



Evidence Based Therapy on Melioidosis

เพ็ญจันทร์ เชนฐ์โชติศักดิ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

การรักษาโรคmelioidosisโดยวิธีที่เป็น Evidence based therapy เกิดขึ้นจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) โดยเป็นการศึกษาในประเทศไทยเกือบทั้งสิ้น เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยมากเพียงพอที่จะทำการศึกษา โดยทั่วไปจะแบ่งการรักษาโรคmelioidosisออกเป็น 2 ระยะ คือ

1. Acute initial phase หรือ intensive phase

วัตถุประสงค์ของการรักษาในระยะนี้คือ ต้องการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย เนื่องจากมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยmelioidosisจะมีการติดเชื้อในกระแสเลือด มีโอกาสเกิด severe sepsis หรือ septic shock ได้มาก และอัตราการตายสูง หากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ดังนั้นการรักษาในระยะนี้จึงควรให้ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ยาที่มีการศึกษาแบบ RCT ในระยะ intensive phase มีดังนี้คือ

1.1 Ceftazidime (monotherapy) vs. conventional therapy¹

การศึกษานี้เป็น RCT ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โดยใช้ยา ceftazidime ขนาด 120 มก./กก./วัน (2 กรัมทุก 8 ชม. ในผู้ใหญ่) ในผู้ป่วย 34 รายเปรียบเทียบกับ conventional treatment ซึ่งประกอบด้วยยา chloramphenicol (100 มก./กก./วัน) ร่วมกับยา doxycycline (4 มก./กก./วัน) และยา cotrimoxazole (10 มก./กก./วัน ของ trimethoprim; 2 vials ของยา cotrimoxazole ทุก 8 ชม. ในผู้ใหญ่) ในผู้ป่วย 31 ราย พบว่าการใช้ยา ceftazidime สามารถลดอัตราการตายจากร้อยละ 74 เหลือร้อยละ 37 ($P=0.009$) ในผู้ป่วยติดเชื้อ *B. pseudomallei* อย่างรุนแรง

1.2 Ceftazidime + cotrimoxazole vs. conventional therapy²

การศึกษานี้เป็น multicenter randomized controlled trial ที่จังหวัดขอนแก่นคือทำการศึกษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ และโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น โดยใช้ยา ceftazidime (100 มก./กก./วัน หรือ 2 กรัมทุก 8 ชม. ในผู้ใหญ่) ร่วมกับยา cotrimoxazole (8 มก./กก./วัน ของ trimethoprim; 2 vials ของยา cotrimoxazole ทุก 8 ชม. ในผู้ใหญ่) ในผู้ป่วย 27 ราย เปรียบเทียบกับ conventional treatment ซึ่งใช้ในขนาดเดียวกับการศึกษาที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ใน

ผู้ป่วย 34 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ceftazidime ร่วมกับยา cotrimoxazole มีอัตราการตายน้อยกว่าคือร้อยละ 18.5 เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional treatment คือ ร้อยละ 47 ($P=0.039$)

1.3 Ceftazidime (monotherapy) vs. ceftaxidime + cotrimoxazole³

การศึกษานี้เปรียบเทียบ ceftazidime monotherapy กับ ceftazidime ร่วมกับยา cotrimoxazole ว่าสูตรใดควรเป็นยามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยโรค melioidosis ใน acute initial phase โดยทำการศึกษาที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ อุบลราชธานีและที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์ร่วมกัน พบว่าอัตราการเสียชีวิตในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (Odd ratio, 0.88; 95% CI, 0.48-1.6; stratified $P = 0.70$) กลุ่มที่ได้รับยา cotrimoxazole ก็ไม่พบการแพ้ยาเพิ่มขึ้น และมีการติดตามผู้ป่วยในการศึกษานี้หลังได้รับการรักษาด้วย maintenance phase ก็ไม่พบว่าผู้ป่วยในสองกลุ่มนี้มีมารกลับเป็นซ้ำแตกต่างกัน 15 ใน 82 ราย (ร้อยละ 18.3) ในกลุ่มที่เคยได้ ceftazidime monotherapy และ 16 ใน 90 ราย (ร้อยละ 17.8) ในกลุ่มที่เคยได้รับ ceftazidime ร่วมกับยา cotrimoxazole, stratified $P = 0.35^4$ ดังนั้นในปัจจุบันการรักษาโรคmelioidosisโดยวิธีมาตรฐานที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรกคือ ceftazidime นอกจากยา ceftazidime แล้วยังมีการศึกษาการรักษา melioidosis ในช่วง initial phase อื่นๆได้แก่

1.4 Amoxicillin/clavulanate (co-amoxycylav) vs. ceftazidime (monotherapy)⁵

การศึกษานี้เป็น RCT ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โดยใช้ยา co-amoxycylav ขนาด 160 มก./กก./วัน (โดย loading ด้วยขนาด 2.4 กรัม แล้วตามด้วย 1.2 กรัม ทุก 4 ชั่วโมง) ในผู้ป่วย 106 ราย เปรียบเทียบกับยา ceftazidime 120 มก./กก./วัน (2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง) ในผู้ป่วย 106 ราย พบว่าอัตราการตายเท่ากันทั้ง 2 กลุ่มคือ ร้อยละ 47 ($P=0.4$) แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยา co-amoxycylav มี therapeutic failure rate สูงกว่า (36% vs. 50%, $P = 0.004$) และต้องเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นสูงกว่า เนื่องจากเหตุผลดังกล่าวและความไม่สะดวกในการบริหารยาที่ต้องให้ทุก 4 ชั่วโมง ยา co-amoxycylav จึงเป็นสูตรยาทางเลือกเท่านั้น



1.5 Imipenem vs. ceftazidime (monotherapy)⁶

การศึกษานี้เป็นอีก RCT ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์โดยใช้ยา imipenem ขนาด 50 มก./กก./วัน (1 กรัมทุก 8 ชั่วโมง) ในผู้ป่วย 108 รายเปรียบเทียบกับยา ceftazidime 120 มก./กก./วัน (2 กรัมทุก 8 ชั่วโมง) ในผู้ป่วย 106 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในอัตราตายคือ ร้อยละ 36 ในกลุ่มที่ได้ยา imipenem และร้อยละ 37 ในกลุ่มที่ได้ยา ceftazidime ($P=0.96$) แต่ treatment failure พบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้ยา ceftazidime อย่างไรก็ตามเนื่องจากยา imipenem เป็นยาที่มีราคาแพงและเป็นยาที่ครอบคลุมเชื้อได้กว้างขวางมาก มักจะใช้ในการรักษาการติดเชื้อในโรงพยาบาลหรือเชื้อดื้อยา ดังนั้นสูตรยานี้จึงควรใช้ในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐานหรือมีภาวะติดเชื้อในโรงพยาบาลแทรกซ้อนที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยานี้

1.6 Cefoperazone/sulbactam + cotrimoxazole vs. ceftazidime + cotrimoxazole⁷

การศึกษานี้เป็น randomized, double-blind controlled study ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์โดยใช้ยา cefoperazone/sulbactam ขนาด 50 มก./กก./วัน (1 กรัมทุก 8 ชั่วโมง) ร่วมกับยา cotrimoxazole ขนาด 8 มก./กก./วัน ของ trimethoprim ในผู้ป่วย 50 รายเปรียบเทียบกับยา ceftazidime 100 มก./กก./วัน (2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง) ร่วมกับยา cotrimoxazole ขนาดเดียวกันในผู้ป่วย 50 ราย พบว่าอัตราตายไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (ร้อยละ 18 ในกลุ่มที่ได้รับยา cefoperazone/sulbactam และร้อยละ 16 ในกลุ่มที่ได้รับยา ceftazidime, $P=0.585$) สูตรยานี้ทางเลือกหนึ่งหรือเลือกใช้ในกรณีที่ไม่สามารถแยกว่าการติดเชื้อนั้นเกิดจาก *B. pseudomallei* หรือ methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* ซึ่งเป็นสาเหตุของ community acquired infection ได้เช่นเดียวกัน

โดยทั่วไปการรักษานี้ใน acute initial phase นี้ควรให้ยานานประมาณ 10 – 14 วัน หรือจนกว่าอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้น อย่างไรก็ตามในการรักษาโรคmelioidosis ในช่วงแรกนี้อัตราการเสียชีวิตใน 48 ชั่วโมงแรกจะสูงมากและไม่เปลี่ยนแปลงแม้จะใช้ยาต้านจุลชีพที่สามารถลดอัตราการตายโดยรวมได้แล้วก็ตาม¹⁻⁷ ยิ่งไปกว่านั้นคือ ไข้จะลดลงช้าเมื่อเทียบกับการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 9.5-10.5 วัน⁶⁻⁷ ดังนั้นในการรักษาหากผู้ป่วยมีอาการทั่วไปดีขึ้น ไม่มีภาวะช็อคหรือการหายใจล้มเหลว ถึงแม้จะมีไข้ก็ไม่มีจำเป็นต้องรีบเปลี่ยนสูตรยา นอกจากนี้ในบางรายอาจจะมีผลเพาะเชื้อขึ้นทั้งในกระแสเลือด เสมหะ หรือหนองเป็นเวลานานทั้งที่ได้รับยาที่เหมาะสม

อยู่ก็ตาม

มีการศึกษาทางเภสัชวิทยาและเภสัชจลศาสตร์ เปรียบเทียบวิธีการบริหารยา ceftazidime โดยให้แบบ continuous drip ใน 24 ชั่วโมงในขนาด 4 มก./กก./ชม.⁸ (ประมาณ 4.8 กรัมต่อวันในผู้ป่วยน้ำหนัก 60 กก.) และการให้แบบมาตรฐาน 40 มก./กก ทุก 8 ชั่วโมง (ประมาณ 2 กรัมทุก 8 ชม. หรือ 6 กรัมต่อวันในผู้ป่วยน้ำหนัก 60 กก.) พบว่าระดับยา ceftazidime ในการบริหารแบบ continuous drip ให้ระดับยาสูงกว่า MIC ตลอดเวลาซึ่งต่างจากการให้แบบมาตรฐาน จะมีช่วงที่ระดับยาต่ำกว่า MIC เป็นบางช่วง ซึ่งตรงกับหลักการการรักษาการติดเชื้อด้วยยาในกลุ่ม β -lactam ที่ออกฤทธิ์แบบ time above MIC ไม่ใช่ concentration dependent อย่างไรก็ตามวิธีการบริหารยาดังกล่าวไม่เป็นที่ยอมรับเพราะว่าไม่สะดวกสำหรับผู้ป่วยที่ต้องมีสายน้ำเกลือติดตัวตลอดเวลา และต้องใช้ infusion pump เพื่อให้ได้รับยาในขนาดสม่ำเสมอ แต่มีข้อดีในการใช้ขนาดยาลดลงและประหยัดค่ายา เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤติต้องนอนอยู่บนเตียงตลอดเวลา มีสายน้ำเกลืออยู่แล้ว

นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาแบบ RCT ในการใช้ granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) ร่วมกับ ceftazidime ในผู้ป่วยmelioidosis และเกิดเส้พดิกช็อค⁹ ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์พบว่าอัตราตายในผู้ป่วยที่ได้รับ G-CSF 18 รายเท่ากับร้อยละ 83 เปรียบเทียบกับร้อยละ 96 ในผู้ป่วย 23 รายในกลุ่มควบคุม ($P = .3$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับ G-CSF จะมีเสียชีวิตช้ากว่าคือ 33 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับ 18.6 ชั่วโมง ($P = .05$) ซึ่งผลการศึกษานี้ก็ไม่ต่างจากการศึกษาการใช้ G-CSF ในผู้ป่วยเส้พดิกช็อคจากสาเหตุอื่นๆ ที่พบว่า G-CSF ไม่ทำให้อัตราการเสียชีวิตลดลง¹⁰

2. Maintenance phase หรือ Eradication phase

หลังจากที่รักษาผู้ป่วยใน acute initial phase แล้ว ผู้ป่วยmelioidosis จะต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพไปอีกระยะหนึ่งซึ่งเรียกว่าช่วง maintenance หรือช่วง eradication เพื่อเป็นการกำจัดเชื้อจำนวนน้อยที่ยังหลบซ่อนอยู่ในร่างกาย และเป็นสาเหตุของการกลับเป็นซ้ำ (relapse) จากหลักฐานที่พบว่าเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถอาศัยอยู่ใน phagocytic cell ของมนุษย์¹¹ และสร้าง glycoalyx มาห่อหุ้มตัวและป้องกันไม่ให้ยาต้านจุลชีพเข้าถึงตัวได้¹² รวมทั้งจากการศึกษาด้วยวิธี molecular typing ของเชื้อในผู้ป่วยmelioidosis ที่กลับเป็นซ้ำ¹³ พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อชนิดกลับเป็นซ้ำส่วนใหญ่ร้อยละ 75 เกิดจากเชื้อ strain เดียวกันกับการติดเชื้อครั้งแรก¹⁴ เป็นการยืนยันว่าเชื้อ



B. pseudomallei หลบซ่อนอยู่ในร่างกายจริง หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาในช่วง maintenance หรือได้รับยาไม่นานพอ ผู้ป่วยก็จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ สูตรยาที่ใช้ในการรักษาในระยะ maintenance ที่มีการศึกษาแบบ RCT มีดังนี้คือ

2.1 Cotrimoxazole + doxycycline + chloramphenicol vs. Co-amoxycylav¹⁵

การศึกษา RCT นี้ทำโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ เปรียบเทียบยาในกลุ่ม conventional ประกอบด้วยยา cotrimoxazole ขนาด 8-10 มก. ของ trimethoprim (4-6 เม็ด ของ single strength/วันแบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง) ร่วมกับยา doxycycline ขนาด 4 มก./กก./วัน (ขนาด 100 มก. 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง) และ chloramphenicol ขนาด 40 มก./กก./วัน (ขนาด 500 มก. 1 เม็ดวันละ 4 ครั้ง) ร่วมด้วยในช่วง 4-8 สัปดาห์แรกรักษาผู้ป่วย 52 ราย เปรียบเทียบกับยา co-amoxycylav ขนาด 30 มก./กก./วันของ amoxicillin [การศึกษานี้ใช้ยา augmentin ขนาด 375 มก. (amoxicillin 250 + clavulanate 125) 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับยา amoxicillin ขนาด 30 มก./กก./วัน (amoxicillin 500 มก. วันละ 3 ครั้ง) ในปัจจุบันอาจใช้ co-amoxycylav ขนาด 625 มก. 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง] ในผู้ป่วย 49 ราย โดยรักษานาน 20 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยา co-amoxycylav 8 ราย (ร้อยละ 16) กลับเป็นซ้ำ ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มที่ได้ conventional treatment ซึ่งพบเพียง 2 ราย (ร้อยละ 4) แต่ผลข้างเคียงของกลุ่มที่ได้ยา co-amoxycylav พบน้อยกว่า และในการศึกษาการกลับเป็นซ้ำ¹⁶ พบว่าการได้รับยา co-amoxycylav เป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำเมื่อเทียบกับการได้รับยา conventional therapy โดยมี Hazard ratio เท่ากับ 2.09 (95% CI, 1.14-3.83) $P = 0.02$ เนื่องจากต้องใช้ยาในขนาดสูง ราคาแพง และต้องบริหารยาวันละหลายครั้ง ทำให้ยา co-amoxycylav เป็นเพียงสูตรยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยาใน conventional drugs ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรและในเด็กที่อายุต่ำกว่า 8 ปีที่จะมีปัญหาเปลี่ยนแปลงสีจากยา doxycycline หรือผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากสูตร conventional drugs แล้ว

2.2 Cotrimoxazole + doxycycline vs. ciprofloxacin + azithromycin¹⁷

เป็นการศึกษาแบบ multicenter randomized controlled trial ทำร่วมกันระหว่างโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โดยใช้ยา ciprofloxacin ขนาด 250 มก. 2 เม็ดวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยา azithromycin ขนาด 250 มก. 2 เม็ดวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 32 ราย เปรียบเทียบกับ conventional therapy ซึ่งประกอบด้วยยา cotrimoxazole ขนาด single strength

2 เม็ดวันละ 2 ครั้งร่วมกับยา doxycycline ขนาด 100 มก. 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 20 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 33 ราย พบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยา ciprofloxacin ร่วมกับยา azithromycin 7 ราย (ร้อยละ 22) กลับเป็นซ้ำ ซึ่งมากกว่าในกลุ่มที่ได้ conventional drugs ที่มีเพียง 1 ราย (ร้อยละ 3) กลับเป็นซ้ำ นอกจากนี้การเพิ่มระยะเวลาการรักษาให้นานขึ้นในกลุ่มที่ได้ยา ciprofloxacin ร่วมกับยา azithromycin ไม่น่าจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้น เนื่องจากมีผู้ป่วย 2 รายที่กลับเป็นซ้ำได้รับยาเป็นเวลา 17 และ 20 สัปดาห์¹⁷ ในการศึกษา นี้พบว่าการกลับเป็นซ้ำใกล้เคียงกับรายงานการใช้ยาในกลุ่ม quinolone ตัวเดียว (ciprofloxacin หรือ ofloxacin) ในการรักษาโรคmelioidosis แบบ open non-randomized study ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์¹⁸ ซึ่งพบอัตราการเกิด treatment failure ถึงร้อยละ 29 จะเห็นได้ว่าการเพิ่มยา azithromycin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม macrolide ร่วมกับยา ciprofloxacin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม quinolone ไม่ทำให้เกิด synergistic effect ในการกำจัดเชื้อ *B. pseudomallei* ตามที่พบจากการศึกษาในหลอดทดลอง¹⁹ และไม่เกิดประโยชน์ในทางคลินิกเนื่องจากยา azithromycin มีราคาแพง จึงไม่ควรใช้ในการรักษา ส่วนการใช้ quinolone monotherapy ก็คงเป็นเพียงสูตรทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคmelioidosis ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยาหรือล้มเหลวต่อยาในสูตร conventional หรือ co-amoxycylav

2.3 Cotrimoxazole + doxycycline + chloramphenicol vs. Doxycycline²⁰

การศึกษา RCT ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โดยใช้ยา doxycycline ขนาด 4 มก./กก./วัน (100 มก. 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง) ในผู้ป่วย 43 รายเปรียบเทียบกับ conventional therapy 44 ราย เป็นเวลา 12-20 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา doxycycline อย่างเดียว 11 ราย (ร้อยละ 25.6) กลับเป็นซ้ำ ในขณะที่มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 2) ในกลุ่ม conventional กลับเป็นซ้ำ ดังนั้นในการรักษาโรคmelioidosis ในระยะ maintenance จึงไม่ควรใช้ยา doxycycline ตัวเดียว

2.4 Cotrimoxazole + doxycycline + chloramphenicol vs. Cotrimoxazole + doxycycline²¹

การศึกษา RCT ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา cotrimoxazole, doxycycline ร่วมกับ chloramphenicol ในผู้ป่วย 91 รายเปรียบเทียบกับยา cotrimoxazole ร่วมกับ doxycycline 89 รายพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา chloramphenicol ร่วมด้วยมีผลข้างเคียงมากกว่า จนต้องหยุดโครงการก่อนกำหนด ในช่วง 1 ปีที่ติดตาม



การรักษาพบว่า ทั้ง 2 กลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำไม่ต่างกันคือ ร้อยละ 9.9 และร้อยละ 7.9 ตามลำดับ แต่กลุ่มที่ได้รับ chloramphenicol ต้องได้รับการเปลี่ยนสูตรยาถึงร้อยละ 36 ในขณะที่อีกกลุ่มต้องเปลี่ยนสูตรยาเพียงร้อยละ 19 เนื่องจากมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น ($P = .01$) นอกจากนี้การศึกษายังพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในช่วง maintenance phase น้อยกว่า 12 สัปดาห์ มีโอกาสเสียชีวิตหรือกลับเป็นซ้ำถึง 5.7 เท่า²¹ ปัจจุบันยา cotrimoxazole ร่วมกับ doxycycline จึงเป็นสูตรมาตรฐานในการรักษาmelioidosisใน ช่วง maintenance phase ขณะนี้กำลังมีการศึกษาแบบ multicenter randomized control trial เปรียบเทียบการใช้ cotrimoxazole ตัวเดียวกับ cotrimoxazole ร่วมกับ doxycycline

ในกรณีที่ผลรายงานจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาพบว่า เชื้อ *B. pseudomallei* ของผู้ป่วยติดต่อยา cotrimoxazole ควรมีการยืนยันด้วยการหาค่า MIC เพราะอาจมีความผิดพลาดในการอ่านผลความไวของยา cotrimoxazole และการอ่านผลความไวของเชื้อด้วยวิธี disk diffusion ไม่สัมพันธ์กับการหาค่า MIC ด้วยวิธีต่างๆ เช่น broth dilution, E-test^{22,23} ซึ่งมักจะอ่านเป็นตัวยาในขณะที่ค่า MIC มักจะยังไวต่อเชื้อ และจากการศึกษาย้อนหลังพบว่าผลการรักษาผู้ป่วยmelioidosisที่มีเชื้อติดต่อยา cotrimoxazole จากการอ่านผลโดย disk diffusion จากโรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา cotrimoxazole และ doxycycline ก็พบว่าได้ผลไม่ต่างจากการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพอื่นๆ²⁴

สรุป

การรักษาmelioidosisให้ได้ผลดีนั้นนอกจากจะต้องวินิจฉัยโรคให้ถูกต้องและรวดเร็วที่สุดแล้ว การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมจะช่วยลดอัตราการตายผู้ป่วยในช่วงแรกได้ โดยยามาตรฐานที่ควรใช้ในช่วง acute initial phase คือ ยา ceftazidime เป็นเวลาประมาณ 10-14 วันหรือจนกว่าอาการจะดีขึ้น และตามด้วยยา conventional ในช่วง maintenance phase คือ ยา cotrimoxazole ร่วมกับ doxycycline เป็นเวลา 12-20 สัปดาห์

Reference

- White NJ, Dance DAB, Chaowagul W, Wattanagoon Y, Wuthiekanun V, Pitakwatchara N. Having of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. Lancet 1989; 2:697-700.
- Sookpranee M, Boonma P, SUSAENG W, Bhuripunyo K, Punyaputa S. Multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime plus co-trimoxazole with chloramphenicol plus doxycycline and co-trimoxazole for treatment of severe melioidosis. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:158-62.
- Chierakul W, Anunnatsiri S, Short JM, Maharjan B, Mootsikapun P, Simpson AJ, et al. Two randomized controlled trials of ceftazidime alone versus ceftazidime in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of severe melioidosis. Clin Infect Dis 2005; 41:1105-13.
- Chierakul W, Anunnatsiri S, Chaowagul W, Peacock SJ, Chetchotisakd P, Day NP. Addition of trimethoprim-sulfamethoxazole to ceftazidime during parenteral treatment of melioidosis is not associated with a long-term outcome benefit. Clin Infect Dis. 2007; 45:521-3.
- Suputtamongkol Y, Rajchanuwong A, Chaowagul W, Dance DA, Smith MD, Wuthiekanun V, et al. Ceftazidime VS amoxicillin/clavulanate in the treatment of severe melioidosis. Clin Infect Dis 1994; 19:846-53.
- Simpson AJH, Suputtamongkol Y, Smith MD, Dance DAB, Smith MD, Wuthiekanun V, et al. Comparison of imipenem and ceftazidime as therapy for severe melioidosis. Clin Infect Dis 1999; 29:381-7.
- Chetchotisakd P, Porramatikul S, Mootsikapun P, Anunnatsiri S, Thinkhamrop B. Randomized, double-blind, controlled study of cefoperazone-sulbactam plus cotrimoxazole versus ceftazidime plus cotrimoxazole for the treatment of severe melioidosis. Clin Infect Dis 2001; 33:29-34.
- Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, Mattie H, Walsh AL, Wuthiekanun V, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicaemic melioidosis. Br J Pharmacol 2000; 50:184-91
- Cheng AC, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Getcharat N, Wuthiekanun V, Stephens DP, et al. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. Clin Infect Dis. 2007; 45:308-14.



10. Stephens DP, Thomas JH, Higgins A, Bailey M, Anstey NM, Currie BJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36:448-54.
11. Pruksacharttruti S, Aswapokee N, Thankerngpol K. Survival of *Pseudomonas pseudomallei* in human phagocytes. *J Med Microbiol* 1990; 31:109-14.
12. Vorachit M, Lam K, Jayanetra P, Costerton JW. Resistance of *Pseudomonas pseudomallei* growing as a biofilm on silastic disc to ceftazidime and co-trimoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:2000-2.
13. Desmarchelier PM, Dance DAB, Chaowagul W, Suputtamongkol Y, White NJ, Pitt TL. Relationship among *Pseudomonas pseudomallei* isolates from patients with recurrent melioidosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1592-6.
14. Maharjan B, Chantratita N, Vesaratchavest M, Cheng, Wuthiekanun V, Chaowagul W, et al. Recurrent melioidosis in patients in northeast Thailand is frequently due to reinfection rather than relapse. *J Clin Microbiol* 2005; 43:6032-4.
15. Rajchanuvong A, Chaowagul W, Suputtamongkol Y, Smith MD, Dance DAB, White NJ. A prospective comparison of co-amoxycylav and the combination of chloramphenicol, doxycycline, and trimethoprim-sulfamethoxazole for the oral maintenance treatment of melioidosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:546-9.
16. Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Chierakul W, Stepniewska K, Mahajan B, Wuthiekanun V, et al. Risk factors for recurrent melioidosis in northeast Thailand. *Clin Infect Dis* 2006; 43:979-86.
17. Chetchotisakd P, Chaowagul W, Mootsikapun P, Budhsarawong D, Thinkhamrop B. Maintenance therapy of melioidosis with ciprofloxacin plus azithromycin compared with co-trimoxazole plus doxycycline. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64:24-7.
18. Chaowagul W, Suputtamongkol Y, Smith MD, White NJ. Oral fluoroquinolones for maintenance treatment of melioidosis. *Tran R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91:599-601.
19. Vorchit M, Chongtrakool P, Arkomasea S, Boonsong S. Antimicrobial resistance in *Burkholderia pseudomallei*. *Acta Tropica* 2000; 74:139-40.
20. Chaowagul W, Simposon AJH, Suputtamongkol Y, Smith MD, Angus BJ, White NJ. A comparison of chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, and doxycycline with doxycycline alone as maintenance therapy for melioidosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:375-80.
21. Chaowagul W, Chierakul W, Simpson AJ, Short JM, Stepniewska K, Maharjan B, et al. Open-label randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline, and chloramphenicol compared with trimethoprim-sulfamethoxazole and doxycycline for maintenance therapy of melioidosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4020-5.
22. Lumbiganon P, Tattawasatra U, Chetchotisakd P, Wongratanacheewin S, Thinkhamrop B. Comparison between the antimicrobial susceptibility of *Burkholderia pseudomallei* to trimethoprim-sulfamethoxazole by standard disk diffusion method and by minimal inhibitory concentration determination. *J Med Assoc Thai* 2000; 83:856-60.
23. Wuthiekanun V, Cheng AC, Chierakul W, Amornchai P, Limmathurotsakul D, Chaowagul W, et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in clinical isolates of *Burkholderia pseudomallei*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:1029-31.
24. Chetchotisakd P, Mootsikapun P, Thinkamrop B. Clinical outcomes of co-trimoxazole resistant *Pseudomonas pseudomallei* infection. First International Symposium on Melioidosis. Prevailing problems and future directions. Kaula Lumpur, Malaysia: 7-8 April, 1994; Abstract. p205.