REVIEW ARTICLE
Health science clinical research • Volume 40
January - June 2025

ภาวะไข้ร่วมกับจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ

อนันตาพร ภู่ประเสริฐ
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลอุตรดิตถ์

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นของประเทศไทย จากข้อมูลทางสถิติสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งรายใหม่ปี พ.ศ. 2565, 2566 และ 2567 มีจำนวน 107,958 129,024 และ 99,732 ตามลำดับ โดยจำนวนผู้ป่วยมะเร็งที่เสียชีวิตปี พ.ศ. 2565 มีจำนวน 118,829 ราย โรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิต 3 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ การรักษามะเร็งในปัจจุบันมีการพัฒนาอย่างรวดเร็ว ทั้งการผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาไม่ว่าจะเป็นยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า ภูมิคุ้มกันบำบัด ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการรักษามะเร็งด้วยยาที่พบบ่อย คือ ภาวะไข้ร่วมกับจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) โดยภาวะนี้มักจะเป็นภาวะฉุกเฉินที่ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งมาโรงพยาบาล และมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 10 ดังนั้น การวินิจฉัยและการรักษาภาวะแทรกซ้อนอย่างรวดเร็วเหมาะสมจึงมีความสำคัญช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้

คำสำคัญ : ไข้ร่วมกับจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ, อัตราการเสียชีวิต

รับต้นฉบับ 12 มกราคม 2568 **แก้ไขต้นฉบับ** 11 มิถุนายน 2568 **รับต้นฉบับตีพิมพ์** 20 มิถุนายน 2568

ติดต่อ: *อนันตาพร ภู่ประเสริฐ*
สถานที่ติดต่อ: *กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลอุตรดิตถ์*
อีเมล์: *whitechockiwi@gmail.com*

Health science clinical research • Volume 40
January - June 2025
REVIEW ARTICLE

Febrile neutropenia

Aanataporn Pooprasert
Medical oncologist, Department of Internal medicine, Uttaradit hospital

ABSTRACT

Cancer is the leading cause of death in Thailand. Based on data from the National Cancer Institute, the number of new cancer diagnoses in 2022, 2023, and 2024 was 107,958, 129,024, and 99,732 respectively. In 2022, there were 118,829 deaths from cancer in Thailand. The leading cancer types of causing death are liver cancer, lung cancer, and colorectal cancer. Currently, there are many modality of treatment including surgery, radiotherapy and medical therapies like chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. A common severe complication from cancer treatment is febrile neutropenia which often required emergency hospital visits. The mortality rate of febrile neutropenia is approximately 10 percent. Therefore, prompt diagnosis and appropriate management of complications are crucial to lowering the mortality rate.

Keywords : Febrile neutropenia, mortality rate

Received 12 January 2025 Revised 11 June 2025 Accepted 20 June 2025

Contact : *Aanataporn Pooprasert*
Address : *Medical oncologist, Department of Internal medicine, Uttaradit hospital*
E-mail : *whitechockiwi@gmail.com*

บทนำ

Febrile neutropenia (FN, ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ) โดยผู้ป่วยมีอุณหภูมิวัดทางปาก (core temperature: oral temperature) อย่างน้อย 1 ครั้ง มากกว่าเท่ากับ 38.3 °C (101°F) หรือมากกว่าเท่ากับ 38 °C (100.4°F) เป็นเวลามากกว่า 1 ชั่วโมง ร่วมกับมีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil (absolute neutrophil count, ANC) น้อยกว่า 500/µL หรือน้อยกว่า 1,000/µL โดยมีแนวโน้มลดลงต่ำกว่า 500/µL ภายใน 48 ชั่วโมง ซึ่งภาวะ febrile neutropenia เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง โดยเฉพาะหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 6-8 วันแรก และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ต้องเลื่อนหรือลดขนาดยาเคมีบำบัด อัตราการเสียชีวิตจากภาวะ febrile neutropenia พบได้ประมาณร้อยละ 10[1,2] โดยร้อยละ 18 มีสาเหตุจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (gram-negative) ร้อยละ 5 จากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (gram-positive)[3]

ปัจจัยหลักที่มีผลทำให้เกิดภาวะ febrile neutropenia คือ สูตรยาเคมีบำบัด ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ สูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะ febrile neutropenia (มากกว่าร้อยละ 20) **(ตารางที่ 1)**[4] ความเสี่ยงปานกลาง (ร้อยละ 10-20) **(ตารางที่ 2)**[4] และความเสี่ยงต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 10) นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสริมอื่นที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด febrile neutropenia[4] ได้แก่

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี และได้รับยาเคมีบำบัดเต็มจำนวน (full dose)
2. โรคมะเร็งระยะท้าย (advanced stage)
3. ประวัติการเกิด febrile neutropenia ก่อนหน้านี้
4. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือการฉายรังสีก่อนหน้านี้
5. ผู้ป่วยที่มะเร็งลุกลามเข้าไขกระดูก
6. ผู้ป่วยที่มีภาวะที่ไต (creatinine clearance < 50) หรือตับทำงานผิดปกติ (birirubin >2.0)
7. การไม่ได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันหรือกระตุ้นการสร้างแกรนูโลไซต์ (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF prophylaxis)
8. เยื่อบุอักเสบ (mucositis)
9. สภาพร่างกายของผู้ป่วย (poor performance status)
10. โรคหลอดเลือด (cardiovascular disease)

ตารางที่ 1 ตัวอย่างสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด febrile neutropenia (Examples of disease setting and chemotherapy regimen with high risk for febrile neutropenia (>20%))[4]

Disease	Regimen	Disease	Regimen
Bladder cancer	Dose-dense MVAC doxorubicin, cisplatin)	Melanoma	- Dacarbazine-based combination with IL-2, interferon alfa (dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, interferon alfa)
Bone cancer	VAIA (vincristine, doxorubicin, ifosfamide, dactinomycin) - VDC-IE (vincristine, doxorubicin or dactinomycin, cyclophosphamide alternating with ifosfamide and etoposide) - Cisplatin/doxorubicin - VDC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin or dactinomycin) - VIDE (vincristine, ifosfamide, doxorubicin or dactinomycin, etoposide)	Ovarian cancer	- Topetecan - Docetaxel
Breast cancer	- Dose-dense AC (doxorubicin, cyclophosphamide) followed by dose-dense paclitaxel - TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) - TC (docetaxel, cyclophosphamide) - TCH (docetaxel, carboplatin, trastuzumab)	Soft tissue sarcoma	- MAID (mesna, doxorubicin ifosfamide, dacarbazine) - Doxorubicin - Ifosfamide/doxorubicin
Head and neck squamous cell carcinoma	- TPF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil)	Small cell lung cancer	- Topotecan
Kidney cancer	- Doxorubicin/gemcitabine	Testicular cancer	- VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) - VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) - TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)

ตารางที่ 2 ตัวอย่างสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อการเกิด febrile neutropenia (Examples of disease setting and chemotherapy regimen with intermediate risk for febrile neutropenia (10-20%))[4]

Disease	Regimen	Disease	Regimen
Occult primary: adenocarcinoma	- Gemcitabine/docetaxel	Ovarian cancer	- Carboplatin/docetaxel
Breast cancer	- Docetaxel - AC (doxorubicin, cyclophosphamide) sequential docetaxel (taxane portion only) - Paclitaxel every 21 days	Pancreatic cancer	- FOLFIRINOX
Colorectal cancer	- Paclitaxel/cisplatin - Paclitaxel/cisplatin - Topotecan - Irinotecan	Prostate cancer	- Cabazitaxel
Colorectal cancer	- FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, irinotecan)	Small cell lung cancer	- Etoposide/carboplatin
Esophageal and gastric cancer	- Irinotecan/cisplatin	Testicular cancer	- BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) Etoposide/carboplatin
Non-small cell lung cancer	Cisplatin/paclitaxel or vinorelbine or docetaxel or etoposide - Carboplatin/paclitaxel - Docetaxel	Uterine sarcoma	Docetaxel

การประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) มีความสำคัญอย่างยิ่งในการวางแผนการรักษาอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยมีผลจากการศึกษา The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) **(ตารางที่ 3)** prognostic index พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งที่มี MASCC มากกว่าเท่ากับ 21 คะแนน มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าร้อยละ 5 แต่ในผู้ป่วยมะเร็งที่มี MASCC น้อยกว่า 15 คะแนน มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 40[5]

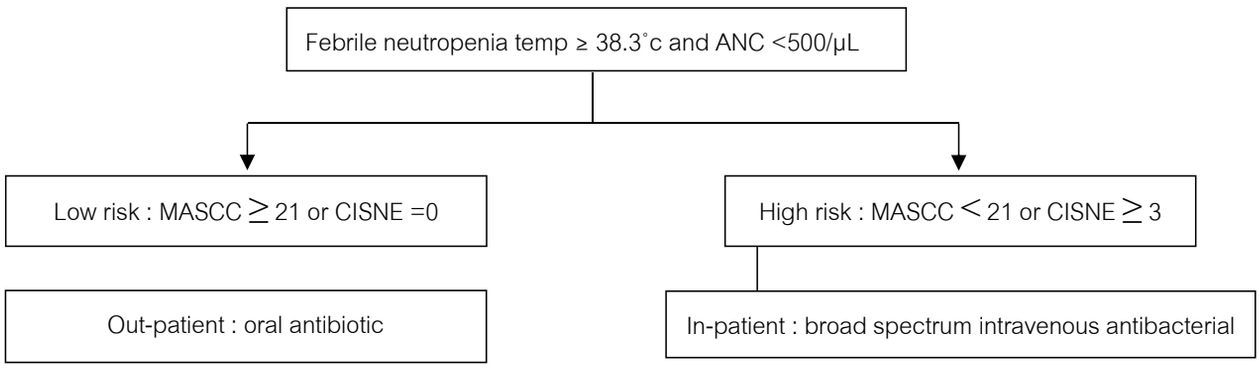
อีกการศึกษา คือ The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) **(ตารางที่ 4)** เป็นการศึกษาทำนายความร้ายแรงได้สามระดับ ระดับต่ำ (คะแนน=0) ระดับกลาง (คะแนน = 1 ถึง 2) และระดับสูง (คะแนน ≥3) ดัชนีดังกล่าวช่วยให้แพทย์สามารถพิจารณาวิธีการรักษาที่เหมาะสม เช่น การให้ยาทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาล หรือการให้ยารับประทานในผู้ป่วยนอก[6] **(ภาพที่ 1)**

ตารางที่ 3 The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) prognostic index[5]

Characteristics	Score
Burden of illness: no or mild symptoms	5
Burden of illness: moderate symptoms	3
Burden of illness: severe symptoms	0
No hypotension (systolic BP > 90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor/lymphoma with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status (at onset of fever)	3
Age <60 years	2

ตารางที่ 4 The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) score[6]

Characteristics	Score
ECOG performance status ≥ 2	2
Stress-induced hyperglycemia ≥ 6.7 mmol/L or 13.9 mmol in diabetics or if on steroids	2
COPD	1
CVD	1
NCI mucositis grade ≥ 2	1
Monocytes < 200/μL	1



ภาพที่ 1 แนวทางการจัดการผู้ป่วย febrile neutropenia ตามระดับความเสี่ยง

แนวทางการจัดการผู้ป่วย febrile neutropenia ตามระดับความเสี่ยง

ผู้ป่วยที่มีไข้มากกว่าเท่ากับ 38.3°C ร่วมกับมีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil (absolute neutrophil count, ANC) น้อยกว่า 500/µL แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

- กลุ่มความเสี่ยงสูง : MASCC<21 หรือ CISCE≥3 หรือผู้ป่วยที่คาดว่ามีภาวะ neutropenia (ANC<500 µL) เป็นเวลามากกว่า 7 วัน หรือผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว มีภาวะไตวาย ภาวะตับอักเสบ (ตารางที่ 5) แนะนำพิจารณาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (in-patient) และให้ยาปฏิชีวนะ ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำที่ครอบคลุมเชื้อกว้าง

- กลุ่มความเสี่ยงต่ำ: MASCC≥21 หรือ CISCE < 3 พิจารณารักษาแบบผู้ป่วยนอก (out-patient) และให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน

โดยผู้ป่วยที่มีคะแนน MASCC≥21, 15-21 น้อยกว่า 15 มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 2-8, ร้อยละ 9-23 และร้อยละ 29-37 ตามลำดับ[7]

ตารางที่ 5 Patients with chemotherapy-induced neutropenic fever who are at high risk for serious complication

Characteristics
Patients with any of the following characteristics are considered to be at high risk for serious complications during episodes of neutropenic fever:
Receipt of cytotoxic therapy sufficiently myelosuppressive to result in anticipated severe neutropenia (ANC < 500/μL) for > 7 days
MASCC risk index score <21
CISNE score ≥3 (in patients with solid tumors)
Presence of any active uncontrolled comorbid medical problems, including, but not limited to: - Signs of severe sepsis or septic shock (eg, hemodynamic instability, mental status changes of new onset, respiratory dysfunction, oliguria - Oral gastrointestinal mucositis that interferes with swallowing or causes severe diarrhea - Gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, nausea and vomiting, or diarrhea - Intravascular catheter infection, especially catheter tunnel infection - New pulmonary infiltrate or hypoxemia - Underlying chronic lung disease - Complex infection at the time of presentation
Alemtuzumab or CAR-T cell use withing the past 2 months
Uncontrolled or progressive cancer
Evidence of hepatic insufficiency (defined AST>5 times normal values) or renal insufficiency (defined as creatinine clearance <30 ml/minute)

Pathogenesis

ผลจากการให้ยาเคมีบำบัดทำให้เยื่อบุต่างๆ และระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยถูกทำลาย เช่น ภาวะเยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบ (mucositis) ตามหลังการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy induced mucositis) ทำให้เชื้อโรคที่อยู่บริเวณเยื่อบุเข้าสู่กระแสเลือดแล้วทำให้เกิดการติดเชื้อตามมา นอกจากนี้การอุดตันของช่องทางระบบต่างๆ ภายในร่างกาย เช่น ท่อน้ำเหลือง ท่อเดินน้ำดี ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ หรือทางเดินหายใจ ซึ่งอาจเกิดจากก้อนมะเร็งหรือภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด ยังเป็นปัจจัยเสริมที่เพิ่มโอกาสการติดเชื้อเช่นกัน

- การผลิตแอนติบอดี้ที่ผิดปกติ หรือการล้างคอมเพล็กซ์ภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะติดเชื้อจากสิ่งมีชีวิตห่อหุ้มเพิ่มขึ้น ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* และ *Neisseria meningitidis* รวมถึงจาก *Capnocytophaga canimorsus* และ *Babesia spp.*

- ความบกพร่องของทีเซลล์ (T-cell) ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองส่งผลให้มีความเสี่ยงการติดเชื้อเพิ่มขึ้นจากเชื้อโรคภายในเซลล์ เช่น *Listeria monocytogenes, monocytogenes, Salmonella spp., Cryptococcus neoformans* และ *Mycobacterium tuberculosis* ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซติกเฉียบพลัน (acute lymphocytic leukemia) เนื้องอกระบบประสาทส่วนกลาง

- ผู้ป่วยมะเร็งอื่นๆ ที่ได้รับกลูโคคอร์ติคอยด์ขนาดสูงมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นสำหรับโรคปอดบวม *Pneumocystis jirovecii* (เดิมชื่อ *P. carinii*)

Epidemiology

ผู้ป่วยที่มีภาวะ febrile neutropenia ประมาณร้อยละ 20 ถึง 30 สามารถระบุชนิดของเชื้อก่อโรคได้[8,9] โดยเป็นเชื้อแบคทีเรียร้อยละ 10 ถึง 25[8] **(ตารางที่ 6)** ส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แต่ในปัจจุบันมีแนวโน้มอุบัติการณ์การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกมากขึ้นเนื่องจากมีการใส่สายสวนในหลอดเลือดดำระยะยาว (long-term indwelling central venous catheter)[10]

ในการศึกษา Multinational Association for the Supportive Care in Cancer (MASCC) ในผู้ป่วยภาวะ febrile neutropenia ที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัดจำนวน 2,142 ราย พบว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียในเลือด 499 ราย คิดเป็นร้อยละ 23[11] เป็นการติดแบคทีเรียเชื้อแกรมบวกร้อยละ 57 ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 34 และแบคทีเรียในเลือดโพลีจุลินทรีย์ (polymicrobial bacteremia) ร้อยละ 10

ตารางที่ 6 Pathogens documented in febrile neutropenia[8]

Commonly cultured organisms	Less commonly cultured organisms	Additional organisms
Gram-negative bacteria	Gram-negative bacteria	Fungi
Escherichia coli	*Proteus spp.*	*Cryptococcus spp.*
Klebsiella spp.	*Haemophilus spp.*	*Histoplasma capsulatum*
Enterobacter spp.	*Serratia spp.*	*Coccidioides spp.*
Pseudomonas aeruginosa	*Neisseria meninigitidis*	*Mucorales*
Citrobacter spp.	*Capnocytophaga canimorsus*	*Pneumocystis jirovecii*
Acinetobacter spp.	*Legionella spp.*	
Stenotrophomonas maltophila	*Moraxella spp.*	
Gram-positive bacteria	Gram-positive bacteria	Viruses
Coagulase-negative staphylococci	*Bacillus spp.*	Herpes simplex virus 1,2
Staphylococcus aureus	*Listeria monocytogenes*	Varicella-zoster virus
Enterococcus spp.	*Stomatococcus spp.*	Cytomegalovirus
Viridans group streptococci	*Corynebacterium jeikeium*	Epstein-Barr virus
Streptococcus pneumoniae		Human herpes virus 6
Streptococcus pyogenes		Enteroviruses
		Respiratory syncytial virus
		Influenza virus
		Parainfluenza virus
Other bacteria		Other
Clostridioides difficile		*Babesia spp.*
Anaerobes		*Plasmodium spp. (the cause of malaria)*
Mycobacteria		*Toxoplasma spp.*
		Strongyloides stercoralis
		Nocardia spp.
Fungi		
Aspergillus spp.		
Candida spp.		

ในการศึกษาการชันสูตรศพของผู้ป่วยที่เสียชีวิตระหว่างปี พ.ศ. 2509 ถึง 2518 จากภาวะ febrile neutropenia ที่มีไข้ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 69 มีหลักฐานของการติดเชื้อราที่แพร่กระจายอย่างรวดเร็ว[12] เชื้อราที่พบว่าเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia คือ *Candida spp.* และ *Aspergillus spp.*

Management

การวินิจฉัยภาวะ febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งได้อย่างรวดเร็ว และเริ่มการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างทันทีหลังจากได้รับการเพาะเชื้อจากเลือดจะสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้

1. การประเมินเบื้องต้น (Initial assessment)

ผู้ป่วยมะเร็งที่สงสัยภาวะ febrile neutropenia ต้องได้รับการซักประวัติเกี่ยวกับโรคมะเร็ง การได้รับยาเคมีบำบัดสูตรล่าสุดและวันที่ที่ให้ยาเคมีบำบัด ตรวจวัดอุณหภูมิร่างกาย ความดันโลหิต ตรวจร่างกายเบื้องต้นเพื่อหาตำแหน่งของการติดเชื้อ วัดปริมาณ absolute neutrophil count (ANC) ค่าการทำงานของไต ค่าการทำงานของตับ รวมถึงการส่งตรวจหาตำแหน่งการติดเชื้อ เช่น ตรวจเสมหะ ปัสสาวะ การเพาะเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น

2. การเริ่มต้นให้ยาปฏิชีวนะ (Time of start antimicrobial)

ควรให้ยาปฏิชีวนะโดยเร็วที่สุด เนื่องจากมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย จากแนวทางปฏิบัติของคณะทำงานโรคติดเชื้อของสมาคมโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยาแห่งเยอรมนีและเครือข่ายมะเร็งแห่งไอร์แลนด์เหนือ แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะทันทีหลังจากได้รับการเพาะเชื้อจากเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะ febrile neutropenia[13,14] แนวปฏิบัติสากลสนับสนุนให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะภายใน 60 นาทีหลังจากวินิจฉัยภาวะ febrile neutropenia[14-17]

แม้ว่าระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยาปฏิชีวนะยังไม่ชัดเจน แต่ข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 2,731 รายที่ติดเชื้อเฉียบพลัน มีเพียงร้อยละ 7 เท่านั้นที่วินิจฉัยภาวะ febrile neutropenia และพบว่าความล่าช้าในการเริ่มยาปฏิชีวนะทุก 1 ชั่วโมง สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ลดลงถึง ร้อยละ 8[18] อีกทั้งการศึกษาแบบ cohort study ยังพบว่าความล่าช้าในการเริ่มยาปฏิชีวนะในผู้ป่วย febrile neutropenia ในแต่ละชั่วโมง เพิ่มอัตราการเสียชีวิตใน 28 วันถึงร้อยละ 18[19]

อย่างไรก็ตามจากการศึกษา cohort study ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ febrile neutropenia ที่มีความเสี่ยงต่ำ ยังไม่มีหลักฐานที่แสดงถึงประโยชน์ชัดเจนของการเริ่มยาปฏิชีวนะอย่างรวดเร็ว โดยประชากรกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตเพียงร้อยละ 2.8 และพบอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาต่ำร้อยละ 6 เท่านั้น[20]

การศึกษาเชิงสังเกตการณ์แบบหลายศูนย์ในฝรั่งเศส (multi center observational study) พบว่าร้อยละ 55 ของผู้ป่วยมะเร็ง febrile neutropenia ที่ไปแผนกฉุกเฉินมีอาการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis syndrome) และร้อยละ 45 มีหลักฐานว่าเป็นโรคติดเชื้อรุนแรงหรือภาวะช็อกจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (septic shock)[21]

อีกการศึกษาเชิงสังเกตระยะยาว (longitudinal observational study) ของยุโรป พบว่าผู้ป่วยที่ต้องได้รับการดูแลขั้นวิกฤต มักพบในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยา (hematologic malignancies) ซึ่งมีภาวะติดเชื้อรุนแรง หรือภาวะช็อกร้อยละ 59 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเนื้องอกที่เป็นของแข็ง (solid malignancies) ร้อยละ 24[22] ข้อมูลจากสหราชอาณาจักรรายงานว่ามีเพียงร้อยละ 18 ถึง 26 เท่านั้นที่สามารถเริ่มยาปฏิชีวนะภายใน 1 ชั่วโมง หลังการวินิจฉัยภาวะ febrile neutropenia สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 1 ชั่วโมง ได้แก่ การไม่ฉีดยาปฏิชีวนะตั้งแต่ห้องฉุกเฉิน ซึ่งความล่าช้าในการส่งต่อผู้ป่วยจากห้องฉุกเฉินไปยังหอผู้ป่วย การขาดความตระหนักของบุคลากรทางการแพทย์[23] ดังนั้น การพัฒนาการใช้ชุดคำสั่งที่เป็นมาตรฐานจะช่วยลดระยะเวลาการรอคอยการเริ่มยาปฏิชีวนะได้มากถึงสองในสามจากค่าเฉลี่ยเดิม[24,25]

3. การให้ยาปฏิชีวนะ (Treatment regimens)

จุดมุ่งหมายของการให้ยาปฏิชีวนะ คือ การให้ยาที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยและรุนแรงที่สุดที่อาจทำให้เกิดภัยคุกคามถึงชีวิตในผู้ป่วยภาวะ febrile neutropenia **(ตารางที่ 6)** ควรให้ยาที่มีประสิทธิภาพในการครอบคลุมเชื้อในวงกว้าง (broad-spectrum antibiotics) ซึ่งการเลือกยาปฏิชีวนะเบื้องต้นควรพิจารณาจากประวัติของผู้ป่วย อาการแพ้ การใช้สารต้านจุลชีพมาก่อนหน้านี้ ข้อมูลการเพาะเชื้อล่าสุด และความไวของเชื้อโรคในแต่ละโรงพยาบาล[26]

สูตรยาเริ่มต้นสำหรับต้านจุลชีพ (Empirical antimicrobial)

ผู้ป่วย febrile neutropenia ที่มีความเสี่ยงต่ำ (MASCC≥21 หรือ CISNE<3) สามารถให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานได้ สูตรยาสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (fluo roquinolone) มาก่อนคือ ciprofloxacin ร่วมกับ amoxicillin-clavulanate หรือ levofloxacin หรือ moxifloxacin[8,27-29] ในผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin สามารถใช้ clindamycin, cefixime[8] **(ตารางที่ 7)**

ผู้ป่วย febrile neutropenia ที่มีความเสี่ยงสูง (MASCC<21 หรือ CISNE≥3, มีภาวะ neutropenia คาดว่าจะเกิน 7 วัน หรือมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง) ควรเริ่มยาปฏิชีวนะแบบเดี่ยวที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อซูโดโมเนส (antipseudomonal beta-lactam) เช่น meropenem[31], imipenem, cefepime[32,33] หรือ piperacillin-tazobactam[34] **(ตารางที่ 7)** การใช้ ceftazidime เป็นยาเดี่ยวสามารถใช้ได้ในสถานพยาบาลที่มีอัตราการดื้อยาต่ำ

ตารางที่ 7 Antimicrobial regimens[8,27-29,31-34] (ยาปฏิชีวนะ)

Febrile neutropenia patient (Low risk)		Febrile neutropenia patient (High-risk)	
Antimicrobial	**Dose**	**Antimicrobial**	**Dose**
Ciprofloxacin + Beta-lactam : amoxicillin-clavulanic acid	750 mg twice daily 500/125 mg three times daily or 875/125 mg twice daily	Cefepime	2 g IV every 8 hours
Levofloxacin	750 mg once daily	Meropenem	1 g IV every 8 hours
Moxifloxacin	400 mg once daily	Imipenem	500 mg IV every 6 hours
Clindamycin*	300 mg four times daily	Piperacillin-tazobactam	4.5 g IV every 6-8 hours
Cefixime*	400 mg once daily	Ceftazidime	2 g IV every 8 hours

*History penicillin hypersensitivity

Vancomycin ไม่แนะนำให้เป็นยาเริ่มต้นสำหรับต้านจุลชีพในผู้ป่วย febrile neutropenia แต่ควรพิจารณาให้เป็นยาเสริมในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับสายสวน การติดเชื้อที่ผิวหนังหรือเนื้อเยื่ออ่อน ปอดบวม หรือผู้ป่วยที่มีภาวะการไหลเวียนโลหิตผิดปกติ (hemodynamic instability)[35-36]

การใช้ยาต้านเชื้อราในผู้ป่วยที่มีภาวะ febrile neutropenia มีข้อบ่งชี้เฉพาะในกลุ่มความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีภาวะ neutropenia (ANC <500/L) ต่อเนื่องนานกว่า 7 วัน ร่วมกับมีไข้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ (persistent fever) หรือมีไข้กลับมาเป็นซ้ำระหว่างที่ได้รับยาปฏิชีวนะ (recurrent fever) ตามแนวทางของ IDSA ปี 2010 แนะนำให้ใช้ amphotericin B deoxycholate, voriconazole หรือ itraconazole[8] **(ตารางที่ 8)**

ตารางที่ 8 Antifungal regimens

Antifungal	Dose
Amphotericin B lipid complex	5 mg/kg IV once daily
Liposomal amphotericin B	3-5 mg/kg IV once daily
Caspofungin	Loading 70 mg IV on day 1 then 50 mg IV once daily
Micafungin	100 mg IV daily
Anidulafungin	Loading 200 mg IV on day 1 then 100 mg IV once daily
Voriconazole	Loading 6 mg/kg IV every 12 hours on day 1 then 4 mg/kg IV every 12 hours
Isavuconazole	200 mg (equivalent to isavuconazonium sulfate 372 mg) IV every 8 hours on day 1 and 2 then 200 mg once daily from day 3 onwards
Posaconazole	300 mg IV or PO bid on day 1 then 300 mg daily thereafter

ระยะเวลาการให้ยาต้านจุลชีพ (Duration of antimicrobial)

ระยะเวลาของการให้ยาต้านแบคทีเรียขึ้นอยู่กับอาการทางคลินิก เชื้อก่อโรค การสร้างเม็ดเลือดใหม่ กำหนดโดยการฟื้นตัวของ ANC มากกว่าเท่ากับ 500 เซลล์/ไมโครลิตร และการตอบสนองต่อการรักษา

ดังนั้น ระยะเวลาของการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำและมีผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นลบจะให้ยาจนถึงวันที่ไม่มีไข้อย่างน้อย 2 วันหลังจากที่ ANC มากกว่าเท่ากับ 500 เซลล์/ไมโครลิตร[28] ในผู้ป่วยที่ ANC ฟื้นตัวไม่ถึง 500 เซลล์/ไมโครลิตร การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะจะดำเนินต่อไปจนกว่าผู้ป่วยจะไม่มีไข้เป็นเวลา 5 ถึง 7 วัน[8]

ยากระตุ้นการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดขาว Colony stimulating factors (CSFs)

แนวทางของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งอเมริกา (IDSA) ไม่แนะนำให้ใช้ยากระตุ้นการเจริญเติบโตเม็ดเลือดขาว (G-CSF และ GM-CSF) กับผู้ป่วยที่มีภาวะ febrile neutropenia ทุกราย[8] ในขณะที่แนวทางของสมาคมมะเร็งวิทยาคลินิกแห่งอเมริกาและเครือข่ายมะเร็งครอบคลุมแห่งชาติแนะนำให้ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อหรือผู้ป่วยที่มีปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกที่ไม่ดี[37-39]

1. ระหว่างการปลูกถ่ายเซลล์ (autologous and allogeneic peripheral stem cell transplantation)
2. ร้อยละ 35-48 ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute myeloid leukemia)
3. ร้อยละ 13-30 ในระหว่างการเหนี่ยวนำโดยการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute lymphoblastic leukemia)

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิด cytotoxic อาจเกิด myelosuppression ทำให้การทำงานของไขกระดูกลดลง และเกิด mucositis ซึ่งส่งผลต่อความสมบูรณ์ของเยื่อบุทางเดินอาหาร โดยทั้งสองภาวะนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากแบคทีเรีย ไวรัส และเชื้อรา ที่สามารถผ่านเยื่อบุลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดได้ ถ้าผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) เกิดขึ้นร่วมด้วย ผู้ป่วยอาจพัฒนาเป็น febrile neutropenia ซึ่งไข้มักเป็นสัญญาณแรกและอาจเป็นสัญญาณเดียวของการติดเชื้อ บุคลากรทางการแพทย์จึงต้องวินิจฉัยภาวะนี้อย่างรวดเร็ว การใช้เครื่องมือ MASCC Risk Index หรือ CISNE Score ในการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ หากผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง จำเป็นต้องเริ่มให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำทันที เพื่อช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):v252-v256. doi:10.1093/annonc/mdq226

2. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016;27(Suppl 5): v111-v118. doi:10.1093/annonc/mdw325

3. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic patients. Int J Antimicrob Agents. 2007;30(Suppl 1):S51-S59. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.014

4. Griffiths EA, Roy V, et al. Hematopoietic Growth Factors version 3.2024. NCCN Guidelines. 2024.

5. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancerpatients. J Clin Oncol. 2000;18(15):3038-3051. doi:10.1200/JCO.2000.18.15.3038

6. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. J Clin Oncol. 2015;33(15 suppl):465. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.465

7. Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, et al. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter? Support Care Cancer. 2011;19(7):1001-1008. doi:10.1007/s00520-010-0906-z

8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-e93. doi:10.1093/cid/ciq042

9. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med. 1993;328(18):1323-1332. doi:10.1056/NEJM199305063281807

10. Raad I, Chaftari AM. Advances in prevention and management of central line-associated bloodstream infections in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2014;59(Suppl 5):S340-S347. doi:10.1093/cid/ciu514

11. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents. 2007;30(Suppl 1):S51-S59. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.014

12. Cho SY, Choi HY. Opportunistic fungal infection among cancer patients. A ten-year autopsy study. Am J Clin Pathol. 1979;72(4):617-621. doi:10.1093/ajcp/72.4.617

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

13. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol. 2003;82(Suppl 2):S105-S117. doi:10.1007/s00277-003-0713-3

14. Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Belfast: Northern Ireland Cancer Network; 2010. p.1-11.

15. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2013;31(6):794-810. doi:10.1200/JCO.2012.45.2422

16. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008;36(1):296-327. doi:10.1097/01.CCM.0000298158.07008.E3

17. Chemotherapy services in England: Ensuring quality and safety. London: National Chemotherapy Advisory Group; 2009.

18. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34(6):1589-1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.16911.D3

19. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality inpatients with febrile neutropenia. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(7):3799-3804. doi:10.1128/AAC.02685-13

20. Cohen MA, Lewis GM. Neurotropenic fever. J Emerg Med. 2006;31(2):227-233. doi:10.1016/j.jemermed.2005.08.016

21. André S, Taboulet P, Elie C, et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. Crit Care. 2010;14(2):R68. doi:10.1186/cc8954

22. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. Crit Care. 2009;13(4):R15. doi:10.1186/cc7698

23. Clarke RT, Warnick J, Stretton K, Littlewood TJ. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from a national audit. Br J Haematol. 2011;153(6):773-779. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08647.x

24. Keng MK, Thallner EA, Elson P, et al. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile Neutropenia in the Emergency Department. J Oncol Pract. 2015;11(5):450-454. doi:10.1200/JOP.2014.002047

25. Lim C, Bawden J, Wing A, et al. Febrile neutropenia in EDs: the role of an electronic clinical practice guideline. Am J Emerg Med. 2012;30(1):5-10. doi:10.1016/j.ajem.2010.09.006

26. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. Clin Infect Dis. 2005;40(Suppl 4):S253-S259. doi:10.1086/427387

27. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(14):1443-1453. doi:10.1200/JCO.2017.77.1951

28. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV. J Clin Oncol. 2013;31(10):1149-1157. doi:10.1200/JCO.2012.43.0808

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

29. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. Int J Hematol. 2004;79(1):74-79. doi:10.1007/BF02983759

30. Kibbler CC. Empirical antifungal therapy in febrile neutropenic patients: current status. Curr Top Med Mycol. 1997;8:5-19.

31. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. J Clin Oncol. 2000;18(21):3690-3698. doi:10.1200/JCO.2000.18.21.3690

32. Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. Cancer. 2003;98(5):1039-1047. doi:10.1002/cncr.11586

33. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systemic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007;7(5):338-348. doi:10.1016/S1473-3099(07)70072-5

34. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD003038. doi:10.1002/14651858.CD003038.pub3

35. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-e93. doi:10.1093/cid/ciq042

36. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis. 1997;25(2):247-259. doi:10.1086/514539

37. Wingard JR, Leather HL. Empirical antifungal therapy for the neutropenic patient. Oncology (Williston Park). 2001;15(3):351-360.

38. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015;33(31):3199-3212. doi:10.1200/JCO.2015.62.4570

39. Hamalainen S, Kuittinen T, Matinlauri I, et al. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: causes and consequences. Leuk Lymphoma. 2008;49(3):495-501. doi:10.1080/10428190701826075