-type: none"> ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน Tendinitis, tendon rupture, peripheral neuropathy พบมีอาการกำเริบของ myasthenia gravis เพิ่มโอกาสการเกิด CNS side effects เช่น insomnia, agitation, convulsion, increased intracranial pressure พบอัตราการเกิด aortic aneurysm และ dissection เพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุ QT prolongation พบมี drug-drug interaction กับยาหลายชนิด <i>Clostridioides difficile</i> associated diarrhea 	<ul style="list-style-type: none"> อาจให้ยารักษาตามอาการ หากมีอาการท้องเสียรุนแรงควรพบแพทย์ หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วย myasthenia gravis แพทย์ควรพิจารณาความเสี่ยงดังกล่าวเสมอเมื่อมีการใช้ยา ติดตาม EKG เป็นครั้งคราว ควรตรวจสอบ drug-drug interaction ก่อนใช้ยา
Clarithromycin	<ul style="list-style-type: none"> คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย Hepatitis, cholestatic jaundice QT prolongation พบมี drug-drug interaction กับยาหลายชนิด เช่น statins, colchicine, ergotamine, warfarin เป็นต้น <i>Clostridioides difficile</i> associated diarrhea 	<ul style="list-style-type: none"> อาจให้ยารักษาตามอาการ ติดตาม liver function tests (LFT) และ EKG เป็นครั้งคราว ควรตรวจสอบ drug-drug interaction ก่อนใช้ยา หากมีอาการท้องเสียรุนแรง ควรพบแพทย์

ชื่อยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	ข้อแนะนำประกอบการใช้ยา
Clofazimine	<ul style="list-style-type: none"> สีผิวหนังเปลี่ยนไป ผื่นคัน erythroderma ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน Depression อาจสะสมในอวัยวะต่าง ๆ ในรูปแบบ crystal เช่น ต่อม้ำเหลือง ลำไส้ ทำให้เกิดลำไส้อุดตันได้ โดยเฉพาะขนาดมากกว่า 100 มก. ต่อวัน QT prolongation 	<ul style="list-style-type: none"> ภายหลังหยุดยา อาจใช้เวลาหลายเดือนจึงกลับเป็นปกติ หากมีอาการทางเดินอาหารไม่มาก ให้ยารักษาตามอาการ ควรติดตามปัญหา depression เป็นระยะ เพื่อให้การรักษาอย่างทันทั่วถึง ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาขนาดสูงเกิน 100 มก. ต่อวันเป็นระยะเวลานาน ติดตาม EKG เป็นครั้งคราว
Doxycycline	<ul style="list-style-type: none"> คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย Hemolytic anemia Exacerbation of SLE Hepatitis สีผิวฟันเปลี่ยนไป 	<ul style="list-style-type: none"> ติดตาม CBC และ LFTs เป็นครั้งคราว
Ethambutol	<ul style="list-style-type: none"> Hyperuricemia, acute gouty arthritis Abnormal LFTs Optic neuritis, color blindness Peripheral neuropathy 	<ul style="list-style-type: none"> ติดตาม LFTs, uric acid ในเลือดเป็นระยะ ตรวจตาโดยจักษุแพทย์อย่างน้อยทุก 6 เดือน
Imipenem	<ul style="list-style-type: none"> Eosinophilia False-positive Coombs test Seizure คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย 	<ul style="list-style-type: none"> ติดตาม CBC เป็นระยะ ระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคลมชัก

ชื่อยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	ข้อแนะนำประกอบการใช้ยา
Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ผื่น การรับรสเปลี่ยนไป Oral/vaginal moniliasis Thrombocytopenia/bone marrow suppression Lactic acidosis Peripheral neuropathy Optic nerve disorder Serotonin syndrome ปฏิกิริยากับยาเช่น MAOI, SSRI, SNRI, opioids เป็นต้น 	<ul style="list-style-type: none"> รักษาตามอาการ ติดตาม CBC, electrolytes เป็นระยะ หลีกเลี่ยงการใช้ยาเป็นเวลานาน ติดตามการมองเห็น และอาการทางระบบประสาทเป็นระยะ ตรวจสอบ drug-drug interaction ก่อนใช้ยาเสมอ
Moxifloxacin	<ul style="list-style-type: none"> เช่นเดียวกับ ciprofloxacin แต่อาจมีอาการทางระบบประสาทสูงกว่า 	<ul style="list-style-type: none"> เช่นเดียวกับ ciprofloxacin
Levofloxacin	<ul style="list-style-type: none"> เช่นเดียวกับ ciprofloxacin Abnormal LFTs 	<ul style="list-style-type: none"> เช่นเดียวกับ ciprofloxacin
Rifampicin	<ul style="list-style-type: none"> ผื่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย Abnormal CBC หากใช้ยาขนาดเกิน 600 มก. ต่อวัน มี drug-drug interaction กับยาหลายชนิด 	<ul style="list-style-type: none"> ติดตาม CBC และ LFTs เป็นระยะ ตรวจสอบ drug-drug interaction ก่อนใช้ยาเสมอ
Tigecycline	<ul style="list-style-type: none"> คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ไข้ ความดันโลหิตสูง Cholestatic jaundice, abnormal LFTs และ prothrombin time Pancreatitis <i>Clostridioides difficile</i> associated diarrhea 	<ul style="list-style-type: none"> รักษาตามอาการ ติดตาม LFTs, CBC, และ prothrombin time เป็นระยะ

ชื่อยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	ข้อแนะนำประกอบการใช้ยา
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	<ul style="list-style-type: none"> คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย Hyperkalemia Bone marrow suppression Abnormal LFTs, renal function Peripheral neuritis QT prolongation 	<ul style="list-style-type: none"> รักษาตามอาการ ติดตาม renal, liver function, CBC, และ EKG เป็นระยะ

Abbreviations: MAOI, monoamine oxidase inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRI, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

เอกสารอ้างอิง

1. ศ. เกียรติคุณ พญ. นลินี อัสวโกศล (2558). ยาต้านจุลชีพที่สำคัญ 1. ห้างหุ้นส่วนจำกัด วิ.เจ.พรินติ้ง กรุงเทพฯ.
2. ศ. เกียรติคุณ พญ. นลินี อัสวโกศล (2558). ยาต้านจุลชีพที่สำคัญ 2. ตรีเทพบุ๊คโปรดักส์ กรุงเทพฯ.
3. Jackson J, Chen C, Busing K. Aminoglycosides; how should we use them in the 21st century? Curr Opin Infect Dis. 2013;26:516-25.
4. Peterson LR. A review of tigecycline: the first glycylcyclines. Int J Antimicrob Agents. 2008;32:S215-22.
5. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylcyclines (tigecycline). Med Clin North Am. 2011;95(4):761-91, viii.
6. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis. 2003;37:1234-43.
7. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. J Infect. 2009;59 Suppl 1:S59-74.

บทที่ 7 การให้ยากดภูมิคุ้มกัน

การรักษาเชื้อ NTM ต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกันเป็นระยะเวลานาน จากรายงานก่อนหน้าพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างออโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา ร้อยละ 60-80 มีการติดเชื้อซ้ำในระยะเวลา 6 เดือนหลังหยุดยา และมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ หรือ มีภาวะแทรกซ้อนจากยา เช่น ประสาทหูเสื่อมจากยา amikacin เป็นต้น

การให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างออโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบซ้ำของโรค 2 ครั้งขึ้นไป โดยอาจเป็นอาการเดิมที่แย่ลง หรือมีอาการใหม่เกิดขึ้น หรือในผู้ป่วยที่ต้องให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดฉีด 3 คอร์สขึ้นไปในช่วงระยะเวลา 1 ปี สำหรับยากดภูมิคุ้มกันที่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ rituximab, cyclophosphamide, bortezomib และ daratumumab รายละเอียดแสดงในตารางที่ 7-1

ตารางที่ 7-1 ยากดภูมิคุ้มกันที่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างออโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา

ชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน	จำนวนผู้ป่วย	ลักษณะผู้ป่วย	ขนาดยา	ผลการรักษา
Rituximab				
Browne SK, 2012	4	ติดเชื้อ NTM แบบรุนแรงและยืดเยื้อ อาการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ	Rituximab 375 มก./ตร.ม. ทุกสัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับยา 8-12 ครั้งภายใน 1 ปี โดยประเมินตามอาการของโรค	อาการติดเชื้อดีขึ้น ควบคุมโรคได้ และระดับ anti-IFN- γ autoAb titer ลดลง
Czaja CA, 2014	1	ติดเชื้อ <i>M. abscessus</i> และมีอาการกำเริบของโรค > 2 ครั้ง ในระยะเวลา 2.5 ปี	Rituximab 375 มก./ตร.ม. ร่วมกับ methylprednisolone 100 มก. ทุกสัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง	อาการติดเชื้อดีขึ้น ควบคุมโรคได้ และระดับ anti-IFN- γ autoAb titer ลดลง

ชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน	จำนวนผู้ป่วย	ลักษณะผู้ป่วย	ขนาดยา	ผลการรักษา
Pruetpongpun N, 2016	1	ติดเชื้อ <i>Talaromyces marneffe</i> และ <i>M. abscessus</i> ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ	Rituximab 375 มก./ตร.ม. ร่วมกับ methylprednisolone 100 มก. ทุกสัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง ทุก 6 เดือน	ควบคุมโรคได้ และระดับ anti-IFN- γ autoAb titer ลดลงจาก 1:10,000 เหลือ 1:5,000 ในระยะเวลา 2 ปี
Liu TT, 2016	1	ติดเชื้อ <i>M. abscessus</i> และพบ IgG4-related lymphadenopathy	Rituximab 4 คอร์ส จากข้อบ่งชี้ IgG4-related lymphadenopathy (ไม่ระบุขนาด)	ระดับ serum levels of IgG and IgG4 ลดลงสู่ระดับปกติในระยะเวลา 5 เดือน
Naik R, 2016	1	ติดเชื้อ <i>M. abscessus</i> และโรคกำเริบ > 2 ครั้ง	Rituximab 5 ปี (ไม่ระบุขนาด)	ควบคุมโรคได้ และระดับ anti-IFN- γ autoAb titer ลดลง
Laisuan W, 2020	6	ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพมากกว่า 3 เดือนและมีการติดเชื้อซ้ำ ≥ 2 ครั้ง	Rituximab 500 มก. วันที่ 0 และ 15	ควบคุมโรคได้ และระดับ anti-IFN- γ autoAb titer ลดลง เมื่อหยุดการรักษาด้วยยา rituximab พบว่าโรคกลับซ้ำทุกราย ระยะเวลาที่โรคสงบ 334 วัน (225-790)
Cyclophosphamide				
Baerlecken N, 2009	1	ติดเชื้อ MAC อาการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ	Plasmapheresis และ pulses cyclophosphamide (ไม่ระบุขนาด)	ควบคุมโรคได้ โรคสงบในระยะเวลา 3 ปี และระดับ CRP ลดลงสู่ระดับปกติ
Chetchotisakd P, 2018	8	ติดเชื้อ <i>M. abscessus</i> ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ ≥ 3 คอร์สใน 1 ปี	Methylprednisolone 1,000 มก. ทางเส้นเลือดดำ ต่อด้วย prednisolone + cyclophosphamide 400 มก. ทางเส้นเลือดดำ ปรับขนาดและความถี่เป็นระยะเวลา 2 ปี	ร้อยละ 71 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา สามารถควบคุมโรคได้ และมีระดับของ anti-IFN- γ autoAb titer ลดลง

ชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน	จำนวนผู้ป่วย	ลักษณะผู้ป่วย	ขนาดยา	ผลการรักษา
Laisuan W, 2020	11	ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพมากกว่า 3 เดือนและมีการติดเชื้อซ้ำ ≥ 2 ครั้ง	Cyclophosphamide ขนาด 5-15 มก./กก./ครั้ง ทางเส้นเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ 5-13 ครั้งปรับตามอาการ	ร้อยละ 82 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา สามารถควบคุมโรคได้ และมีระดับของ anti-IFN- γ autoAb titer ลดลง ค่ามัธยฐานของระยะเวลาโรคสงบ 613 วัน (231-944)
Bortezomib				
Angkasekwinai N, 2020	5	ผู้ป่วยที่มีระดับ anti-IFN- γ autoAb titer สูง เคยติดเชื้อ NTM มาก่อน และได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคติดเชื้อนั้นมาแล้วอย่างน้อย 1 เดือน	Bortezomib 1.3 มก./ตร.ม. body surface area ฉีดใต้ผิวหนัง ทุกสัปดาห์ รวม 8 ครั้ง และ cyclophosphamide กิน 1 มก./กก./วัน ทุกวันต่อเนื่อง 4 เดือน	ระดับของ anti-IFN- γ autoAb titer ลดลงหรือคงที่ในระดับต่ำในช่วง 12 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา และยับยั้งการกระตุ้น pSTAT1 ได้เพียงเล็กน้อยในช่วง 12 สัปดาห์แรก และไม่พบการติดเชื้อซ้ำในช่วง 6 เดือนแรกหลังเริ่มยา
JM Rocco, 2021	1	ติดเชื้อ MAC และ ไม่ตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพ และ Rituximab	Bortezomib 1.3 มก./ตร.ม. ฉีดใต้ผิวหนัง วันที่ 1, 4, 8, และ 11 ต่อรอบ ให้ยาซ้ำ ทุก 23 วัน ทั้งหมด 13 รอบ และให้ Rituximab เป็น maintenance therapy	อาการทางคลินิกและผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยดีขึ้นภายใน 6 เดือน
Daratumumab				
Ochoa S, 2021	1	ไม่ตอบสนองต่อ Rituximab และการให้ยาต้านจุลชีพ	Daratumumab (16 มก./กก.) ทางเส้นเลือดดำ ทุกสัปดาห์ รวม 5 ครั้ง	อาการทางคลินิกและผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยดีขึ้น

การให้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการสร้างอโตแอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา โดยเฉพาะในรายที่มีการติดเชื้อซ้ำหรือยืดเยื้อและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพเพียงอย่างเดียว ซึ่งอาจเป็นแนวทางการรักษาที่ทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบและทำให้ผู้ป่วยสามารถหยุดยาต้านจุลชีพได้ อย่างไรก็ตาม ชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน และการประเมินว่าผู้ป่วยรายใดจะตอบสนองต่อการรักษาชนิดใด ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

1. Hong GH, Ortega-Villa AM, Hunsberger S, et al. Natural History and Evolution of Anti-Interferon-gamma Autoantibody-Associated Immunodeficiency Syndrome in Thailand and the United States. Clin Infect Dis. 2020;71:53-62.
2. Chi CY, Lin CH, Ho MW, et al. Clinical manifestations, course, and outcome of patients with neutralizing anti-interferon-gamma autoantibodies and disseminated nontuberculous mycobacterial infections. Medicine (Baltimore). 2016;95:e3927.
3. Laisuan W, Pisitkun P, Ngamjanyaporn P, Suangtamai T, Rotjanapan P. Prospective Pilot Study of Cyclophosphamide as an Adjunct Treatment in Patients With Adult-Onset Immunodeficiency Associated With Anti-interferon-gamma Autoantibodies. Open Forum Infect Dis. 2020;7:ofaa035.
4. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med. 2012;367:725-34.
5. Czaja CA, Merkel PA, Chan ED, et al. Rituximab as successful adjunct treatment in a patient with disseminated nontuberculous mycobacterial infection due to acquired anti-interferon-gamma autoantibody. Clin Infect Dis. 2014;58:e115-8.
6. Pruetpongpun N, Khawcharoenporn T, Damronglerd P, et al. Disseminated *Talaromyces marneffe* and *Mycobacterium abscessus* in a Patient With Anti-Interferon-gamma Autoantibodies. Open Forum Infect Dis. 2016;3:ofw093.
7. Liu TT, Weng SW, Wang MC, Huang WT. Nontuberculous mycobacterial infection with concurrent IgG4-related lymphadenopathy. APMIS 2016;124:216-20.
8. Naik R, Cortes JA. Persistent *Mycobacterium abscessus* infection secondary to interferon-gamma autoantibodies. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;116:461-2.
9. Baerlecken N, Jacobs R, Stoll M, Schmidt RE, Witte T. Recurrent, multifocal *Mycobacterium avium-intercellulare* infection in a patient with interferon-gamma autoantibody. Clin Infect Dis. 2009;49:e76-8.
10. Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Nanagara R, Nithichanon A, Lertmemongkolchai G. Intravenous Cyclophosphamide Therapy for Anti-IFN-Gamma Autoantibody-Associated *Mycobacterium abscessus* Infection. J Immunol Res. 2018;2018:6473629.
11. Angkasekwina N. Treatment of Anti-Interferon-Gamma Autoantibody Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome with Bortezomib : Pilot study. HSRI Knowledge Bank 2020, <https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/5203>.

12. Rocco JM, Rosen LB, Hong GH, et al. Bortezomib treatment for refractory nontuberculous mycobacterial infection in the setting of interferon gamma autoantibodies. J Transl Autoimmun. 2021;4:100102.
13. Ochoa S, Ding L, Kreuzburg S, Treat J, Holland SM, Zerbe CS. Daratumumab (Anti-CD38) for Treatment of Disseminated Nontuberculous Mycobacteria in a Patient With Anti-Interferon-gamma Autoantibodies. Clin Infect Dis. 2021;72:2206-8.