

การประเมินความเสี่ยง และ การจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็ง
ที่ได้รับเคมีบำบัด : การวิเคราะห์ปัญหา



สมศรี ทิพย์ประสพโชค

สารนิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต (การพยาบาลผู้ใหญ่)
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2554

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยมหิดล

Copyright by Mahidol University

สารนิพนธ์

เรื่อง

การประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็ง
ที่ได้รับเคมีบำบัด : การวิเคราะห์ปัญหา

สัณศิวิ ทิพย์ประสพโชค

นางสมศรี ทิพย์ประสพโชค

ผู้ศึกษา

รองศาสตราจารย์ฉิ่งฉิ่ง พงศ์ถาวรกุล,

Ph.D. (Nursing)

อาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ศศิมา กุสุมา ณ. อุษรยา,

Ph.D. (Biopharmaceutical Sciences)

อาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์ร่วม

ศาสตราจารย์บรรจง มไหสวริยะ,

พ.บ., ว.ว. ออร์โธปิดิกส์

คณบดี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ช่วยศาสตราจารย์เกศรินทร์ อุทธิยะประสิทธิ์,

Ph.D. (Nursing)

ประธานหลักสูตรพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพยาบาลผู้ใหญ่

คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สารนิพนธ์

เรื่อง

การประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็ง
ที่ได้รับเคมีบำบัด : การวิเคราะห์ปัญหา

ได้รับการพิจารณาให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต (การพยาบาลผู้ใหญ่)

วันที่ 21 พฤศจิกายน พ.ศ. 2554

สมศรี ทิพย์ประสพโชค

นางสมศรี ทิพย์ประสพโชค

ผู้ศึกษา

รองศาสตราจารย์คณิน พงศ์ถาวรกุล,

Ph.D. (Nursing)

กรรมการสอบสารนิพนธ์

อภินันท์ อัครวิเศษ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์อภินันท์ อัครวิเศษ,

Ph.D. (Nursing)

ประธานกรรมการสอบสารนิพนธ์

นายวิจิต อารณวิรัตน์,

นายวิจิต อารณวิรัตน์,

พ.บ., ว.ว. โลหิตวิทยา อ.ว. มะเร็งวิทยา

กรรมการสอบสารนิพนธ์

รองศาสตราจารย์ศศิมา กุสุมา ณ. อยุธยา,

รองศาสตราจารย์ศศิมา กุสุมา ณ. อยุธยา,

Ph. D. (Biopharmaceutical Sciences)

กรรมการสอบสารนิพนธ์

ศาสตราจารย์บรรจง มไหสวริยะ,

ศาสตราจารย์บรรจง มไหสวริยะ,

พ.บ., ว.ว. ออร์โธปิดิกส์

คณบดี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล

รองศาสตราจารย์ฟองคำ ทิลกสกุลชัย,

รองศาสตราจารย์ฟองคำ ทิลกสกุลชัย,

Ph.D. (Nursing)

คณบดี

คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กิตติกรรมประกาศ

สารนิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จได้ด้วยความรู้และความช่วยเหลือสนับสนุนเป็นอย่างดีจาก รองศาสตราจารย์ ดร.คณินิจ พงศ์ถาวรกุล อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก และ รองศาสตราจารย์ ดร. ศศิมา กุสุมา ณ. อยุธยา อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำแนะนำ คำปรึกษา ข้อเสนอแนะ และข้อคิดเห็น ตรวจสอบ แก้ไขข้อบกพร่อง เพื่อให้สารนิพนธ์ฉบับนี้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของการศึกษา จนเสร็จสมบูรณ์ด้วยความเอาใจใส่ และให้กำลังใจเป็นอย่างดีตลอดระยะเวลาของการศึกษา ผู้ศึกษาจึงขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อุษาวดี อัครวิเศษ ประธานกรรมการสอบสารนิพนธ์ และ นายแพทย์ วิชิต อารณวิรัตน์ กรรมการสอบสารนิพนธ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำ และข้อเสนอแนะเพิ่มเติมที่เป็นประโยชน์ เพื่อให้สารนิพนธ์ฉบับนี้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น รวมทั้งคณาจารย์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ ให้ความช่วยเหลือ และเป็นกำลังใจมาโดยตลอด

ขอกราบขอบพระคุณ ท่านผู้อำนวยการ รองผู้อำนวยการกลุ่มภารกิจบริการวิชาการ และ บุคลากรสถาบันมะเร็งแห่งชาติทุกท่าน ที่ให้โอกาส ช่วยเหลือ สนับสนุนและให้กำลังใจในการศึกษาครั้งนี้ จนทำให้สารนิพนธ์สำเร็จลุล่วงด้วยดี

สุดท้ายขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และ สมาชิกทุกคนในครอบครัวที่ให้ความช่วยเหลือ สนับสนุน ให้กำลังใจ ร่วมแก้ไขปัญหา และอุปสรรคมาโดยตลอด ขอขอบคุณรุ่นพี่พยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต และ เพื่อนร่วมรุ่นพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต รหัส 52 ทุกท่านที่ให้การช่วยเหลือ เป็นกำลังใจ และ แลกเปลี่ยนประสบการณ์การเรียนรู้ร่วมกัน ทำให้สารนิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดี คุณความดีและสิ่งที่เป็นประโยชน์อันเกิดจากสารนิพนธ์ฉบับนี้ ขอมอบแด่ทุกท่านที่กล่าวมาทั้งสิ้น

สมศรี ทิพย์ประสพโชค

การประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด:
การวิเคราะห์ปัญหา

RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN CANCER PATIENTS
RECEIVING CHEMOTHERAPY : A PROBLEM ANALYSIS

สมศรี ทิพย์ประสบโชค 5236519 NSAN/M

พย.ม. (การพยาบาลผู้ใหญ่)

คณะกรรมการที่ปรึกษาสารนิพนธ์: คณินิจ พงศ์ถาวรกุล, Ph.D. (NURSING), ศศิมา กุสุมา ณ.อยุธยา,
Ph.D. (BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES)

บทคัดย่อ

การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia) เป็นอาการแสดงที่พบบ่อยในผู้ป่วย
ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เป็นภาวะที่คุกคามต่อชีวิต การประเมินความเสี่ยง และการจัดการที่มี
ประสิทธิภาพ จะช่วยค้นหาและจัดการอาการเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนได้ วัตถุประสงค์ของการศึกษา
ครั้งนี้ เพื่อวิเคราะห์ปัญหาการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด โดยใช้
หลักฐานเชิงประจักษ์ วิธีการสืบค้นใช้กรอบของ PICO ผลการสืบค้นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ตีพิมพ์
ระหว่างปี ค.ศ. 2001-2011 ได้จำนวนทั้งหมด 28 เรื่อง นำมาวิเคราะห์ได้ข้อสรุปดังนี้ 1) การประเมินความ
เสี่ยง โดยนำเครื่องมือ Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) และ ปัจจัย
เสี่ยง 3 ด้าน ได้แก่ ด้านผู้ป่วย ด้านโรคมะเร็ง ด้านการรักษา มาร่วมใช้ในการประเมิน 2) การจัดการภาวะ
Febrile neutropenia ประกอบด้วย การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว และการพยาบาล
มุ่งเน้นการให้ความรู้ และคำแนะนำทั้งแก่ผู้ป่วย ผู้ดูแล และทีมสุขภาพ รวมถึงพัฒนาการใช้บัตรกระตุ้น
ผู้ป่วย และทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาด้วยเคมีบำบัด (Patient alert card)

ข้อเสนอแนะจากการศึกษาครั้งนี้ ควรจัดอบรมแก่พยาบาลและทีมสุขภาพเพื่อเพิ่มความรู้
ความเข้าใจ ถึงผลกระทบของการเกิดภาวะ Febrile neutropenia และตระหนักถึงความสำคัญในการ
ประเมินความเสี่ยงและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งทุกรายที่ได้รับยาเคมี
บำบัด เผยแพร่ข้อสรุปที่ได้จากหลักฐานเชิงประจักษ์ประยุกต์ไปสู่การพัฒนาแนวทางปฏิบัติทางคลินิกใน
อนาคต รวมถึง นำรูปแบบการประเมินความเสี่ยงและวิธีการจัดการที่ได้รับการยอมรับไปใช้ในการปฏิบัติ
ทางคลินิก และทำการศึกษาวิจัยในบริบทของตนเอง

คำสำคัญ : การประเมินความเสี่ยง / การจัดการ / การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ / เคมีบำบัด / มะเร็ง

**RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN
CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY : A PROBLEM ANALYSIS**

SOMSRI THIPPRASOPCHOCK 5236519 NSAN/M

M.N.S. (ADULT NURSING)

**THEMATIC PAPER ADVISORY COMMITTEE: KANAUNGNI PONGTHAVORNKAMOL,
Ph.D. (NURSING), SASIMA KUSUMA NA AYUTHYA, Ph.D.
(BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES)**

ABSTRACT

Febrile neutropenia is a life-threatening conditions with presenting symptoms frequently discovered in cancer patients receiving chemotherapy. Efficient risk assessment and management will help discover and manage symptoms to prevent complications. The objective of this study was to analyze the issue of febrile neutropenia in cancer patients receiving chemotherapy by using evidence-based practices. The search for evidence-based practiced employed the PICO framework. A total of 28 samples of evidence-based practice published during 2001 – 2011 was obtained for analysis from which the following conclusions were drawn: 1) Risk evaluation by implementing the instrumentation of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) and the three aspects of risk factors comprising patient-related, disease-related, and treatment-related risk factors in assessment; 2) Management of febrile neutropenia consisting of treatment with antimicrobial agents; colony-stimulating factor, and nursing care with emphasis on providing education and consultation for patients, caregivers, and health care teams, including the development of alert cards for cancer patients receiving chemotherapy.

Recommendations from this study: Education should be provided to nurses and health care teams in order to increase their knowledge and understanding about the impact of febrile neutropenia, and be aware of the importance of risk assessing and managing febrile neutropenia in every cancer patient receiving chemotherapy. Disseminate the conclusions obtained from this evidence-based search for applications for the development of clinical practice guidelines in the future, including utilizing well-accepted risk assessment tools and management methods in clinical practice, as well as conducting research into individuals' contexts.

**KEY WORDS: RISK ASSESSMENT / MANAGEMENT / CHEMOTHERAPY CANCER /
FEBRILE NEUTROPENIA**

109 pages

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	ง
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	จ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญแผนภาพ	ซ
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
ประเด็นหลักที่ต้องการศึกษา	10
วัตถุประสงค์ของการศึกษา	11
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา	11
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	12
ความหมาย สาเหตุการเกิด กลไกการเกิด ระดับความรุนแรง	20
การประเมินความเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia)	23
การวินิจฉัยภาวะ Febrile neutropenia	29
การจัดการภาวะ Febrile neutropenia	30
บทที่ 3 การวิเคราะห์ปัญหา	46
วิเคราะห์เปรียบเทียบ การประเมินความเสี่ยง	47
วิเคราะห์เปรียบเทียบ รูปแบบการจัดการ	49
วิเคราะห์ผลกระทบหากไม่มีการพัฒนา	55
วิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการพัฒนา	56
บทที่ 4 สรุปการศึกษาและข้อเสนอแนะ	59
บทสรุปแบบสมบูรณภาษาไทย	65
บทสรุปแบบสมบูรณภาษาอังกฤษ	79
รายการอ้างอิง	94
ภาคผนวก	106
ประวัติผู้ศึกษา	109

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า	
2.1	จำแนกประเภทของวรรณกรรมที่ใช้ในการวิเคราะห์	16
2.2	เครื่องมือ Multinational Association for Supportive Care in Cancer	27
2.3	สูตรเคมีบำบัดแบ่งตามระดับความเสี่ยงการเกิด Febrile neutropenia	35
2.4	สูตรเคมีบำบัดที่ควรได้รับ G-CSF จากหลักฐานเชิงประจักษ์	38
3.1	วิเคราะห์เปรียบเทียบการประเมินความเสี่ยงเพื่อป้องกันการเกิด ภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	47
3.2	วิเคราะห์เปรียบเทียบ รูปแบบการจัดการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน	49

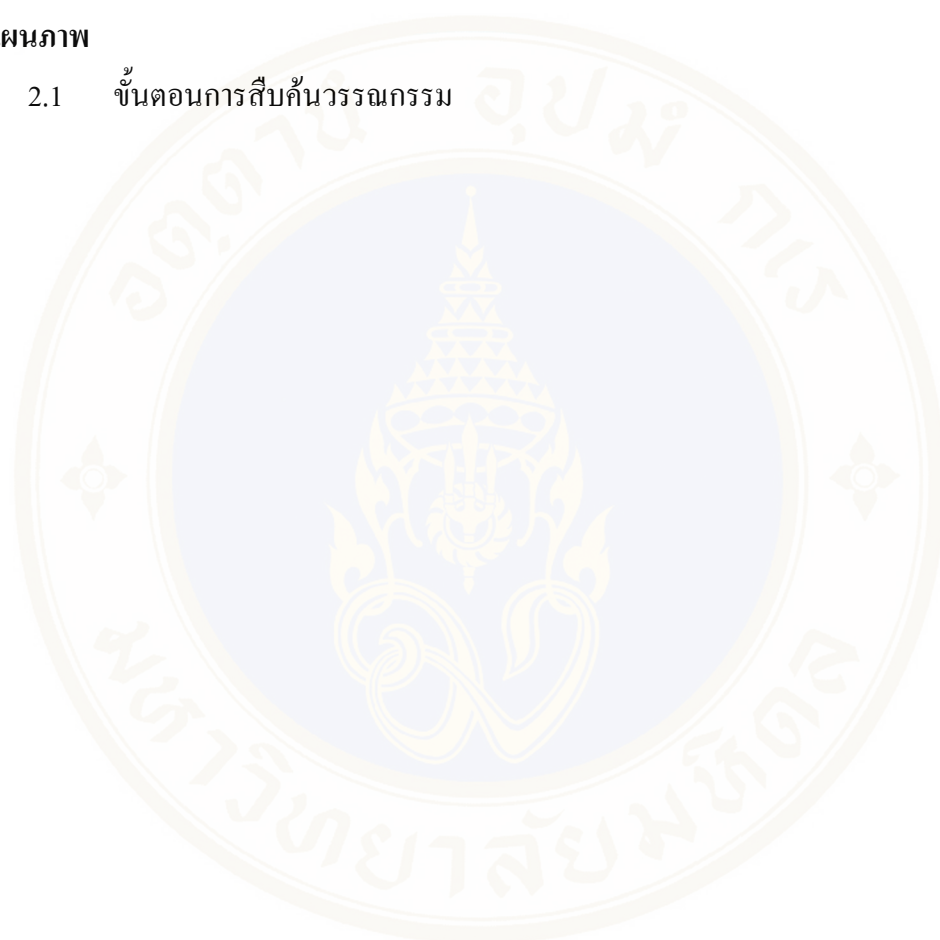
สารบัญแผนภาพ

แผนภาพ

หน้า

2.1 ขั้นตอนการสืบค้นวรรณกรรม

15



บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสำคัญของสาธารณสุขทั่วโลก และเป็นโรคเรื้อรังที่มีอัตราการตายมากกว่าโรคอื่นๆ ถือเป็นภัยคุกคามต่อชีวิตมนุษย์ องค์การอนามัยโลก (World health organization (WHO), 2007) แห่งสหประชาชาติ จึงให้ความสำคัญกับโรคมะเร็งอย่างมาก เพราะคร่าชีวิตประชากรเป็นลำดับต้น (WHO, 2007) โรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตายมากที่สุดทั่วโลก ได้แก่ มะเร็งปอด, มะเร็งกระเพาะอาหาร, มะเร็งตับ, มะเร็งลำไส้ใหญ่ และ มะเร็งเต้านม (WHO, 2007) สำหรับประเทศไทยโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่ง จำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งเสียชีวิตเพิ่มขึ้นทุกปี จากสถิติ ปี พ.ศ. 2550, 2551, 2552 พบผู้ป่วยมะเร็งเสียชีวิต 53,434 ราย, 55,403 ราย และ 56,058 ราย ตามลำดับ (สำนักงานนโยบายและแผนกระทรวงสาธารณสุข, 2552) จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2550, 2551, 2552 พบผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ 3,167 ราย, 2,949 ราย และ 3,314 ราย ตามลำดับ โรคมะเร็งที่พบบ่อย 5 อันดับแรกในเพศชาย คือ มะเร็งปอด (230 ราย, 18.5 %), มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (175 ราย, 14.1 %), มะเร็งตับ (154 ราย, 12.4 %), มะเร็งช่องปาก (105 ราย, 8.4%) และ มะเร็งต่อมลูกหมาก (70 ราย, 5.6 %) ตามลำดับ สำหรับโรคมะเร็งที่พบบ่อย 5 อันดับแรกในเพศหญิง คือ มะเร็งเต้านม (765 ราย, 37 %), มะเร็งปากมดลูก (298 ราย, 14.4 %), มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (167 ราย, 8.1 %), มะเร็งปอด (141 ราย, 6.8 %) และ มะเร็งตับ (82 ราย, 4 %) ตามลำดับ (สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, 2552)

โรคมะเร็ง เกิดจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อปกติในร่างกายมีการเจริญเติบโตอยู่นอกเหนือการควบคุมของร่างกาย และแบ่งตัวแบบกระจายอย่างรวดเร็ว โดยอาจลุกลามไปยังอวัยวะใกล้เคียงหรือแพร่กระจาย โดยผ่านระบบต่อมน้ำเหลืองและระบบหมุนเวียนเลือดไปตามอวัยวะที่สำคัญต่าง ๆ ได้ (National Cancer Institute of America , 2010) การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันแบ่งออกเป็น การรักษาเฉพาะที่ (local treatment) ได้แก่ การผ่าตัด (surgery) เป็นการผ่าตัดก้อนมะเร็งออก ส่วนใหญ่เป็นการรักษามะเร็งระยะแรกเพื่อให้ผลหายขาด และ รังสีรักษา (radiotherapy) เป็นการทำลาย DNA ของเซลล์มะเร็งทำให้โครโมโซมเกิดการแตกหัก ส่วนการรักษาทั้งระบบ (systemic treatment) ได้แก่ เคมีบำบัด (chemotherapy) และหรือ ฮอร์โมนบำบัด (hormonal therapy) เป็นฮอร์โมนเพศ

หรือยาที่ออกฤทธิ์คล้ายฮอร์โมน มีกลไกยับยั้งการทำงานในเซลล์ผ่านตัวรับฮอร์โมน หรือผ่านเอนไซม์ที่เกี่ยวข้อง ส่วนการรักษาด้วยภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) กระตุ้นให้เกิดกลไกการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายตามธรรมชาติ โดยสังเคราะห์ cytokines ซึ่งผลิตจากเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง แบ่งเป็น Active Immunotherapy ออกฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย และ Passive Immunotherapy เป็นการให้สารภูมิคุ้มกันจากภายนอก เข้าสู่ร่างกายโดยตรง โดยไม่ขึ้นกับภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งวิธีการรักษาขึ้นอยู่กับระยะของโรคและสภาพผู้ป่วยแต่ละราย (สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, 2548; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2009)

การรักษาด้วยเคมีบำบัด (chemotherapy) คือ การใช้สารเคมีเพื่อฆ่าหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง เหตุผลการใช้เกือบทั้งหมดเพื่อทำลาย deoxyribonucleic acid (DNA) หรือ เพื่อป้องกันการจำลองรูปแบบโครโมโซม (chromosomal replication) นำไปสู่กระบวนการที่ทำให้เซลล์ตาย (apoptosis) (Bhosle & Hall, 2006) ยาเคมีบำบัดที่ใช้ต้องมีปริมาณความเข้มข้นที่เหมาะสม และช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาเคมีต่อวงจรชีวิตของเซลล์ การให้แต่ละครั้งจะมีการทำลายเซลล์ 99.9% จึงจำเป็นต้องให้หลายครั้งเพื่อลดปริมาณเซลล์ลงมาถึง 0 สถิติการรักษาเคมีบำบัดของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2550, 2551 มีดังนี้ ร้อยละ 27 และ 32.3 ตามลำดับ ซึ่งยาเคมีบำบัดถือเป็นแนวทางหลักที่ใช้รักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

การรักษาเคมีบำบัด (Administration of Chemotherapy) มีหลายวิธีแบ่งได้ดังนี้ (Bhosle & Hall, 2006; NCI, 2007)

1. Neo-adjuvant chemotherapy เป็นการให้เคมีบำบัดเป็นอันดับแรกในการรักษาโรคมะเร็งก่อนการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นเฉพาะที่จุดประสงค์เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งให้เล็กลง ง่ายและประสบความสำเร็จในการผ่าตัด
2. Adjuvant chemotherapy เป็นการให้เคมีบำบัดภายหลังการรักษาด้วยวิธีการรักษาเฉพาะที่แล้ว เช่น การผ่าตัดหรือรังสีรักษา
3. Palliative chemotherapy เป็นการให้เคมีบำบัดเพื่อทุเลาอาการในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นมากและรักษาไม่หายขาด
4. Concomittent chemoradiation เป็นการให้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา
5. Locoregional chemotherapy เป็นการให้เคมีบำบัดเฉพาะที่ไปยังส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกายที่เป็นมะเร็ง
6. Salvage chemotherapy เป็นการให้เคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับเป็นซ้ำหรือรักษาไม่ได้ผลด้วยยาชนิดอื่น โดยให้ยาในขนาดที่มากพอและมีจุดประสงค์ที่จะให้ผู้ป่วยหายจากโรคมะเร็ง

ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาแบ่งเป็นกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ คือ

1. กลุ่ม Alkylating agents ออกฤทธิ์โดยจับกับดีเอ็นเอของเซลล์ ทำให้แยกจากกันไม่ได้ เซลล์จึงแบ่งตัวไม่ได้และตายในที่สุด
2. กลุ่ม Antimetabolites มีสูตรโครงสร้างเคมีคล้ายสารที่ใช้ในการแบ่งเซลล์จึงถูกนำไปใช้ในการสร้างดีเอ็นเอ หรือ อาร์เอ็นเอ หรือ ยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้สร้างดีเอ็นเอในกระบวนการแบ่งเซลล์
3. กลุ่ม Vinca Alkaloids ออกฤทธิ์จับกับ Tubulin ยับยั้งการสร้าง microtubule และ spindle fibers ของเซลล์ที่จำเป็นต่อการแบ่งแยกสายโครโมโซมในระยะ metaphase
4. กลุ่ม Antibiotics แบ่งเป็น anthracyclines และ non-anthracycline ออกฤทธิ์หลายวิธีดังนี้ 1. Interchelation จับกับดีเอ็นเอ หรือ อาร์เอ็นเอ และยับยั้งการสร้าง 2. Membrane binding เพิ่มการซึมซาบ (Permeability) ของผนังเซลล์ต่ออนุโมลต่างๆ 3. Free radical formation สร้างอนุมูลอิสระจับทำลายดีเอ็นเอ และ ยับยั้งการแบ่งเซลล์ 4. Metal ion chelation จับกับอนุโลหะเกิดเป็นสารทำลายเซลล์มะเร็ง 5. Alkylation จับและยับยั้งการเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอ
5. กลุ่ม Miscellaneous ได้แก่ 1. Taxanes ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง spindle fibers ที่ใช้ในการแยกสายดีเอ็นเอ 2. Non-classical alkylating agents ออกฤทธิ์คล้ายกลุ่ม Alkylation จับและยับยั้งทั้งในสายเดียวกัน และคนละสายดีเอ็นเอ 3. Anthracenediones มีสูตรโครงสร้างคล้ายกลุ่ม anthracyclines จับกับดีเอ็นเอแต่เกิดอนุมูลน้อยกว่าจึงทำให้เกิดพิษต่อหัวใจน้อยกว่า 4. Epipodophyllotoxins สังเคราะห์จากสารต้นแบบ podophyllotoxin ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase II ทำหน้าที่ตัดแยกดีเอ็นเอสายคู่ในระหว่างการแบ่งเซลล์ 5. Topoisomerase I Inhibitor ยับยั้งเอนไซม์ Topoisomerase I ทำหน้าที่ตัดและแยกดีเอ็นเอสายเดี่ยว ในระหว่างการแบ่งเซลล์ 6. Hydroxyurea ยับยั้งเอนไซม์ nucleotide reductase และ ยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอ

จากการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นสารที่ทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ จึงพบอาการข้างเคียงเกิดขึ้นหลายอาการ โดยเฉพาะต่อไขกระดูกคือ กดการทำงานของไขกระดูก (Myelosuppression) ซึ่งขึ้นกับชนิดและขนาดของยาเคมีบำบัด (Capo & Waltzman, 2004) รวมทั้งปัจจัยของแต่ละบุคคล เช่น ความหนาแน่นของเซลล์ไขกระดูก (bone marrow cellularity) การเก็บสำรองไขกระดูก (marrow reserve) ภาวะโภชนาการ ความสามารถในการเผาผลาญ หรือ การขับออกสารเคมีที่ได้รับ (Capo & Waltzman, 2004; Lyman et al., 2005) และปัญหาที่พบบ่อยจากการกดการทำงานของไขกระดูก คือ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia) ซึ่งเกี่ยวข้องกับ การติดเชื้อ การลดขนาดของยาเคมีบำบัดที่ควรได้รับและคุณภาพชีวิต ส่งผลต่อการเพิ่มอัตราการเจ็บป่วย อัตราการตาย และค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล (Crawford et al., 2004; NCCN, 2005; Dolan, Crombez, & Munoz, 2005; Kuderer et al., 2006)

ชนิดของเม็ดเลือดขาว (White blood cell : WBC) ประกอบด้วย 5 ชนิด ดังนี้ (Pagana & Pagana, 2002; Traynor, 2006)

1. Neutrophils มีหน้าที่ทำลายเชื้อโรค และ สิ่งแปลกปลอมภายในเซลล์ บรรจุ lytic enzymes ทำการย่อยสลายเชื้อแบคทีเรีย และกระตุ้นการตอบสนองกระบวนการอักเสบ
2. Basophils ทำหน้าที่ให้เกิดกระบวนการอักเสบและปฏิกิริยาภูมิแพ้ ภายในเซลล์บรรจุด้วย histamine ช่วยให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ในการตอบสนองต่อเชื้อโรค
3. Eosinophils จะทำปฏิกิริยาโต้ตอบต่อโรคภูมิแพ้ และการติดเชื้อปรสิต ภายในเซลล์บรรจุ lytic enzymes เช่นเดียวกับ Neutrophils ทำหน้าที่ต่อสู้กับเชื้อปรสิตและควบคุมการตอบสนองของการอักเสบ
4. Monocytes จะอยู่ในระบบหมุนเวียนกระแสเลือดนานกว่า neutrophils และมีหน้าที่ทำลายเชื้อแบคทีเรียเช่นเดียวกัน ตอบสนองต่อการติดเชื้อช้ากว่า neutrophils เป็นแหล่ง colony-stimulating factors ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ กระตุ้นการเจริญเติบโตของ neutrophils
5. Lymphocytes มีหน้าที่ต่อสู้กับการติดเชื้อไวรัสชนิดเฉียบพลัน และการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดเรื้อรัง มี 2 ชนิด คือ T lymphocytes มี 4 ชนิดดังนี้ cytotoxic T cells มีหน้าที่ทำลายเชื้อโรคที่แปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย memory T cells ทำหน้าที่จำเชื้อโรคก่อนแล้วจึงทำลาย helper T cells ช่วยสนับสนุนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน และ suppressor T cells ทำหน้าที่ควบคุมปิด-เปิดระบบภูมิคุ้มกัน ส่วน B lymphocytes เกี่ยวข้องกับสารประกอบของการสร้างระบบภูมิคุ้มกัน และผลิต antibodies immunoglobulins (Ig) ประกอบด้วย IgG , IgM , IgA , IgE และ IgD

เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Neutrophils) เป็นส่วนประกอบหลักของจำนวนเม็ดเลือดขาวพบมีจำนวนมากกว่าร้อยละ 70 ของจำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งหมด ถูกสร้างจากไขกระดูกหลังจากเข้าสู่กระแสเลือด มีช่วงชีวิต (half-life) 6-8 ชั่วโมง ในร่างกายของคนสุขภาพปกติทั่วไปสามารถสร้าง Neutrophils ได้ประมาณ 60 ล้านเซลล์ต่อวัน ซึ่งมีจำนวนเท่ากับที่ไหลเวียนในกระแสเลือด ดังนั้นเมื่อการสร้างลดต่ำลง จำนวนในกระแสเลือดก็ลดลง (Pagana & Pagana, 2002; Schwartzberg, 2006)

การศึกษาของ Lyman (2006) ชี้ให้เห็นว่าจำนวนของเม็ดเลือดขาว เป็นตัวชี้วัดประสิทธิภาพในการรักษาด้วยเคมีบำบัด เมื่อเกิดภาวะ Neutropenia จะส่งผลกระทบต่อแผนการรักษา จากการศึกษา prospective cohort ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาเคมีบำบัด 3,657 ราย พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ Neutropenia ร้อยละ 56-79 (Crawford et al., 2005) เมื่อเกิดภาวะ Neutropenia พบว่า ร้อยละ 5-30 เป็นสาเหตุการตายในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีอายุมากกว่า 70 ปี (Balducci & Yates, 2000) ในประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานว่าอัตราการตายของผู้ป่วยที่รับไว้นอน

ในโรงพยาบาลมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับระดับความรุนแรงของภาวะ Neutropenia ที่ระดับความรุนแรงที่ 3 และ ระดับความรุนแรงที่ 4 (range form 3.4%-10.5%) (Crawford et al., 2004; Caggiano et al., 2005; Kuderer et al., 2006). และจากการศึกษาของ Wolff และคณะ (2005) พบว่าร้อยละ 23 เกิดภาวะ Neutropenia ที่ระดับความรุนแรงที่ 3 และ ระดับความรุนแรงที่ 4 จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รับเคมีบำบัด รายงานว่าหากพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ Neutropenia ตั้งแต่เริ่มรับเคมีบำบัดครั้งแรก มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับอุบัติการณ์การเกิดภาวะ Neutropenia ในการรับเคมีบำบัดรอบต่อไปได้อีก (Lyman et al., 2002; Rivera, 2003) โดยพบถึงร้อยละ 56 (Lyman et al., 2005) ภาวะ neutropenia เป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อ (Wilkes & BartonBurke, 2006) พบว่า 50 % ของผู้ป่วยมะเร็งชนิด Solid tumours ที่มีภาวะ Neutropenia จะเสียชีวิตจากการติดเชื้อ (Nirenberg et al., 2004) โดยความรุนแรงของการติดเชื้อสัมพันธ์โดยตรงกับระดับความรุนแรงและระยะเวลาของการเกิดภาวะ Neutropenia (Perrone et al., 2004; NCCN, 2009) และ ผันแปรตรงข้ามกับสัดส่วนของ Absolute neutrophil count (ANC) (NCCN, 2009)

การเกิดขึ้นในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia) เป็นอาการแสดงที่พบบ่อย 25% - 40% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Lyman, 2006; Dale, 2002; Kuderer et al., 2006) ถือเป็นภาวะฉุกเฉินเฉพาะทางโรคมะเร็งที่รุนแรงและคุกคามต่อชีวิต การเกิดขึ้นในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจเกิดการติดเชื้อหรือไม่เกิดการติดเชื้อก็ได้ (NCI, 2003; NCCN, 2009) ผู้ป่วยที่มีภาวะ Febrile neutropenia มากกว่า 30 % ไม่พบต้นตอของการติดเชื้อ (Perron et al., 2004; Courtney et al., 2007) จากการเกิดภาวะ Neutropenia ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันต้านร่างกายลดลงทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย หรือ ก่อให้เกิดภาวะ Febrile Neutropenia (ัชवाल จดอุปาริสุทธี และ ศิริลักษณ์ อนันต์ฉฐศิริ, 2549) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) Septic shock และเสียชีวิต (Nirenberg et al., 2004; Perrone et al., 2004; Courtney et al., 2007) พบว่า 48%-60% ของผู้ป่วยที่มีภาวะ Neutropenia จะเกิดการติดเชื้อ โดย 20 % ของผู้ป่วยที่มีค่า ANC น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ($\text{cells} / \text{mm}^3$) เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด (NCCN, 2009) ส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลว เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อการทำงานอวัยวะต่างๆ จากการติดเชื้อ และผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล เพื่อรับยาปฏิชีวนะทันที (Dolan, Crombez, & Munoz, 2005; NCCN, 2005) ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตและอัตราการตาย (Schwartzberg , 2006; Aapro et al., 2006)

Febrile Neutropenia เป็นภาวะที่พบบ่อยตั้งแต่รอบแรก (cycle) ของการรักษาที่กีดการทำงานไขกระดูก (Timmer-Bonte, 2005; Lyman, Dale, Friedberg, Crawford & Fisher, 2004;

Lyman et al., 2003; Lyman & Delgado, 2003; Vogel et al., 2005; Wolff, Crawford, Dale, Poniewierski, & Lyman, 2004) และพบการเกิดภาวะ Febrile Neutropenia มากกว่า 50 % ในรอบแรกของการรักษาด้วยเคมีบำบัด (Crawford et al., 2008) ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia จำนวนเกินครึ่งไม่เข้าใจในอาการที่เกิดขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยคือการติดเชื้อ จึงจำเป็นที่ควรได้รับการประเมินและรับการรักษาที่ทันทั่วถึง (NCCN, 2005) จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่รับไว้ในนอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะ Febrile Neutropenia ซึ่งทำการศึกษาในโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ในประเทศสหรัฐอเมริกา มากกว่า 115 แห่ง ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1915-2000 รายงานว่า พบอัตราการตายในผู้ป่วยที่รับไว้ในนอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะ Febrile neutropenia มากกว่า 8.4 % (Lyman et al., 2001) และเพิ่มขึ้นในปีต่อๆมาเป็น 6.8%-9.5% (Caggiano, Weiss, Rickert, & Linde-Zwarble, 2005; Kuderer, Dale, Crawford, Cosler, & Lyman, 2006)

ผลกระทบที่เกิดขึ้นจากการเกิดภาวะ Febrile neutropenia มีดังนี้

1. ผลกระทบต่อผู้ป่วยด้านการรักษา จากการศึกษาในศูนย์สุขภาพ และสถานพยาบาล 115 แห่งในประเทศสหรัฐอเมริกา พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia จากการรับไว้ในนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล 41,000 ราย เกิดอัตราการเสียชีวิต 9.5%. (Kuderer, Dale, Crawford, Cosler, & Lyman, 2006) และ การวิเคราะห์ข้อมูลในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia จากการรับไว้ในนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล 55,000 ครั้ง พบอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นถึง 11 % (Lyman & Kuderer, 2003) เมื่อเกิดภาวะ Febrile Neutropenia แล้วถือว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดซ้ำในการรักษาเคมีบำบัดรอบต่อไป โดยเฉพาะถ้าเกิดขึ้นอีกจะมีความรุนแรง และเกิดขึ้นยาวนาน (Lyman & Dellgado, 2003; Meza, Baselga, Holmes, & Liang, 2002) จึงจำเป็นต้องเลื่อนการรักษาออกไป หรือ ลดขนาดของยาเคมีบำบัดที่ควรได้รับลง (Aapro et al., 2006; Crawford et al., 2008; Lyman, Dale, & Crawford, 2003; Lyman, Dale, Friedberg, Crawford, & Fisher, 2004) เกิดผลกระทบต่อประสิทธิภาพของสูตรเคมีบำบัดที่ใช้รักษาต่อไป ทำให้การควบคุมโรคมะเร็งไม่ดี (Chan, 2000; Mayers, Panzarella, & Tannock, 2001; Cappazzo, 2004; Nirenberg, 2003; Lyman, 2006; Aapro et al., 2006; Khan & Dhadda, 2008; Pattengell, Schwenkglenks, & Bosly, 2008) การรักษาเคมีบำบัดตามแผนการรักษาล้มเหลว เกิดผลลัพท์ไม่ดีต่อผู้ป่วย เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Bosly et al., 2008) มะเร็งเต้านม (Chirivella et al., 2009) มะเร็งปอด (Radosavljevic, Golubicic, Gavrilovic, Kezic, & Jelic, 2009) และ มะเร็งรังไข่ (Sarosy et al., 2010) และการลดขนาดของเคมีบำบัดที่ควรได้รับ ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตที่ต่ำในกลุ่มที่มุ่งหมายของการรักษาเพื่อ curative เช่นในผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma (Bosly et al., 2007; Pattengell, Schwenkglenks, & Bosly,

2008) และผู้ป่วย early –stage breast cancer (Bonadonna et al., 2005; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2005)

2. ผลกระทบต่อผู้ป่วยด้านอารมณ์จิตใจ ผู้ป่วยรู้สึกมีประสบการณ์ที่เลวร้าย จากผลลัพธ์ทางร่างกายที่แสดงออกมา และมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง (Lyman, 2003; Ozer, 2003) เกิดความทุกข์ทรมานจากการเข้ารับการรักษาด้านในโรงพยาบาล การเลื่อนรับเคมีบำบัดออกไป และมารับการตรวจนอกเหนือจากตารางนัดตามแผนการรักษา ส่งผลให้ผู้ป่วยและครอบครัวเครียด จากการมาพบแพทย์ นอกเหนือจากตารางนัด (Fartner et al., 2004) และจากคำแนะนำ ให้หลีกเลี่ยงจากสถานการณ์ที่จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ โดยการแยกตนเองจากกลุ่มคนจำนวนมาก ทำให้ผู้ป่วยต้องแยกตนเองออกจากสังคม (Krunwiede et al., 2004) เกิดความรู้สึกสับสน คลุมเครือไม่ชัดเจน รู้สึกไม่มีกำลังไร้ประสิทธิภาพ สูญเสียความมั่นใจและเป็นอุปสรรคต่อการสร้างสัมพันธภาพ (Pearce et al., 2001; Carelle et al., 2002; Fortner et al., 2004; Krunwiede et al., 2004)

3. ผลกระทบต่อผู้ป่วยด้านเศรษฐกิจ ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการเกิดภาวะ Neutropenia, Febrile neutropenia นอกเหนือจากค่ารักษาเคมีบำบัด คือ ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากการเลื่อนรับเคมีบำบัดออกไป และค่าเดินทางมารับการตรวจนอกเหนือจากตารางนัดตามแผนการรักษา (Macmillan cancer relief, 2005) ค่ายากระตุ้นเม็ดเลือดขาว ยาปฏิชีวนะ รวมทั้งค่าตรวจพิเศษเพื่อค้นหาและรักษาการติดเชื้อ หรือป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อ

4. ผลกระทบต่อระบบสุขภาพของประเทศ การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น คือ การรักษาด้วยเคมีบำบัดที่มีผลทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ เกิดผลกระทบโดยลดการทำงานของไขกระดูก ทำให้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ Neutropenia สูงระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัด และเมื่อเกิดภาวะนี้ขึ้นทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายและเสียเวลาในการรักษาจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนของภาวะ Febrile neutropenia จากการรับผู้ป่วยไว้ในนอนในโรงพยาบาลให้ยาปฏิชีวนะ และยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายนอกเหนือจากค่ารักษาเคมีบำบัดเพิ่มสูงขึ้น เกิดผลกระทบต่อระบบเศรษฐกิจของประเทศ (Daniel & Crawford, 2006) การศึกษาในสหรัฐอเมริกาเหนือ พบว่าค่าเฉลี่ยในการใช้จ่ายสำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ต่อ 1 ราย แบบระบบผู้ป่วยนอก เท่ากับ 1,455 USD แบ่งเป็นค่าบริการของโรงพยาบาลและการพยาบาล 42.4% ค่าตรวจทางรังสีวินิจฉัย (Radiology) 23.5% ค่าบริการของแพทย์ 20.8% ค่าตรวจวินิจฉัยอื่นๆ 10.9% ค่ายาปฏิชีวนะ 2.4% (Courtney et al., 2007) และระบบผู้ป่วยใน เมื่อเกิดภาวะ Febrile neutropenia พบระยะวันนอนเฉลี่ย 3-15 วัน ค่าเฉลี่ยการรักษาต่อครั้ง 19,110 USD ซึ่งเป็นการะของระบบสุขภาพ (Kuderer et al., 2006; Eldar-Lissai et al., 2008)

อุปสรรคในการจัดการอาการ Toxicity ของเคมีบำบัดให้มีประสิทธิภาพ คือ การประเมินที่ไม่เพียงพอ (National Institutes of health :NIH, 2002) ส่งผลกระทบด้านลบที่เกิดขึ้นตามมาภายหลัง สอดคล้องกับการศึกษาของ Johnson (2007) เก็บรวบรวมจากผู้ป่วยโรคมะเร็ง 376 ราย ที่มารับการรักษาที่คลินิกเฉพาะทางโรคมะเร็ง รายงานว่าไม่พบการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินอาการ การให้ข้อมูลความรู้ที่เกี่ยวข้อง และ การจัดการกับอาการที่เกิดขึ้น การประเมินความเสี่ยง คือ การค้นหาความเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนเริ่มรับการรักษา (Ropka, Padilla, & Gillespie, 2005) เช่น ระยะของโรค ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ปัจจัยภายในตัวผู้ป่วยที่เกี่ยวข้อง ดังนั้นการประเมินจึงเป็นจุดเริ่มต้นของการจัดการอาการที่มีประสิทธิภาพ เป็นขั้นตอนแรกที่สำคัญ (Ropka & Spencer-cisek, 2001) พยาบาลเป็นผู้มีบทบาทสำคัญเพราะเป็นด่านแรกในการคัดกรองผู้ป่วย ทีมเฉพาะทางโรคมะเร็ง ควรมีความตระหนักในการจัดเตรียมแบบบันทึกการประเมินความเสี่ยง เพื่อช่วยในการค้นหาและป้องกันปัญหาต่างๆ และนำมาใช้ในการกำหนดมาตรฐานของรูปแบบการคัดกรองอาการให้ดำเนินไปตามความต้องการ (Donohue & Carbo, 2004) เช่น การพัฒนารูปแบบการประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยประเมินตั้งแต่ก่อนเริ่มรับการรักษา ค้นหาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ประสานงานร่วมกับแพทย์ เพื่อกำหนดการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)) ตั้งแต่รอบแรกของการรับเคมีบำบัด (Cappazzo, 2004; Crawford-Dale & Lyman, 2004; Lyman et al., 2005; Lyman & Kuderer, 2003) และนำแบบบันทึกการประเมินมาใช้วางแผนในการให้ข้อมูล และการจัดการอาการเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น การประเมินความเสี่ยงการเกิด Neutropenia , Febrile neutropenia เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อจึงมีความสำคัญในการให้การดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การประเมินไม่เพียงแต่ประเมินความเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia สามารถนำมาใช้ทำนายความเป็นไปได้ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง และทำนายการใช้ oral antibiotic รักษาผู้ป่วย OPD ที่มีความเสี่ยงทำให้เกิดความปลอดภัย

รูปแบบการป้องกันและจัดการภาวะแทรกซ้อน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งมีหลากหลาย พบว่ารูปแบบของการให้การดูแลผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ที่มีประสิทธิภาพ จะช่วยลดค่าใช้จ่ายทางด้านการดูแลสุขภาพลงได้ จากการศึกษาเปรียบเทียบการดูแลผู้ป่วยภาวะ Febrile neutropenia ที่มีความเสี่ยงต่ำแบบระบบผู้ป่วยนอก (OPD) และระบบผู้ป่วยใน (IPD) แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่องของผลลัพธ์ เช่น ความสำเร็จในการรักษา การตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ แต่มีความแตกต่างในเรื่องของค่าใช้จ่ายของระบบผู้ป่วยนอกน้อยกว่า ระบบผู้ป่วยใน (7,772 USD

เทียบกับ 15,231 USD, $P < 0.001$) และค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการรักษาน้อยกว่า (8.5 วัน ต่อ 9.2 วัน) (Elting et al., 2008)

จากการปฏิบัติงานงานพยาบาลผู้ป่วยนอกเคมีบำบัด สถาบันมะเร็งแห่งชาติ สถิติผู้ป่วยที่มารับเคมีบำบัด ปี พ.ศ. 2551, 2552 และ 2553 มีดังนี้ โดยแยกเป็นเคมีบำบัดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 4,136 ราย, 4,396 ราย และ 4,640 ราย ตามลำดับ เคมีบำบัดชนิดรับประทาน 551 ราย, 691 ราย, 938 ราย ตามลำดับ และรับไว้ในอนในโรงพยาบาลเพื่อรับยาเคมีบำบัด 2,158 ราย, 2,414 ราย และ 2,336 ราย ตามลำดับ พบรายงานการเกิดภาวะ Febrile Neutropenia ปี พ.ศ. 2550 ระดับ 3 ร้อยละ 29 ระดับ 4 ร้อยละ 71 ปีพ.ศ. 2551 พบระดับ 3 ร้อยละ 43 ระดับ 4 ร้อยละ 83 ปีพ.ศ. 2552 พบระดับ 3 ร้อยละ 53 ระดับ 4 ร้อยละ 89 (งานควบคุมการติดเชื้อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ, 2552) ซึ่งยังไม่มีรูปแบบแนวทางการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดภาวะ Febrile Neutropenia ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รับเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐานสำหรับพยาบาลในหน่วยงาน ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินสัญญาณชีพ และติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อรายงานแพทย์และรับการรักษาตามแนวทางของแพทย์ ถ้าได้รับการประเมินความเสี่ยง และการจัดการที่มีประสิทธิภาพจะสามารถค้นพบกลุ่มเสี่ยงได้ตั้งแต่ระยะแรก และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้

การประเมินและการจัดการภาวะดังกล่าวจึงเป็นสิ่งสำคัญยิ่ง แต่ในปัจจุบันหน่วยงานพยาบาลผู้ป่วยนอกเคมีบำบัด สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ยังไม่มีการประเมินความเสี่ยงและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่เป็นรูปแบบ และอัตราค่าตั้งของหน่วยงาน 50% เป็นพยาบาลที่มีประสบการณ์การทำงานต่ำกว่า 3 ปี เพื่อพัฒนาการพยาบาลให้มีมาตรฐานและเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด พยาบาลผู้ให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งเป็นบุคคลหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญที่จะส่งเสริมและดูแลผู้ป่วย ดังนั้นพยาบาลจึงต้องมีความรู้ ประสบการณ์ มีทักษะในการศึกษาค้นคว้าและรวบรวมข้อมูลจากผลการวิจัยใหม่ๆ นำมาวิเคราะห์และสังเคราะห์ใช้ในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด รวบรวมข้อสรุปเพื่อประสานการดูแลร่วมกับทีมสุขภาพ นำมาใช้ในการประเมินและจัดการกับผู้ป่วยให้ชัดเจน เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหรือเมื่อเกิดขึ้นแล้ว ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลอย่างปลอดภัยและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีประสิทธิภาพ

ข้อจำกัดของการศึกษา จากความแตกต่างของโรคมะเร็ง ความรุนแรงของการเกิดภาวะ Neutropenia สูตรเคมีบำบัด และวัตถุประสงค์ของการรักษาร่วมกับนโยบายของหน่วยงานที่รับรักษาเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งกลุ่ม solid tumor และ lymphoma จึงคัดกลุ่มผู้ป่วย Leukemia แยกออกเพื่อความชัดเจน จากการทบทวนวรรณกรรมที่ทำการศึกษาวิเคราะห์ในผู้ป่วยที่รับไว้ในอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ของโรงพยาบาล 120 แห่ง ในเครือข่ายมหาวิทยาลัย Health System Consortium พบว่ากระบวนการเกิดโรคและความรุนแรงของการรักษา

ที่ได้รับในกลุ่มผู้ป่วย Leukemia มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ มากกว่าผู้ป่วยมะเร็งกลุ่ม solid tumor และมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องของ ระยะเวลานอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลที่ยาวนานมากกว่า พบอัตราการตายที่สูงกว่า ($p < 0.001$) (Lyman, Lyman, & Agboola., 2005) การรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ ในการวิเคราะห์ สังเคราะห์ เพื่อให้ได้แนวทางการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วย โรคมะเร็งที่รับเคมีบำบัด ผู้ศึกษาพิจารณาว่า ควรทำการวิเคราะห์ปัญหาให้ชัดเจนก่อนโดยรวบรวม ปัจจัยและสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เครื่องมือที่ใช้ในการประเมิน ความเสี่ยง การวินิจฉัย การรักษาและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ที่รับเคมีบำบัด เพื่อส่งเสริมความรู้ความเข้าใจสำหรับพยาบาลและบุคลากรสุขภาพอื่นๆ นำไปสู่การ พัฒนาแนวทางการประเมินความเสี่ยงและการจัดการอย่างมีประสิทธิภาพของการเกิดไข้ใน ภาวะ เม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รับเคมีบำบัดต่อไป

ประเด็นหลักที่ต้องการศึกษา

การรักษาด้วยเคมีบำบัด คือ หนึ่งในวิธีการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็ง ซึ่ง เคมีบำบัดส่งผลต่อการกดการทำงานของไขกระดูก ภาวะที่พบบ่อย คือ การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และพัฒนาต่อไปเป็นการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และ ภาวะแทรกซ้อนต่อการทำงานอวัยวะต่างๆของร่างกาย โดยมีปัจจัยร่วมหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องและ ส่งเสริมให้เกิด แม้ว่าจะมีแนวทางการรักษาของแพทย์ แต่ในปัจจุบันพบว่ายังไม่มีรูปแบบการ ประเมินความเสี่ยง และ การจัดการซึ่งเป็นบทบาทสำคัญของพยาบาลที่นับเป็นบุคลากรทีมสุขภาพ ด้านแรกในการคัดกรองผู้ป่วย นับเป็นกลยุทธ์หนึ่งที่สำคัญ สอดคล้องกับปัญหาการจัดการภาวะ Febrile neutropenia ที่มีไม่เพียงพออย่างมาก ในประเทศอังกฤษ (NCEPOD, 2008 ; NCPREN, 2008) จึงต้องการสร้างระบบการดูแลเพื่อจัดการผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia นี้ให้ดียิ่งขึ้น และนำระบบลงไปสู่การปฏิบัติ เพื่อตรวจสอบการเกิดผลกระทบต่อนผู้ป่วย และทีมสุขภาพจากการ เปลี่ยนแปลง (Krell & Jones, 2009) สำหรับประเทศไทยได้มีแนวทางการจัดการโดยสมาคมโรค ติดเชื้อแห่งประเทศไทย แต่มุ่งเน้นหลักการรักษาหลังเกิดภาวะ Febrile neutropenia ขึ้นแล้ว ซึ่ง จากการทบทวนไม่พบการประเมิน หรือการจัดการเพื่อป้องกันการเกิดที่เป็นรูปแบบชัดเจน เนื่องจาก ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (G-CSF) และการนำหลักฐานเชิงประจักษ์มาใช้ ในการกำหนดการใช้ G-CSF เพื่อป้องกันยังไม่มีการศึกษาความคุ้มค่าคุ้มทุนที่ชัดเจน หรือนำมาใช้ แพร่หลายเป็นแนวทางเดียวกัน

NCEPOD (2008) ได้กำหนดไว้ใน NCAG (2009) ว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาเคมีบำบัด จำเป็นต้องได้รับการประเมินจากผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้าน และควรรับไว้ในอนในโรงพยาบาล การประเมินและการทำหัตถการตั้งแต่เริ่มต้น สามารถลดความจำเป็นและระยะเวลาของการนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากไม่มีความชัดเจนของรูปแบบ และเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง วิธีการรักษา และการจัดการที่เกี่ยวข้อง ส่วนใหญ่เป็นบทบาทของแพทย์ผู้รักษา บทบาทของพยาบาลเข้าไปจัดการได้น้อย พยาบาลซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของทีมและเป็นด่านแรกของการคัดกรองจนถึงด่านสุดท้ายในการให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด ควรมีความรู้ความเข้าใจและพัฒนากฎปฏิบัติการพยาบาลเพื่อให้การดูแลผู้ป่วยผู้ศึกษาในฐานะพยาบาลผู้ให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด จึงมีความสนใจโดยทบทวนจากหลักฐานเชิงประจักษ์และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อวิเคราะห์ปัญหาในเชิงลึกที่เกี่ยวข้องกับการประเมินความเสี่ยง และการจัดการภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อวิเคราะห์ปัญหาของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดจากหลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อได้ข้อสรุปและข้อเสนอแนะไปสู่การพัฒนาคุณภาพในการประเมินความเสี่ยงและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการศึกษา

1. ผลสรุปจากการวิเคราะห์ปัญหาในการศึกษานี้ จะเป็นประโยชน์สำหรับพยาบาลและบุคลากรทีมสุขภาพอื่นๆ ในการพัฒนาความรู้และเข้าใจในเนื้อหาสาระของการประเมินความเสี่ยง และการจัดการเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
2. ผลสรุปจากการวิเคราะห์ปัญหา สามารถใช้เป็นข้อมูลเพื่อวางแผน และ พัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างครอบคลุม และให้เป็นแนวทางเดียวกันในการประเมินความเสี่ยงและการจัดการเพื่อป้องกันและแก้ไขภาวะแทรกซ้อนจาก การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมเพื่อวิเคราะห์ปัญหาเกี่ยวกับการประเมินความเสี่ยง และ การจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด โดยการสืบค้นจากหลักฐานเชิงประจักษ์ นำมาวิเคราะห์เพื่อหาข้อสรุป โดยมีขั้นตอนดังนี้

การกำหนดขอบเขตในการทบทวนวรรณกรรม

วรรณกรรมหรือเอกสารทางวิชาการทุกประเภท ได้แก่ งานวิจัยทุกระดับ ตำรา วิทยานิพนธ์ สารนิพนธ์ บทความทางวิชาการ บทความที่เป็นข้อเสนอแนะของผู้เชี่ยวชาญ โดยมีเนื้อหาครอบคลุมประเด็นใดประเด็นหนึ่งดังต่อไปนี้ กลไกการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาเคมีบำบัด, ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาเคมีบำบัด รูปแบบและเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง และวินิจฉัยการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด การป้องกัน และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด ที่ได้รับการตีพิมพ์ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 – 2011

การสืบค้นวรรณกรรม

สืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic database) ประกอบด้วย ฐานข้อมูล The Cochrane Library, CINAHL, Blackwell Synergy, MD consult ProQuest nursing, Pubmed, OVID, Science Direct, Springer Link โดยใช้กรอบ PICO ในการสืบค้นหลักฐานเชิงประจักษ์ (Melnik & Fineout-Overholt, 2005) มีรายละเอียดดังนี้

P (Population) = ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด

(cancer patients receiving chemotherapy)

I (Intervention) = การประเมินความเสี่ยง, การจัดการ (Risk assessment, early detection, nursing care, care, management, monitoring)

C (comparison) = ไม่มี
 O (Outcome) = การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
 (Febrile neutropenia, chemotherapy- induced neutropenia)

กำหนดคำสำคัญในการสืบค้น ดังนี้

- Risk assessment and febrile neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- Management and febrile neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- early detection and febrile neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- monitoring and febrile neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- nursing care and febrile neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- care and febrile neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- Risk assessment and chemotherapy-induced neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- Management and chemotherapy-induced neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- early detection and chemotherapy-induced neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- monitoring and chemotherapy-induced neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- nursing care and chemotherapy-induced neutropenia and cancer patients and chemotherapy
- care and chemotherapy-induced neutropenia and cancer patients and chemotherapy

การคัดเลือกและประเมินคุณภาพวรรณกรรม

คัดเลือกวรรณกรรมโดยเริ่มจากชื่อเรื่อง บทคัดย่อของวรรณกรรมที่ได้จากการสืบค้นทั้งหมด นำมาคัดเลือก และประเมินคุณภาพตามขอบเขตที่กำหนดไว้ดังนี้

1. กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือก

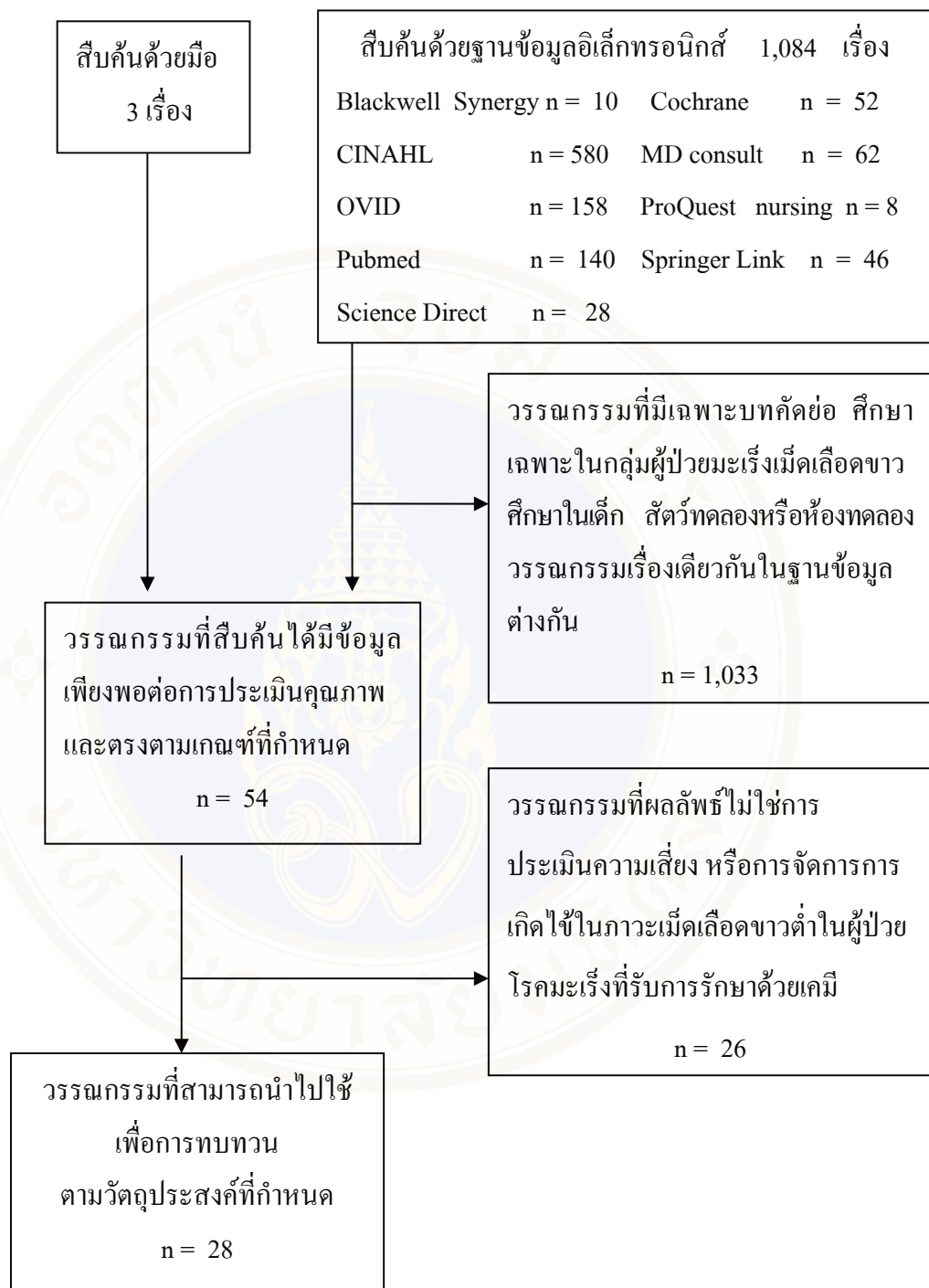
วรรณกรรมที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง solid tumors และหรือ lymphoma โดยกล่าวถึงเนื้อหา ดังต่อไปนี้ กลไกการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด ปฏิกิริยา หรือปฏิกิริยาส่งเสริม การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาเคมีบำบัด รูปแบบและเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงและวินิจฉัยการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาเคมีบำบัด ภาวะแทรกซ้อน และ ผลลัพธ์ของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาเคมีบำบัด การป้องกันและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาเคมีบำบัด รวมถึงบทความทางวิชาการ ที่เป็นการทบทวนวรรณกรรม ข้อสรุป และข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญในประเด็นการประเมินความเสี่ยง การเฝ้าระวัง การจัดระบบการดูแลการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

2. การจำแนกประเภทของวรรณกรรม

งานวิจัย ทั้ง Experimental และ Non- Experimental ได้แก่ Systematic review of good quality cohort studies, Prospective cohort study with least 80% follow-up, Systematic review of lower quality studies, Retrospective cohort study with poor follow-up, Case study, Case series, Unsystematic clinical observations, Single observational study- patient important outcome, Physiologic study, Case-control study, Systematic review of descriptive studies, Descriptive (Quantitative) study, Clinical observation งานบททวนเอกสาร Systematic review, Meta- analysis, Literature review, บทความทางวิชาการ และส่วนหนึ่งของตำรา

3. เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยออก คือ งานวิจัยที่มีเฉพาะบทคัดย่อ งานวิจัยที่ศึกษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งหมด หรือที่ศึกษาในเด็ก สัตว์ทดลองหรือห้องทดลอง และผลลัพธ์ไม่ใช่การประเมินความเสี่ยง หรือการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่รับได้การรักษาด้วยเคมี

จากการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด เพื่อให้ได้เนื้อหาตรงตามที่ต้องการศึกษามากที่สุด และนำมาวิเคราะห์ สกัด และสรุปเนื้อหา โดยคัดเลือกได้ทั้งหมด 28 เรื่อง แบ่งเป็นงานวิจัย 18 เรื่อง แนวปฏิบัติ 2 เรื่อง บทความ 8 เรื่อง



แผนภาพที่ 2.1 ขั้นตอนการสืบค้นวรรณกรรม

ตารางที่ 2.1 จำแนกประเภทของวรรณกรรมที่ใช้ในการวิเคราะห์

ลำดับ	ผู้แต่ง/ ปี/ ชื่อเรื่อง	ประเภทของหลักฐาน
1.	Kuderer, N. M., Dale, D. C., Crawford, J., & Lyman, G. H. (2007). Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review.	Systematic Review and meta-analysis of RCTs
2	Aapro, M.S., Bohlius, J., Cameron, D.A., Lago, L D., Donnelly, J P., Kearney, N., et al. (2011). 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours	Systematic review of the literature
3.	Lyman, G. H., Michels, S. L., Reynolds, M. W., Barron, R., Tomic, K. S., & Yu, J. (2010). Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia.	Retrospective cohort study
4.	Miller, K. (2010). Using a computer-based risk assessment tool to identify risk for chemotherapy-induced febrile neutropenia.	Retrospective and observation study
5	Pettengell, R., Schwenkglenks, M., Leonard, R., Bosly, A., Paridaens, R., Constenla, M., et al. (2008). Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study.	Prospective and observation study
6.	Donohue, R. B. (2006). Development and implementation of a risk assessment tool for chemotherapy-induced neutropenia.	Retrospective study
7.	Ahn, S., Lee, Y.-S., Chun, Y.-H., Kwon, I.-H., Kim, W., Lim, K., et al. (2010). Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia.	Retrospective study

ตารางที่ 2.1 จำแนกประเภทของวรรณกรรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ (ต่อ)

ลำดับ	ผู้แต่ง/ ปี/ ชื่อเรื่อง	ประเภทของหลักฐาน
8.	Elting, L. S., Lu, C., Escalante, C. P., Giordano, S. H., Trent, J. C., Cooksley, C., et al. (2008). Outcomes and Cost of Outpatient or Inpatient Management of 712 Patients With Febrile Neutropenia.	Prospective study
9.	Lopez-Pousa, A., Rifa, J., Casas de Tejerina, A., Gonzalez-Larriba, J. L., Iglesias, C., Gasquet, J. A., et al. (2010). Risk assessment model for first-cycle chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumours.	Prospective study
10.	Hui, E., Leung, L., Poon, T., Mo, F., Chan, V., Ma, A., et al. (2010). Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: a prospective validation of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index in a Chinese population and comparison with the Talcott model and artificial neural network	Prospective study
11.	Oakley, C., Hill, A., & Chowdhury, S. (2010). Benefits of a network approach to managing neutropenic sepsis.	Prospective study
12.	Uys, A., Rapoport, B. L., & Anderson, R. (2004). Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score.	Prospective study
13.	Innes, H., Lim, S. L., Hall, A., Chan, S. Y., Bhalla, N., & Marshall, E. (2008). Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice.	Prospective study
14.	Moore, K.G., (2007). Safe and effective outpatient treatment of adults with chemotherapy-induced neutropenic fever	Meta analysis

ตารางที่ 2.1 จำแนกประเภทของวรรณกรรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ (ต่อ)

ลำดับ	ผู้แต่ง/ ปี/ ชื่อเรื่อง	ประเภทของหลักฐาน
15.	Innes, H., Billingham, L., Gaunt, C., Steven, N., & Marshall, E. (2005). Management of febrile neutropenia in the United Kingdom: time for a national trial?	Descriptive
16.	de Naurois, J., Novitzky-Basso, I., Gill, M. J., Marti, F. M., Cullen, M. H., Roila, F., et al. (2010). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines.	Guideline
17.	Gabay, M&Tanzi, M. (2010). Guideline for the management of febrile neutropenia	Guideline
18.	Lyman, G.H., Lyman, C.H., & Agboola, O. (2005). Risk Models for predicting Chemotherapy-induced neutropenia	Systematic review of the literature
19.	Considine, J., Livingston, P., Bucknall, T., & Botti, M. (2009). A review of the role of emergency nurses in management of chemotherapy-related complications	Systematic review of the literature
20.	Nirenberg, A., Bush, A. P., Davis, A., Friese, C. R., Gillespie, T. W., & Rice, R. D. (2006). Neutropenia: state of the knowledge part II.	Review literature
21.	Krell, D., Jones, A.L. (2009) Impact of effective prevention and management of febrile neutropenia.	Review article
22.	Young, A., Bennett, C., Camburn, T., Davidson, S., Depledge, J., Jones, P., et al. (2009). Febrile neutropenia in women treated for early-stage breast cancer.	Article
23.	Schwartzberg, L. S. (2006). Neutropenia: Etiology and Pathogenesis	Article
24.	Lyman, G. H., & Rolston, K. V. I. (2010). How We Treat Febrile Neutropenia in Patients Receiving Cancer Chemotherapy.	Article
25.	Marrs, J. A. (2006). Care of patients with neutropenia	Article

ตารางที่ 2.1 จำแนกประเภทของวรรณกรรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ (ต่อ)

ลำดับ	ผู้แต่ง/ ปี/ ชื่อเรื่อง	ประเภทของหลักฐาน
26.	Higgins, A. (2008). Raising awareness of neutropenic sepsis risk in ambulatory patients.	Article
27.	Langan, R. C., & Bordelon, P. C. (2007). Initial management of the febrile cancer patient with neutropenia.	Article
28.	Cameron, D. (2009). Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia	Article

สรุปผลการสกัดเนื้อหาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ จำแนกออกเป็นหัวข้อดังนี้

1. ความหมาย สาเหตุการเกิด กลไกการเกิด ระดับความรุนแรง ของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia) และ การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia)
2. การประเมินความเสี่ยงของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด
3. การวินิจฉัยภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด
4. การจัดการภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด
 - 4.1 การรักษาภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด
 - 4.2 การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด

ความหมาย สาเหตุการเกิด กลไกการเกิด และ ระดับความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia) และ การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia)

เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia)

เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia) หมายถึง ภาวะที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ลดต่ำลง $< 1,000$ เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (cells/mm^3) (Gabay, & Tanzi, 2010; Lyman et al., 2005) เนื่องจากจำนวนเม็ดเลือดขาว มีความแตกต่างกันไปตามอายุ เพศ เชื้อชาติ และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ดังนั้นถ้ากล่าวถึงความหมาย neutropenia ให้ถูกต้องคือ มี absolute neutrophil count (ANC) น้อยกว่า 2 standard deviation (SD) ของค่าเฉลี่ยประชากรเชื้อชาตินั้น (Schwartzberg, 2006) แต่ความยากในการนำมาใช้คำนวณ เนื่องจากไม่ทราบค่าเฉลี่ยและ SD ของประชากร ทำให้จำกัดความในการศึกษาต่างๆ มีความหลากหลาย

สาเหตุของการเกิด Neutropenia คือ มีปัญหาในการสร้าง การแบ่งตัว การติดเชื้อมารักษา และยา สำหรับสาเหตุจากการรักษาที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย เคมีบำบัด รังสีรักษา immunotherapy และการปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplant) (Marrs, 2006)

การแบ่งกลุ่ม Neutropenia มีดังนี้ (Schwartzberg, 2006) **SCHWARTZBERGCHWAR**

1. Congenital neutropenia แบ่งเป็น

- 1.1 cyclic neutropenia พบน้อยเกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม autosomal dominant

1.2 severe congenital neutropenia หรือบางครั้งเรียกว่า Kostmann syndrome เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม autosomal dominant และ autosomal recessive

2. Acquired neutropenia แบ่งเป็น

2.1 Immune-associated neutropenia

2.1.1 Primary autoimmune neutropenia พบตั้งแต่แรกเกิด

2.1.2 Secondary autoimmune neutropenia เป็นโรคของ systematic autoimmune แพ้ภูมิตัวมันตนเอง เช่น rheumatoid arthritis, systematic lupus erythematosus(SLE), felty syndrome, infectious diseases, hematologic disorder(leukemia, multiple myeloma), solid neoplasms, drug therapy และ transplantation

2.2 chronic idiopathic เกี่ยวข้องกับการเจ็บป่วยที่เกิดกระบวนการอักเสบ (inflammatory illness)

2.3 infection-related neutropenia เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ ไวรัส, แบคทีเรีย และ ปรสิต

2.4 drug-induced neutropenia เกี่ยวข้องกับการใช้สารเคมีรักษาโรค (chemotherapeutic agent) และยาอื่นๆ เช่น aminopyrine, penicillin, clazapine

2.5 nutrition-related neutropenia เกี่ยวข้องกับการขาดสารอาหาร เช่น folate, vitamin B12

คำที่เกี่ยวข้องกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง คือ Neutropenia , chemotherapy- induced neutropenia (CIN) ทั้งสองคำหมายถึง จำนวนเม็ดเลือดขาว neutrophils ที่อยู่ในกระแสเลือดลดลงต่ำกว่าปกติ โดยมีสาเหตุจากการได้รับเคมีบำบัดกลุ่มที่กดการทำงานของไขกระดูก (Dale, 2003) การรายงานค่า neutrophils เป็นรูปแบบของการรายงานค่า absolute neutrophil count (ANC) คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวที่โตครบอายุและอยู่ในระบบการไหลเวียนเลือด โดยมีวิธีการคำนวณ ดังนี้ (Marrs, 2006; Schwartzberg, 2006)

$$ANC = \text{Total WBC count} \times (\% \text{ neutrophil} + \% \text{ band}) \div 100$$

ระดับความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แบ่งได้ดังนี้ (Pettengell et al., 2008)

ระดับความรุนแรงที่ 1 (grade 1) หมายถึง ค่า ANC 1,500 - 2,000 cells /mm³

ระดับความรุนแรงที่ 2 (grade 2) หมายถึง ค่า ANC 1,000 - 1,499 cells /mm³

ระดับความรุนแรงที่ 3 (grade 3) หมายถึง ค่า ANC 500 - 999 cells /mm³

ระดับความรุนแรงที่ 4 (grade 4) หมายถึง ค่า ANC น้อยกว่า 500 cells /mm³

ภาวะ Neutropenia ที่พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นผลโดยตรงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Cameron, 2009) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อ (Schwartzberg, 2006) ส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลว ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อการทำงานอวัยวะต่างๆ จากการติดเชื้อ และผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล เพื่อรับยาปฏิชีวนะทันที (Moore, 2007; Langan, & Bordelon, 2007) ทำให้เกิดความเจ็บป่วยจนถึงการเสียชีวิต รวมทั้งค่าใช้จ่ายของการบริการทางสุขภาพ (Krell, & Jones, 2009) ความเสี่ยงของการติดเชื้อมันขึ้นกับสัดส่วนของ ANC และระยะเวลาของการเกิดภาวะ Neutropenia (Schwartzberg, 2006) ผู้ป่วยภาวะ Neutropenia ระดับรุนแรงที่พบค่า ANC น้อยกว่า 500 cells/mm^3 จะถูกชักนำให้เกิดการติดเชื้อ endogenous flora ประกอบด้วย เชื้อ staphylococcus และ เชื้อ gram negative organisms ที่อยู่บริเวณผิวหนังและลำไส้ แต่อาจไม่แสดงอาการของการติดเชื้อ เช่น บวม แดง ร้อน ในผู้ป่วย Neutropenia ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อก็ได้ (Schwartzberg, 2006)

The European Society for Medical Oncology (ESMO) ให้ความหมาย ไข้ คือ การวัดอุณหภูมิทางรักแร้มากกว่า 38°C และไข้ยังคงอยู่อย่างน้อย 1 ชั่วโมงต่อมา หรือ การวัดอุณหภูมิทางปากได้มากกว่าหรือเท่ากับ 38°C โดยวัดซ้ำ 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 ชม. หรือ การวัดอุณหภูมิทางปากได้มากกว่า 38.3°C เพียงครั้งเดียว (Oakley, Hill, & Chowdhury, 2010)

การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia)

การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia) หมายถึง อาการไข้ ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจเกิดการติดเชื้อจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือไม่เกิดการติดเชื้อก็ได้ โดยวัดอุณหภูมิทางปากได้มากกว่า 38.3°C 1 ครั้ง หรือ มากกว่าหรือเท่ากับ 38.0°C โดยวัดซ้ำ 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ร่วมกับค่า ANC น้อยกว่า 500 cells/mm^3 หรือน้อยกว่า $1,000 \text{ cells/mm}^3$ และมีแนวโน้มลดลงน้อยกว่า 500 cells/mm^3 ภายใน 48 ชั่วโมงต่อมา (Lyman, 2005; Pettengell et al., 2008; Elting et al., 2008; de Naurois et al., 2010; Hui et al., 2010) หรือแสดงอาการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย Febrile Neutropenia มักพบอาการไข้เป็นอันดับแรก ไม่มีอาการเฉพาะเจาะจงเป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการรับเคมีบำบัด (Cameron, 2009; Young et al., 2009) เป็นภาวะที่พบบ่อยตั้งแต่รอบแรกของการรักษาที่กีดการทำงานของไขกระดูก (Aapro et al., 2010)

คำจำกัดความของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ ตรงกับข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ (Langan, & Bordelon, 2007)

1. วัดอุณหภูมิทางปาก ได้มากกว่า 38°C 1 ครั้ง ร่วมกับวินิจฉัยพบการติดเชื้อ
2. วัดอุณหภูมิทางปาก ได้มากกว่า 38°C 1 ครั้ง แต่น้อยกว่า 39°C และยังคงมีไข้อยู่มากกว่า 12 ชั่วโมงขึ้นไป แม้จะไม่พบการติดเชื้อ

3. วัดอุณหภูมิทางปากได้มากกว่า หรือเท่ากับ 39°C 1 ครั้ง ร่วมกับมีอาการหนาวสั่น และพบว่าเชื้อแบคทีเรีย เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่พบตั้งแต่เริ่มแรกในผู้ป่วย Febrile neutropenia การจัดลำดับความสำคัญของเชื้อแบคทีเรีย โดยจำแนกตามขั้นตอนของการติดเชื้อนั้นมีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา ปัจจุบันพบว่าเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่พบบ่อยในกลุ่ม gram-positive organism คือ Staphylococci, Staphylococcus aureus, Viridans group streptococci และ Enterococci และในกลุ่ม gram-negative organism ที่พบบ่อย คือ Escherichia coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp และ Pseudomonas aeruginosa สำหรับการติดเชื้อราจะพบเมื่อเกิด prolonged neutropenia โดยเชื้อที่พบบ่อย คือ Candida และ Aspergillus (Schwartzberg, 2006) เมื่อเกิดภาวะ Febrile neutropenia ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ส่งเลือดตรวจเพาะเชื้อ และรับ Broad-spectrum antibiotics ทันที (Oakley et al., 2010)

การประเมินความเสี่ยงของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

การประเมินความเสี่ยงของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia) นับว่าเป็นการนำแนวปฏิบัติต่างๆ ลงสู่การปฏิบัติจริง และเป็นส่วนหนึ่งของการขับเคลื่อนไปข้างหน้าในการใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ โดยหน่วยงาน ASCO, EORTC และ NCCN แนะนำให้กำหนดแบบแผนการประเมินความเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia ในผู้ป่วยโดยให้ปฏิบัติเป็นประจักษ์อย่างมีมาตรฐาน เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการปฏิบัติ เพิ่มความตระหนักในบทบาทของพยาบาลด้านการประเมินความเสี่ยง การติดต่อสื่อสารระหว่างทีมสหสาขาวิชาชีพ ประสานความร่วมมือในการให้การดูแลผู้ป่วย ให้ได้รับการยอมรับ (Miller, 2010) ซึ่งสอดคล้องกับแนวปฏิบัติระดับชาติของประเทศไทย ได้มีมติเป็นเอกฉันท์ว่าควรต้องมีการประเมินความเสี่ยงการเกิด Febrile neutropenia ตั้งแต่ก่อนรับเคมีบำบัดครั้งแรก และควรได้รับการประเมินซ้ำทุกครั้งก่อนรับเคมีบำบัดรอบต่อไป โดยรูปแบบของการประเมินความเสี่ยงประกอบด้วย ปัจจัยเสี่ยงที่มีความเกี่ยวข้อง เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงที่ได้รับการยอมรับในปัจจุบัน โดยปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย 3 ด้าน คือ ด้านผู้ป่วย(Patient-related risk factor) ด้านโรคมะเร็ง (Disease-related risk factor) และ ด้านการรักษา (Treatment-related risk factor) เข้ามาร่วมในการ

ประเมินหากพบว่ามีปัจจัยในข้อใดข้อหนึ่งถือว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาเคมีบำบัดนั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ซึ่งสรุปได้ดังนี้

1. ปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 ด้าน ที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia มีดังนี้

1.1 ปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วย (Patient-related risk factor) (Lyman et al., 2005) ประกอบด้วย อายุ ผู้สูงอายุถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Neutropenia รุนแรง (Pettengell et al., 2008; Ahn et al., 2010; Oakley et al., 2010; Uys et al., 2004; Lyman et al., 2005; Cameron, 2009) ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia มากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า (Pettengell et al., 2008; Oakley, et al., 2010) เนื่องจากอายุที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ neutrophils การศึกษาของ Crichton และ Puppione (2006) พบว่า neutrophils ในผู้ป่วยสูงอายุมีความเสื่อมในการทำหน้าที่ภายในเซลล์ และประสิทธิภาพในการทำลายสิ่งแปลกปลอมลดลง (Schwartzberg , 2006) เพศหญิง พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia (Schwartzberg , 2006) สอดคล้องกับการศึกษาที่พบในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด small-cell lung cancer (Crawford et al., 2005) ภาวะทุโภชนาการ (poor nutritional status) พบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดและมีค่า serum albumin น้อยกว่า 3.5 g / dl เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia (Lyman et al., 2005; Schwartzberg , 2006) ค่าสมรรถภาพของร่างกายต่ำ (poor performance status (PS)) พบว่าการประเมินพบค่า ECOG มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia เนื่องจาก ECOG ที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่ม toxicity จากการรักษาเคมีบำบัด (ECOG 2 VS 0, P=0.003; OR 3.12) สอดคล้องกับการศึกษาที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และในผู้ป่วย Lymphoma (Pettengell et al., 2008) ระบบภูมิคุ้มกันลดลง (Decreased immune function) พบว่าค่า ANC ของผู้ป่วยก่อนได้รับเคมีบำบัดที่มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3,500 cells / mm³ จะมีโอกาสเกิดภาวะ Neutropenia รุนแรง ได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า ANC ก่อนได้รับเคมีบำบัดมากกว่า 3,500 cells / mm³ เป็น 1.37 เท่า (Wolff et al., 2005) ค่า lymphocyte count ตั้งแต่เริ่มต้นรับการรักษา มีความสัมพันธ์กลับกันกับความเสี่ยงของการเกิด CIN ในรอบแรกของการรับเคมีบำบัด (P=0.011, OR 0.67) และค่า neutrophil counts เช่นเดียวกัน (P=0.026, OR 0.90) มีความสัมพันธ์ในทางกลับกันกับการเกิด neutropenia (Lopez-Pousa, et al., 2010) ระดับฮีโมโกลบินต่ำ (Low hemoglobin) ถ้าพบค่า Hemoglobin (Hb) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 g / dl ถือเป็นปัจจัยในการทำนายการเกิดภาวะ neutropenia ที่รุนแรง หรือการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ตั้งแต่รอบแรกของการรักษาเคมีบำบัด (Lyman et al., 2005)

โรคร่วม (comorbidities) การศึกษาของ Kuderer และคณะ (2007) พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะ Febrile neutropenia ร้อยละ 21 มีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค โรคร่วม

ประกอบด้วย โรคไต โรคหัวใจ โรคตับ โรคความดันโลหิตสูง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ปอดอักเสบ โรคเบาหวาน ตรวจพบมีบาดแผลเปิด (Open wounds) มีประวัติติดเชื้อรา และการติดเชื้อในกระแสเลือด ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีโรคร่วมเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด severe neutropenia, Febrile neutropenia และการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก Febrile neutropenia (Lyman et al., 2005)

จากงาน Meta-analysis ของ Kuderer และคณะ (2007) รวบรวมจาก 17 งานวิจัยเชิงการทดลอง พบว่าภาวะ Febrile neutropenia เป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มอัตราการตาย (mortality rate) 5-11% และ พบเพิ่มสูงขึ้น 24-82% ในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วม ได้แก่ โรคปอด โรคตับ โรคไต โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรค pulmonary embolism โรคติดเชื้อต่างๆ ติดเชื้อรา ติดเชื้อแบคทีเรีย และ ตรวจพบมีความดันต่ำ หรือ เกิดภาวะ septic shock

1.2 ปัจจัยเสี่ยงด้านโรคมะเร็ง (Disease-related risk factor) พบว่าความเสี่ยงขึ้นกับชนิดของโรคมะเร็ง (tumour type) ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้และทวารหนัก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และ มะเร็งรังไข่ จากการศึกษาของ Lyman และคณะ (2010) ในผู้ป่วยมะเร็งกลุ่ม solid tumor หลายชนิดที่ได้รับการรักษาเคมีบำบัดทั้งหมด 5,990 ราย โดยจับคู่เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia กับกลุ่มควบคุมที่ไม่เกิดภาวะ Febrile neutropenia พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีภาวะ Febrile neutropenia มีความเสี่ยงต่อการตายสูงสุด (HR, 5.26; 95% CI, 4.42-6.26) ผู้ป่วยที่มีภาวะ febrile neutropenia มีความเสี่ยงเป็น 2 เท่าในการเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลตั้งแต่เริ่มรับเคมีบำบัดครั้งแรก เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะ febrile neutropenia โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่และมะเร็งปอดที่มีภาวะ febrile neutropenia มีความเสี่ยงสูงสุดในการเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลตั้งแต่เริ่มรับเคมีบำบัดครั้งแรก นอกจากชนิดของโรคมะเร็งที่กล่าวมาข้างต้นยังพบว่าระยะที่โรคมะเร็งมีการลุกลาม ไม่สามารถควบคุมได้ (Advanced or uncontrolled cancer) (Oakley, Hill, & Chowdhury, 2010) ตรวจพบมีการแพร่กระจายเข้าไปในไขกระดูก (Bone marrow involvement with tumor) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการลดขนาดความเข้มข้นของการรักษาเคมีบำบัด (relative dose intensity (RDI)) และจำเป็นต้องรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia และหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากภาวะ Neutropenia ไว้เข้านอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และการตรวจพบผลทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย lymphoma พบการหลั่งสาร LDH ออกมาผิดปกติ โดยพบว่ามีความรุนแรงของ LDH มากกว่าหรือเท่ากับ 618 unit / L (Lyman et al., 2005)

1.3 ปัจจัยเสี่ยงด้านการรักษา (Treatment-related risk factor) การรักษาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ต้องได้รับการวางแผนให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายนั้น จะมีการเลือกชนิดของเคมีบำบัดที่ตรงกับชนิดของโรคมะเร็งและคำนวณความเข้มข้นของเคมีบำบัดที่ได้รับ

ตามน้ำหนักและส่วนสูงของผู้ป่วย (Chemotherapy regimen and dose intensity) ซึ่งทั้งชนิดและความเข้มข้นที่แตกต่างในการรักษา จึงส่งผลต่อความเสี่ยงของการเกิดภาวะ Neutropenia และ ภาวะ Febrile neutropenia ที่แตกต่างกันจากกลไกการออกฤทธิ์เฉพาะต่อการกดการทำงานของไขกระดูกตามชนิดเคมีบำบัดนั้นๆ (Lyman et al., 2005) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการวางแผนให้เคมีบำบัดขนาดความเข้มข้นมากกว่า 80% (Planned relative dose intensity > 80%) รวมถึงสูตรเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ครอบคลุมโรคเป็นวงกว้าง (Extensive prior chemotherapy) ส่งผลให้เกิดภาวะ neutropenia รุนแรงมากกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง จากการรับการรักษาสูตรเคมีที่คล้ายกัน (Previous history of severe neutropenia with similar chemotherapy) กับการรักษาในครั้งนี้จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงเช่นเดียวกัน และในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับรังสีรักษามาก่อน หรือ ให้ร่วมกับการรักษาเคมีบำบัด จะส่งผลกระทบต่อการทำงานของไขกระดูก (Concurrent or prior radiation therapy to marrow containing bone) ซึ่งสนับสนุนต่อการเกิดภาวะ Neutropenia และ ภาวะ Febrile neutropenia ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติดังกล่าว

จากปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้ง 3 ด้าน สอดคล้องกับการศึกษาของ Miller (2010) ได้นำปัจจัยที่เกี่ยวข้องบางส่วนเข้ามาใช้ในโปรแกรมการประเมิน โดยรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และมะเร็งปอดชนิด non small cell lung cancer พัฒนาการใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยง computer-based risk assessment tool (CBRAT) ทำการเก็บข้อมูล 2 ครั้งในครั้งแรก และ ครั้งที่สองของการรับเคมีบำบัด ทั้งหมด 100 แฟ้มก่อนใช้ และ 100 แฟ้มหลังใช้ CBRAT ในผู้ป่วยที่มีภาวะ febrile neutropenia เพื่อปรับปรุงการบันทึกประวัติในผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มต้นได้รับเคมีบำบัด โปรแกรม CBRAT ประกอบด้วย การบันทึกปัจจัยเสี่ยง คือ สูตรเคมีบำบัด ระยะเวลาการรักษา โรคร่วม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา ($ANC \leq 1,000 \text{ cells/mm}^3$ Hemoglobin $\leq 12 \text{ g/dl}$ albumin $\leq 3.5 \text{ g/dl}$ LDH $\geq 618 \text{ units/L}$) พบว่าก่อนใช้ CBRAT มีเพียง 13% ที่ได้รับการบันทึก หลังใช้โปรแกรม CBRAT พบว่า 100% ได้รับการบันทึกเพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia

2. เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง ต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia

เครื่องมือที่ใช้ในปัจจุบัน เพื่อประเมินความเสี่ยงในการทำนายโอกาสเกิดภาวะ Febrile neutropenia ภายหลังการได้รับเคมีบำบัด คือ Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) (Innes et al., 2008; de Naurois et al., 2010) และจากการศึกษาเครื่องมือที่ใช้ประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคมะเร็งในช่วงเวลาที่แสดงภาวะ Febrile neutropenia จำนวนมากกว่า 1,000 ราย โดยการใช้ MASCC พบว่าจากการประเมินผู้ป่วยที่มีระดับ

คะแนนน้อยกว่า 21 คะแนน ถือว่ามีความเสี่ยงสูง (high risk) ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะ Febrile neutropenia ผู้ป่วยที่มีระดับคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 21 คะแนน ถือว่ามีความเสี่ยงต่ำ (low risk) ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะ Febrile neutropenia ความตรงของ MASCC index เพื่อจำแนกผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ ที่ระดับคะแนนของ MASCC มากกว่าหรือเท่ากับ 21 คะแนน ได้ค่า positive predictive 91% specificity 68% และ sensitivity 71% (Klastersky et al., 2000) โดยคะแนนรวมของเครื่องมือ MASCC สูงสุดเท่ากับ 26 คะแนน มีรายละเอียดดังนี้ (ดูจากตารางที่ 2.2)

ตารางที่ 2.2 เครื่องมือ Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)
(Innes et al., 2008; de Naurois et al., 2010)

ดัชนีชี้วัดระดับความเสี่ยง (MASCC Risk Scoring Index)	ระดับคะแนน
ระดับของความเจ็บป่วย (เลือก 1 ข้อ)	
ไม่แสดงอาการ (No symptoms)	5 คะแนน
แสดงอาการเล็กน้อย (Mild symptoms)	5 คะแนน
แสดงอาการปานกลาง (Moderate symptoms)	3 คะแนน
ไม่พบความดันต่ำ (No hypotension)	5 คะแนน
ไม่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (No chronic obstructive pulmonary disease)	4 คะแนน
เป็นมะเร็งชนิดก้อนทึบ (Solid tumor) และ ไม่เคยติดเชื้อรา	4 คะแนน
ไม่มีภาวะขาดสารน้ำ (No dehydration)	3 คะแนน
พบมีไข้ตั้งแต่ระบบผู้ป่วยนอก (outpatient at onset of fever)	3 คะแนน
อายุน้อยกว่า 60 ปี	2 คะแนน

จากการศึกษาของ Uys, Rapoport and Anderson (2004) เพื่อหาความแม่นยำในการทำนายภาวะ Febrile neutropenia จากการใช้ MASCC risk-index score ประเมินในผู้ป่วยทั้งหมด 64 ราย เกิดภาวะ Febrile neutropenia 80 ครั้ง สามารถทำนายพบในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำได้ 98.3% และ กลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงได้ 86.3% โดยได้ค่าในการทำนาย positive predictive 98.3% sensitivity และ specificity 95% และจากการศึกษาของ Innes และคณะ (2008) พบว่าการประเมินผู้ป่วยโดยการใช้ MASCC risk index score แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ ประเมินพบคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 21 คะแนน และ กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงคะแนนน้อยกว่า 21 แสดงให้เห็นว่าการแบ่งระดับคะแนนของ MASCC มีความเหมาะสมในการนำไปใช้ได้จริงในการปฏิบัติ และ สามารถใช้ในการทำนายผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้โดยมี sensitivity 91.6% (95% CI 90.0-93.4%) specificity 40% (95%CI 12.2-75.2%) positive predictive 96.7% (95% CI 95.0-98.6%)

และ negative predictive 20% (95%CI 6.1-37.6%) ดังนั้นเครื่องมือ MASCC นี้สามารถนำไปใช้ในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ หรือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงได้อย่างถูกต้อง

จากการศึกษาของ Ahn และคณะ (2010) เพื่อค้นหาปัจจัยทำนายการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งที่รับเคมีบำบัดและเกิดภาวะ Febrile neutropenia โดยทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รับเคมีบำบัด 346 ราย เกิดภาวะ Febrile neutropenia 396 ครั้ง ผลการศึกษาใช้ MASCC risk-index score ประเมินร่วมกับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย Complete blood cells count (CBC), blood chemistry, blood cultures, Urine examination, Urine culture, C-reactive protein (CRP) และ ผลการตรวจเอ็กซเรย์ปอด โดยตัวแปรที่ใช้ในการทำนายการเกิดผลลัพธ์ไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia มีดังนี้ ประเมินพบระดับคะแนน MASCC น้อยกว่า 21 คะแนน ตรวจร่างกายพบมีภาวะหายใจเร็ว (tachypnea) มากกว่าหรือเท่ากับ 24 ครั้ง/นาที ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตรวจพบเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) น้อยกว่า $50,000 \text{ mm}^3$ ตรวจพบ C-reactive protein มากกว่าหรือเท่ากับ 9 mg/dL และ เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (prolonged neutropenia) นานมากกว่าหรือเท่ากับ 4 วัน จากการประเมินโดยการใช้เครื่องมือ MASCC พบว่ามีอำนาจในการทำนายการเกิดผลลัพธ์ที่ไม่ดี ได้ค่า sensitivity 52% และ specificity 95%

นอกจากการประเมินความเสี่ยงในการทำนายโอกาสการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ภายหลังการได้รับเคมีบำบัดที่กล่าวมาข้างต้น ยังพบว่า The National Comprehensive Cancer Network (2011) ได้กำหนดแนวปฏิบัติเพื่อใช้ในการประเมินความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มดังนี้

1. กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ พบปัจจัยร่วมในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ดังนี้ สถานภาพเป็นผู้ป่วยในและมีไข้ สภาพร่างกายแสดงอาการของโรคร่วม (comorbidity) ระดับความรุนแรงและระยะเวลาของการเกิดภาวะ Neutropenia รุนแรง ตรวจพบค่า ANC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 cell/mm^3 เกิดนานมากกว่า 7 วัน เกิดภาวะ Hepatic insufficiency โดยตรวจพบค่า aminotransferases มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ เกิดภาวะ Renal insufficiency โดยตรวจพบค่า creatinine clearance น้อยกว่า 30 ml/min ตรวจพบปอดอักเสบหรือแสดงอาการติดเชื้อ ตรวจพบ mucositis ระดับ 3-4 หรือ ประเมิน MASCC risk index score ได้คะแนนน้อยกว่า 21 และ การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับไม่สามารถควบคุมโรคมะเร็งได้

2. กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการติดเชื้อพบปัจจัยร่วมในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ดังนี้ สถานภาพเป็นผู้ป่วยนอกและมีไข้ ไม่พบประวัติโรคร่วม (comorbidity) หรือรับ

การรักษาอื่นๆ ระยะเวลาของการเกิดภาวะ Neutropenia สั้น ตรวจพบค่า ANC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 cell/mm^3 และเกิดน้อยกว่า 7 วัน หรือ ประเมิน MASCC risk index score ได้คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 21 เกณฑ์ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เมื่อเกิดภาวะ Neutropenia มีดังนี้ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบค่า Absolute neutrophil count (ANC) มากกว่าหรือเท่ากับ 100 cell/mm^3 , Absolute monocyte count มากกว่าหรือเท่ากับ 100 cell/mm^3 ผล chest x-rays ปกติ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับ และไต ปกติ ระยะเวลาของการเกิดภาวะ neutropenia น้อยกว่า 7 วัน ตรวจไม่พบการติดเชื้อบริเวณที่ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ ช่วงอุณหภูมิ (peak) ของไข้ ไม่เกิน 39°C ตรวจไม่พบอาการผิดปกติของระบบประสาทและสภาพจิตใจ ตรวจไม่พบความเจ็บป่วยอื่นๆ ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่มีภาวะโรคร่วม รวมทั้ง ภาวะ shock, hypoxia, pneumonia, อาเจียน และถ่ายเหลว (Langan, & Bordelon, 2007)

การวินิจฉัยภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ประกอบด้วย (Morres, 2006; Lyman, & Rolston, 2010)

1) การซักประวัติ การรับเคมีบำบัดในปัจจุบัน ชนิดของเคมีบำบัด วันที่ได้รับเคมีบำบัดครั้งสุดท้าย ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ ประวัติการติดเชื้อและการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ รวมทั้งผลเพาะเชื้อ อาการที่เกิดขึ้นปัจจุบันและอาการอื่นๆ ที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อเฉพาะที่ของอวัยวะ ประวัติการเดินทาง การสัมผัสผู้ป่วยคนอื่น การรับประทานอาหาร และการเลี้ยงสัตว์เลี้ยง โรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่ผ่านมา

2) การตรวจร่างกาย ประกอบด้วย ผิวหนัง และ เยื่อต่างๆ (mucous - membranes) ของช่องปากและคอ (Oropharynx) โพรงไซนัส รอบทวารหนัก และบริเวณฝีเย็บ สารคัดหลั่ง ที่ออกมาจากอวัยวะต่างๆ ผิดปกติ (de Naurois et al., 2010) ตำแหน่งที่ใส่สาย catheter ตำแหน่งที่ได้รับการทำหัตถการต่าง ๆ เช่น บริเวณที่เจาะไขกระดูก ตรวจว่ามีการอักเสบหรือไม่ ตรวจระบบประสาท ประเมินความรู้สึกตัว cranial nerve และ optic fundi ตรวจระบบอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกรณีเกิดภาวะ neutropenia เป็นระยะเวลานาน พิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติม เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด (CT chest) ส่องกล้องเข้าไปในปอด (Bronchoscope)

3) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย เจาะเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไขกระดูก ตับและไต Complete blood count with differential (CBC), Liver function tests (LFT) , Lipase, electrolyte, BUN, creatinine, urea การส่งเพาะเชื้อจากเลือด กรณีมี central venous catheter ให้ส่งเพาะเชื้อจากสาย catheter ด้วย โดยเก็บส่งตรวจอย่างน้อย 2 specimens และส่งเพาะเชื้อจาก

ปัสสาวะ และตรวจเพิ่มเติมกรณีพบอาการผิดปกติของปอดให้ส่งตรวจเสมหะ และ หากมีถ่ายเหลว ควรตรวจเพราะเชื่อจากอุจจาระ หากพบคúmฝืหนอง บริเวณผิวหนัง ให้เจาะส่งตรวจเพาะเชื้อ (Naurois et al., 2010) กรณีมีอาการระบบทางเดินหายใจ ให้ถ่ายภาพรังสีปอด (chest x-ray)

นอกจากที่กล่าวมาข้างต้น The South West London Cancer Network (SWLCN) ได้นำขึ้นตอนการวินิจฉัยและการรักษา ไว้ดังนี้ (Oakley, Hill, & Chowdhury, 2010) ภายใน 10 นาที เมื่อผู้ป่วยมาถึง Emergency department (ED) ให้แสดงบัตรประจำตัวผู้ป่วยที่รับเคมีบำบัด (Alert card) และแยกจากผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ โดยการส่งตรวจเลือด ตรวจประเมินสัญญาณชีพทันที และติดต่อผู้ที่ได้รับแต่งตั้งให้รับผิดชอบเพื่อให้การดูแลผู้ป่วย ต่อมาภายใน 60 นาที ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจประเมินโดยแพทย์เพื่อสืบค้นหา (investigation) ให้ครบถ้วน ร่วมกับผู้ที่ได้รับแต่งตั้งให้รับผิดชอบตัดสินใจดำเนินการการเฝ้าระวัง และการบริหารยาปฏิชีวนะ (first line antibiotic) เพื่อพิจารณาจัดการยาปฏิชีวนะ และ ส่งตรวจเพิ่มเติมตามความเหมาะสม ช่วงระหว่าง 60-240 นาที เฝ้าระวังอาการอย่างต่อเนื่อง กรณีประเมินพบว่าควรรับไว้ในนอนในโรงพยาบาลให้ดำเนินการต่อเนื่องตามความเหมาะสม

การจัดการภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

การจัดการภาวะ Febrile neutropenia ที่มีไม่เพียงพอในประเทศอังกฤษ พบการรายงาน โดย NCEPOD (2008) ว่าเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงขององค์กรและการรักษา ซึ่ง NCEPOD ได้รวบรวมปัญหาที่เกิดขึ้นว่าคือ การขาดนโยบายที่ชัดเจนในการรักษาที่หน่วย emergency department การติดตามดูแลและตรวจสอบหน่วยโรคมะเร็งในโรงพยาบาลไม่เพียงพอ แพทย์ไม่ให้ความร่วมมือในการปฏิบัติตามนโยบายของการรักษาที่กำหนดไว้ และยึดติดกับการปฏิบัติแบบเดิม แพทย์จบใหม่มีประสบการณ์น้อยในการวินิจฉัยภาวะ Febrile neutropenia ขาดการประเมินผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มต้น ขาดความตระหนักในการเฝ้าระวังกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีไข้ ว่าอาจเกิดภาวะ Febrile neutropenia ขึ้นได้ ความล่าช้าในการรับผู้ป่วยไว้ในนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ความไม่พร้อมในการช่วยฟื้นคืนชีพ (Resuscitation) ระบบการบริหารจัดการใบสั่งยาจากแพทย์และการบริหารจัดการยาปฏิชีวนะ ล่าช้า รวมถึงระบบการส่งต่อไปยังหน่วยงานอื่นที่เกี่ยวข้องในการร่วมดูแลผู้ป่วยมีความล่าช้า

ในปี ค.ศ. 2008 The National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD) ซึ่งเป็นหน่วยงานที่ให้ความสำคัญในเรื่องความปลอดภัยของผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia และ เกิดการติดเชื้อ โดยทำการทบทวนในผู้ป่วยที่เสียชีวิต หลังได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดภายใน 30 วัน ร่วมกับ The National Chemotherapy Advisory Group (NCAG) ซึ่งทั้ง 2

หน่วยงานได้ทำรายงาน ถึงรัฐบาลอังกฤษให้เห็นความสำคัญ และความจำเป็นในการจัดการอย่างจริงจัง เพื่อให้แน่ใจว่าการรักษาที่กำหนดขึ้น มีความเหมาะสม และมีการช่วยเหลือสนับสนุนผู้ป่วยอย่างเพียงพอ การจัดเตรียมการรักษา การจัดการภาวะแทรกซ้อนไม่เกิดความล่าช้า The Oncology Nursing Society ได้สำรวจความถี่ของการลดขนาดเคมีบำบัดที่ควรได้รับ รวมทั้งเลื่อนการรักษาเคมีบำบัดออกไปจากการเกิดภาวะ Neutropenia พบว่าการจัดการภาวะดังกล่าวมีความสำคัญมาก (Young et al., 2009) และ NCAG (2009) ได้รับรายงานจากทีม Acute Oncology ที่มีความน่าเชื่อถือ พบข้อแนะนำในการจัดการผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ว่าควรมีหน่วย emergency department (ED) จัดขึ้นเพื่อให้การดูแลโดยเฉพาะ ทั้ง NCEPOD (2008) และ NCAG (2009) ได้กำหนดเงื่อนไขของการให้บริการหน่วย ED ควรมีการจัดเตรียม A clinical care pathway สำหรับกรณี Febrile neutropenia ที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อ กำหนดนโยบายขององค์กรในการจัดการภาวะ Febrile neutropenia ที่นำไปใช้ได้ง่ายในหน่วย ED ฝึกทีมดูแลให้รับทราบ และเรียนรู้นโยบายที่กำหนดขึ้นสำหรับ ภาวะ Febrile neutropenia นำไปปฏิบัติได้อย่างเหมาะสมและเกิดความเคยชิน กำหนดและจัดเตรียมการใช้จ่ายวิถีชีวิตในหน่วย ED ได้อย่างเหมาะสม

จากการตรวจสอบของ Oakley, Hill and Chowdhury (2010) เพื่อค้นหารูปแบบในการดูแลผู้ป่วย Febrile neutropenia พัฒนามาตรฐานในระบบเครือข่าย และพิสูจน์ว่าทีมสหสาขาวิชาชีพ มีการจัดเตรียมตามแนวทางของ NCEPOD (2008) และ NACG (2009) ที่ได้แนะนำไว้อย่างเหมาะสม โดยนำ clinical care pathway ไปใช้ในระบบเครือข่ายเพื่อปรับปรุงคุณภาพในการจัดการให้การดูแลผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น โดยการจัดการจะประกอบด้วย การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อได้อย่างถูกต้อง รวดเร็ว รวมถึงการพิจารณาให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวได้อย่างเหมาะสม และการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด ซึ่งสรุปได้ดังนี้

1. การรักษาภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ประกอบด้วย

1.1 การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ตำแหน่งของการติดเชื้อ เชื้อโรคที่เป็นสาเหตุ สภาพร่างกายของผู้ป่วย การตอบสนองของการรักษา และระยะเวลาการฟื้นกลับคืนของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophils) สู่สภาพปกติ และพบว่าแนวปฏิบัติของ The Infectious Diseases Society of America (IDSA, 2002) แนะนำเรื่องการใช้ antimicrobial agent ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เกิดภาวะ Neutropenic โดยเริ่มใช้เมื่อพบผู้ป่วยมีไข้ แบ่งได้ดังนี้ (Gabay, & Tanzi, 2010; Langan, & Bordelon, 2007; Lyman, & Rolston, 2010)

1) Monotherapy ประกอบด้วย Imipenem/cilastatin, Meropenem Cefepime, Cefazidime

2) Combination therapy ประกอบด้วย Aminoglycoside ร่วมกับ antipseudomonal penicillin, Aminoglycoside ร่วมกับ cefepime, ceftazidime หรือ carbapenem

3) Vancomycin (เฉพาะผู้ป่วยบางรายเท่านั้น) ประกอบด้วย Vancomycin ร่วมกับ cefepime, ceftazidime หรือ carbapenem ร่วมกับ aminoglycoside หรือไม่ก็ได้

นอกจากชนิดของ antimicrobial agent ที่ใช้ในการรักษา แล้ว IDSA (2002) ได้กำหนดระยะเวลาในการรักษาด้วย antimicrobial ไว้ดังนี้ กรณีไม่พบการติดเชื้อหลังจากรักษา 3 วัน ANC มากกว่า 500 cells/mm^3 เป็นเวลา 2 วัน ไม่พบมีไข้อย่างน้อย 48 ชม. ให้หยุดการรักษาด้วย antimicrobial กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำไม่มีไข้ แต่พบการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นเวลานานมากกว่า 4 วัน (prolonged neutropenia) ให้หยุดการรักษาด้วย antimicrobial ได้หลังรักษาเป็นเวลา 5-7 วัน และ กรณีพบมีไข้ มากกว่า 3 วัน และ พบการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นเวลานานมากกว่า 4 วัน (prolonged neutropenia) ถึงแม้ไม่พบการติดเชื้อ และสภาพร่างกายปกติ ให้หยุดการรักษาด้วย antimicrobial ได้หลังรักษาเป็นเวลา 2 สัปดาห์

สำหรับแนวปฏิบัติของ NCCN (2011) เพื่อป้องกัน และรักษาการติดเชื้อนั้นเริ่มใช้เมื่อพบผู้ป่วยมีไข้ เช่นเดียวกับ IDSA (2002) โดย NCCN ได้เพิ่มเติมคำแนะนำในการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำโดยการให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน คือ Ciprofloxacin ร่วมกับ amoxicillin กรณีแพ้ยาในกลุ่ม penicillin ใช้ร่วมกับ clindamycin ถ้าผู้ป่วยมีประวัติเคยได้รับยาในกลุ่ม quinolone มาก่อนแล้วไม่แนะนำให้รักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน และ NCCN ได้ กำหนดระยะเวลาในการรักษาด้วย antimicrobial กรณีพบการติดเชื้อ โดยแยกตามตำแหน่งที่เกิดการติดเชื้อ ไว้ดังนี้ ตรวจพบบริเวณผิวหนังและ soft tissue ใช้เวลารักษา 7-14 วัน ตรวจพบติดเชื้อในกระแสเลือด เชื้อ gram-negative ใช้เวลา 10-14 วัน เชื้อ gram-positive ใช้เวลา 7-14 วัน ตรวจพบในช่องอกเสบ ใช้เวลา 10-21 วัน ตรวจพบปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย ใช้เวลา 10-21 วัน ตรวจพบเชื้อรา Candida ใช้เวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ถ้าเป็นชนิด Mold ใช้เวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ตรวจพบเชื้อไวรัสชนิด Herpes simplex / Varicella Zoster ใช้เวลา 7-10 วัน Influenza ใช้เวลา 5-10 วัน

การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในปัจจุบัน Lyman & Rolston (2010) ได้สรุปสูตรการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ (Empiric antibiotic) ไว้ดังนี้

1. กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ พิจารณาให้สูตรยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน (Oral Regimens) ประกอบด้วย Ciprofloxacin + amoxicillin / clavulanate หรือ Ciprofloxacin + clindamycin / azithromycin หรือ Moxifloxacin / levofloxacin สูตรยาปฏิชีวนะชนิดเข้าหลอดเลือดดำ ประกอบด้วย Ceftriaxone $\pm$ amikacin หรือ Aztreonam + clindamycin / fluoroquinolone หรือ Ceftazidime (or other cephalosporins)

2. กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะชนิดเข้าหลอดเลือดดำ มีดังนี้
กลุ่ม Monotherapy ประกอบด้วย Extended-spectrum cephalosporins (cefepime, ceftazidime)
หรือ Carbapenems (imipenem, meropenem) หรือ Other agents (piperacillin / tazobactam) กลุ่ม
Combination Regimens ประกอบด้วย Aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporins
หรือ Aminoglycoside + carbapenem or piperacillin / tazobactam หรือ Vancomycin (or linezolid)
+ extended-spectrum cephalosporin, or carbapenem, or piperacillin/tazobactam, or aztreonam
หรือ Vancomycin + fluoroquinolone or aztreonam (beta-lactam allergic patients)

เมื่อเกิดภาวะ Febrile neutropenia จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และ
ให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดเข้าหลอดเลือดดำ (Langan & Bordelon, 2009) และเมื่อเกิดภาวะ
ดังกล่าวขึ้น ถือเป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์ จำเป็นต้องได้รับการพัฒนากระบวนการให้มี
ประสิทธิภาพในการจำแนกและรักษาได้ทันที ประกอบด้วย การพยาบาลอย่างเร่งด่วน การทำ
หัตถการทางการแพทย์ การรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล และการบริหารยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือด
ดำโดยทันที การรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia อันดับแรก ควรแยกผู้ป่วย
ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ และกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมีความ
จำเป็นต้องรับไว้พักรักษาตัวในโรงพยาบาล เพื่อค้นหาสาเหตุที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ และเริ่มรักษา
ด้วย board-spectrum antimicrobial ทันที โดยระยะเวลาในการรักษาขึ้นอยู่กับภาวะพื้นดินกลับสู่
สภาพปกติของภาวะ neutropenia และ การตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น เนื่องจากบทบาทของการ
ป้องกันในขณะนี้ยังไม่มีคำตอบชัดเจน (Krell & Jones, 2009; Langan & Bordelon, 2009)
มาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia คือ การรับผู้ป่วยไว้นอนพักรักษาตัวใน
โรงพยาบาล และให้ board-spectrum antibiotics ทางหลอดเลือดดำทุกราย แม้การจัดการดังกล่าว
ไม่ได้มีความจำเป็นกับผู้ป่วยทุกราย โดยเฉพาะกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำที่อาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อน
จากการรักษาด้วย board-spectrum antibiotics ทางหลอดเลือดดำมากกว่า แสดงให้เห็นว่าการรักษา
แบบระบบผู้ป่วยนอก (OPD) ด้วยการให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน และ การวางแผนจำหน่ายได้
เร็ว (early discharge) ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำน่าจะมีเหมาะสมมากกว่า (Morres, 2007)
สอดคล้องกับการศึกษาของ Innes และคณะ (2008) ประเมินผู้ป่วยโดยใช้ MASCC risk index
score แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ ประเมินพบคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 21
คะแนน ให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน คือ ciprofloxacin ร่วมกับ co-amoxiclav หรือ
doxycycline (กรณี แพ้ยากลุ่ม penicillin) ยกเว้นผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาทางปากได้ (เยื่อ
ช่องปากอักเสบรุนแรงหรืออาเจียน) หรือเคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานมาแล้ว
ให้พิจารณารักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดเข้าหลอดเลือดดำ คือ ceftazidime และกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง

ประเมินพบคะแนนน้อยกว่า 21 ให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ สามารถให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน บริหารจัดการได้อย่างปลอดภัย

1.2 การรักษาด้วยการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (CSFs) การใช้ colony-stimulating factor (CSFs) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ซึ่งปรับปรุงโดย FDA มีดังนี้ (Gabay & Tanzi, 2010)

1) granulocyte-CSFs (G-CSF) ประกอบด้วย Filgrastim (Neuprogen, Amgen) ใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่มที่กีดการทำงานของไขกระดูก กลุ่มที่มีการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือเกิด severe chronic neutropenia เป็นต้น และ Pegfilgrastim (Neulasta, Amgen) ใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่มที่กีดการทำงานของไขกระดูก

2) granulocyte-macrophage CSFs (GM-CSF) ประกอบด้วย Sargamostim (Leukine, Genzyme) ใช้ในกลุ่มผู้ป่วย Acute myeloid leukemia

แนวปฏิบัติในการใช้ Myeloid Growth Factors ที่ได้รับคำแนะนำจาก 3 องค์กร มีดังนี้

1. แนวปฏิบัติของ American Society of Clinical Oncology (ASCO) แนะนำให้ใช้ primary prophylaxis ในผู้ป่วยที่รับสูตรการรักษาเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้องกับระดับความเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia มากกว่าหรือเท่ากับ 20% ร่วมกับกรณีพิเศษที่แนะนำให้ใช้คือ อายุมากกว่า 65 ปี มีภาวะโรคร่วม กำลังเกิดภาวะ neutropenia อยู่ เคยมีประวัติ Febrile neutropenia แม้รับเคมีบำบัดสูตรปกติต่างๆ และสภาพร่างกายเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรง

2. แนวปฏิบัติของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำให้ใช้ myeloid growth factors เป็นประจำในผู้ป่วยที่รับสูตรการรักษาเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้องกับระดับความเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia มากกว่า 20% และ พิจารณาใช้ในกรณีผู้ป่วยที่รับสูตรการรักษาเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้องกับระดับความเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia ประมาณ 10-20% ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงเฉพาะแต่ละบุคคลที่เกี่ยวข้อง เพราะจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงขึ้นได้

3. แนวปฏิบัติของ European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) แนะนำให้ใช้ป้องกันในผู้ป่วยที่รับสูตรการรักษาเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้องกับระดับความเสี่ยงของการเกิด Febrile neutropenia มากกว่า 20% และกรณีที่มีระดับความเสี่ยง 10-20% ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงจากผู้ป่วย เช่น อายุมากกว่า 65 ปี แนะนำให้ใช้ได้ ในกรณีตั้งวัตถุประสงค์ของการรักษาว่า ต้องการให้ได้รับเคมีตามแผนการรักษาในเรื่องขนาดและความเข้มข้นของเคมีบำบัด และเพื่อประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการอยู่รอด (survival rate) จึง ควรใช้ prophylactic G-CSF

สรุปทั้ง 3 องค์กร ให้ขอแนะนำการใช้ prophylactic G-CSF แบ่งเป็น 2 กลุ่มดังนี้ (Young et al., 2009; Lyman & Rolston, 2010)

1. เมื่อผู้ป่วยได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia มากกว่าหรือเท่ากับ 20 %

2. เมื่อผู้ป่วยได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia เท่ากับ 10%- 20% ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องจากผู้ป่วย (Patient-related risk factor)

จากข้อแนะนำการใช้ prophylactic G-CSF นั้นขึ้นกับสูตรเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้องกับระดับความเสี่ยงของการเกิดภาวะ Febrile neutropenia โดยคิดเป็น % โดยสูตรเคมีบำบัดที่กล่าวถึงนั้นมีรายละเอียดดังนี้ (ดูตารางที่ 2.3)

ตารางที่ 2.3 สูตรเคมีบำบัดแบ่งตามระดับความเสี่ยงการเกิด Febrile neutropenia (Aapro et al., 2011)

ชนิดโรคมะเร็ง	ระดับความเสี่ยง FN (%)	สูตรเคมีบำบัด
มะเร็งเต้านม	> 20	AC → docetaxel, Docetaxel → AC Doxorubicin/docetaxel Doxorubicin/paclitaxel TAC
	10 - 20	AC, Doxorubicin/vinorelbine Docetaxel Capecitabine/docetaxel Cyclophosphamide/mitoxantrone FEC-D, FEC, CEF
	< 10	Epidoxorubicine/cyclophosphamide FEC FAC CMF CMF oral Doxorubicine/cyclophosphamide Doxorubicine/cyclophosphamide→paclitaxel Doxorubicine→paclitaxel→cyclophosphamide

ตารางที่ 2.3 สูตรเคมีบำบัดแบ่งตามระดับความเสี่ยงการเกิด Febrile neutropenia (Aapro et al., 2011)
(ต่อ)

ชนิดโรคมะเร็ง	ระดับความเสี่ยง FN (%)	สูตรเคมีบำบัด
มะเร็งปอดชนิด Small cell	> 20 10 - 20 < 10	ACE, Topotecan, ICE, VICE CAV, CODE Etoposide/carboplatin Topotecan/cisplatin CAV→PE Paclitaxel/carboplatin
มะเร็งปอดชนิด Non- small cell	> 20 10-20 < 10	Docetaxel/carboplatin Etoposide/cisplatin Cisplatin/vinorelbine/cetuximab VIG, Paclitaxel /cisplatin Docetaxel /cisplatin Vinorelbine /cisplatin Paclitaxel /carboplatin Gemcitabine /cisplatin Bevacizumab / paclitaxel / carboplatin
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ชนิด Non-Hodgkin (NHL) และ chronic lymphocytic leukaemia	> 20 10 - 20	DHAP, ESHAP, R-ESHAP, CHOP-21 FC, FCR ACOD, R-CHOP-21 Fludarabine / mitoxantrone RGemP RGemOx (elderly patients)
มะเร็งรังไข่	> 20 10 – 20 < 10	Docetaxel, Paclitaxel Topotecan Paclitaxel / carboplatin Gemcitabine / cisplatin
มะเร็งลำไส้ใหญ่และ ทวารหนัก	10 – 20 < 10	5-FU/leucovorin, FOLFIRI FOLFOX, IFL, Irinotecan

ตารางที่ 2.3 สูตรเคมีบำบัดแบ่งตามระดับความเสี่ยงการเกิด Febrile neutropenia (Aapro et al., 2011)
(ต่อ)

ชนิดโรคมะเร็ง	ระดับความเสี่ยง FN (%)	สูตรเคมีบำบัด
มะเร็งหลอดอาหาร	10 – 20	ECF, ECX, EOF, EOX
มะเร็งอื่นๆ	>20	TIC (head and neck cancers) MAID (sarcoma) Paclitaxel/cisplatin (cervical cancer)
	10–20	Gemcitabine/irinotecan (pancreatic cancer) Stanford V (Hodgkin's lymphoma)
	<10	Doxorubicin/cisplatin (endometrial cancer) TAP , TPF

(รายละเอียดสูตรเคมีบำบัดดูภาคผนวก)

จากงาน Meta-analysis ของ Kuderer และคณะ (2007) รวบรวมศึกษาจาก 17 งานวิจัยเชิงทดลอง สรุปขนาดของ G-CSF ที่ควรนำมาใช้ เพื่อให้มีประสิทธิภาพต่อการรักษา มีดังนี้ Filgrastim ใช้ 5 ug/kg/วัน หรือ 230 ug/m²/วัน หรือ 300/450 ug/วัน เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 5-14 วัน Lenograstim ใช้ 5 ug/kg/วัน หรือ 150 ug/m²/วัน เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 7-10 วัน Pegfilgrastim ใช้ 6 mg ต่อ 1 รอบของการรับเคมีบำบัด และผลของการศึกษายังแสดงให้เห็นว่า การใช้ G-CSF ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง Solid tumors หรือ Lymphoma ที่ได้รับเคมีบำบัด ช่วยลดการเกิด infection – related mortality, early mortality, febrile neutropenia ลงได้ และช่วยเพิ่ม RDI สอดคล้องกับการศึกษาของ Lyman และคณะ (2010) พบว่าการใช้ G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งปอด เพื่อป้องกันการเกิด Febrile neutropenia ช่วยลดความเสี่ยงของการตายได้ 35%

แนวปฏิบัติของ Gabay and Tanzi (2010) แนะนำให้ใช้ prophylactic G-CSF ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ FN > 20% เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่ม Docetaxel สอดคล้องการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Vogel และคณะ (2005) ในผู้ป่วยมะเร็งที่รับเคมีบำบัดกลุ่ม Docetaxel ร่วมกับ G-CSF หรือยาหลอก พบอัตราการเกิด Febrile neutropenia ร้อยละ 17 ในกลุ่มที่ได้รับ Docetaxel ร่วมกับยาหลอก เปรียบเทียบกับกลุ่ม Docetaxel ร่วมกับ G-CSF พบอัตราการเกิด Febrile neutropenia เพียงร้อยละ 1 เท่านั้น และ จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับแนวปฏิบัติของ NCCN ปี ค.ศ. 2009 และ ASCO ปี ค.ศ. 2006 ของ Aapro และคณะ (2011) ในเรื่องการให้ granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) เพื่อลดอุบัติการณ์

เกิด Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็ง solid tumours และผู้ป่วยมะเร็ง Lymphoma ได้สรุปสูตรเคมีบำบัดที่ควรได้รับ G-CSF โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนการใช้ prophylactic G-CSF แบ่งตามชนิดของโรคมะเร็งเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ และลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาเคมีบำบัด ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้ (ดูตารางที่ 2.4)

ตารางที่ 2.4 สูตรเคมีบำบัดที่ควรได้รับ G-CSF จากหลักฐานเชิงประจักษ์ (Aapro et al., 2011)

ชนิดโรคมะเร็ง	สูตรเคมีบำบัด
มะเร็งเต้านม	FEC (Capotorto et al., 2003) Epirubicin / cyclophosphamide (Therasse et al., 2003) Doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide หรือ Doxorubicin / cyclophosphamide → paclitaxel (Citron et al., 2003) Epirubicin / paclitaxel หรือ Epirubicin → paclitaxel → CMF (Fountzilias et al., 2008)
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (NHL)	R-CHOP / CHOP (Pfreundschuh et al., 2004 ; Verdonck et al., 2007; Cunningham et al., 2009; Delarue et al., 2009)
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (HD)	IGEV (Santoro et al., 2007) BEACOPP (Engert et al., 2006)
มะเร็งรังไข่	Paclitaxel (Omura et al., 2003)

(รายละเอียดสูตรเคมีบำบัดดูภาคผนวก ก)

การรักษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)) นั้นมีข้อจำกัดจากราคา และการศึกษาที่สามารถชี้ขาดสรุปการใช้ยังมีน้อย เพราะการศึกษาทำในเฉพาะบางชนิดของโรคมะเร็งและบางสูตรเคมีบำบัด ข้อกำหนดในการใช้ G-CSF เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ Febrile neutropenia เพื่อสนับสนุนช่วยเหลือให้ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดเป็นไปตามแผนการรักษาที่วางไว้ตั้งแต่เริ่มต้น ทั้งในเรื่องของขนาดความเข้มข้นของเคมีบำบัดที่ควรได้รับจริง จำนวนครั้งและระยะเวลาของการรับเคมีบำบัด ตรงตามจุดมุ่งหมายของการรักษาเพื่อ curative หรือ เพิ่ม survival ให้ยาวนานขึ้น

การกำหนดแนวปฏิบัติในการใช้ prophylactic G-CSF มีประโยชน์ระยะยาว เพื่อให้มีความชัดเจน และเข้าใจง่าย เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุดในการรักษาเคมีบำบัด ที่ส่งผลต่อการลดขนาดของยาและการเลื่อนการรักษาออกไป (Gabay & Tanzi, 2010) ถึงแม้ว่าแนวปฏิบัติจะมีความน่าเชื่อถือและนำไปใช้ได้ง่าย แต่พบว่าการใช้ Primary prophylactic G-CSF และยาปฏิชีวนะเป็นไป

ได้ยาก เนื่องจากการกำหนดนโยบายที่ไม่ชัดเจน ส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ prophylactic G-CSF ในผู้ป่วยที่มีประสบการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก Febrile neutropenia ในการรับเคมีบำบัดครั้งก่อนมากกว่า เนื่องจากถ้าลดขนาดยาเคมีบำบัดจะส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์การรักษา เช่น disease-free หรือ overall survival (Smith et al., 2006) พบว่าแพทย์จะใช้ prophylactic G-CSF เพื่อลดอุบัติการณ์ และระยะเวลาในการเกิด Febrile neutropenia ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (Cameron, 2009) และลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น การนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลที่ยาวนาน จากการใช้ที่หลากหลายเป็นอุปสรรคต่อการนำไปปฏิบัติ ดังนั้นสิ่งสำคัญคือควรมี protocol ที่จัดทำขึ้นตามข้อตกลงเพื่อใช้เป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยเผยแพร่เป็นประโยชน์ต่อสาธารณะชน โดยมีการทบทวนและตรวจสอบเป็นประจำ (Oakley, Hill, & Chowdhury, 2010)

2. การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด

การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดนั้น Oakley, Hill and Chowdhury (2010) แนะนำว่าควรมีการพัฒนา clinical care pathway โดยมุ่งเน้นไปที่การประเมินเพื่อความปลอดภัย และมีความสอดคล้องเป็นรูปแบบเดียวกัน รวมถึงช่วยประหยัดค่าใช้จ่าย ส่วนการให้ความรู้และการฝึกเน้นความสำคัญในการจัดเตรียมความพร้อมของเครื่องมือ โดยการพัฒนาแบ่งเป็น 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 clinical care pathway ต้องมีประสิทธิภาพ ไม่ทำให้เกิดความล่าช้า ส่วนที่ 2 ต้องทบทวนและพัฒนาการให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย ส่วนที่ 3 รูปแบบของการให้ความรู้และการฝึกปฏิบัติงานในหน่วย ED และ ward staff ต้องได้รับการยอมรับ และจากข้อแนะนำของ NCAG (2008) ซึ่งรายงานจาก NCEPOD (2008) ถึงการพยาบาลว่าควรเน้นความสำคัญที่ ความต้องการข้อมูลของผู้ป่วย การให้ความรู้ และการให้คำแนะนำทั้งแก่ผู้ป่วย ผู้ดูแล และทีมสุขภาพ บทบาทของพยาบาลเฉพาะทางโรคมะเร็งต้องเข้าร่วมเป็นส่วนหนึ่งของทีมในการรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ และนำแนวปฏิบัติที่มีมาตรฐานเผยแพร่ข้อมูลสู่การปฏิบัติอย่างสร้างสรรค์ นำไปใช้ได้อย่างเหมาะสมในการดูแลผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม การให้ความรู้มีหลายวิธี ทั้งการให้ความรู้แบบเฉพาะรายที่มีประสิทธิภาพแก่ผู้ป่วย และผู้ดูแลในเรื่องภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ อาการแสดงของการติดเชื้อ อาการผิดปกติที่ควรพบแพทย์ และการป้องกันการติดเชื้อถือเป็นหัวใจสำคัญ เพิ่มความตระหนักต่อผลกระทบที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยจากการเลื่อนการรักษาและลดขนาดของยาเคมีที่ได้รับจริง และการให้ความรู้ตามรูปแบบของ The Sussex Cancer Network (Oakley, Hill, & Chowdhury, 2010) ที่พัฒนาขึ้นมีดังนี้ นำเสนอโดยใช้ โปสเตอร์ที่จัดเตรียมไว้ในหน่วยงานให้แก่ผู้ป่วยที่มารับการตรวจ การใช้ DVD เพื่อสอนหลังรับเคมีบำบัดและเมื่อมีใช้ ควรปฏิบัติตนอย่างไร หลังจากจบการสอน ควรสอบถามผู้ป่วยเกี่ยวกับข้อสงสัย เพื่อทดสอบความเข้าใจและให้แน่ใจว่า ผู้ป่วยสามารถนำไปปฏิบัติได้จริง รวมถึงญาติผู้เกี่ยวข้องให้การดูแลผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม ดังนั้นการให้ความรู้ทั้งหมดนี้เป็นหน้าที่

ของพยาบาลในการจัดเตรียมข้อมูล พิจารณาให้การดูแลช่วยเหลือสนับสนุน ให้ความรู้แก่ผู้ป่วย อย่างถูกต้องและเหมาะสมที่สุดตามแนวทางในการรักษาของแพทย์ (Oakley, Hill, & Chowdhury, 2010) รวมถึงพัฒนาการใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วย และทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาเคมีบำบัด (Patient alert card) เพื่อประโยชน์ต่อผู้ป่วย และทีมสุขภาพ

ความรู้ที่ควรให้แก่ผู้ป่วยและผู้ดูแล มีดังนี้ (Young et al., 2009; Nirenberg et al., 2006; Marrs, 2006; Donohue, 2006; Considine et al., 2009)

1. แนะนำให้ผู้ป่วยพบทันตแพทย์เพื่อตรวจและรับการรักษา เตรียมสภาพช่องปากให้พร้อมก่อนเริ่มรับการรักษาเคมีบำบัด
2. ล้างมือบ่อยๆ โดยเฉพาะก่อนรับประทานอาหาร และหลังจากเข้าห้องน้ำ ให้คำแนะนำแก่ญาติที่มาเยี่ยมเน้นให้เห็นความสำคัญของการล้างมือให้สะอาด
3. รักษาความสะอาดเล็บและตัดให้สั้น
4. หลีกเลี่ยงการเข้าไปในชุมชนแออัด และเข้าใกล้คนที่เป็นโรคติดต่อ รวมถึงการห้ามเยี่ยมของคนที่เป็นโรคติดต่อ
5. หลีกเลี่ยงการทำความสะอาดของเสียจากการขับถ่ายของสัตว์เลี้ยง
6. อาบน้ำทำความสะอาดร่างกายทุกวันลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ
7. แปรงฟันหลังอาหารทุกมื้อ และก่อนนอน โดยใช้แปรงสีฟันที่มีขนนุ่ม และควรใช้ไหมขัดฟันร่วมด้วยกรณีเกล็ดเลือดปกติ
8. หลีกเลี่ยงการใช้มีดโกนหนวด ควรใช้เครื่องโกนไฟฟ้าเพื่อป้องกันการเกิด บาดแผลติดเชื้อเข้าสู่ผิวหนัง
9. หลีกเลี่ยงไม่ให้มีอาการท้องผูก, การใส่ยาเหน็บหรือสวนทวารหนัก
10. รับประทานผักและผลไม้ที่ล้างสะอาดและปรุงสุกใหม่ รับประทานเนื้อสัตว์และไข่ที่ปรุงสุก ญาติที่นำอาหารมาเยี่ยมควรปรึกษาพยาบาลก่อนให้ผู้ป่วยรับประทาน
11. หลีกเลี่ยงการดื่มนม โยเกิร์ต ชีส ผลิตภัณฑ์ที่ทำจากนมและเครื่องดื่มที่ไม่ผ่านการฆ่าเชื้อโรค (unpasteurized)
12. สังเกตอาการแสดงของการติดเชื้อ ประกอบด้วย ไข้ หรือ หนาวสั่น ไอ หรือ ไอถี่ขึ้นจากเดิม เจ็บคอ มีแผลในปาก หลังถ่ายปัสสาวะมีปวดแสบขัด มีอาการบวม แดง เกิดขึ้นที่ท้องเสีย ปวดท้องหรือทวารหนัก ตำแหน่งที่มีการใส่สายยาง มีอาการปวดหรือแสบ เช่น สายสวนปัสสาวะ บริเวณเข็มที่ใส่น้ำเข้าทางหลอดเลือดดำ
13. อาการที่ควรรีบไปพบแพทย์ คือ ไข้ได้ 38°C เป็นเวลานานมากกว่า 1 ชั่วโมง หรือ ไข้ได้ 38.3°C 1 ครั้ง หรือ แสดงอาการติดเชื้อ

จากงาน Meta-analysis ของ Kuderer และคณะ (2007) รวบรวมศึกษาจาก 17 งานวิจัยเชิงทดลอง แสดงให้เห็นว่า การใช้ G-CSF ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง Solid tumors หรือ Lymphoma ที่ได้รับเคมีบำบัด ส่งผลให้เกิด bone and musculoskeletal pain เพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งเป็นผลข้างเคียงของการใช้ G-CSF จึงควรตระหนักถึงในการพยาบาลผู้ป่วย

คำแนะนำการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ (Young et al., 2009; Nirenberg et al., 2006)

1. การจัดห้องแยกสำหรับผู้ป่วยโดยมีระบบการกรองที่มีประสิทธิภาพ เพื่อลดความเสี่ยงของการติดเชื้อ เช่น เชื้อรา แต่การศึกษาของ Mank & Vander Lelic (2003) พบว่าไม่มีความแตกต่างจากการให้พยาบาลผู้ป่วยห้องแยกเดี่ยว (protective isolation) หรือห้องเดี่ยวปกติ (open single room) เพียงต้องการให้ทีมบุคลากรทางการแพทย์ และผู้เข้าเยี่ยมเพิ่มความระหนักในการแยกผู้ป่วย (isolation) เพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

2. การล้างมือ Guideline for Hand Hygiene in Health-care Settings แนะนำวิธีการล้างมืออย่างถูกวิธี คือ ใช้สบู่และน้ำ ถูฟอกให้ทั่วมือ และนิ้ว โดยนำมือทั้ง 2 ข้างมาถูสลับกันอย่างน้อย 15 วินาที แต่จากการศึกษาโดยสังเกตการณ์พบว่าเจ้าหน้าที่ทีมสุขภาพ ใช้เวลาในการล้างมือ 6.6-24 วินาที ค่าเฉลี่ย 12.5 วินาที จึงควรพัฒนาความระหนักของบุคลากร เน้นย้ำให้เห็นความสำคัญของการล้างมืออย่างถูกวิธี และ ควรล้างทั้งก่อนและหลังเข้าเยี่ยม

3. การตรวจประเมินสภาพช่องปากของผู้ป่วย เพราะเป็นอวัยวะที่พบการติดเชื้อบ่อยในผู้ป่วยภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ สุขภาพช่องปากและฟันที่ไม่ดี มีฟันผุ เหงือกอักเสบทำให้เกิดการติดเชื้อเข้ากระแสเลือดได้ จึงควรตรวจตั้งแต่ก่อนเริ่มรับเคมีบำบัด บันทึกการประเมินเบื้องต้นไว้เพื่อเปรียบเทียบในครั้งต่อไป กรณีผู้ป่วยนอนพักในโรงพยาบาลควรประเมินและบันทึก 2 ครั้งต่อวัน และสอนผู้ดูแลร่วมประเมินช่องปาก เพื่อให้แนวทางการประเมินกลับไปใช้ดูแลผู้ป่วยเมื่อกลับไปอยู่บ้านได้อย่างถูกต้อง

การใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วย และทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาเคมีบำบัด (Patient alert card)

Higgins (2008) ได้พัฒนาการใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วย และทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาเคมีบำบัด (Patient alert card) ในผู้ป่วยโดยมีข้อมูลเบอร์โทรศัพท์ในการติดต่อ 24 ชั่วโมง กรณีผู้ป่วยที่รับการรักษาเคมีบำบัด เกิดอาการผิดปกติ ในประเทศอังกฤษ พบว่ายังไม่มี ความชัดเจน กรณีเข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลที่อยู่นอกระบบเครือข่ายเดียวกัน พบว่าเกิดปัญหาในกระบวนการรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล เพื่อให้การดูแลเมื่อเกิดภาวะติดเชื้อจากเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenic sepsis) โครงสร้างของการสื่อสารอย่างเป็นทางการระหว่างแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง

ผู้ที่ให้การรักษามีบำบัดกับทีมที่รับไว้ในอนโรพยาบาลยังไม่เพียงพอ ซึ่งถือเป็นปัญหาทำให้เกิดความล่าช้าในการวินิจฉัยและรักษาภาวะ neutropenia ส่งผลให้ผู้ป่วยอาการทรุดลงและเพิ่มความเสี่ยงในการเพิ่มอัตราความเจ็บป่วยและหรืออัตราการตาย

บัตร Alert card ของ SWLCN ออกโดย NHS National Patient Safety Agency (2008) คือ บัตรกระตุ้นผู้ป่วย และทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาเคมีบำบัด (Patient alert card) ซึ่งมีข้อมูลทั้ง 2 ด้านของบัตรดังนี้ (Higgins, 2008)

1. ด้านหน้า เป็นคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย หากเกิดอาการผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ควรรีบไปพบแพทย์ อาการเจ็บแน่นหน้าอก หายใจลำบาก มีไข้มากกว่า 38°C หนาวสั่น มีอาการเหมือนเป็นหวัด มีเลือดออกตามไรฟันหรือออกจากจมูก มีรอยฟกช้ำเป็นจ้ำเลือด มีแผลในปากทำให้รับประทานอาหารไม่ได้ อาเจียน ถ่ายเหลวมากกว่า 4 ครั้ง/วัน

2. ด้านหลัง เป็นคำแนะนำสำหรับทีมสุขภาพ เมื่อพบผู้ป่วยเกิดอาการตามคำแนะนำจากบัตร Alert card และนำมาที่โรงพยาบาล ข้อควรรู้และปฏิบัติสำหรับทีมสุขภาพมีรายละเอียดดังนี้ ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ให้เจาะเลือดส่งตรวจ CBC และส่งเพาะเชื้อ ผู้ป่วยที่มีภาวะ Febrile neutropenia ต้องรับไว้ในอนโรพยาบาล เพื่อให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดเข้าหลอดเลือดดำ ตามแนวปฏิบัติของโรงพยาบาลนั้น กรณีไม่มีไข้ แต่ประเมินพบอาการที่บ่งชี้ว่าเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ให้ทำการรักษาแบบเดียวกัน ส่วนท้ายบัตร คือ เบอร์โทรศัพท์ที่สามารถติดต่อ แพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็งเจ้าของไข้ หรือทีมบุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การดูแลเพื่อขอคำปรึกษาในการดูแลหรือส่งต่อผู้ป่วย

ดังนั้นแนวคิดของการนำ Alert card มาใช้มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย คือ ช่วยให้เข้าใจในการประเมินอาการเร่งด่วนว่ามีลักษณะอาการเช่นไร เกิดขึ้นในช่วงเวลาใด รวมทั้งคำแนะนำในการปฏิบัติตนเมื่อเกิดอาการผิดปกติขึ้น ประโยชน์ต่อทีมบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในระบบเครือข่าย คือ เริ่มตั้งแต่โรงพยาบาล ปฐมภูมิ ทุติยภูมิ และ ตติยภูมิ เพื่อให้เกิดความเข้าใจในกระบวนการรักษา และการส่งต่ออย่างถูกต้อง พยาบาลเป็นผู้เชื่อมโยงระหว่างผู้ป่วย และ ทีมสหสาขาวิชาชีพ ทำหน้าที่พิทักษ์สิทธิ์ให้แก่ผู้ป่วย โดยพยาบาลควรให้ความรู้กับทีมสุขภาพถึงผลกระทบของการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ต่อ คุณภาพชีวิต การให้ข้อมูลความรู้ควรมีการประเมิน และปรับปรุงให้มีความเหมาะสมเฉพาะเจาะจง มีการแลกเปลี่ยนการเรียนรู้ เพื่อให้เกิดการพัฒนาต่อเนื่อง มีความกระตือรือร้น ในการติดต่อประสานงานระหว่างทีมสุขภาพทั้งในทีม primary care และ secondary care เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ทุกราย จะได้รับการประเมินและการรักษาที่เหมาะสม

สรุป

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งนั้น เป็นสารที่ทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ จึงเกิดผลข้างเคียงโดยเฉพาะต่อไขกระดูกคือ กดการทำงานของไขกระดูก (Myelosuppression) ปัญหาที่พบบ่อยจากการกดการทำงานของไขกระดูก คือ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia) และ การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย คือ การติดเชื้อ และ ต้องลดขนาดของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยควรได้รับตามแผนการรักษา เพิ่มอัตราการเจ็บป่วย อัตราการตาย ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด และ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ทำให้ผู้ป่วยเกิดความทุกข์ทรมานทั้งด้านร่างกาย จิตใจ และ การปรับตัวเข้าสู่สังคม ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แม้ว่าจะมีแนวทางการรักษาของแพทย์ แต่ในปัจจุบันพบว่ายังไม่มีรูปแบบการประเมินความเสี่ยง และการจัดการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่ชัดเจน

การประเมินความเสี่ยง รูปแบบของการประเมินความเสี่ยง คือ การนำปัจจัยเสี่ยงที่มีความเกี่ยวข้องเข้ามาร่วมในการประเมินพร้อมด้วยเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงที่ได้รับ การยอมรับในปัจจุบัน คือ Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) โดยปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย 3 ด้าน คือ 1) ด้านผู้ป่วย (Patient-related risk factor) ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี เพศหญิง มีภาวะทุโภชนาการ (poor nutritional status) โดยมีค่า serum albumin น้อยกว่า 3.5 g / dl ประเมินพบค่าสมรรถภาพของร่างกายต่ำ (poor performance status) พบค่า ECOG มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ผลการตรวจพบว่าระบบภูมิคุ้มกันลดลง (Decreased immune function) โดยพบค่า ANC ของผู้ป่วยก่อนได้รับเคมีบำบัดที่มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3,500 cells / mm³ ระดับฮีโมโกลบินต่ำ (Low hemoglobin) ตรวจพบระดับ Hemoglobin (Hb) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 g / dl เกิดภาวะ Febrile neutropenia ตั้งแต่รอบแรกของการได้รับเคมีบำบัด มีโรคร่วม (comorbidities) เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต โรคตับ โรคความดันโลหิตสูง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ปอดอักเสบ โรคเบาหวาน ตรวจพบบาดแผล (Open wounds) โรคติดเชื้อต่างๆ 2) ด้านโรคมะเร็ง (Disease-related risk factor) พบว่าความเสี่ยงขึ้นกับชนิดของโรคมะเร็ง ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้และทวารหนัก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และ มะเร็งรังไข่ โรคมะเร็งระยะลุกลามมีการแพร่กระจายเข้าไปในไขกระดูก (Bone marrow involvement with tumor) ตรวจพบการหลังสาร LDH ออกมาผิดปกติ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย lymphoma พบว่ามีระดับของ LDH มากกว่าหรือเท่ากับ 618 unit / L และ 3) ด้านการรักษา (Treatment-related risk factor) ได้แก่ ชนิดและความเข้มข้นที่แตกต่างในการรักษา ได้รับการวางแผนให้เคมีบำบัดขนาด

ความเข้มข้นมากกว่า 80 % (Planned relative dose intensity > 80%) รวมถึงเคยได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มีกลไกการออกฤทธิ์ครอบคลุมโรคเป็นวงกว้าง (Extensive prior chemotherapy) ส่งผลให้เกิดภาวะ neutropenia รุนแรงมากกว่า และพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง จากการรับการรักษาสูตรเคมีที่คล้ายกัน (Previous history of severe neutropenia with similar chemotherapy) กับการรักษาในครั้งนี้จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงเช่นเดียวกัน และในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับรังสีรักษามาก่อน หรือ ให้อาการร่วมกับการรักษาเคมีบำบัด จะส่งผลกระทบต่อการทำงานของไขกระดูก

การวินิจฉัยภาวะ Febrile neutropenia ประกอบด้วย 1) การชักประวัติ ชนิด ของเคมีบำบัด วันที่ได้รับครั้งสุดท้าย อาการที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อเฉพาะที่ของอวัยวะ โรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่ผ่านมา ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ การติดเชื้อและการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะรวมทั้งผลเพาะเชื้อ การเดินทาง การสัมผัสผู้ป่วยคนอื่น การรับประทานอาหาร และสัตว์เลี้ยง 2) การตรวจร่างกาย ประกอบด้วย ผิวหนัง และ เยื่อบุต่างๆ ช่องปากและคอ โพรงไซนัส รอบทวารหนักและบริเวณฝีเย็บ สารคัดหลั่งที่ออกมาจากอวัยวะต่างๆ ผิดปกติ ตำแหน่งที่ใส่สาย catheter หรือที่ได้รับการทำหัตถการต่างๆ เช่น บริเวณที่เจาะไขกระดูก มีการอักเสบหรือไม่ ตรวจระบบประสาท ประเมินความรู้สึกตัว cranial nerve และ optic fundi พิจารณาการส่งตรวจเพิ่มเติม เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด ส่องกล้องเข้าไปในปอด 3) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เจาะเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไขกระดูก ดับและไต Complete blood count (CBC), Liver function tests (LFT) , Lipase, electrolyte, BUN, creatinine, urea การส่งเพาะเชื้อจากเลือด จากสาย catheter และจากปัสสาวะ กรณีพบปอดผิดปกติให้ส่งตรวจเสมหะ และ หากมีถ่ายเหลว ส่งเพาะเชื้อจากอุจจาระ หากพบคúmฝีมหนอง ให้เจาะส่งตรวจเพาะเชื้อ กรณีมีอาการระบบทางเดินหายใจ ให้ถ่ายภาพรังสีปอด

การจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia) ในผู้ป่วยมะเร็งที่รับเคมีบำบัด ประกอบด้วย การรักษา และการพยาบาล โดย 1. การรักษาแบ่งเป็น 1.1 การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ สูตรการรักษาในปัจจุบัน มีดังนี้ กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ให้อาการปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ได้แก่ Ciprofloxacin + amoxicillin / clavulanate หรือ Ciprofloxacin + clindamycin / azithromycin หรือ Moxifloxacin / levofloxacin สูตรยาปฏิชีวนะชนิดเข้าหลอดเลือดดำ ได้แก่ Ceftriaxone ± amikacin หรือ Aztreonam + clindamycin / fluoroquinolone หรือ Cefazidime (or other cephalosporins) กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ให้อาการปฏิชีวนะกลุ่ม Monotherapy ได้แก่ Extended-spectrum cephalosporins (cefepime, ceftazidime) หรือ Carbapenems (imipenem, meropenem) หรือ Other agents (piperacillin / tazobactam) กลุ่ม Combination Regimens ได้แก่

Aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporins หรือ Aminoglycoside + carbapenem or piperacillin / tazobactam หรือ Vancomycin (or linezolid) + extended-spectrum cephalosporin, or carbapenem, or piperacillin/tazobactam, or aztreonam หรือ Vancomycin + fluoroquinolone or aztreonam (beta-lactam allergic patients) 1.2 การรักษาด้วยยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว สรุปทั้ง 3 องค์การ คือ NCCN ASCO EORTC ให้ข้อแนะนำการใช้ prophylactic G-CSF ดังนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia มากกว่าหรือเท่ากับ 20% และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia เท่ากับ 10%- 20% ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องจากผู้ป่วย (Patient-related risk factor) 2 การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด) ประกอบด้วย 2.1 ความรู้ที่ควรให้แก่ผู้ป่วยและผู้ดูแล ในเรื่องการปฏิบัติตนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ การใช้ชีวิตประจำวันและการเลือกอาหารเพื่อบริโภคที่ถูกต้องเหมาะสม การสังเกตอาการผิดปกติที่แสดงอาการติดเชื้อ และควรรีบมาพบแพทย์ 2.2 คำแนะนำการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วย ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ในเรื่องการเตรียมห้องแยกสำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ การล้างมือที่ถูกวิธี และการตรวจประเมินสภาพช่องปากของผู้ป่วยและสอนผู้ดูแลร่วมประเมินช่องปาก เพื่อนำวิธีการประเมินกลับไปใช้ดูแลผู้ป่วยเมื่อกลับไปอยู่บ้านได้อย่างถูกต้อง 2.3 พัฒนาการใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วย และทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาเคมีบำบัด (Patient alert card) ซึ่งประกอบด้วยข้อมูล 2 ด้าน คือ ด้านหน้า เป็นคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย และด้านหลัง เป็นคำแนะนำสำหรับทีมสุขภาพ

การให้ความรู้เน้นความสำคัญที่ ความต้องการข้อมูลของผู้ป่วย พยาบาลผู้ให้การดูแลผู้ป่วยที่รับเคมีบำบัดมีหน้าที่พิทักษ์สิทธิ์ และเป็นผู้เชื่อมโยงประสานการดูแลให้แก่ผู้ป่วย ในระหว่างทีมสุขภาพ รวมถึงการให้คำแนะนำทั้งแก่ผู้ป่วย ผู้ดูแล และทีมสุขภาพ ความสำคัญของการพัฒนาใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วย และทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาเคมีบำบัด (Patient alert card) เพิ่มความเข้าใจในกระบวนการรักษา และระบบการส่งต่อ โดยการให้ความรู้เกี่ยวกับผลกระทบของการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ต่อ คุณภาพชีวิต การให้ความรู้ต้องมีการประเมิน และพัฒนาปรับปรุงอย่างต่อเนื่องให้มีความเหมาะสมเฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วยแต่ละราย เพิ่มความตระหนักระหว่างทีมสุขภาพ ว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ทุกราย จะได้รับประโยชน์จากการประเมินและการรักษาที่เหมาะสม เพื่อความปลอดภัย รวดเร็ว และเป็นแนวทางเดียวกัน

บทที่ 3

การวิเคราะห์ปัญหา

การศึกษาค้างนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด โดยใช้ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมทุกประเภทที่เผยแพร่ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ประกอบด้วยงานวิจัย และบทความหรือเอกสารวิชาการประเภทอื่นๆ จำนวน 28 ฉบับ จากการวิเคราะห์ และสกัดเนื้อหาทั้งหมด ได้พิจารณาเกี่ยวกับการวิเคราะห์ประสิทธิภาพทางคลินิก ในการดูแลรักษา พยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด โดยวางแผนวิเคราะห์ ดังนี้

1. วิเคราะห์เปรียบเทียบ การประเมินความเสี่ยงเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยเกี่ยวข้องกับเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง และปัจจัยที่นำมาใช้ร่วมในการประเมิน ซึ่งประกอบด้วย 3 ด้าน คือ ปัจจัยด้านผู้ป่วย ปัจจัยด้านการรักษา และ ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง
2. วิเคราะห์เปรียบเทียบ รูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน จากแนวปฏิบัติขององค์กรระดับประเทศ ที่ได้รับการยอมรับเป็นสากล ประกอบด้วย NCCN, EORTC, ASCO เปรียบเทียบกับแนวทางในการรักษาของแพทย์ทางคลินิกของหน่วยงาน
3. วิเคราะห์ผลกระทบหากไม่มีการพัฒนาการประเมินความเสี่ยงและรูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
4. วิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการพัฒนารูปแบบการจัดการการไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เพื่อนำมาใช้ร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ

การวิเคราะห์เปรียบเทียบตามข้อ 1 ถึงข้อ 4 เพื่อให้เห็นรายละเอียดอย่างชัดเจน ผู้ศึกษาได้นำผลสรุปจากการทบทวนวรรณกรรม มาเปรียบเทียบกับแนวปฏิบัติของหน่วยงาน การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยร่วมกับสถิติของหน่วยงาน และ ความคิดเห็นของแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง มีรายละเอียดดังนี้

วิเคราะห์เปรียบเทียบการประเมินความเสี่ยงเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยเกี่ยวข้องกับเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง และ ปัจจัยที่นำมาใช้ร่วมในการประเมิน ประกอบด้วย 3 ด้าน คือ ปัจจัยด้านผู้ป่วย, ปัจจัยด้านการรักษา และปัจจัยด้านโรคมาเร็ง

ตารางที่ 3.1 วิเคราะห์เปรียบเทียบการประเมินความเสี่ยงเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

จากการทบทวนวรรณกรรม	สถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน
การประเมินความเสี่ยง การประเมินความเสี่ยงเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน จากภาวะ Febrile neutropenia ประกอบด้วย เครื่องมือที่ใช้ประเมินความเสี่ยง และปัจจัยที่เกี่ยวข้องมาประเมิน เครื่องมือที่ใช้ประเมินความเสี่ยง คือ เครื่องมือที่ใช้ในปัจจุบัน เพื่อประเมินความเสี่ยงในการทำนายโอกาสเกิดภาวะ Febrile neutropenia ภายหลังการได้รับเคมีบำบัด คือ Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) สามารถนำไปใช้ในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ หรือกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงได้อย่างถูกต้องพบว่าจากการประเมินผู้ป่วยที่มีระดับคะแนนน้อยกว่า 21 คะแนน ถือว่ามีความเสี่ยงสูง (high risk) ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะ Febrile neutropenia ผู้ป่วยที่มีระดับคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 21 คะแนน ถือว่ามีความเสี่ยงต่ำ (low risk) ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะ Febrile neutropenia โดยคะแนนรวมของเครื่องมือ MASCC สูงสุดเท่ากับ 26 คะแนน	การประเมินความเสี่ยง สำหรับหน่วยงาน การประเมินความเสี่ยงขึ้นกับแพทย์เฉพาะทางโรคมาเร็งผู้รักษาเป็นหลัก โดยพยาบาลเป็นผู้คัดกรองเบื้องต้น รูปแบบการประเมินไม่ชัดเจน ขึ้นกับประสบการณ์ และความชำนาญ และไม่มีเครื่องมือที่ใช้ประเมินความเสี่ยง ในปัจจุบันการปฏิบัติของหน่วยงานแบ่งตามหน้าที่ดังนี้ พยาบาลผู้ให้การดูแลผู้ป่วยมาเร็ง คัดกรองผู้ป่วยทุกรายที่มารับเคมีบำบัดโดยซักประวัติเบื้องต้น ตรวจวัดสัญญาณชีพ หากพบมีไข้ $T > 38^{\circ}\text{C}$ จัดให้อยู่ในสถานที่แยกเฉพาะ และติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ หากพบค่า $\text{ANC} < 1,500 \text{ cell/mm}^3$ จัดช่องทางด่วนพิเศษสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้แยกจากกลุ่มอื่นๆ ซึ่งรูปแบบการคัดกรองของพยาบาลคือ พบมีไข้และค่า ANC ผิดปกติเท่านั้น แต่ไม่มีแบบบันทึกการประเมิน รวมทั้งไม่มีการนำปัจจัยทั้ง 3 ด้านที่เกี่ยวข้องมาใช้ร่วมพิจารณาด้วย และ การประเมินผู้ป่วยเพื่อค้นหาความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ neutropenia หรือ febrile neutropenia ไม่พบการประเมินตั้งแต่ก่อนเริ่มรับเคมีบำบัดครั้งแรก รูปแบบของทีมพยาบาลที่ปฏิบัติใน

ตารางที่ 3.1 วิเคราะห์เปรียบเทียบการประเมินความเสี่ยงเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (ต่อ)

จากการทบทวนวรรณกรรม	สถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน
ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง 3 ด้าน คือ 1. ปัจจัยด้านผู้ป่วย ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี เพศหญิง ภาวะทุโภชนาการ serum albumin น้อยกว่า 3.5 g /dl ค่าสมรรถภาพของร่างกายต่ำ ECOG น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ระดับ Hemoglobin น้อยกว่า 12 g/dl มีภาวะโรคร่วม ประกอบด้วย โรคไต โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคตับ โรคเบาหวาน โรคติดเชื้อ ระบบภูมิคุ้มกันลดลง และมีบาดแผลเปิด 2. ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง ได้แก่ ชนิดของโรคมะเร็ง โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งปอด สำหรับผู้ป่วย lymphoma พบการหลังสาร LDH มากกว่าหรือเท่ากับ 618 unit/L ระยะที่โรคมะเร็งมีการลุกลาม หรือแพร่กระจายเข้าไขกระดูก 3. ปัจจัยด้านการรักษา ได้แก่ ชนิดของเคมีบำบัด ขนาดความเข้มข้นของเคมีบำบัดมากกว่า 80% สูตรเคมีบำบัดที่ได้รับมีกลไกการออกฤทธิ์ครอบคลุมโรคเป็นวงกว้าง จะส่งผลให้เกิดภาวะ neutropenia รุนแรงมากกว่า และ ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง จากการรับการรักษาสูตรเคมีที่คล้ายกันกับการรักษาในครั้งนี้จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงได้อีก และมีประวัติรับรังสีรักษามาก่อนหรือ วางแผนได้รับร่วมกับการรักษาเคมีบำบัดในครั้งนี้	ปัจจุบัน คือ พยาบาลเป็นผู้ทบทวนและให้คำแนะนำก่อนรับเคมีบำบัด ซึ่งประกอบด้วยจุดประสงค์ของการรักษา การให้ความรู้เรื่องเคมีบำบัด และการปฏิบัติตนของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด โดยความรู้และวิธีการให้นั้น ขึ้นกับประสบการณ์ของพยาบาลแต่ละบุคคล แพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง ไม่พบแบบบันทึกที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงโดยเฉพาะ ทบทวนจากเวชระเบียนผู้ป่วย พบแบ่งการประเมิน 2 กรณี ดังนี้ 1. ผู้ป่วยที่เริ่มรับเคมีบำบัดครั้งแรก แพทย์ประเมินความเสี่ยงโดยใช้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้ง 3 ด้าน บางส่วนมาร่วมประเมิน ขึ้นกับดุลยพินิจของแต่ละท่านไม่มีข้อกำหนดที่ตกลงในการใช้แนวปฏิบัติร่วมกัน มีการพิจารณาใช้ primary prophylaxis G-CSF ในบางสูตรเคมีแล้วแต่แพทย์เจ้าของไข้ 2. ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia หรือ Febrile neutropenia พิจารณาให้ secondary prophylaxis G-CSF ตามดุลยพินิจของแพทย์แต่ละท่าน ซึ่งทุกกรณีที่กล่าวมาข้างต้น ยังไม่ได้มีการกำหนดร่วมกันระหว่างทีมแพทย์ผู้รักษาอย่างสมบูรณ์แบบ (จากข้อคิดเห็นของแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง)

วิเคราะห์รูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด เพื่อลดภาวะแทรกซ้อน เปรียบเทียบกับแนวทางในการรักษาของแพทย์ทางคลินิก

ตารางที่ 3.2 วิเคราะห์เปรียบเทียบ รูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน

จากการทบทวนวรรณกรรม	สถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน
รูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด เพื่อลดภาวะแทรกซ้อน สรุปดังนี้ - การวินิจฉัยโรค ประกอบด้วย - การซักประวัติ มีดังนี้ - ประวัติการรับเคมีบำบัดในปัจจุบัน ชนิดของเคมีบำบัด วันที่ได้รับเคมีบำบัดครั้งสุดท้าย - ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ ประวัติการติดเชื้อและการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ รวมทั้งผลเพาะเชื้อถ้ามี - อาการที่เกิดขึ้นปัจจุบันและอาการอื่น ๆ ที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อเฉพาะที่ของอวัยวะ - ประวัติการเดินทาง การสัมผัสผู้ป่วยคนอื่น การรับประทานอาหารและการเลี้ยงสัตว์ - โรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่ผ่านมา - การตรวจร่างกาย มีดังนี้ - ผิวหนัง เยื่อต่างๆ (mucous membranes) ของช่องปากและคอ (Oropharynx) โพรงไชณัส, รอบทวารหนักและบริเวณฝีเย็บ และสารคัดหลั่งที่ออกจากอวัยวะต่างๆผิดปกติ (Adelberg & Bishop, 2009; Naurois et al., 2010)	แนวทางการรักษาของแพทย์ทางคลินิก การซักประวัติ และ การตรวจร่างกาย จากการสอบถามแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็งผู้ให้การรักษาพบว่าขึ้นกับแพทย์ผู้รักษาแต่ละท่าน ไม่มีการประชุมกำหนดแบบบันทึกในการนำมาใช้ร่วมกันอย่างสมบูรณ์แบบ การซักประวัติจะบันทึกเพียงสิ่งผิดปกติของผู้ป่วย และการบันทึกการตรวจร่างกาย แพทย์จะลงเฉพาะในส่วนที่ตรวจพบผิดปกติ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีจำนวนมาก และปัญหาของช่วงเวลาการตรวจที่จำกัด ทำให้การบันทึกทางการ แพทย์ เป็นรูปแบบเฉพาะของแพทย์ผู้รักษาแต่ละท่าน ที่ใช้เป็นข้อสังเกตของการบันทึกและนำมาใช้พิจารณาในการรักษาครั้งต่อไป สิ่งนี้ส่งผลกระทบต่อระบบการส่งต่อผู้ป่วย ทั้งภายในหน่วยงาน ระหว่างหน่วยงาน และ ระหว่างสถานพยาบาล ในด้านการสื่อสารข้อมูล ของผู้ป่วย เพื่อให้ได้รับการจัดการการเกิดไข้ ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้อย่างเหมาะสมต่อไป (จากข้อคิดเห็นของแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง)

ตารางที่ 3.2 วิเคราะห์เปรียบเทียบ รูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน (ต่อ)

จากการทบทวนวรรณกรรม	สถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน
— ตำแหน่งที่ใส่สาย catheter ตำแหน่งที่ได้รับการทำหัตถการต่าง ๆ เช่น บริเวณที่เจาะไขกระดูก ตรวจว่ามีการอักเสบหรือไม่ — ตรวจระบบประสาทประเมน ความรู้สึกร้าว cranial nerve และ optic fundi — ตรวจระบบอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง กรณีเกิดภาวะ neutropenia เป็นระยะเวลานาน พิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติม เช่น CT chest หรือ ส่องกล้องเข้าไปในปอด 1.3. ผลตรวจห้องปฏิบัติการ มีดังนี้ — เจาะเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไขกระดูก ดับ และ ไต Complete blood count with differential (CBC), Liver function tests (LFT), Lipase, electrolyte, BUN, creatinine, urea — การส่งเพาะเชื้อจากเลือด กรณีมี central venous catheter ให้ส่งเพาะเชื้อจากสาย catheter ด้วย โดยเก็บส่งตรวจอย่างน้อย 2 specimens และส่งเพาะเชื้อจากปัสสาวะ และตรวจเพิ่มเติมกรณีพบอาการผิดปกติของปอดให้ส่งตรวจเสมหะ และ หากมีถ่ายเหลว ควรตรวจเพาะเชื้อจากอุจจาระ หากพบตุ่ม ฝี หนอง บริเวณผิวหนัง ให้เจาะส่งตรวจเพาะเชื้อ (Naurois et al., 2010) — กรณีมีอาการระบบทางเดินหายใจ ให้ถ่ายภาพรังสีปอด (chest x-ray)	แนวทางการจัดการของพยาบาล ไม่พบรูปแบบบันทึกเฉพาะที่ใช้เป็นแนวทางเดียวกัน เนื่องจากยังไม่ได้มีข้อกำหนดร่วมกันระหว่างทีมพยาบาล และ ทีมสหสาขาวิชาชีพ การซักประวัติ ขึ้นกับประสบการณ์ และความชำนาญ ของพยาบาลแต่ละบุคคล (50% ของหน่วยงานเป็น พยาบาลที่มีประสบการณ์การทำงานต่ำกว่า 3 ปี) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย Complete blood count with differential (CBC) ในผู้ป่วยทุกราย สำหรับการตรวจอื่นๆ แพทย์พิจารณาเฉพาะราย กรณีผู้ป่วยเกิดภาวะ febrile neutropenia ส่งเพาะเชื้อจากเลือด 2 specimens, ส่งเพาะเชื้อจากปัสสาวะ ถ่ายภาพรังสีปอด (chest x-ray) และ พิจารณาส่งเพาะเชื้ออื่นๆเพิ่มเติม หากพบแสดงอาการผิดปกติ

ตารางที่ 3.2 วิเคราะห์เปรียบเทียบ รูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน (ต่อ)

จากการทบทวนวรรณกรรม	สถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน
2. การรักษา ประกอบด้วย 2.1 การให้ยาปฏิชีวนะ ขึ้นกับ หลายปัจจัย เช่น ตำแหน่งของการติดเชื้อ, เชื้อโรคที่เป็นสาเหตุ สภาพร่างกายของผู้ป่วย การตอบสนองของการรักษา และช่วงเวลาของการฟื้นกลับคืนของ neutrophils แนวปฏิบัติของ The Infectious Diseases Society of America (IDSA, 2002) เรื่องการใช้ antimicrobial agent ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เกิดภาวะ Neutropenia โดยเริ่มใช้เมื่อพบผู้ป่วยมีไข้ มีดังนี้ 1. Monotherapy ประกอบด้วย Imipenem, cillastatin, Meropenem, Cefepime, Ceftazidime 2. Combination therapy ประกอบด้วย Aminoglycoside ร่วมกับ antipseudomonal penicillin, Aminoglycoside ร่วมกับ cefepime, ceftazidime หรือ carbapenem 3. Vancomycin (เฉพาะผู้ป่วยบางรายเท่านั้น) ประกอบด้วย Vancomycin ร่วมกับ cefepime, ceftazidime หรือ carbapenem พร้อมด้วย aminoglycoside หรือไม่ได้ IDSA (2002) กำหนดระยะเวลาในการรักษาด้วย antimicrobial ไว้ดังนี้	การรักษา ประกอบด้วย การให้ยาปฏิชีวนะ แบ่งเป็น 2 กรณี 1. กรณีผู้ป่วยนอก พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานที่พบใช้บ่อย ประกอบด้วย Ciprofloxacin, Augmentin, Cravit 2. กรณีผู้ป่วยใน ให้ยาปฏิชีวนะชนิดเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยบริหารยาทันทีหลังจากส่งตรวจเพาะเชื้อต่างๆ ยาปฏิชีวนะที่พบใช้บ่อย 1. Monotherapy ประกอบด้วย Ceftriazone , Meropenem, Cefepime, Ceftazidime 2. Combination therapy ประกอบด้วย Amikin ร่วมกับ cefepime, ceftazidime, Ceftriazone อาจใช้ Augmentin ร่วมด้วยบางราย (จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ร่วมกับสอบถามจากแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง)

ตารางที่ 3.2 วิเคราะห์เปรียบเทียบ รูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน (ต่อ)

จากการทบทวนวรรณกรรม	สถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน
- กรณีไม่พบการติดเชื้อ หลังจากรักษา 3 วัน ANC มากกว่า 500 cells/mm³ เป็นเวลา 2 วัน ไม่พบมีไข้อย่างน้อย 48 ชม. ให้หยุดการรักษาด้วย antimicrobial - กรณีผู้ป่วย low-risk ไม่มีไข้ แต่พบ prolonged neutropenia ให้หยุดได้หลังรักษาเป็นเวลา 5-7 วัน - กรณีพบมีไข้ มากกว่า 3 วัน และ prolonged neutropenia ถึงแม้ไม่พบการติดเชื้อและสภาพร่างกายปกติ ให้หยุดหลังรักษาเป็นเวลา 2 สัปดาห์ การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในปัจจุบัน Lyman & Rolston (2010) ได้สรุปสูตรการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ (Empiric antibiotic) ไว้ดังนี้ 1. กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ พิจารณาให้สูตรยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน (Oral Regimens) ประกอบด้วย Ciprofloxacin + amoxicillin / clavulanate หรือ Ciprofloxacin + clindamycin / azithromycin หรือ Moxifloxacin / levofloxacin สูตรยาปฏิชีวนะชนิดเข้าหลอดเลือดดำ ประกอบด้วย Ceftriaxone ± amikacin หรือ Aztreonam + clindamycin / fluoroquinolone หรือ Ceftazidime (or other cephalosporins) 2. กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะดังนี้ กลุ่ม Monotherapy ประกอบด้วย Extended-spectrum	การพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะขึ้นกับแนวทางของแพทย์แต่ละท่านซึ่งอ้างอิงจากองค์กรที่ได้รับการยอมรับ แต่ยังไม่ได้มีการกำหนดร่วมกันระหว่างทีมแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็งอย่างเป็นทางการ (จากข้อคิดเห็นของแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง)

ตารางที่ 3.2 วิเคราะห์เปรียบเทียบ รูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน (ต่อ)

จากการทบทวนวรรณกรรม	สถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน
cephalosporins (cefepime, ceftazidime) หรือ Carbapenems (imipenem, meropenem) หรือ Other agents (piperacillin / tazobactam) กลุ่ม Combination Regimens ประกอบด้วย Aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporins หรือ Aminoglycoside + carbapenem or piperacillin / tazobactam หรือ Vancomycin (or linezolid) + extended-spectrum cephalosporin, or carbapenem, or piperacillin/tazobactam, or aztreonam หรือ Vancomycin + fluoroquinolone or aztreonam (beta-lactam allergic patients) 2.2 การรักษาด้วยการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (CSFs) การใช้ colony-stimulating factor (CSFs) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ซึ่งปรับปรุงโดย FDA มีดังนี้ (Gabay & Tanzi, 2010) 1. granulocyte-CSFs (G-CSF) ประกอบด้วย Filgrastim (Neuprogen, Amgen) ใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด กลุ่มที่กดการทำงานของไขกระดูก ปลูกถ่ายไขกระดูก หรือเกิด severe chronic neutropenia เป็นต้น และ Pegfilgrastim (Neulasta, Amgen) ใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่มที่กดการทำงานของไขกระดูก 2. granulocyte-macrophage CSFs (GM-CSF) ประกอบด้วย	การรักษาด้วยยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (G-CSF) (จากข้อคิดเห็นของแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง) แบ่งเป็น 1. การพิจารณาใช้ primary prophylaxis G-CSF เฉพาะในบางสูตรเคมีบำบัดตามดุลยพินิจแพทย์เจ้าของไข้ เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม TAXANE มีการใช้ primary prophylaxis G-CSF ในผู้ป่วยบางราย 2. การพิจารณาให้ secondary prophylaxis G-CSF ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ตามดุลยพินิจของแพทย์แต่ละท่าน ส่วนใหญ่พบว่ามีการใช้ แบบ secondary prophylaxis G-CSF มากกว่า แบบ primary prophylaxis G-CSF

ตารางที่ 3.2 วิเคราะห์เปรียบเทียบ รูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน (ต่อ)

จากการทบทวนวรรณกรรม	สถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน
Sargeamostim (Leukine, Genzyme) ใช้ในกลุ่มผู้ป่วย Acute myeloid leukemia สรุปทั้ง 3 องค์กร NCCN, EORTC, ASCO ให้ข้อแนะนำการใช้ prophylactic G-CSF แบ่งเป็น 2 กลุ่มดังนี้ 1. เมื่อผู้ป่วยได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia มากกว่าหรือเท่ากับ 20 % 2. เมื่อผู้ป่วยได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia เท่ากับ 10%- 20% ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องจากผู้ป่วย (Patient-related risk factor) จากข้อแนะนำการใช้ prophylactic G-CSF นั้นขึ้นกับสูตรเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้อง กับระดับความเสี่ยงของการเกิดภาวะ Febrile neutropenia โดยคิดเป็น % สูตรเคมีบำบัดที่กล่าวถึงนั้นดูรายละเอียด จากตาราง 3 การรักษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)) นั้นมีข้อจำกัดจากราคายากระตุ้นเม็ดเลือดขาว และ การศึกษาที่สามารถชี้ชัดสรุปการใช้ยังมีน้อย เพราะการศึกษาทำในเฉพาะบางชนิดของโรคมะเร็ง และบางสูตรเคมีบำบัด	สรุปการพิจารณาใช้ G-CSF นั้น ยังไม่ได้มีการกำหนดร่วมกันระหว่างทีมแพทย์ผู้รักษาอย่างสมบูรณ์แบบ ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างในการนำมาพิจารณา เช่น ปัจจัยความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย ข้อตกลงตามสิทธิบัตรการรักษาของผู้ป่วย ความคุ้มค่าในการนำมาใช้ เนื่องจากไม่พบการบันทึกติดตามผลหลังการใช้ G-CSF ถึงประโยชน์และความคุ้มค่าจากการใช้ตามแนวปฏิบัติขององค์กรระดับประเทศอื่นๆที่ได้รับการยอมรับ จึงพบว่าการพิจารณาใช้แบบ secondary prophylaxis G-CSF มากกว่า แบบ primary prophylaxis G-CSF คือ พิจารณาใช้หลังจากพบการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ขึ้นแล้ว โดยขึ้นกับปัจจัยความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย และความเหมาะสมเฉพาะราย (จากข้อคิดเห็นของแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง)

วิเคราะห์ผลกระทบหากไม่มีการพัฒนา ในการประเมินและวางแผนทางรูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

1. ด้านผู้ป่วย เมื่อเคยเกิดภาวะ Febrile Neutropenia แล้วจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดซ้ำในการรักษาเคมีบำบัดต่อไป โดยการเกิดขึ้นใหม่จะมีความรุนแรง และมีระยะยาวนานขึ้น ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต ผู้ป่วยรู้สึกมีประสบการณ์ที่เลวร้าย จากผลลัพธ์ทางร่างกายที่แสดงออกมา และมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง เกิดความทุกข์ทรมานจากการเข้ารับการรักษาดังในโรงพยาบาล การเลื่อนรับเคมีบำบัดออกไป ส่งผลให้ผู้ป่วยและครอบครัวเครียด จากการมาพบแพทย์ นอกเหนือจากตารางนัดตามแผนการรักษา และจากคำแนะนำ ให้หลีกเลี่ยงจากสถานการณ์ที่จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ โดยการแยกตนเองจากกลุ่มคนจำนวนมาก ทำให้ผู้ป่วยต้องแยกตนเองออกจากสังคม เกิดความรู้สึกสับสน คลุมเครือไม่ชัดเจน รู้สึกไม่มีกำลังไร้ประสิทธิภาพ สูญเสียความมั่นใจและเป็นอุปสรรคต่อการสร้างสัมพันธภาพ รวมถึงค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น นอกเหนือจากค่ารักษาเคมีบำบัด คือ ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากการเลื่อนรับเคมีบำบัดออกไป และ ค่าเดินทางมารับการตรวจนอกเหนือจากตารางนัดตามแผนการรักษา

2. ด้านการรักษา เมื่อเกิดภาวะ Febrile Neutropenia ขึ้นจำเป็นต้องเลื่อนการรักษาออกไป หรือ ลดขนาดของยาเคมีบำบัดที่ควรได้รับลง เกิดผลกระทบต่อประสิทธิภาพของสูตรเคมีบำบัดที่ใช้รักษาต่อไป ทำให้การควบคุมโรคมะเร็งไม่ได้เท่าที่ควร การรักษาเคมีบำบัดตามแผนการรักษาล้มเหลว เกิดผลลัพธ์ไม่ดีต่อผู้ป่วย รวมถึง ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น นอกเหนือจากค่ารักษาเคมีบำบัด คือ ค่ายากระตุ้นเม็ดเลือดขาว ยาปฏิชีวนะ รวมทั้งค่าตรวจพิเศษเพื่อค้นหาและรักษาการติดเชื้อหรือป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อ

3. ด้านองค์กร การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น คือ การรักษาด้วยเคมีบำบัดที่มีผลทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ เกิดผลกระทบโดยกีดการทำงาน of ไขกระดูก ทำให้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ Febrile neutropenia สูง ระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัด และเมื่อเกิดภาวะนี้ขึ้นทำให้เพิ่มค่าใช้จ่าย และ เสียเวลาในการรักษาจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนของภาวะ Febrile neutropenia จากการรับผู้ป่วยไว้ในนอนในโรงพยาบาล ให้ยาปฏิชีวนะ และยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายนอกเหนือจากค่ารักษาเคมีบำบัดเพิ่มสูงขึ้น เกิดผลกระทบต่อราคาคำนวณค่า DRG การเรียกเก็บอาจไม่คุ้มค่าต้นทุนต่อค่าใช้จ่ายจริงที่เกิดขึ้น

วิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการพัฒนา และใช้รูปแบบการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด เพื่อนำมาใช้ในทีมสหสาขาวิชาชีพ

จากการทบทวนวรรณกรรม ร่วมกับประเมินสถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน ถึงปัญหาการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด แสดงถึงความไม่ชัดเจนของรูปแบบและแนวปฏิบัติที่ใช้ร่วมกันภายในทีมสหสาขาวิชาชีพ เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วย ญาติผู้ดูแล ทีมสหสาขาวิชาชีพที่ให้การดูแล องค์กร และประเทศชาติ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการให้ความร่วมมือของทีมสหสาขาวิชาชีพที่ให้การดูแล ที่จำเป็นต้องมีการจัดทำรูปแบบของการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด นำเสนอต่อผู้บริหารองค์กรให้เห็นถึงความสำคัญในการกำหนดเป็นนโยบายเพื่อพัฒนารูปแบบการประเมินความเสี่ยงและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด

ดังนั้นความเป็นไปได้ในการพัฒนา และ ใช้รูปแบบการประเมินความเสี่ยงและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด โดยการนำเสนอแนวทางในการปฏิบัติ ดังนี้

1. การประเมินความเสี่ยงเพื่อคัดกรองผู้ป่วย ก่อนเริ่มรับเคมีบำบัดทุกรอบของการรักษา แบ่งเป็น 2 กรณี

1.1 กรณีผู้ป่วยเริ่มวางแผนรับการรักษาเคมีบำบัดครั้งแรก ให้รับการประเมินความเสี่ยงโดยนำปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 ด้านที่เกี่ยวข้อง คือ ด้านผู้ป่วย ด้านโรคมะเร็ง และด้านการรักษา มาคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ความเสี่ยงของการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ตามแนวปฏิบัติขององค์กรทั้ง 3 คือ NCCN, ASCO, EORTC เพื่อพิจารณาให้การรักษา primary prophylactic G-CSF ในกลุ่มดังต่อไปนี้

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัด ที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia $\geq 20\%$

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัด ที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia = 10-20 ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องด้านผู้ป่วย

1.2 กรณีผู้ป่วยที่มารับเคมีบำบัดรอบต่อไป หรือ ช่วงมาตรวจติดตามหลังรับเคมีบำบัด 7-14 วัน ในแต่ละรอบของการรักษา (nadir period) ให้รับการประเมินความเสี่ยงซ้ำตามข้อ 1.1 หากวินิจฉัยพบเกิดภาวะ Febrile neutropenia ให้นำเครื่องมือ MASCC risk index score มาใช้ประเมิน เพื่อแบ่งกลุ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือด

ขาวต่ำ เพื่อพิจารณาให้การรักษาสภาวะ Febrile neutropenia ด้วยยาปฏิชีวนะ และ ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (G-CSF) หรือ พิจารณาใช้ secondary prophylactic G-CSF ในรอบการรักษาต่อไป

ทั้ง 2 กรณี ทำได้ทั้งกลุ่มผู้ป่วยนอกและกลุ่มผู้ป่วยใน โดยบันทึกในแบบประเมินความเสี่ยงแบบเดียวกัน ซึ่งควรมีการประชุมตกลงทำความเข้าใจกับรูปแบบเครื่องมือและวิธีการประเมินให้ถูกต้อง

2. การจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดประกอบด้วย

2.1 การรักษาสภาวะ Febrile neutropenia ด้วยยาปฏิชีวนะ และ ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (G-CSF)

- กำหนดแนวทางวางแผนร่วมกันของทีมสุขภาพ ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เกสัชกร เพื่อกำหนดแนวปฏิบัติในการบริหารจัดการยาปฏิชีวนะ โดยแบ่งตามกลุ่มที่มีระดับความเสี่ยงต่ำ (low risk) และกลุ่มที่มีระดับความเสี่ยงสูง (high risk)

- กำหนดแนวทางวางแผนร่วมกันของทีมสุขภาพ ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เกสัชกร เพื่อกำหนดแนวปฏิบัติในการบริหารจัดการยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (G-CSF) โดยกำหนดสูตรเคมีบำบัดที่ควรพิจารณาใช้ primary prophylactic G-CSF และ secondary prophylactic G-CSF

การกำหนดสูตรเคมีตามเปอร์เซ็นต์ระดับความเสี่ยง ใช้เกณฑ์จากหลักฐานเชิงประจักษ์ วางแผนร่วมกันแพทย์ เกสัชกร และการคำนวณ DRG เพื่อใช้เป็นแนวปฏิบัติในการบริหารจัดการ primary prophylactic G-CSF เพื่อพิจารณาการรักษาที่สามารถเบิกจ่ายได้ตามจริงและมีความเหมาะสมคุ้มค่าคุ้มทุน

2.2 บทบาทของพยาบาลในการพัฒนาการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ผู้ดูแล และ ทีมสุขภาพ มีดังนี้

- จัดทำคู่มือการปฏิบัติตนเมื่อรับการรักษาเคมีบำบัดโดยแบ่งตามสูตรของการรักษาเนื่องจากความรุนแรงของการเกิดภาวะ Febrile neutropenia แตกต่างกัน เน้นย้ำการป้องกันการติดเชื้อ ช่วงเวลาใดที่เสี่ยงต่อการเกิด และ อาการผิดปกติที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อที่ควรรีบมาพบแพทย์

- จัดทำสื่อวีดิทัศน์ เพื่อให้คำแนะนำกลุ่มผู้ป่วยใหม่ ผู้ป่วยที่นอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่รอตรวจ เพื่อทบทวนและเน้นย้ำให้เห็นความสำคัญในการปฏิบัติตนเมื่อรับการรักษาเคมีบำบัด

- พัฒนาการใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วยและทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาด้วยเคมีบำบัด (Patient alert card) เพื่อนำมาเป็นข้อมูลในการส่งต่อโรงพยาบาลใกล้เคียงตามสิทธิ ให้การดูแลต่อเนื่องได้อย่างถูกต้อง กรณีเกิดภาวะฉุกเฉินเร่งด่วน

- พัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วย โดยสร้างความตระหนัก และเพิ่มศักยภาพทีมสุขภาพให้มีความรู้ความเข้าใจ ในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยได้ครอบคลุม รวมถึงวิธีการป้องกันการติดเชื้อของทีมสุขภาพด้วย

ดังนั้น ความเป็นไปได้ในการพัฒนาระบบการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดอย่างมีประสิทธิภาพ ควรประกอบด้วย

1. การประเมินความเสี่ยงของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ตั้งแต่เริ่ม วางแผนรักษาเคมีบำบัด และก่อนเริ่มรับเคมีบำบัดทุกรอบของการรักษาที่งานพยาบาลผู้ป่วยนอก (OPD) และ ผู้ป่วยใน (IPD) เพื่อประเมินคัดกรองผู้ป่วยทุกราย

2. การวางแผนการดูแลร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ เพื่อกำหนดแนวปฏิบัติของการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ และ ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว การให้ความรู้ข้อควรปฏิบัติให้แก่ผู้ป่วย ผู้ดูแล และบุคลากรทีมสุขภาพ เพื่อความปลอดภัยและเกิดผลลัพธ์ที่ดีต่อผู้ป่วย รวมถึงการเชื่อมโยงประสานความร่วมมือในเครือข่ายระบบบริการสุขภาพเพื่อการดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

3. การวางแผนเพื่อเตรียมความพร้อมผู้ป่วยกลับบ้าน ควรมีการวางแผนทันทีที่รับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล โดยทีมสหสาขาวิชาชีพ เพื่อส่งเสริมให้ผู้ป่วย และ ผู้ดูแล สามารถดูแลตนเองและครอบครัวได้โดยใช้ศักยภาพสูงสุดที่มี และ การส่งต่อการดูแลให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง หรือ ตามสิทธิบัตรของผู้ป่วย เช่น พัฒนาการใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วยและทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาด้วยเคมีบำบัด (Patient alert card) มาใช้ในระบบส่งต่อผู้ป่วยตามสิทธิบัตร หรือ สถานพยาบาลใกล้เคียง เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการจัดการที่รวดเร็วถูกต้อง ตามแนวทางการรักษาของแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง เมื่อเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ทำให้ระบบการส่งต่อมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

บทที่ 4

สรุปการศึกษาและข้อเสนอแนะ

สรุปการศึกษา

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของประเทศไทย หนึ่งในวิธีการรักษาหลัก คือ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นสารที่ทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ จึงพบอาการข้างเคียง เกิดขึ้นหลายอาการ โดยเฉพาะกดการทำงานของไขกระดูก ปัญหาที่พบบ่อยจากการที่ไขกระดูกถูกกด คือ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิวต่ำ (Neutropenia) และการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia) (ซึ่งภาวะนี้ได้บ่งชี้ตั้งแต่รอบแรกของการรักษาและมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดซ้ำในการรักษารอบต่อไป) ถือเป็นภาวะฉุกเฉินเฉพาะทางโรคมะเร็งที่รุนแรงและคุกคามต่อชีวิต ผลกระทบที่เกิดขึ้น ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรง การลดขนาดของยาเคมีบำบัดที่ควรได้รับ การเลื่อนการรักษาออกไป ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคมะเร็ง เพิ่มอัตราการเจ็บป่วย อัตราการตาย ค่าใช้จ่ายในการรักษา และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง

ดังนั้นการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด จึงเป็นเรื่องที่จำเป็นและมีความสำคัญเร่งด่วน เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะดังกล่าว รวมไปถึงภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ แต่ในปัจจุบันหน่วยงานยังไม่มีระบบการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดที่เป็นรูปแบบชัดเจน พบว่าส่วนใหญ่เป็นบทบาทของแพทย์ผู้รักษา บทบาทของพยาบาลเข้าไปจัดการได้น้อย ทั้งที่พยาบาลถือเป็นด่านแรกของการคัดกรองผู้ป่วย จนถึงด่านสุดท้ายของการดูแล ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและผู้ดูแลในเรื่องของการรับยาเคมีบำบัด ผู้ศึกษาจึงได้กำหนดประเด็นปัญหา โดยมีวัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อวิเคราะห์ปัญหาของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งชนิด Solid tumor ที่รับยาเคมีบำบัด โดยใช้การสืบค้นหลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อให้ได้ข้อสรุป และข้อเสนอแนะ นำไปสู่การพัฒนาคุณภาพการพยาบาลในการประเมินความเสี่ยงและการจัดการกับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด การสืบค้นหลักฐานเชิงประจักษ์มีขั้นตอนดังนี้ การกำหนดขอบเขตในการทบทวนวรรณกรรม การสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ การดำเนินการคัดเลือกและประเมินคุณภาพวรรณกรรม ผลการสืบค้นได้วรรณกรรม

หลักฐานเชิงประจักษ์ที่เกี่ยวข้อง สำหรับนำไปใช้ในการวิเคราะห์ปัญหาตามวัตถุประสงค์ที่กำหนด จำนวน 28 เรื่อง โดยสรุปผลที่ได้ดังนี้

1. ความหมายภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ หมายถึง จำนวนเม็ดเลือดขาว neutrophils ที่อยู่ในกระแสเลือดลดลงต่ำกว่าค่าปกติ โดยมีสาเหตุจากการได้รับเคมีบำบัดกลุ่มที่กดการทำงานของไขกระดูก การรายงานค่า neutrophils เป็นรูปแบบของการรายงานค่า absolute neutrophil count (ANC) คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวที่โตครบอายุและอยู่ในระบบการไหลเวียนเลือด โดยมีวิธีการคำนวณ ดังนี้ $ANC = \text{Total WBC count} \times (\% \text{ neutrophil} + \% \text{ band}) \div 100$ ระดับความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แบ่งได้ดังนี้ ระดับความรุนแรงที่ 1 (grade 1) หมายถึง ค่า ANC 1,500 - 2,000 cells /mm³ ระดับความรุนแรงที่ 2 (grade 2) หมายถึง ค่า ANC 1,000 - 1,499 cells /mm³ ระดับความรุนแรงที่ 3 (grade 3) หมายถึง ค่า ANC 500 - 999 cells /mm³ ระดับความรุนแรงที่ 4 (grade 4) หมายถึง ค่า ANC น้อยกว่า 500 cells /mm³ และส่วนการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ หมายถึง อาการไข้ ร่วมกับ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจเกิดการติดเชื้อจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือไม่เกิดการติดเชื้อก็ได้ โดยวัดอุณหภูมิทางปากได้มากกว่า 38.3°C 1 ครั้ง หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 38.0°C โดยวัดซ้ำ 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ร่วมกับค่า ANC น้อยกว่า 500 cells / mm³ หรือน้อยกว่า 1,000 cells /mm³ และมีแนวโน้มลดลงน้อยกว่า 500 cells / mm³ ภายใน 48 ชั่วโมงต่อมา

2. การประเมินความเสี่ยงของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ซึ่งรูปแบบของการประเมินความเสี่ยง ประกอบด้วย ปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 ด้านที่เกี่ยวข้องคือ ปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วย ด้านโรคมะเร็ง และด้านการรักษา นำมาใช้ร่วมในการประเมินพร้อมด้วยเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงที่ได้รับการยอมรับในปัจจุบัน คือ Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) โดยปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องประกอบด้วย 3 ด้าน คือ 1) ด้านผู้ป่วย (Patient-related risk factor) ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี เพศหญิง ตรวจพบภาวะทุโภชนาการ (poor nutritional status) โดยมีค่า serum albumin น้อยกว่า 3.5 g / dl ประเมินพบค่าสมรรถภาพของร่างกายต่ำ (poor performance status) พบค่า ECOG มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ผลการตรวจพบว่าระบบภูมิคุ้มกันลดลง (Decreased immune function) โดยพบค่า ANC ของผู้ป่วยก่อนได้รับเคมีบำบัดที่มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3,500 cells / mm³ ระดับฮีโมโกลบินต่ำ (Low hemoglobin) ตรวจพบระดับ Hemoglobin (Hb) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 g / dl เกิดภาวะ Febrile neutropenia ตั้งแต่รอบแรกของการรักษาเคมีบำบัด มีโรคร่วม (comorbidities) เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต โรคตับ โรคความดันโลหิตสูง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ปอดอักเสบ โรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีแผลเปิด (Open wounds) โรคติดเชื้อต่างๆ 2) ด้านโรคมะเร็ง (Disease-

related risk factor) พบว่าความเสี่ยงขึ้นกับชนิดของโรคมะเร็ง (Tumor type) ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วย มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้และทวารหนัก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และ มะเร็งรังไข่ โรคมะเร็งระยะลุกลาม หรือมีการแพร่กระจายเข้าไปในไขกระดูก ตรวจพบการหลั่งสาร LDH มากผิดปกติ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย lymphoma พบว่ามีระดับของ LDH มากกว่าหรือเท่ากับ 618 unit / L และ 3) ด้านการรักษา (Treatment-related risk factor) ได้แก่ ชนิดและความเข้มข้นที่แตกต่างในการรักษา ได้รับการวางแผนให้เคมีบำบัดขนาดความเข้มข้นมากกว่า 80 % รวมถึงสูตรเคมีบำบัดที่มีกลไกการออกฤทธิ์ครอบคลุมโรคเป็นวงกว้าง ส่งผลให้เกิดภาวะ neutropenia รุนแรงมากกว่า และพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง จากการรับการรักษาสูตรเคมีที่คล้ายกัน กับการรักษาในครั้งนี้จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงเช่นเดียวกัน และในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับรังสีรักษามาก่อน หรือ ให้ร่วมกับการรักษาเคมีบำบัด จะส่งผลกระทบต่อการทำงานของไขกระดูก

3. การวินิจฉัยการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ประกอบด้วย การซักประวัติ การตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัยภาวะ Febrile neutropenia ประกอบด้วย 1) การซักประวัติ ชนิดของเคมีบำบัด วันที่ได้รับครั้งสุดท้าย อาการที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อเฉพาะที่ของอวัยวะ โรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่ผ่านมา ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ การติดเชื้อและการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะรวมทั้งผลเพาะเชื้อ การเดินทาง การสัมผัสผู้ป่วยคนอื่น การรับประทานอาหาร และสัตว์เลี้ยง 2) การตรวจร่างกาย ประกอบด้วย ผิวหนัง และ เยื่อบุต่างๆ ช่องปากและคอ โพรงไขสันหลังรอบทวารหนักและบริเวณฝีเย็บ สารคัดหลั่งที่ออกมาจากอวัยวะต่างๆผิดปกติ ตำแหน่งที่ใส่สาย catheter หรือที่ได้รับการทำหัตถการต่าง ๆ เช่น บริเวณที่เจาะไขกระดูก มีการอักเสบหรือไม่ ตรวจระบบประสาท ประเมินความรู้สึกตัว cranial nerve และ optic fundi พิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติม เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด ส่งกล้องเข้าไปในปอด 3) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เจาะเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไขกระดูก คับและไต Complete blood count (CBC), Liver function tests (LFT), Lipase, electrolyte, BUN, creatinine, urea การส่งเพาะเชื้อจากเลือด จากสาย catheter และจากปัสสาวะ และกรณีพบปอดผิดปกติให้ส่งตรวจเสมหะ และ หากมีถ่ายเหลว ส่งเพาะเชื้อจากอุจจาระ หากพบตุ่มฝีหนอง ให้เจาะส่งตรวจเพาะเชื้อ กรณีมีอาการระบบทางเดินหายใจ ให้ถ่ายภาพรังสีปอด

4. การจัดการ การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ประกอบด้วย

4.1 การรักษาการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แบ่งเป็น การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ antimicrobial agent พิจารณาการใช้สูตรยาตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำและสูง

สูตรการรักษาในปัจจุบัน มีดังนี้ กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ได้แก่ Ciprofloxacin + amoxicillin / clavulanate หรือ Ciprofloxacin + clindamycin / azithromycin หรือ Moxifloxacin / levofloxacin สูตรยาปฏิชีวนะชนิดเข้าหลอดเลือดดำ ได้แก่ Ceftriaxone ± amikacin หรือ Aztreonam + clindamycin / fluoroquinolone หรือ Ceftazidime (or other cephalosporins) กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ให้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Monotherapy ได้แก่ Extended-spectrum cephalosporins (cefepime, ceftazidime) หรือ Carbapenems (imipenem, meropenem) หรือ Other agents (piperacillin / tazobactam) กลุ่ม Combination Regimens ได้แก่ Aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporins หรือ Aminoglycoside + carbapenem or piperacillin / tazobactam หรือ Vancomycin (or linezolid) + extended-spectrum cephalosporin, or carbapenem, or piperacillin/tazobactam, or aztreonam หรือ Vancomycin + fluoroquinolone or aztreonam (beta-lactam allergic patients) และ การรักษาด้วยการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว ตามแนวปฏิบัติของ 3 องค์การใหญ่ คือ NCCN ASCO EORTC ให้ข้อแนะนำการใช้ prophylactic G-CSF ดังนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ สูตรเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia มากกว่าหรือเท่ากับ 20 % และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia เท่ากับ 10%- 20% ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องจากผู้ป่วย (Patient-related risk factor)

4.2 การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด ประกอบด้วย การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและผู้ดูแล ซึ่งควรครอบคลุมในเรื่อง (1) การปฏิบัติตนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ การใช้ชีวิตประจำวันและการเลือกอาหารเพื่อบริโภคที่ถูกต้องเหมาะสม การสังเกตอาการผิดปกติที่แสดงอาการติดเชื้อที่ควรรีบมาพบแพทย์ และ (2) การให้คำแนะนำการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำสำหรับบุคลากรทีมสุขภาพ ได้แก่ การจัดเตรียมห้องแยกสำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ การล้างมือที่ถูกวิธี และการตรวจประเมินสภาพช่องปากของผู้ป่วยและสอนผู้ดูแลร่วมประเมินช่องปากเพื่อนำวิธีการประเมินกลับไปใช้ดูแลผู้ป่วยเมื่อกลับไปอยู่บ้านได้อย่างถูกต้อง รวมถึงการพัฒนาใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วยและทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาด้วยเคมีบำบัด (Patient alert card) ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลใน 2 ส่วนของบัตร กล่าวคือ ด้านหน้าเป็นคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย และด้านหลังเป็นคำแนะนำสำหรับทีมสุขภาพเพิ่มความเข้าใจในกระบวนการรักษาและระบบการส่งต่ออย่างมีประสิทธิภาพ

นอกจากนี้พยาบาลผู้ให้การดูแลผู้ป่วยที่รับเคมีบำบัดมีบทบาทในการพิทักษ์สิทธิ์และเป็นผู้เชื่อมโยงประสานการดูแลระหว่างทีมสุขภาพเพื่อสามารถให้การดูแลที่เฉพาะเจาะจงสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายอย่างครอบคลุมและต่อเนื่อง ควรเพิ่มความตระหนักว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกรายมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia จึงควรได้รับการประเมินและการจัดการด้านการรักษาที่เหมาะสม

ข้อเสนอแนะ

1. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1.1 กำหนดนโยบายเพื่อพัฒนาระบบการประเมินจัดการการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด ที่สอดคล้องกับแนวทางตามหลักฐานเชิงประจักษ์ โดยให้ข้อมูลความรู้กับทีม กำหนดขอบเขตหน้าที่ความรับผิดชอบ และการประสานงานอย่างเป็นระบบทั้งภายในและระหว่างโรงพยาบาล เพื่อให้เป็นมาตรฐานในการปฏิบัติร่วมกัน และกำหนดให้มีการประเมินทบทวนการปฏิบัติอย่างต่อเนื่อง

1.2 พัฒนาการใช้บัตรบัตรกระตุ้นผู้ป่วยและทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาด้วยเคมีบำบัด (Patient alert card) และ การใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด โดยกำหนดข้อตกลงร่วมกันภายในทีมการดูแล จัดทำแบบบันทึกเพื่อการสื่อสารให้เข้าใจตรงกัน

1.3 จัดอบรมความรู้และสมรรถนะของบุคลากรที่เกี่ยวข้อง ในการประเมินความเสี่ยงและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด เพื่อวางแผนการดูแลผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

2. ข้อเสนอแนะเชิงการปฏิบัติ

2.1 ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดทุกราย ควรได้รับการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำตั้งแต่เริ่มต้นวางแผนการรักษาด้วยยาเคมี มีการบันทึกข้อมูล ปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 ด้าน อย่างครบถ้วน เพื่อรวบรวมไว้พิจารณาวางแผนการรักษาที่เหมาะสม เฉพาะบุคคล

2.2 การประสานความร่วมมือ เพื่อให้การวางแผนดูแลผู้ป่วยร่วมกันระหว่างทีมสุขภาพสหสาขา ประกอบด้วย แพทย์ พยาบาล (OPD, IPD) เภสัชกร นักโภชนาการ นักสังคมสงเคราะห์ โดยเข้าร่วมประชุม เพื่อแลกเปลี่ยนการเรียนรู้ ร่วมแก้ไขปัญหาอุปสรรค จากการใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ในการดูแลผู้ป่วย มีระบบการส่งต่อที่มีประสิทธิภาพ

2.3 ส่งเสริมและสนับสนุนให้ทีมการดูแล นำความรู้จากหลักฐานเชิงประจักษ์ มาร่วมตัดสินใจในการดูแลและวิธีการให้คำแนะนำที่มีประสิทธิภาพ เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย ครอบครัว และทีมสุขภาพ เช่น การจัดทำแผนการดูแลร่วมกันเป็นทีม การให้ความรู้และข้อควรปฏิบัติ (เฉพาะราย หรือแบบกลุ่ม) และ การจัดทำเอกสาร สื่อวีดิทัศน์ต่างๆ

2.4 จัดทำฐานข้อมูลเข้าไปในระบบ Intranet เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการส่งต่อระหว่างทีมสุขภาพ และใช้ประกอบการพิจารณาวางแผนการรักษาที่เหมาะสม ในการรักษา

เคมีบำบัดครั้งต่อไป และกรณีพบผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลใกล้เคียงด้วยอาการฉุกเฉิน ข้อมูลนี้จะช่วยในการส่งต่อการรักษาที่ผู้ป่วยควรได้รับระหว่างสถานพยาบาลอย่างเหมาะสมถูกต้อง

3. ข้อเสนอแนะเชิงการศึกษา / วิจัย

3.1 ควรมีการศึกษาถึงผลของการนำเครื่องมือประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ มาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด ทั้งภายในระบบของหน่วยงาน และระบบการส่งต่อระหว่างโรงพยาบาล

3.2 ควรมีการศึกษาหรือทำวิจัยในเรื่องการใช้บัตรบัตรกระตุ้นผู้ป่วยและ ทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาด้วยเคมีบำบัด (Patient alert card) ทั้งภายในระบบของหน่วยงาน และระบบการส่งต่อระหว่างโรงพยาบาล

3.3 ควรมีการศึกษาหรือทำวิจัยในเรื่องการบริหารจัดการ prophylactic G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด เพื่อนำไปปฏิบัติจริงได้อย่างเหมาะสม

การประเมินความเสี่ยง และ การจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด : การวิเคราะห์ปัญหา

RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY : A PROBLEM ANALYSIS

สมศรี ทิพย์ประสพโชค 5236519 NSAN/M

พย.ม. (การพยาบาลผู้ใหญ่)

คณะกรรมการที่ปรึกษาสารนิพนธ์: คณินิจ พงศ์ถาวรกุล, Ph.D. (NURSING),
ศศิมา กุสุมา ณ.อยุธยา, Ph.D. (BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES)

บทสรุปแบบสมบูรณ์

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นสารที่ทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ จึงพบอาการข้างเคียงเกิดขึ้นหลายอาการ โดยเฉพาะต่อไขกระดูกคือ กดการทำงานของไขกระดูก (Myelosuppression) ปัญหาที่พบบ่อยจากการกดการทำงานของไขกระดูก คือ ภาวะเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิตต่ำ (Neutropenia) จากการเกิดภาวะ Neutropenia ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันต้านร่างกายลดลงทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย หรือ ก่อให้เกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia) (ัชชาวล จตุปาริสุทธิ์ และ ศิริลักษณ์ อนันต์ณัฐศิริ, 2549) ภาวะ Febrile Neutropenia เป็นอาการแสดงที่พบบ่อย 25% - 40% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Lyman, 2006; Dale, 2002; Kuderer et al., 2006) พบบ่อยตั้งแต่รอบแรก (cycle) ของการรักษาที่กดการทำงานของไขกระดูก (Timmer-Bonte, 2005; Lyman, Dale, Friedberg, Crawford & Fisher, 2004; Lyman et al., 2003; Lyman & Delgado, 2003; Vogel et al., 2005; Wolff, Crawford, Dale, Poniewierski, & Lyman, 2004) ถือเป็นภาวะฉุกเฉินเฉพาะทางโรคมะเร็งที่รุนแรงและคุกคามต่อชีวิต อาจเกิดการติดเชื้อหรือไม่เกิดการติดเชื้อก็ได้ (NCI, 2003; NCCN, 2009) มากกว่า 30 % ไม่พบต้นตอของการติดเชื้อ (Perron et al., 2004; Courtney et al., 2007) 48%-60% พบว่าเกิดการติดเชื้อ โดย 20 % ของผู้ป่วย

ที่มีค่า ANC น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (cells /mm³) เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด (NCCN, 2009)

ผลกระทบที่เกิดขึ้นจากการเกิดภาวะ Febrile neutropenia มีดังนี้

1. ผลกระทบต่อผู้ป่วยด้านการรักษา พบอัตราการเสียชีวิต 9.5% (Kuderer, Dale, Crawford, Cosler, & Lyman, 2006) และ การศึกษาของ Lyman & Kuderer (2003) พบอัตราการเสียชีวิต 11 % เมื่อเกิดภาวะ Febrile Neutropenia แล้วถือว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดซ้ำในการรักษาเคมีบำบัดรอบต่อไป โดยเฉพาะถ้าเกิดขึ้นอีกจะมีความรุนแรง และเกิดขึ้นยาวนาน (Lyman & Dellgado, 2003; Meza, Baselga, Holmes, & Liang, 2002) ต้องเลื่อนการรักษาออกไป หรือ ลดขนาดของยาเคมีบำบัดที่ควรได้รับลง (Aapro et al., 2006; Crawford et al., 2008; Lyman, Dale, & Crawford, 2003; Lyman, Dale, Friedberg, Crawford, & Fisher, 2004) เกิดผลกระทบต่อประสิทธิภาพของสูตรเคมีบำบัดที่ใช้รักษาต่อไป ทำให้การควบคุมโรคมะเร็งไม่ดี (Chan, 2000; Mayers, Panzarella, & Tannock, 2001; Cappazzo, 2004; Nirenberg, 2003; Lyman, 2006; Aapro et al., 2006; Khan & Dhadda, 2008; Pattengell, Schwenkglenks, & Bosly, 2008) การรักษาเคมีบำบัดตามแผนการรักษาล้มเหลว เกิดผลลัพธ์ไม่ดีต่อผู้ป่วย เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Bosly et al., 2008) มะเร็งเต้านม (Chirivella et al., 2009) มะเร็งปอด (Radosavljevic, Golubivic, Gavrilovic, Kezic, & Jelic, 2009) และ มะเร็งรังไข่ (Sarosy et al., 2010) และการลดขนาดของเคมีบำบัดที่ควรได้รับ ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตที่ต่ำในกลุ่มที่มุ่งหมายของการรักษาเพื่อ curative เช่นในผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma (Bosly et al., 2007; Pattengell, Schwenkglenks, & Bosly, 2008) และผู้ป่วย early-stage breast cancer (Bonadonna et al., 2005; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2005)

2. ผลกระทบต่อผู้ป่วยด้านอารมณ์จิตใจ ผู้ป่วยรู้สึกมีประสบการณ์ที่เลวร้าย และมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง (Lyman, 2003; Ozer, 2003) เกิดความทุกข์ทรมานจากการเลื่อนรับเคมีบำบัดออกไป การเข้ารับการรักษาด้านในโรงพยาบาล และการมาพบแพทย์ นอกเหนือจากตารางนัด (Fartner et al., 2004) จากคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงสถานการณ์ที่จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ทำให้ผู้ป่วยต้องแยกตนเองออกจากสังคม (Krunwiede et al., 2004) รู้สึกสับสน ไม่มีกำลังใจประสิทธิภาพสูญเสียความมั่นใจ ซึ่งเป็นอุปสรรคต่อการสร้างสัมพันธภาพ (Pearce et al., 2001; Carelle et al., 2002; Fortner et al., 2004; Krunwiede et al., 2004)

3. ผลกระทบต่อผู้ป่วยด้านเศรษฐกิจ ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นนอกเหนือจากค่ารักษาเคมีบำบัด คือ ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากการเลื่อนรับเคมีบำบัดออกไป ค่าเดินทางมารับการตรวจ นอกเหนือจากตารางนัด (Macmillan cancer relief, 2005) ค่ายากระตุ้นเม็ดเลือดขาว ยาปฏิชีวนะ รวมทั้งค่าตรวจพิเศษเพื่อค้นหาและรักษาหรือป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อ

4. ผลกระทบต่อระบบสุขภาพของประเทศ จากการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็ง และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น คือ การรักษาด้วยเคมีบำบัด ทำให้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ Neutropenia, Febrile neutropenia เพิ่มขึ้นระหว่างการรักษา ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายนอกเหนือจากค่ารักษาเคมีบำบัดเพิ่มสูงขึ้น จากการรับผู้ป่วยไว้ในนอนในโรงพยาบาล การให้ยาปฏิชีวนะ และยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (Daniel & Crawford, 2006) การศึกษาในสหรัฐอเมริกาเหนือ พบว่า ค่าเฉลี่ยในการใช้จ่ายสำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ต่อ 1 ราย แบบระบบผู้ป่วยนอก เท่ากับ 1,455 USD (Courtney et al., 2007) และ ระบบผู้ป่วยใน ค่าเฉลี่ยการรักษาต่อครั้ง 19,110 USD ซึ่งเป็นภาระของระบบสุขภาพ (Kuderer et al., 2006; Eldar-Lissai et al., 2008)

อุปสรรคในการจัดการอาการ Toxicity ของเคมีบำบัดให้มีประสิทธิภาพ คือ การประเมินที่ไม่เพียงพอ (National Institutes of health :NIH, 2002) สอดคล้องกับการศึกษาของ Johnson (2007) รายงานว่าไม่พบการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินอาการ การให้ข้อมูลความรู้ที่เกี่ยวข้อง และการจัดการกับอาการที่เกิดขึ้น การประเมินความเสี่ยง คือ การค้นหาความเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนเริ่มรับการรักษา (Ropka, Padilla, & Gillespie, 2005) เช่น ระยะของโรค ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ปัจจัยภายในตัวผู้ป่วยที่เกี่ยวข้อง ดังนั้นการประเมินจึงเป็นจุดเริ่มต้นของการจัดการอาการที่มีประสิทธิภาพ เป็นขั้นตอนแรกที่สำคัญ (Ropka & Spencer-cisek, 2001)

จากการปฏิบัติงานงานพยาบาลผู้ป่วยนอกเคมีบำบัด สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมดที่รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แบ่งเป็นระบบผู้ป่วยนอกให้การดูแลรบบวงจรของการให้ยาเคมีบำบัด สำหรับระบบผู้ป่วยในหลังพบแพทย์ส่งต่อระบบของหน่วยงานผู้ป่วยใน แต่ในปัจจุบันหน่วยงานยังไม่มีประเมินความเสี่ยงและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รับเคมีบำบัดที่เป็นรูปแบบมาตรฐาน และอัตราค่าลงของหน่วยงาน 50% เป็นพยาบาลที่มีประสบการณ์การทำงานต่ำกว่า 3 ปี จึงเป็นสิ่งสำคัญยิ่งเพื่อพัฒนาการพยาบาลให้มีมาตรฐานและเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยมะเร็ง พยาบาลผู้ให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งเป็นบุคคลหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญเพราะเป็นด่านแรกในการคัดกรองผู้ป่วย ส่งเสริมและให้การดูแลผู้ป่วย ดังนั้นพยาบาลจึงต้องมีความรู้ ประสบการณ์ มีทักษะในการศึกษาค้นคว้าและรวบรวมข้อมูลจากผลการวิจัยใหม่ๆ นำมาวิเคราะห์และสังเคราะห์ใช้ในการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด รวบรวมข้อสรุปเพื่อประสานการดูแลร่วมกับทีมสุขภาพ นำมาใช้ในการประเมินและจัดการกับผู้ป่วยให้ชัดเจนเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหรือเมื่อเกิดขึ้นแล้ว ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลอย่างปลอดภัยและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีประสิทธิภาพ เพิ่มความตระหนักในการจัดเตรียมแบบบันทึกการประเมินความเสี่ยง เพื่อช่วยในการค้นหาและป้องกันปัญหาต่างๆ และนำมาใช้ในการกำหนดมาตรฐานของรูปแบบการคัดกรองอาการให้ดำเนินไปตามความต้องการ (Donohue & Carbo, 2004)

วัตถุประสงค์ของการศึกษา เพื่อวิเคราะห์ปัญหาของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด จากหลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อได้ข้อสรุปและข้อเสนอแนะนำไปสู่การพัฒนาคุณภาพในการประเมินความเสี่ยงและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด

บททวนวรรณกรรม สืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic database) ประกอบด้วย The Cochrane Library, CINAHL, Blackwell Synergy, MD consult ProQuest nursing, Pubmed, OVID, Science Direct, Springer Link โดยใช้กรอบของ PICO กำหนดคำสำคัญในการสืบค้นหลักฐานเชิงประจักษ์ (Melnik & Fineout-Overholt, 2005) มีรายละเอียดดังนี้

P (Population) ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด : cancer patients receiving chemotherapy

I (Intervention) การประเมินความเสี่ยง การจัดการ : Risk assessment, early detection, nursing care, care, management, monitoring

O (Outcome) การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ : Febrile neutropenia

กำหนดขอบเขตในการทบทวนวรรณกรรมหรือเอกสารทางวิชาการทุกประเภท ได้แก่ งานวิจัยทุกระดับ ตำรา วิทยานิพนธ์ สารนิพนธ์ บทความทางวิชาการ บทความที่เป็นข้อเสนอแนะของผู้เชี่ยวชาญ โดยมีเนื้อหาครอบคลุมประเด็นใดประเด็นหนึ่งดังต่อไปนี้ กลไกการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาเคมีบำบัด, ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาเคมีบำบัด รูปแบบและเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงและวินิจฉัยการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด การป้องกัน และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่ได้รับการตีพิมพ์ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 – 2011

จากการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด โดยคัดเลือกได้ทั้งหมด 28 เรื่อง แบ่งเป็นงานวิจัย 18 เรื่อง แนวปฏิบัติ 2 เรื่อง บทความ 8 เรื่อง นำมาวิเคราะห์สกัดและสรุปเนื้อหา ดังนี้

1. ความหมาย สาเหตุการเกิด กลไกการเกิด และระดับความรุนแรง

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia) หมายถึง จำนวนเม็ดเลือดขาว neutrophils ที่อยู่ในกระแสเลือดลดลงต่ำกว่าค่าปกติ โดยมีสาเหตุจากการได้รับเคมีบำบัดกลุ่มที่กดการทำงานของไขกระดูก (Dale, 2003) การรายงานค่า neutrophils เป็นรูปแบบของการรายงานค่า absolute neutrophil count (ANC) คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวที่โตครบอายุและอยู่ในระบบการไหลเวียนเลือด โดยมีวิธีการคำนวณ ดังนี้ (Marrs, 2006; Schwartzberg, 2006)

$$\text{ANC} = \text{Total WBC count} \times (\% \text{ neutrophil} + \% \text{ band}) \div 100$$

ระดับความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แบ่งได้ดังนี้ (Pettengell et al., 2008)

ระดับความรุนแรงที่ 1 (grade 1) หมายถึง ค่า ANC 1,500 - 2,000 cells/mm³

ระดับความรุนแรงที่ 2 (grade 2) หมายถึง ค่า ANC 1,000 - 1,499 cells/mm³

ระดับความรุนแรงที่ 3 (grade 3) หมายถึง ค่า ANC 500 - 999 cells/mm³

ระดับความรุนแรงที่ 4 (grade 4) หมายถึง ค่า ANC น้อยกว่า 500 cells/mm³

การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia) หมายถึง อาการไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจเกิดการติดเชื้อจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือไม่เกิดการติดเชื้อก็ได้ โดยวัดอุณหภูมิทางปากได้มากกว่า 38.3°C 1 ครั้ง หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 38.0°C โดยวัดซ้ำ 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 ชั่วโมงร่วมกับค่า ANC น้อยกว่า 500 cells/mm³ หรือน้อยกว่า 1,000 cells/mm³ และมีแนวโน้มลดลงน้อยกว่า 500 cells/mm³ ภายใน 48 ชั่วโมงต่อมา (Lyman, 2005; Pettengell et al., 2008; Elting et al., 2008; de Naurois et al., 2010; Hui et al., 2010)

2. การประเมินความเสี่ยงของการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด ประกอบด้วย ปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 ด้านที่เกี่ยวข้อง นำมาใช้ในการประเมินร่วมกับเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงที่ได้รับการยอมรับในปัจจุบัน คือ Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)

ปัจจัยเสี่ยง 3 ด้านที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย

1) ด้านผู้ป่วย(Patient-related risk factor) ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี เพศหญิง ตรวจพบภาวะทุโภชนาการ (poor nutritional status) โดยมีค่า serum albumin น้อยกว่า 3.5 g/dl ประเมินพบค่าสมรรถภาพของร่างกายต่ำ (poor performance status) พบค่า ECOG มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ผลการตรวจพบว่าระบบภูมิคุ้มกันลดลง (Decreased immune function) โดยพบค่า ANC ของผู้ป่วยก่อนได้รับเคมีบำบัดที่มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3,500 cells/mm³ ระดับฮีโมโกลบินต่ำ (Low hemoglobin) ตรวจพบระดับ Hemoglobin (Hb) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 g/dl เกิดภาวะ Febrile neutropenia ตั้งแต่รอบแรกของการรักษาเคมีบำบัด มีโรคร่วม (comorbidities) เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต โรคตับ โรคความดันโลหิตสูง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ปอดอักเสบ โรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีแผลเปิด (Open wounds) โรคติดเชื้อต่างๆ

2) ด้านโรคมะเร็ง (Disease-related risk factor) พบว่าความเสี่ยงขึ้นกับชนิดของโรคมะเร็ง (tumour type) ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้และทวารหนัก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และ มะเร็งรังไข่ โรคมะเร็งระยะลุกลาม หรือ มีการแพร่กระจายเข้าไปใน

ไขกระดูก ตรวจพบการหลั่งสาร LDH มากผิดปกติ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย lymphoma พบว่ามีระดับของ LDH มากกว่าหรือเท่ากับ 618 unit / L

3) ด้านการรักษา (Treatment-related risk factor) ได้แก่ ชนิดและความเข้มข้นที่แตกต่างในการรักษา ได้รับการวางแผนให้เคมีบำบัดขนาดความเข้มข้นมากกว่า 80 % รวมถึงสูตรเคมีบำบัดที่มีกลไกการออกฤทธิ์ครอบคลุมโรคเป็นวงกว้าง ส่งผลให้เกิดภาวะ neutropenia รุนแรงมากกว่า และพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง จากการรับการรักษาสูตรเคมีที่คล้ายกันกับการรักษาในครั้งนี้จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงเช่นเดียวกัน และในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับรังสีรักษามาก่อน หรือ ให้ร่วมกับการรักษาเคมีบำบัด จะส่งผลกระทบต่อการทำงานของไขกระดูก

3. การวินิจฉัยภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ประกอบด้วย

1) การซักประวัติ ชนิดของเคมีบำบัด วันที่ได้รับครั้งสุดท้าย อาการที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อเฉพาะที่ของอวัยวะ โรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่ผ่านมา ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ การติดเชื้อและการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะรวมทั้งผลเพาะเชื้อ การเดินทาง การสัมผัสผู้ป่วยคนอื่น การรับประทานอาหาร และสัตว์เลี้ยง

2) การตรวจร่างกาย ประกอบด้วย ผิวหนัง และ เยื่อบุต่างๆ ของช่องปาก และคอ โพรงไซนัส รอบทวารหนักและบริเวณฝีเย็บ สารคัดหลั่งที่ออกมาจากอวัยวะต่างๆ ผิดปกติ ตำแหน่งที่ใส่สาย catheter หรือที่ได้รับการทำหัตถการต่าง ๆ เช่น บริเวณที่เจาะไขกระดูก มีการอักเสบหรือไม่ ตรวจระบบประสาท ประเมินความรู้สึกตัว cranial nerve และ optic fundi พิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติม เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด ส่งกล้องเข้าไปในปอด

3) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเจาะเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไขกระดูก ดับ และไต Complete blood count (CBC), Liver function tests (LFT), Lipase, electrolyte, BUN, creatinine, urea การส่งเพาะเชื้อจากเลือด จากสาย catheter และจากปัสสาวะ และกรณีพบปอดผิดปกติให้ส่งตรวจเสมหะ และ หากมีถ่ายเหลว ส่งเพาะเชื้อจากอุจจาระ หากพบตุ่มฝีหนอง ให้เจาะส่งตรวจเพาะเชื้อ กรณีมีอาการระบบทางเดินหายใจ ให้ถ่ายภาพรังสีปอด

4. การจัดการภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

1) การรักษาภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ประกอบด้วย

- การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ antimicrobial agent พิจารณาการใช้สูตรยาตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำและสูง สูตรการรักษาในปัจจุบัน มีดังนี้ กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ

ให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ได้แก่ Ciprofloxacin + amoxicillin / clavulanate หรือ Ciprofloxacin + clindamycin / azithromycin หรือ Moxifloxacin / levofloxacin สูตรยาปฏิชีวนะชนิดเข้าหลอดเลือดดำ ได้แก่ Ceftriaxone $\pm$ amikacin หรือ Aztreonam + clindamycin / fluoroquinolone หรือ Ceftazidime (or other cephalosporins) กรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ให้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Monotherapy ได้แก่ Extended-spectrum cephalosporins (cefepime, ceftazidime) หรือ Carbapenems (imipenem, meropenem) หรือ Other agents (piperacillin / tazobactam) กลุ่ม Combination Regimens ได้แก่ Aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporins หรือ Aminoglycoside + carbapenem or piperacillin / tazobactam หรือ Vancomycin (or linezolid) + extended-spectrum cephalosporin, or carbapenem, or piperacillin/tazobactam, or aztreonam หรือ Vancomycin + fluoroquinolone or aztreonam (beta-lactam allergic patients)

- การรักษาด้วยการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว ตามแนวปฏิบัติของ 3 องค์การใหญ่ คือ NCCN ASCO EORTC ให้ข้อแนะนำการใช้ prophylactic G-CSF ดังนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia มากกว่าหรือเท่ากับ 20 % และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia เท่ากับ 10%- 20% ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องจากผู้ป่วย (Patient-related risk factor)

2) การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด ประกอบด้วย

- ความรู้ที่ควรให้แก่ผู้ป่วยและผู้ดูแล ในเรื่องการปฏิบัติตนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ การใช้ชีวิตประจำวันและการเลือกอาหารเพื่อบริโภคที่ถูกต้องเหมาะสม การสังเกตอาการผิดปกติที่แสดงอาการติดเชื้อ และควรรับมาพบแพทย์

- คำแนะนำการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วย ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ในเรื่องการจัดเตรียมห้องแยกสำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ การล้างมือที่ถูกต้อง และการตรวจประเมินสภาพช่องปากของผู้ป่วยและสอนผู้ดูแลร่วมประเมินช่องปาก เพื่อนำวิธีการประเมินกลับไปใช้ดูแลผู้ป่วยเมื่อกลับไปอยู่บ้านได้อย่างถูกต้อง

- พัฒนาการใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วย และทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาเคมีบำบัด (Patient alert card) ซึ่งประกอบด้วยข้อมูล 2 ด้าน คือ ด้านหน้า เป็นคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย และด้านหลัง เป็นคำแนะนำสำหรับทีมสุขภาพ

การให้ความรู้เน้นความสำคัญที่ ความต้องการข้อมูลของผู้ป่วย ควรมีการประเมิน และพัฒนาปรับปรุงอย่างต่อเนื่องให้มีความเหมาะสมเฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงการให้คำแนะนำทั้งแก่ผู้ป่วย ผู้ดูแล และทีมสุขภาพ เห็นความสำคัญของการใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วย และทีม

สุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาเคมีบำบัด (Patient alert card) เกิดความเข้าใจในกระบวนการรักษา และระบบการส่งต่อ พยาบาลผู้ให้การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดมีหน้าที่พิทักษ์สิทธิ์ และเชื่อมโยงประสานการดูแล เพิ่มความตระหนักระหว่างทีมสุขภาพ ว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ทุกราย ควรได้รับการประเมินและการจัดการที่เหมาะสม เพื่อความปลอดภัย รวดเร็ว และเป็นแนวทางเดียวกัน

การวิเคราะห์ปัญหา

จากการทบทวนวรรณกรรม นำมาวิเคราะห์ร่วมกับสถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงานในการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด โดยวางแผนวิเคราะห์ดังนี้

1. วิเคราะห์เปรียบเทียบการประเมินความเสี่ยงจากการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยเกี่ยวข้องกับเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง และ ปัจจัยที่นำมาใช้ร่วมในการประเมิน ประกอบด้วย 3 ด้าน คือ ปัจจัยด้านผู้ป่วย ปัจจัยด้านการรักษา และปัจจัยด้านโรคมะเร็ง

สำหรับสถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน ขึ้นกับแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็งผู้รักษาเป็นหลัก พยาบาลเป็นผู้คัดกรองเบื้องต้น รูปแบบการประเมินไม่ชัดเจน ขึ้นกับประสบการณ์ และความชำนาญ ไม่มีเครื่องมือที่ใช้ประเมินความเสี่ยง โดยแบ่งหน้าที่ดังนี้

1) พยาบาลผู้ให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็ง คัดกรองผู้ป่วยทุกรายที่มารับเคมีบำบัดโดยซักประวัติเบื้องต้น ตรวจวัดสัญญาณชีพ หากพบมีไข้ $T > 38^{\circ}\text{C}$ จัดให้อยู่ในสถานที่แยกเฉพาะ และติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ หากพบค่า $\text{ANC} < 1,500 \text{ cell/mm}^3$ จัดช่องทางด่วนพิเศษสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้แยกจากกลุ่มอื่นๆ ซึ่งรูปแบบการคัดกรองของพยาบาลคือ พบมีไข้และค่า ANC ผิดปกติเท่านั้น แต่ไม่มีแบบบันทึกการประเมินรวมทั้งไม่มีการนำปัจจัยทั้ง 3 ด้านที่เกี่ยวข้องมาใช้ร่วมพิจารณาด้วย และไม่มีการประเมินตั้งแต่ก่อนเริ่มรับเคมีบำบัดครั้งแรก พยาบาลเป็นผู้ทบทวนและให้คำแนะนำก่อนรับเคมีบำบัดซึ่งประกอบด้วย จุดประสงค์ของการรักษา การให้ความรู้เรื่อง การปฏิบัติตนของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด โดยขึ้นกับประสบการณ์ของพยาบาลแต่ละบุคคล

2) แพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง ไม่พบแบบบันทึกที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง จากเวชระเบียนผู้ป่วยพบว่าการประเมิน แบ่งเป็น 2 กรณี ดังนี้

- กรณีผู้ป่วยที่เริ่มรับเคมีบำบัดครั้งแรก แพทย์ประเมินความเสี่ยงโดยใช้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้ง 3 ด้าน บางส่วนร่วมประเมิน พิจารณาใช้ primary prophylaxis G-CSF ในบางสูตรเคมี

- กรณีผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia หรือ Febrile neutropenia พิจารณาให้ secondary prophylaxis G-CSF

ทั้ง 2 กรณีขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์แต่ละท่าน ยังไม่ได้มีการกำหนดร่วมกันระหว่างทีมแพทย์ผู้รักษาอย่างสมบูรณ์แบบ

2. วิเคราะห์รูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับสถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน

1) การวินิจฉัยภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ประกอบด้วย การซักประวัติ การตรวจร่างกาย จากการสอบถามแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็งผู้ให้การรักษา พบว่าขึ้นกับแพทย์ผู้รักษาแต่ละท่าน ไม่มีการประชุมกำหนดแบบบันทึกในการนำมาใช้ร่วมกันอย่างสมบูรณ์แบบ การซักประวัติจะบันทึกเพียงสิ่งผิดปกติของผู้ป่วย และการบันทึกการตรวจร่างกาย แพทย์จะลงเฉพาะในส่วนที่ตรวจพบผิดปกติ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีจำนวนมาก และปัญหาของช่วงเวลาการตรวจที่จำกัด ทำให้การบันทึกทางแพทย์เป็นรูปแบบเฉพาะของแพทย์ผู้รักษาแต่ละท่าน ที่ใช้เป็นข้อสังเกตของการบันทึกและนำมาใช้พิจารณาในการรักษาครั้งต่อไป สิ่งนี้ส่งผลกระทบต่อระบบการส่งต่อผู้ป่วย ทั้งภายในหน่วยงาน ระหว่างหน่วยงาน และ ระหว่างสถานพยาบาล ในด้านการสื่อสารข้อมูลของผู้ป่วย เพื่อให้ได้รับการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้อย่างเหมาะสมต่อไป สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย Complete blood count (CBC) ในผู้ป่วยทุกราย สำหรับการตรวจอื่นๆแพทย์พิจารณาเฉพาะราย กรณีผู้ป่วยเกิดภาวะ febrile neutropenia ส่งเพาะเชื้อจากเลือด 2 specimens ส่งเพาะเชื้อจากปัสสาวะ ถ่ายภาพรังสีปอด (chest x-ray) และพิจารณาส่งเพาะเชื้ออื่นๆ เพิ่มเติมหากพบแสดงอาการผิดปกติ

2) การรักษาภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ประกอบด้วย

2.1 การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ แบ่งเป็น 2 กรณี

- กรณีผู้ป่วยนอก พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ที่พบใช้บ่อย คือ Ciprofloxacin, Augmentin, Cravit

- กรณีผู้ป่วยใน พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ ชนิดเข้าทางหลอดเลือดดำทันที หลังจากส่งตรวจเพาะเชื้อต่างๆ ยาปฏิชีวนะที่พบใช้บ่อย แบ่งเป็น กลุ่ม Monotherapy ประกอบด้วย Ceftriazone , Meropenem, Cefepime, Ceftazidime และ กลุ่ม Combination therapy ประกอบด้วย Amikin ให้ร่วมกับ cefepime, ceftazidime , Ceftriazone พิจารณาใช้ Augmentin ร่วมด้วยบางราย การพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะทั้ง 2 กรณี ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์แต่ละท่าน ยังไม่ได้มีการกำหนดร่วมกันระหว่างทีมแพทย์ผู้รักษาอย่างสมบูรณ์แบบ

2.2 การรักษาด้วยยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (CSFs) แบ่งเป็น

- การพิจารณาให้ primary prophylaxis G-CSF เฉพาะในบางสูตรเคมีบำบัดแล้วแต่ดุลยพินิจแพทย์เจ้าของไข้ เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมบางรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม TAXANE
- การพิจารณาให้ secondary prophylaxis G-CSF ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile neutropenia ตามดุลยพินิจของแพทย์แต่ละท่าน

สรุปการพิจารณาใช้ G-CSF นั้น ยังไม่ได้มีการกำหนดร่วมกันระหว่างทีมแพทย์ผู้รักษาอย่างสมบูรณแบบ ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างในการนำมาพิจารณา เช่น ปัจจัยความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย ข้อตกลงตามสิทธิบัตรการรักษาของผู้ป่วย ความคุ้มค่าในการนำมาใช้ เนื่องจากไม่พบการบันทึกติดตามผลหลังการใช้ G-CSF ถึงประโยชน์และความคุ้มค่าจากการใช้ตามแนวปฏิบัติขององค์กรระดับประเทศอื่นๆที่ได้รับการยอมรับ จึงพบว่าการพิจารณาใช้แบบ secondary prophylaxis G-CSF มากกว่าแบบ primary prophylaxis G-CSF คือ พิจารณาใช้หลังจากพบการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ขึ้นแล้ว โดยขึ้นกับปัจจัยความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย และความเหมาะสมเฉพาะราย (จากข้อคิดเห็นของแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็ง)

3. วิเคราะห์ผลกระทบหากไม่มีการพัฒนา ในการประเมินและวางแนวทางรูปแบบการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

3.1 ด้านผู้ป่วย มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia เข้าในการรักษาเคมีบำบัดต่อไป จะมีความรุนแรงเกิดขึ้นยาวนาน มีประสบการณ์ที่เลวร้ายจากผลลัพธ์ทางร่างกายที่แสดงออกมา มีคุณภาพชีวิตที่ลดลง เกิดความทุกข์ทรมานจากการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและการเลื่อนรับเคมีบำบัดออกไป เกิดความเครียดในการมาพบแพทย์นอกเหนือจากแผนการรักษา จากคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงสถานการณ์ที่จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ทำให้ผู้ป่วยต้องแยกตนเองออกจากสังคม เกิดความรู้สึกสับสน สูญเสียความมั่นใจและเป็นอุปสรรคต่อการสร้างสัมพันธภาพ รวมถึงค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากการเลื่อนรับเคมีบำบัดออกไป และค่าเดินทางมารับการตรวจนอกเหนือจากตารางนัดตามแผนการรักษา

3.2 ด้านการรักษา ต้องเลื่อนการรักษาออกไป ลดขนาดของยาเคมีบำบัดที่ควรได้รับลง เกิดผลกระทบต่อประสิทธิภาพของสูตรเคมีบำบัด ทำให้การควบคุมโรคมะเร็งไม่ดี การรักษาเคมีบำบัดตามแผนการรักษาล้มเหลว เกิดผลลัพธ์ไม่ดีต่อผู้ป่วย รวมถึง ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นนอกเหนือจากค่ารักษาเคมีบำบัด คือ ค่ายากระตุ้นเม็ดเลือดขาว ยาปฏิชีวนะ รวมทั้งค่าตรวจพิเศษเพื่อค้นหาและรักษาการติดเชื้อ หรือป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อ

3.3 ด้านองค์กร จากการรับผู้ป่วยไว้ในอนในโรงพยาบาล การให้ยาปฏิชีวนะ การให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว เพื่อป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายเพิ่มสูงขึ้น เกิดผลกระทบต่อราคาคำนวณค่า DRG การเรียกเก็บอาจไม่คุ้มค่าต้นทุนต่อค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจริง

4. วิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการพัฒนาใช้รูปแบบการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด เพื่อนำมาใช้ในทีมสหสาขาวิชาชีพ

จากการทบทวนวรรณกรรม ร่วมกับประเมินสถานการณ์ทางคลินิกของหน่วยงาน แสดงถึงความไม่ชัดเจนของรูปแบบและแนวปฏิบัติที่ใช้ร่วมกันภายในทีมสหสาขาวิชาชีพ เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วย ญาติผู้ดูแล ทีมสหสาขาวิชาชีพที่ให้การดูแล องค์กร และประเทศชาติ แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการให้ความร่วมมือของทีมงานที่ให้การดูแล ที่จำเป็นต้องมีการจัดทำรูปแบบของการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด นำเสนอต่อผู้บริหารองค์กรเพื่อกำหนดเป็นนโยบายในการปฏิบัติ ดังนี้

4.1 การประเมินความเสี่ยงเพื่อคัดกรองผู้ป่วย ก่อนเริ่มรับเคมีบำบัดทุกรอบของการรักษา

4.1.1 กรณีผู้ป่วยเริ่มวางแผนรับการรักษาเคมีบำบัดครั้งแรก ให้รับการประเมินความเสี่ยงโดยนำปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 ด้านที่เกี่ยวข้อง คือ ด้านผู้ป่วย ด้านโรคประจำตัว และด้านการรักษา มาคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ความเสี่ยงของการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ตามแนวปฏิบัติ ขององค์กรทั้ง 3 คือ NCCN, ASCO, EORTC เพื่อพิจารณาให้การรักษา primary prophylactic G-CSF ใน กลุ่มดังต่อไปนี้

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัด ที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia $\geq 20\%$

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรเคมีบำบัด ที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile neutropenia = 10-20 ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องด้านผู้ป่วย

4.1.2 กรณีผู้ป่วยที่มารับเคมีบำบัดรอบต่อไป หรือ ช่วงมาตรวจติดตามหลังรับเคมีบำบัด 7-14 วัน ในแต่ละรอบของการรักษา (nadir period) ให้รับการประเมินความเสี่ยงซ้ำตามข้อ 1.1 หากวินิจฉัยพบเกิดภาวะ Febrile neutropenia ให้นำเครื่องมือ MASCC risk index score มาใช้ประเมิน เพื่อแบ่งกลุ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เพื่อพิจารณาให้การรักษาภาวะ Febrile neutropenia ด้วยยาปฏิชีวนะ และ ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (G-CSF) หรือ พิจารณาใช้ secondary prophylactic G-CSF ในรอบการรักษาต่อไป

ทั้ง 2 กรณี ทำให้ทั้งกลุ่มผู้ป่วยนอกและกลุ่มผู้ป่วยใน โดยบันทึกในแบบประเมินความเสี่ยงแบบเดียวกัน ซึ่งควรมีการประชุมตกลงทำความเข้าใจกับรูปแบบเครื่องมือและวิธีการประเมินให้ถูกต้อง

4.2 การจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด ประกอบด้วย

4.2.1 การรักษาภาวะ Febrile neutropenia ด้วยยาปฏิชีวนะ และ ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (G-CSF)

- กำหนดแนวทางวางแผนร่วมกันของทีมสุขภาพ ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เกสัชกร เพื่อกำหนดแนวปฏิบัติในการบริหารจัดการยาปฏิชีวนะ โดยแบ่งตามกลุ่มที่มีระดับความเสี่ยงต่ำ (low risk) และกลุ่มที่มีระดับความเสี่ยงสูง (high risk)

- กำหนดแนวทางวางแผนร่วมกันของทีมสุขภาพ ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เกสัชกร เพื่อกำหนดแนวปฏิบัติในการบริหารจัดการยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (G-CSF) โดยกำหนดสูตรเคมีบำบัดที่ควรพิจารณาใช้ primary prophylactic G-CSF และ secondary prophylactic G-CSF

การกำหนดสูตรเคมีบำบัดตามเปอร์เซ็นต์ระดับความเสี่ยง ใช้เกณฑ์จากหลักฐานเชิงประจักษ์ วางแผนร่วมกันแพทย์ เกสัชกร และการคำนวณ DRG เพื่อใช้เป็นแนวปฏิบัติในการบริหารจัดการ primary prophylactic G-CSF เพื่อพิจารณาการรักษาที่สามารถเบิกจ่ายได้ตามจริงและมีความเหมาะสมคุ้มค่าคุ้มทุน

4.2.2 บทบาทของพยาบาลในการพัฒนาการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ผู้ดูแล และทีมสุขภาพ มีดังนี้

- จัดทำคู่มือการปฏิบัติตนเมื่อรับการรักษาเคมีบำบัด โดยแบ่งตามสูตรของการรักษา เนื่องจากระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะ Febrile neutropenia ที่แตกต่างกัน เน้นย้ำการป้องกันการติดเชื้อ ช่วงเวลาใดที่เสี่ยงต่อการเกิด และ อาการผิดปกติที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อที่ควรรีบมาพบแพทย์

- จัดทำสื่อวีดิทัศน์ เพื่อให้คำแนะนำกลุ่มผู้ป่วยใหม่ ผู้ป่วยที่นอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่รอดตรวจเพื่อทบทวนและเน้นย้ำให้เห็นความสำคัญในการปฏิบัติตนเมื่อรับการรักษาเคมีบำบัด

- พัฒนาการใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วย และทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาเคมีบำบัด (Patient alert card) เพื่อนำมาเป็นข้อมูลในการส่งต่อโรงพยาบาลใกล้เคียงตามสิทธิบัตร ให้ได้รับการดูแลต่อเนื่องได้อย่างถูกต้อง กรณีเกิดภาวะฉุกเฉินเร่งด่วน

- พัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วย โดยสร้างความตระหนัก และเพิ่มศักยภาพทีมสุขภาพให้มีความรู้ความเข้าใจ ในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยได้ครอบคลุม รวมถึงวิธีการป้องกันการติดเชื้อของทีมสุขภาพด้วย

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. กำหนดนโยบายเพื่อพัฒนาระบบการประเมินจัดการการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด ที่สอดคล้องกับแนวทางความรู้ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ โดยให้ข้อมูลความรู้กับทีมสุขภาพ กำหนดขอบเขตหน้าที่ความรับผิดชอบ และการประสานงานอย่างเป็นระบบทั้งภายในและระหว่างโรงพยาบาล เพื่อให้เป็นมาตรฐานในการปฏิบัติร่วมกัน และกำหนดให้มีการประเมินทบทวนการปฏิบัติอย่างต่อเนื่อง
2. ส่งเสริมระบบการใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วยและทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาด้วยเคมีบำบัด (Patient alert card) และการใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด โดยกำหนดข้อตกลงร่วมกันภายในทีมการดูแล จัดทำแบบบันทึกเพื่อการสื่อสารให้เข้าใจตรงกัน
3. จัดการอบรมเพื่อพัฒนาความรู้และสมรรถนะของบุคลากรที่เกี่ยวข้อง สร้างความตระหนักในการประเมินความเสี่ยงและการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด เพื่อวางแผนการดูแลผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

ข้อเสนอแนะเชิงการปฏิบัติ

1. ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดทุกราย ได้รับการประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ตั้งแต่เริ่มต้นวางแผนการรักษาด้วยยาเคมี มีการบันทึกข้อมูล ปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 ด้าน อย่างครบถ้วน เพื่อรวบรวมไว้พิจารณาวางแผนการรักษาที่เหมาะสมเฉพาะบุคคล
2. การประสานความร่วมมือ เพื่อให้การวางแผนดูแลผู้ป่วยร่วมกันระหว่างทีมสุขภาพ สหสาขา ประกอบด้วย แพทย์ พยาบาล (OPD, IPD) เภสัชกร นักโภชนาการ นักสังคมสงเคราะห์ โดยเข้าร่วมประชุม เพื่อแลกเปลี่ยนการเรียนรู้ ร่วมแก้ไขปัญหาอุปสรรค จากการใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ในการดูแลผู้ป่วย มีระบบการส่งต่อที่มีประสิทธิภาพ
3. ส่งเสริมและสนับสนุนให้ทีมการดูแล นำความรู้จากหลักฐานเชิงประจักษ์ มาร่วมตัดสินใจในการดูแลและวิธีการให้คำแนะนำที่มีประสิทธิภาพ เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย ครอบครัว และ

ทีมสุขภาพ เช่น การจัดทำแผนการดูแลร่วมกันเป็นทีม การให้ความรู้และข้อควรปฏิบัติ (เฉพาะราย หรือแบบกลุ่ม) และ การจัดทำเอกสาร สื่อวีดิทัศน์ต่างๆ

4. จัดทำฐานข้อมูลเข้าไปในระบบ Intranet เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการส่งต่อระหว่างทีมสุขภาพ และใช้ประกอบการพิจารณาวางแผนการรักษาที่เหมาะสม ในการรักษาเคมีบำบัดครั้งต่อไป และกรณีพบผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้านด้วยอาการฉุกเฉิน ข้อมูลนี้จะช่วยในการส่งต่อการรักษาที่ผู้ป่วยควรได้รับระหว่างสถานพยาบาลอย่างเหมาะสมถูกต้อง

ข้อเสนอแนะเชิงการศึกษา / วิจัย

1. ควรมีการศึกษาถึงผลของการนำเครื่องมือประเมินความเสี่ยง และการจัดการการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด ทั้งภายในระบบของหน่วยงาน และระบบการส่งต่อระหว่างโรงพยาบาล

2. ควรมีการศึกษาหรือทำวิจัยในเรื่องการใช้บัตรกระตุ้นผู้ป่วยและทีมสุขภาพเพิ่มการเฝ้าระวังในการรักษาด้วยเคมีบำบัด (Patient alert card) ทั้งภายในระบบของหน่วยงาน และระบบการส่งต่อระหว่างโรงพยาบาล

3. ควรมีการศึกษาหรือทำวิจัยในเรื่องการบริหารจัดการ prophylactic G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด เพื่อนำไปปฏิบัติจริงได้อย่างเหมาะสม

**RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN
CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY : A PROBLEM ANALYSIS****SOMSRI THIPPRASOPCHOCK 5236519 NSAN/M****M.N.S. (ADULT NURSING)****THEMATIC PAPER ADVISORY COMMITTEE :****KANAUNGNIT PONGTHAVORNKAMOL, Ph.D. (NURSING),****SASIMA KUSUMA NA AYUTHYA, Ph.D. (BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES)****EXTENDED SUMMARY****Background and Significance of the Problem**

Chemotherapy destroys both malignant and normal cells. Thus, a number of side effects are frequently encountered. Chemotherapy affects bone marrow by myelosuppression. One issue commonly encountered as a result of myelosuppression is neutropenia, thereby resulting in low immunity which causes infections or febrile neutropenia (Chachawan Jatuparisuth & Siriluck Anantanattasiri, 2006). Patients undergoing chemotherapy have a 20-40% risk for febrile neutropenia occurs (Lyman, 2006; Dale, 2002; Kuderer et al., 2006). Febrile neutropenia is encountered from the first cycle of treatment with myelosuppression (Timmer-Bonte, 2005; Lyman, Dale, Friedberg, Crawford & Fisher, 2004; Lyman et al., 2003; Lyman & Delgado, 2003; Vogel et al., 2005; Wolff, Crawford, Dale, Poniewierski, & Lyman, 2004) and is considered a cancer-specific emergency situation that is both severe and life threatening whereby infection may or may not occur (NCI, 2003; NCCN, 2009). Over 30% of these cases find no cause for infection (Perron et al., 2004; Courtney et al., 2007) while 48-60% of them are found to have infections, while 20% of the patients have ANC at less than 100 (cells /mm³) and systemic infections (NCCN, 2009).

The effects of febrile neutropenia are as follows:

1. Treatment-Related Effects on the Patients – A mortality rate of 9.5% is encountered (Kuderer, Dale, Crawford, Cosler, & Lyman, 2006). According to the study of Lyman & Kuderer (2003), the mortality rate is 11%. Febrile neutropenia affects subsequent chemotherapy formulas used to treat cancer, thereby resulting in poor treatment results (Chan, 2000; Mayers, Panzarella, & Tannock, 2001; Cappazzo, 2004; Nirenberg, 2003; Lyman, 2006; Aapro et al., 2006; Khan & Dhadda, 2008; Pattengell, Schwenkglenks, & Bosly, 2008). Treatment plans may fail and negative results may occur in patients with lymphatic cancer (Bosly et al., 2008), breast cancer (Chirivella et al., 2009), lung cancer (Radosavljevic, Golubicic, Gavrilovic, Kezic, & Jelic, 2009) and ovarian cancer (Sarosy et al., 2010). In addition, febrile neutropenia reduces the amount of chemotherapy patients should receive, thereby resulting in low survival rates in the group of patients with curative treatments, e.g. patients with non-Hodgkin's lymphoma (Bosly et al., 2007; Pattengell, Schwenkglenks, & Bosly, 2008) and patients with early-stage breast cancer (Bonadonna et al., 2005; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2005).

2. Emotional Effects on Patients - The patient has terrible experiences and diminishing quality of life (Lyman, 2003; Ozer, 2003), suffers from the postponement of chemotherapy, requires hospitalization and makes unscheduled doctor's visits (Fartner et al., 2004). The patient may become isolated from the society due to the recommendation to avoid risk of infection (Krunwiede et al., 2004), thereby causing the patient to become confused, powerless and ineffective with loss of confidence, which is a barrier in building interpersonal relationships (Pearce et al., 2001; Carelle et al., 2002; Fortner et al., 2004; Krunwiede et al., 2004).

3. Economical Effects on Patients – The patient may suffer from expenses incurred in addition to the costs of chemotherapy, such as the extra costs from postponing chemotherapy, transportation costs for unscheduled doctor's visits (Macmillan cancer relief, 2005), costs for prophylactic G-CSF as well as costs for extra examinations to identify, treat or prevent infection.

4. Effects on the National Health System - The primary treatment for cancer patients has been found to involve increasing incidence of neutropenia and febrile neutropenia, resulting in the increasing expenses in addition to chemotherapy

costs from hospitalization, the administration of drugs to boost leukocyte production and prophylactic antibiotics (Daniel & Crawford, 2006). Studies conducted in North America reveal the average cost per out-patient with febrile neutropenia to be 1,455 USD (Courtney et al., 2007) and 19,110 USD for in-patients, which is a burden to the health system (Kuderer et al., 2006; Eldar-Lissai et al., 2008).

The barrier to effective management of symptoms from chemotherapy toxicity is inadequate assessment (National Institutes of Health: NIH, 2002), a finding concurrent with the study of Johnson (2007) who stated that there are no reports on the findings of data related to assessment of symptoms, instruction and symptom management. Risk assessment involves determining a patient's risks before receiving treatment (Ropka, Padilla, & Gillespie, 2005), e.g. stage of disease, type of chemotherapy currently received and the patient's related internal factors. Thus, assessment is the starting point and first important step of effective symptom management (Ropka & Spencer-cisek, 2001).

In line with nursing practice for out-patients undergoing chemotherapy, the National Cancer Institution treats all cancer patients treated with chemotherapy, which are categorized as out-patients and in-patients classified by providing comprehensive chemotherapy to patients in the OPD system and referring patients to the IPD system after having visited doctors. At present, there are no standard models for risk assessment and febrile neutropenia management in cancer patients undergoing chemotherapy, and 50% of the staff members are nurses with less than three years' experience. Thus, it is essential that a standard model be developed for nursing practice and optimum benefits for cancer patients. Nurses providing care for cancer patients are people who play important roles because they are the first step in screening, promoting and caring for the patients. Thus, nurses require knowledge and experience as well as skills in studying, researching and collecting data from new research, so they can use the data obtained in analysis and synthesis for cancer patients undergoing chemotherapy, accumulate conclusions for coordination with health care teams for the use in the assessment and management of the patient to prevent potential comorbidities. In addition, in cases where comorbidities occur, patients will receive safe treatment with effective increases in survival rates, increased awareness in the preparation of risk assessment models in order to keep up with the search and

prevention of problems for use in setting standard models for symptom screening as needed (Donohue & Carbo, 2004).

Study Objectives To analyze the problems/ issues related to Febrile Neutropenia in patients undergoing chemotherapy from evidence-based knowledge in order to acquire conclusions and recommendations for quality improvement in the risk assessment and management of febrile neutropenia in patients undergoing chemotherapy.

Literature Review Literature was sought from electronic databases such as the Cochrane Library, CINAHL, Blackwell Synergy, MD Consult Pro Quest Nursing, Pubmed, OVID, Science Direct, Springer Link using the PICO conceptual framework to establish keywords for the search of evidence based practices (Melnik & Fineout-Overholt, 2005). The details are as follows:

P (Population) : Cancer patients receiving chemotherapy

I (Intervention) : Risk assessment, Management, Early detection, Nursing care, Care, Monitoring

O (Outcome) : Febrile neutropenia

Set the scope for the review of all types of literature or academic documents, including all levels of research, textbooks, thesis dissertations, thematic papers, academic articles and articles on expert recommendations with contents covering any of the following issues: febrile neutropenia mechanism, febrile neutropenia risk factors, forms and instruments used in risk assessment and diagnosis of febrile neutropenia, as well as prevention and management of febrile neutropenia published during 2001-2011.

According to the systematic review of literature, 28 published documents were selected; 18 were research, 2 were guidelines, and 8 were articles. The literature was analyzed, extracted and summarized as follows:

1. Definitions, causes, mechanisms and degrees of severity of febrile neutropenia.

Neutropenia refers to a lower amount of neutrophil leukocytes in the blood than normal value induced by chemotherapy resulting in myelosuppression (Dale, 2003). Reports on neutrophil counts are reports of absolute neutrophil count (ANC), i.e, the number of matured white blood cells remaining in blood circulation. The calculation is as follows (Marrs, 2006; Schwartzberg, 2006):

$$\text{ANC} = \text{Total WBC count} \times (\% \text{ neutrophil} + \% \text{ band}) \div 100$$

Febrile neutropenia severity levels are classified as follows (Pettengell et al., 2008)

Grade 1	ANC	1,500 - 2,000 cells /mm ³
Grade 2	ANC	1,000 - 1,499 cells /mm ³
Grade 3	ANC	500 - 999 cells /mm ³
Grade 4	ANC	less than 500 cells /mm ³

Febrile neutropenia refers to fever with neutropenia, which may or may not be caused by an infection due to the condition of neutropenia, with a temperature of 38.3°C measured once orally, or at least 38.0°C measured twice at least one hour apart together with ANC of less than 500 cells/mm³ or less than 1,000 cells /mm³ with downward trends to lower than 500 cells / mm³ within the next 48 hours (Lyman, 2005; Pettengell et al., 2008; Elting et al., 2008; de Naurois et al., 2010; Hui et al., 2010).

2. The risk assessment of febrile neutropenia in cancer patients undergoing chemotherapy consists of the three related factors used in the assessment. Furthermore, the instrument used in risk assessment that is currently accepted is the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC).

The three related-risk factors comprise the following:

1) Patient-related risk factors, e.g. age more than or equal to 65 years, female gender, detection of poor nutritional status with values of serum albumin at less than 3.5 g/dl, poor performance status, ECOG of more than or equal to 2, decreased immune function with ANC values of patients prior to receiving chemotherapy at less than or equal to 3,500 cells/mm³, low hemoglobin, detection of hemoglobin (HB) levels of less than or equal to 12 g/dl, febrile neutropenia from the first chemotherapy, co-morbidities such as cardiovascular disease, kidney disease,

liver disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, diabetes, open wounds, various infections, etc.

2) Disease-related risk factors were found to depend on tumor type, i.e. febrile neutropenia is frequently found in patients with breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, lymphatic cancer, ovarian cancer, metastasizing cancer or cancer metastasis to the bone marrow and detection of excessive LDH secretions. Lymphoma patients, in particular, are found to have LDH levels of more than or equal to 618 unit / L.

3) Treatment-related risk factors, e.g. different types and concentrations of treatments, plans to administer chemotherapy at concentrations of more than 80%, including chemotherapy formulas with mechanisms for having broad spectrum effects over the disease, thereby causing greater neutropenia severity. Patients with histories of severe neutropenia due to chemotherapy formulas similar to this treatment have also been found to be at high risk for severe neutropenia. In patients with histories of undergoing radiotherapy or radiotherapy with chemotherapy, bone marrow function is affected.

3. Diagnosis of febrile neutropenia in cancer patients receiving treatment by chemotherapy comprises the following:

1) Inquiries about backgrounds, types of chemotherapy, most recent chemotherapy, symptoms indicating specific organ infections, complications caused by previous treatments, history of receiving antibiotics, infections and response to antibiotics including culture finding, traveling backgrounds, contact with other patients, food consumption and pets.

2) Physical examinations include checking the skin, various tissues in the oral cavity and neck, sinus cavity, around the rectum and perineum area, abnormal secretions from various organs, locations where catheter lines were worn or where procedures have been performed, e.g. whether or not the puncture wound for the bone marrow is inflamed, examinations of nervous systems, assessments of the cranial nerve and optic fundi, considerations for additional examinations such as computer x-rays of the lungs and bronchoscopy.

3) Laboratory tests, drawing blood to evaluate performance of bone marrow, liver and kidneys, complete blood count (CBC), liver function tests

(LFT), lipase, electrolyte, BUN, creatinine, urea, cultures from intravenous catheter lines and urine. In cases where pulmonary abnormalities are discovered, test mucous. If patients have diarrhea, take a culture from excrement. If pustules are found take a sample to be cultured. In cases where patients have respiratory symptoms, take x-rays of the lungs.

4. Management of Febrile Neutropenia in Cancer Patients Treated by Chemotherapy

1) Treatment of febrile neutropenia in cancer patients undergoing chemotherapy comprises the following:

- Treatments with antimicrobial agents will consider the use of formulas for patients with low risks and patients with high risks. The current treatment formulas are as follows: In cases where patients have low risks, they are given oral antimicrobial agents such as ciprofloxacin + amoxicillin / clavulanate or ciprofloxacin + clindamycin / azithromycin or moxifloxacin / levofloxacin. Intravenous formulas for antimicrobial agents are such as ceftriaxone $\pm$ amikacin or aztreonam + clindamycin / fluoroquinolone or ceftazidime (or other cephalosporins). In cases of patients with high risks, monotherapy antimicrobial agents will be given, e.g. extended-spectrum cephalosporins (cefepime, ceftazidime) or carbapenems (imipenem, meropenem) or other agents (piperacillin / tazobactam), combination regimens such as aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporins or aminoglycoside + carbapenem or piperacillin / tazobactam or vancomycin (or linezolid) + extended-spectrum cephalosporin, or carbapenem, or piperacillin/tazobactam, or aztreonam or vancomycin + fluoroquinolone or aztreonam (beta-lactam allergic patients).

- Treatments by using drugs to boost leukocyte production according to the guidelines of the three major organizations (NCCN, ASCO, EORTC) recommend using prophylactic G-CSF as follows: Patients receiving chemotherapy formulas with febrile neutropenia risks at more than or equal to 20% and patients undergo chemotherapy with febrile neutropenia risks equal to 10% - 20% along with patient-related risk factors.

2) Nursing care for cancer patients with neutropenia undergoing chemotherapy are as follows:

- Knowledge should be provided for patients and caregivers on the topics of preventive practice against infections, daily lifestyles, selection of proper foods and monitoring for abnormal presenting symptoms indicating infections. Patients should see doctors quickly when abnormal symptoms are discovered.

- Recommendations on the issue of prevention of infections in patients with neutropenia for medical staff, preparations of separate rooms for patients with neutropenia, correct methods for washing hands and assessments of the conditions of patients' oral cavities, including education for joint caregivers in assessing oral cavities so correct methods can be used in the assessment to provide care for patients when patients return home.

- Improve the use of patient alert cards and healthcare teams to increase monitoring for treatment by chemotherapy, which consists of two sides of information. The front side should contain recommendations for patients and the back side should contain recommendations for healthcare teams.

Education should emphasize patients' need for information. Evaluations, improvements and modifications should be continued as appropriate and specific for each patient. Consultation provided for patients, caregivers, and healthcare teams should recognize the importance of using patient alert cards and healthcare teams should increase monitoring in treatment by chemotherapy so they can gain an understanding of treatment processes and transfer systems. Nurses providing care for patients undergoing chemotherapy have the responsibility of protecting the rights of patients and coordinating care with increasing awareness among healthcare groups that all patients at risk for febrile neutropenia should receive proper assessments and treatments for the sake of safety, speed and uniform guidelines.

Analysis of the Problem

According to the literature review, the data were analyzed with the clinical settings of agencies in risk assessment and management of fevers during neutropenia in cancer patients undergoing chemotherapy. The analysis was planned as follows:

- 1. Analyze and compare risk assessments for febrile neutropenia related to risk assessment instruments and factors in three aspects used in**

assessments, i.e. patient-related risk factors, treatment-related risk factors, and disease-related risk factors.

The clinical situations of agencies rely primarily on oncology specialists providing treatments with nurses performing initial screening. Nevertheless, assessment models remain vague with dependence on experience and expertise while lacking risk assessment instruments. Duties are delegated as follows:

1) Nurses provide care for cancer patients and screen all patients who come to receive chemotherapy by asking for initial background information, checking and measuring vital signs. If patients are found to have fevers of $T > 38^{\circ}\text{C}$, they will be assigned to stay in separate places for follow-up on laboratory test results. If patients are found with $\text{ANC} < 1,500 \text{ cell/mm}^3$, emergency channels will be arranged for patients. This group of patients will be separated from other groups. The form of screening used by nurses is the discovery of abnormal fever and ANC values. However, there are no forms for recording assessments and the three related factors are not used in considerations. There are also no assessments prior to receiving the first chemotherapy. Nurses review and provide consultation before patients receive chemotherapy which consists of treatment goals and knowledge regarding the practices of cancer patients undergoing chemotherapy, which depends upon the experiences of each nurse.

2) Oncology specialists have been found to lack record forms for risk assessment. According to patient medical records, assessments have been found to have been divided into two cases as follows:

- In cases where patients have begun chemotherapy for the first time, doctors will evaluate the three related risk factors partially to consider the use of primary prophylaxis G-CSF in some chemical formulas.
- In cases where patients have neutropenia or febrile neutropenia, considerations will be giving to administering secondary prophylaxis G-CSF.

Both cases depend on the discretion of each doctor without complete joint specifications between teams of physicians providing care for patients.

2. Analysis of febrile neutropenia management models for cancer patients undergoing chemotherapy as compared with the clinical situations of agencies

1) Diagnosis of febrile neutropenia in cancer patients undergoing chemotherapy consists of asking for background information about physical examinations. From inquiries with oncology specialists providing treatment, background was found to depend upon individual doctors with no specifications of record forms for joint implementation. Backgrounds recorded only abnormalities in patients and physical examination records made by doctors only where abnormalities were discovered because many patients came to receive treatment with the problem of limited examination times, so medical records were specific to each doctor and used as observations of records then implemented in decisions for future treatments. This caused impacts on intra-agency, inter-agency and inter-medical facility patient transfer systems in terms of communicating patient information so patients with neutropenia could receive proper fever management. Laboratory tests consisted of complete blood counts (CBC) in all patients. Doctors considered other tests for specific patients. In cases where patients have febrile neutropenia, two blood specimens were sent for culture, with urinary cultures, chest x-rays and consideration of other additional culture specimens if abnormal presenting symptoms were discovered.

2) Febrile neutropenia treatment in cancer patients undergoing chemotherapy consisted of the following:

2.1 Antimicrobial treatments are divided into two cases:

- In OPD cases, considerations will be given to frequently encountered oral antibiotics, e.g. ciprofloxacin, augmentin and cravit.

- Antimicrobial agents frequently found to be used are divided into the monotherapy group consisting of ceftriazone, meropenem, cefepime, ceftazidime, and the combination therapy group consisting of amikin with cefepime ceftazidime, ceftriazone. Use of augmentin may be considered in some patients. Considerations to use antimicrobial agents in both cases depend on the discretion of each doctor and no specifications were found to have been mutually agreed upon between medical doctors providing treatment as practice guidelines.

2.2 Treatments with CSFs are categorized as follows:

- Considerations for administering primary prophylaxis G-CSF only in some chemotherapy formulas relies upon the discretion of

the attending physician, such as in cases of some breast cancer patients undergoing treatments by TAXANE chemotherapy.

- Considerations for administering secondary prophylaxis G-CSF in patients with febrile neutropenia are left to the discretion individual doctors.

In conclusion, decisions to use G-CSF were not mutually agreed upon by the medical teams providing treatments, which depended on several factors such as the risk factors of each patient, agreements according to the patients' treatment rights and the cost effectiveness of implementation because no records on the outcomes, benefits or cost effectiveness of using G-CSF were found. According to accepted practice guidelines of other international organizations, more consideration was found to be given to secondary prophylaxis G-CSF than primary prophylaxis G-CSF after detection of febrile neutropenia, depending upon risk factors and suitability for each patient (according to the consensus of oncologists).

3. Analyze the impact if there is no development in assessing and setting guidelines for febrile neutropenia management

3.1 Patient-Related Factors – There is a high risk for febrile neutropenia relapse during subsequent chemotherapy treatments with long-term severity. Patients will have already had bad experiences from the physical outcomes presented. Quality of life will be reduced and patients suffer from hospital treatment and postpone subsequent chemotherapy treatments. The effects of the treatment cause patients stress in going to see the doctor. In addition treatment plans, advice to avoid situations putting them at risk for infection makes patients separate themselves from society. They feel confused, lose confidence and become an obstacle to building relationships with increased expenses due to postponing chemotherapy treatments and traveling to receive examinations outside of appointments in treatment plans.

3.2 Treatment-Related Factors – Treatment needs to be postponed and the amount of chemotherapy which should be received is reduced which has an impact on the effectiveness of the chemotherapy formula. Hence, cancer is poorly controlled and chemotherapy treatment fails. Patients have negative outcomes, including expenses occurring over and above the cost of chemotherapy, i.e. the costs

of prophylactic G-CSF and antibiotics well as extra testing in order to detect and treat infections or prevent the incidence of infections.

3.3 Agency-Related Factors – Admitting patients to hospital, administering prophylactic G-CSF and antibiotics in order to prevent and treat febrile neutropenia complications increases costs and has an impact on DRG calculations; collection might not be worthwhile or cost-effective in terms of real costs.

4. Analyze the feasibility of development for use as a risk assessment and febrile neutropenia management model.

The literature review together with assessment of the clinical situation of the work unit reveals the vagueness of models and practice guidelines used within the health care team which has resulted in impact on patients, relatives, caregivers, multi-disciplinary teams providing care, organizations and the nation have shown the importance of cooperation among healthcare teams providing care. Hence a model must be prepared for the assessment of risk factors and febrile neutropenia in cancer patients undergoing chemotherapy. The model must then be proposed to the organization's management, so it can be set as operational policy as follows:

4.1 Evaluate risk factors in order to screen patients before commencing every round of treatment by chemotherapy.

4.1.1 In cases where patients begin to make plans for undergoing their first treatment by chemotherapy, risk factors should be evaluated by calculating all three related aspects, i.e. patients, cancer and treatment, into percentage of risk for febrile neutropenia according to all three of the organization's practice guidelines, i.e. NCCN, ASCO and EORTC, into consideration of treatment by primary prophylactic G-CSF in the following groups:

- Groups of patients who have undergoing chemotherapy formulas with risks of $\geq 20\%$ for febrile neutropenia.
- Groups of patients who have undergone chemotherapy with a risk = 10-20 for febrile neutropenia in combination with related patient risk factors.

Specifying chemical formulas according to the percentage of risk requires the use of criteria from evidence-based practice, planning with doctors and pharmacists as well as calculating DRG in order to be used as a practice guideline in

the management of primary prophylactic G-CSF to consider cost-effective, reimbursable treatment in terms of real costs.

4.1.2 In cases where patients who come for subsequent rounds of chemotherapy or when they come for check-ups within 7-14 days following chemotherapy for each nadir period, the risk factors in 1.1 must be evaluated. If febrile neutropenia is diagnosed, an MASCC risk index score should be used for assessment in order to categorized by group of risk factors for the occurrence of febrile neutropenia for consideration of febrile neutropenia prophylactic treatment (G-CSF), or to consider the use of secondary prophylactic G-CSF during the next nadir round.

Both cases can be carried out in both inpatient and outpatient groups by recording in the same risk assessment form. A meeting should be held in order to come to agree upon and gain an understanding about the type of instrument and accurate method of assessment.

4.2 Fever management for cancer patients undergoing chemotherapy with febrile neutropenia comprises the following:

4.2.1 Treatment of febrile neutropenia with antibiotics and G-CSF.

- Specification of joint guidelines for planning between healthcare teams, e.g. doctors, nurses and pharmacists, to set guidelines for the management of antibiotics by categorizing into low and high risk groups.

- Specification of joint guidelines for planning between healthcare teams, e.g. doctors, nurses and pharmacists, to set guidelines for the management of G-CSF by specifying chemotherapy formulas which should consider the use of primary prophylactic G-CSF and secondary prophylactic G-CSF.

Specifications of chemotherapy formulas according to percentage of risk employed criteria from evidence-based practice, joint planning between doctors and pharmacists with DRG calculations to be implemented as guidelines in managing primary prophylactic G-CSF to consider treatments eligible for reimbursement with cost-effectiveness.

4.2.2 The roles of nurses in improving the knowledge of patients, caregivers and healthcare teams are as follows:

- Create handbooks on practice for patients undergoing chemotherapy categorized by treatment formula because the levels of febrile neutropenia severity differ. Handbooks must focus on prevention of infections, periods with risks for infections and abnormal symptoms indicating infections, in which cases patients should see a doctor without delay.
- Create video media to provide recommendations for new patients, hospitalized patients, and patients awaiting examinations in order to review and emphasize the significance of practices following chemotherapy.
- Develop system of using a chemotherapy alert card by each patient which can be used as referral data to hospitals near patients' homes according to their privileges, so they can receive proper treatment on a continual basis in cases where emergency conditions occur.
- Develop a process for caring for patients by raising awareness and increasing the competence of health care teams, so they have knowledge and understanding in providing thorough instructions to patients, including methods for preventing infections for the health care teams.

Recommendations

Policy

1. Set up policy for the development of a system for managing febrile neutropenia in cancer patients undergoing chemotherapy which is consistent with guidelines according to evidence-based practice by providing knowledge for teams, setting the scope for duties, responsibilities and systematic intra-hospital and inter-hospital coordination to set standards for joint practice with specifications for continual evaluations and reviews of practice.
2. Promote the use of patient alert cards and instruments for assessing risks for complications from fevers in cancer patients undergoing chemotherapy with neutropenia and establish joint agreements within care-provision teams including the creation of record forms, so all concerned have the same understanding.
3. Provide training to enhance the knowledge and competence of related personnel. Build awareness about assessing risks and managing febrile neutropenia in

cancer patients undergoing chemotherapy in order to make accurate and proper plans for the care of patients.

Practice

1. Every cancer patient who undergoes chemotherapy must be evaluated for risks and febrile neutropenia management from the beginning of treatment plans for chemotherapy. Data must be completely recorded on all three aspects of risk factors, so the data can be considered for proper individual treatment plans.

2. Coordinate cooperation so plans can be made for the care of patients together with multidisciplinary teams comprising doctors, nurses (OPD, IPD), pharmacists, nutritionists and social workers by attending meetings for the purpose of exchanging knowledge, joining together to solve problems and overcome barriers encountered in the use of evidence-based practice for the care of patients and to devise an efficient referral system.

3. Promote and support teams providing care in applying knowledge obtained from evidence-based practice to decision-making concerned with efficient care and methods for the benefit of patients, families and health care teams, e.g. preparing treatment plans as a team, providing knowledge and recommended practice (individual or group); prepare various documents and video presentations.

4. Prepare databases for the intranet system to be used among health care teams as referral data and to accompany consideration in making proper treatment plans for subsequent chemotherapy. Furthermore, in cases where patients are found to be hospitalized under emergency conditions, this data will help in properly referring them to hospitals where they can receive the treatments they should receive.

Studies/Research

1. Studies should be conducted on the effects of implementing risk evaluation instruments and management of febrile neutropenia in cancer patients undergoing chemotherapy within the systems of agencies and hospital referral systems.

2. Further research should be conducted on the use of patient alert cards within the systems of agencies and hospital referral systems.

3. Research should be conducted on the management of prophylactic G-CSF in cancer patients undergoing chemotherapy so real practice is appropriate.

รายการอ้างอิง

- สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. (2551). สถิติโรคมะเร็งที่พบบ่อย 10 อันดับแรก ในเพศชายและเพศหญิง : ข้อมูลทะเบียนมะเร็ง. ฉบับที่ 24 June, 2009. [http://www.nci.go.th/File_download/Nci%20Cancer %20Registry/2008.pdf](http://www.nci.go.th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/2008.pdf)
- สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์. (2552). สถิติ 10 ลำดับการตาย: สำนักงานปลัดกระทรวง สาธารณสุข. <http://www.bps.ops.moph.go.th.pdf>
- Aapro, M.S., Cameron, D.A., Pettengell, R., et al. (2006). EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *European Journal of Cancer*, 42, 2433–2453.
- Aapro, M.S., Bohlius, J., Cameron, D.A., Lago, L D., Donnelly, J P., Kearney, N., et al. (2011). 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*, 47, 8-32.
- Ahn, S., Lee, Y.-S., Chun, Y.-H., Kwon, I.-H., Kim, W., Lim, K., et al. (2010). Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*, 1-8.
- American Cancer Society & National Comprehensive Cancer Network.(2005). *Fever and neutropenia: Treatment guidelines for patients with cancer (version VII)*. Retrieved June 7, 2005, from [http://www.nccn.org/patients/patient_gls/_english/ pdf/NCCN %20FN%20Guidelines.pdf](http://www.nccn.org/patients/patient_gls/_english/pdf/NCCN%20FN%20Guidelines.pdf).
- Baker, J., Ajani, J., Scotte, F., Winther, D.; Martin, M.; Aapro, M.S., et al. (2009). Docetaxel-related side effects and their management. *European Journal Oncology Nursing*, 13, 49–59.
- Bonadonna, G., Moliterni, A., Zambetti, M., Daidone, M.G., Pilotti, S., Gianni, L. (2005). 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer : cohort study. *British Medical Journal* 330, 217.

- Bosly, A., Bron, D., Van Hoof, A., de Bock, R., Berneman, Z., Ferrant, A., et al. (2008). Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Annals of Hematology*, 87, 277–283.
- Caggiano, V., Weiss, R.V., Rickert, T.S. & Linde-Zwirble, W.T. (2005) Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*, 103, 1916-1924.
- Cameron, D. (2009). Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. *British Journal of Cancer*, 101(1), S18-S22.
- Cancer Research UK. (2010). Performance Status. www.cancerhelp.org.uk/about-cancer/cancer-questions/performance-status (Last accessed: May 27 2010).
- Chirivella, I., Bermejo, B., Insa, A., Perez-Fidalgo, A., Magro, A., & Rosello E. (2006). Impact of chemotherapy dose-related factors on survival in breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Journal Clinical Oncology* 24, 44s.
- Chirivella, I., Bermejo, B., Insa, A., Pérez-Fidalgo, A., Magro, A., Rosello, S., et al. (2009). Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Research Treatment*, 114, 479–484.
- Considine, J., Livingston, P., Bucknall, T., & Botti, M. (2009). A review of the role of emergency nurses in management of chemotherapy-related complications. *Journal of Clinical Nursing*, 18, 2649-2655.
- Courtney, D.M., Aldeen, A.Z., Gorman, S.M., Handler, J.A., Trifilio, S.M., Parada, J.P., et al. (2007). Cancer associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. *Oncologist*, 12(8), 1019–1026.
- Crawford, J., Caserta, C., & Roila, F. (2010). Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Annals of Oncology*, 21(5), 248–251.
- Crawford, J., Dale, D.C., Kuderer, N.M., Culakova, E., Poniewierski, M.S., Wolff, D., et al. (2008). Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy : the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *Journal National Comprehensive Cancer Network*, 6, 109–118.

- Crawford, J., Dale, D.C., & Lyman, G.H. (2004). Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*, 100, 228–237.
- Crawford, J., Glaspy, J.A., Stoller, R.G., Tomita, D.K., Vincent, M.E., McGuire, B.W., et al. (2005). Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer : exploration of risk factors for febrile neutropenia. *Support Cancer Therapy*, 3(1), 36–46.
- Crighton, M. H. (2004). Dimensions of Neutropenia in Adult Cancer Patients: Expanding Conceptualizations Beyond the Numerical Value of the Absolute Neutrophil Count : CE Test. *Cancer Nursing*, 27(4), 285-286.
- Dale, D.C., McCarter, G.C., Crawford, J., & Lyman, G.H. (2003). Chemotherapy induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review. *JNCCN*, 1, 440–454.
- Daniel, D., & Crawford, J. (2006). Myelotoxicity From Chemotherapy. *Seminars in oncology*, 33(1), 74-85.
- De Naurois, J., Novitzky-Basso, I., Gill, M. J., Marti, F. M., Cullen, M. H., Roila, F., et al. (2010). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 21(5), 252-256.
- Dolan, S., Crombez, P., & Munoz, M. (2005). Neutropenia management with granulocyte colony-stimulating factors: From guidelines to nursing practice protocols. *European Journal of Oncology Nursing*, 9, S14-S15.
- Donohue, R. B. (2006). Development and implementation of a risk assessment tool for chemotherapy-induced neutropenia. *Oncology Nursing Forum*, 33(2), 347-352.
- Donohue, R.B., Carbo, G., (2004). Development of a neutropenia risk assessment tool [abstract]. *Oncology Nursing Society 29th Annual Congress*. April 29–May 2, 2004. Anaheim, Calif.
- Ellis, M. (2008). Febrile neutropenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1138, 329-350.
- Elting, L. S., Lu, C., Escalante, C. P., Giordano, S. H., Trent, J. C., Cooksley, C., et al. (2008). Outcomes and Cost of Outpatient or Inpatient Management of 712 Patients With Febrile Neutropenia. *Journal of Clinical Oncology*, 26(4), 606-611.

- Flores, I. Q., & Ershler, W. (2010). Managing neutropenia in older patients with cancer receiving chemotherapy in a community setting. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 14(1), 81-86.
- Fortner, B.V., Okon, T.A., Zhu, L., Tauer, K., & Moore, K. (2004). Templeton, D., Schwartzberg, L., 2004a. Costs of human resources in delivering cancer chemotherapy and managing chemotherapy-induced neutropenia in community practice. *Community Oncology*, 1, 23-28.
- Gilbert, D.N., Moellering, R.C., Eliopoulos, G.M., & Sande, M. A. (2005). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2005*. 35th ed. Hyde Park, Vt: Antimicrobial Therapy.
- Gabay, M & Tanzi, M. (2010). Guideline for the management of febrile neutropenia. *Clinical oncology new special edition*. 1, 115-122.
- Greer, J.P., Foerster, J., Rodgers, G.M., Paraskevas, F., Glader, B., Arber, D.A., et al. (2009). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hahn, T., Cummings, K.M., Michalek, A.M., Lipman, B.J., Segal, B.H., & McCarthy, P.L. (2002). Efficacy of high efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23, 525-531.
- Head, J., Archer, C., Harper-Wynne, C., Sinha, R., Ring, A., Banner, R., et al. (2008). Rates of neutropaenic sepsis with the use of adjuvant FEC100-Docetaxel (FEC100-T) chemotherapy in high-risk node positive patients with early breast cancer; a UK perspective. In: National Cancer Research Institute Cancer Conference, 5-8 October, Birmingham, UK.
- Higgins, A. (2008). Raising awareness of neutropenic sepsis risk in ambulatory patients. *Cancer Nursing Practice*, 7(9), 34-38.
- Hilpert, F., du Bois, A., Greimel, E.R., Headderich, J., Krause, G., Venhoff, L., et al. (2007). Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged ≥ 70 years with advanced ovarian cancer a study by the AGOVAR Germany. *Annals of Oncology*, 18(2), 282-287.

- Hsieh, M.M., Everhart, J.E., Byrd-Holt, D.D., Tisdale, J.F., & Rodgers, G.P. (2007). Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Annals International Medical*, 146, 486-492.
- Hui, E., Leung, L., Poon, T., Mo, F., Chan, V., Ma, A., et al. (2010). Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: a prospective validation of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index in a Chinese population and comparison with the Talcott model and artificial neural network. *Supportive Care in Cancer*, 1-11.
- Hui, E.P., Leung, L.K., Mo, F., Chan, V.T., Ma, A.T., Poon, A., et al. (2010). Evaluation of risk assessment tools and infectious aetiology in cancer patients with fever and neutropaenia in Hong Kong. *Hong Kong Medical Journal*, 16 (Supplement 3), 34-37.
- Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G. P., Bow, E.G., Brown, A.E., Calandra, T., et al. (2002). Guidelines for the use of Antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Disease*, 34(6), 730-751.
- Infectious Diseases Society of America. (2002). 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases*, 34, 730-751.
- Innes, H.E., Smith, D.B., O'Reilly, S.M., Clark, P.I., Kelly, V., & Marshall, E. (2003). Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *British Journal Cancer*, 89, 43-49.
- Innes, H., Billingham, L., Gaunt, C., Steven, N., & Marshall, E. (2005). Management of febrile neutropenia in the United Kingdom: time for a national trial? *British Journal Cancer*, 93(12), 1324-1328.
- Innes, H., & Marshall, E. (2007). Outpatient therapy for febrile neutropenia. *Current opinion in oncology*, 19(4), 294-298.
- Innes, H., Lim, S. L., Hall, A., Chan, S. Y., Bhalla, N., & Marshall, E. (2008). Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 16, 485-491.

- Jemal, A., Bray, A., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. (2011). Global Cancer Statistics CA Cancer Journal Clinical, 61, 69–90.
- Kannangara, S. (2006). Management of febrile neutropenia. Community Oncology, 3(9), 585-591.
- Khan, S., Dhadda, A., Fyfe, D., & Sundar, S. (2008). Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy for solid tumours. European Journal of Cancer Care, 17(1), 19-25.
- Kim, Y.J., Rubenstein, E.B., Rolston, K.V., Elting, L., Paesmans, M., Talcott, J., et al. (2000). Colony-stimulating factors (CSFs) may reduce complications and death in solid tumor patients with fever and neutropenia. Proceeding of the American Society Clinical Oncology, 19, 612a
- Klastersky, J., Paesmans, M., Rubenstein, E.B., Boyer, M., Elting, L., Feld, R., et al. (2000). The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low risk febrile neutropenic cancer patients. Journal Clinical Oncology, 18(16), 3038–3051.
- Krell, D., & Jones, A.L. (2009). Impact of effective prevention and management of febrile neutropenia. British Journal of Cancer, 101(11), S23–S26.
- Kuderer, N.M., Cosler, L., Crawford, J., Dale, D.C., & Lyman, G.H. (2002). Cost and mortality associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 21, 250a.
- Kuderer, N.M., Dale, D.C., Crawford, J., Cosler, L.E., & Lyman, G.H. (2006). Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer, 106, 2258–2266.
- Kuderer, N. M., Dale, D. C., Crawford, J., & Lyman, G. H. (2007). Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review. Journal of Clinical Oncology, 25(21), 3158-3167.
- Lal, A., Bhurgri, Y., Rizvi, N., Virwani, M., Memon, R.U., Saeed, W., et al. (2008). Factors influencing in-hospital length of stay and mortality in cancer patients suffering from febrile neutropenia. Asian Pacific journal of cancer prevention, 9, 303–308.
- Langan, R. C., & Bordelon, P. C. (2007). Initial management of the febrile cancer patient with neutropenia. Family Practice Recertification, 29(7), 30-34.

- Larson, E., & Nirenberg, A. (2004). Evidence-Based Nursing Practice to Prevent Infection in Hospitalized Neutropenic Patients With Cancer. *Oncology Nursing Forum*, 31(4), 717-725.
- Leonard, R.C., Miles, D., Thomas, R., & Nussey, F. (2003). Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *British Journal Cancer*, 89(11), 2062–2068.
- Lopez-Pousa, A., Rifa, J., Casas de Tejerina, A., Gonzalez-Larriba, J. L., Iglesias, C., Gasquet, J. A., et al. (2010). Risk assessment model for first-cycle chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumours. *European Journal of Cancer Care*, 19(5), 648-655.
- Lyman, G. H. (2006). Risks and Consequences of Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Clinical Cornerstone*, 8(5), S12-S18.
- Lyman, G.H., Dale, D.C., & Crawford, J. (2003). Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *Journal Clinical Oncology*, 21, 4524–4531.
- Lyman, G.H., Dale, D.C., Friedberg, J., Crawford, J., & Fisher, R.I. (2004). Incidence and predictors of low chemotherapy dose intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *Journal Clinical Oncology*, 22, 4302–4311.
- Lyman, G.H., & Delgado, D.J. (2003). Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in Patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma *Cancer*, 98, 2402–2409.
- Lyman, G.H., Lyman, C.H., & Agboola, O. (2005). Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*, 10, 427–437.
- Lyman, G.H., Morrison, V.A., Dale, D.C., Crawford, J., Delgado, D.J., & Fridman, M. (2003). Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma*, 44(12), 2069–2076.
- Lyman, G. H., Michels, S. L., Reynolds, M. W., Barron, R., Tomic, K. S., & Yu, J. (2010). Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*, 116(23), 5555-5563.

- Lyman, G. H., & Rolston, K. V. I. (2010). How We Treat Febrile Neutropenia in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *Journal of Oncology Practice*, 6(3), 149-152.
- Lyman, G.H., & Kuderer, N.M. (2003). Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Therapy*, 1, 23-35.
- Mank, A., & van der Lelie, H. (2003). Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation? An evidenced-based nursing and medical study of 4 years experience for nursing patients with neutropenia without isolation. *European Journal of Oncology Nursing*. 7(1), 17-23.
- Marrs, J. A. (2006). Care of patients with neutropenia. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 10(2), 164-166.
- Marshall, A. L. E.B., Thomas, J. K., Uri S, Kenneth K., & Josef, T. P. (2006). *Williams Hematology*. 7th ed: McGraw-Hill Companies, 907-919.
- Marti, F. M., Cullen, M. H., & Roila, F. (2009). On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology*, 20(4), 166-169.
- Maxwell, C., & Stein, A. (2006). Implementing evidence-based guidelines for preventing chemotherapy-induced neutropenia: from paper to clinical practice. *Community Oncology*, 30, 530-536.
- Mayers, C., Panzarella, T., & Tannock, I.F. (2001). Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 91, 2246-2257.
- Methven, C. (2010). Effects of chemotherapy-induced neutropenia on quality of life. *Cancer Nursing Practice*, 9(1), 30-33.
- Meza, B.L., Baselga, J., Holmes, F.A., Liang, B., & Breddy, J. (2002). Incidence of febrile neutropenia (FN) is directly related to duration of severe neutropenia (DSN) after myelosuppressive chemotherapy. *Cancer Abstr Summ*, 3(11), 8-9.
- Miller, K. (2010). Using a computer-based risk assessment tool to identify risk for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 14(1), 87-91.
- Moore, K.G. (2007). Safe and effective outpatient treatment of adults with chemotherapy-induced neutropenic fever. *American Society Journal of Health -System Pharmacist*, 64, 717-722.

- Morrison, V.A., Picozzi, V., Scott, S., Pohlman, B., Dickman, E., Lee, M., et al. (2001). The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: A risk factor analysis. *Clinical Lymphoma*, 2, 47-56.
- Morrison, V.A., Caggiano, V., Fridman, M., & Delgado, D.J. (2004). A model to predict chemotherapy-related severe or febrile neutropenia in cycle one among breast cancer and lymphoma patients. *Proceeding of the American Society Clinical of Oncology*, 23, 742.
- National Comprehensive Cancer Network. (2005). Clinical practice guidelines in oncology: Fever and neutropenia. Retrieved September 21, 2005, from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fever.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network. (2006). Clinical practice guideline in oncology : Myeloid growth factors. Retrieved June 20, 2006, from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf
- National Comprehensive Cancer Network Inc. (2008a) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Hodgkin's Lymphomas V.3. 2008 : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network Inc. (2008b) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections V.1.2008 : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf
- National Comprehensive Cancer Network. (2009). NCCN clinical practice guidelines in oncology : myeloid growth factors. v.1.2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network. (2009). NCCN clinical practice guidelines in oncology : prevention and treatment of cancer-related infections. v.1.2009.http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf.
- National Chemotherapy Advisory Group. (2009). Chemotherapy Services in England: Ensuring Quality and Safety. NCAG: London
- National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. (2008). For Better, for Worse?. NCEPOD: London

- North Wales Cancer Network (2007) Guidelines for the Use of Colony Stimulating Factor (G-CSF) in Adult Patients with Solid Tumours. NWCN: St Asaph
- Nirenberg, A., Bush, A. P., Davis, A., Friese, C. R., Gillespie, T. W., & Rice, R. D. (2006). Neutropenia: state of the knowledge part I. *Oncology Nursing Forum*, 33(6), 1193-1201.
- Nirenberg, A., Bush, A. P., Davis, A., Friese, C. R., Gillespie, T. W., & Rice, R. D. (2006). Neutropenia: state of the knowledge part II. *Oncology Nursing Forum*, 33(6), 1202-1208.
- Oakley, C., Hill, A., & Chowdhury, S. (2010). Benefits of a network approach to managing neutropenic sepsis. *Cancer Nursing Practice*, 9(5), 17-21.
- Ozer, H., Armitage, J.O., Bennett, C.L., Crawford, J., Demetri, G.D., Pizzo, P.A., et al. (2000). 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors : evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *Journal of Clinical Oncology*, 18(20), 3558–3585.
- Paesmans, M., Klastersky, J., Maertens, J., Georgala, A., Muanza, F., Aoun, M., et al. (2010). Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter? *Supportive Care in Cancer*, 1-8.
- Pettengell, R., Bosly, A., Szucs, T.D., Jackisch, C., Leonard, R., Paridaens, R., et al. (2009). Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *British Journal Haematology*, 144(5), 677–685.
- Pettengell, R., Schwenkglenks, M., Leonard, R., Bosly, A., Paridaens, R., Constenla, M., et al. (2008). Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery : results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer*, 16(11), 1299–1309.
- Paul, M., & Leibovici, L. (2005). Systematic Reviews and Meta-analysis of Febrile Neutropenia. *Mayo Clinic Proceedings*, 80(9), 1122-1125.
- Repetto, L., Biganzoli, L., Koehne, C.H., Luebbe, A.S., Soubeyran, P., Tjan-Heijnen, V.C., et al. (2003). EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony

- stimulating factors in elderly patients with cancer. *European Journal Cancer*, 39(16), 2264–2272.
- Robert, C.L., & Paula, C.B. (2007). Initial management of the febrile cancer Patient with neutropenia, 29(7), 30-34.
- Rust, D.M., Simpson, J.K., & Lister, J. (2000). Nutritional issues in patients with severe neutropenia. *Semina Oncology Nursing*, 16(2), 152–162.
- Sarosy, G.A., Hussain, M.M., Seiden, M.V., Fuller, A.F., Nikrui, N., Goodman, A., et al. (2010). Ten-year follow up of a phase 2 study of dose-intense paclitaxel with cisplatin and cyclophosphamide as initial therapy for poor prognosis, advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 116(6), 1476–1484.
- Schwartzberg, L. S. (2006). Neutropenia Etiology and Pathogenesis. *Clinical Cornerstone*, 8(5), 5-11.
- Shelton, B. (2003). Evidenced-based care for the neutropenic patient with leukemia. *Seminars in Oncology Nursing*, 19(2), 133-141.
- Smith, T.J., Khatcheressian, J., Lyman, G.H., Ozer, H., Armitage, J.O., Balducci, L., et al. (2006). 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors : an evidence-based clinical practice guideline. *Journal Clinical Oncology*, 24(19), 3187–3205.
- Teegala, S.R., Zhou, X., Huen, A., Fayad, L.E., Romaguera, J.E., & Vadhan-Raj, S. (2007). Risk factors for neutropenic fever in lymphoma patients receiving chemotherapy. *Journal Clinical Oncology*, 25.
- Timmer-Bonte, J.N., De Boo, T.M., Smit, H.J., Biesma, B., Wilschut, F.A., Cheragwandi, S.A., et al. (2005). Prevention of chemotherapy induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer : A Dutch randomized Phase III study. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 7974-7984.
- Uys, A., Rapoport, B. L., & Anderson, R. (2004). Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Supportive Care in Cancer*, 12(8), 555-560.
- Vento, S., & Cainelli, F. (2003). Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy Actiology, prevention, and treatment. *Lancet Oncology*, 4 , 595-604.

- Viana, L. D. S., Serufo, J. C., Rocha, M. O. D. C., Costa, R. N., & Duarte, R. C. (2008). Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 16, 841-846.
- Vogel, C.L., Wojtukiewicz, M.Z., Carroll, R.R., Tjulandin, S.A., Barajas—Figueroa, L.J., Wiens, B.L., et al. (2005). First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 1178–1184.
- White, N., Maxwell, C., Michelson, J., & Bedell, C. (2005). Protocols for managing chemotherapy-induced neutropenia in clinical oncology practices. *Cancer Nursing*, 28, 62–69.
- Wilson, B.J. (2002). Dietary recommendations for neutropenic patients. *Semina Oncology Nursing*, 18(1), 44–49.
- Wilson, B. J., & Gardner, A. E. (2007). Nurses' guide to understanding and implementing the National Comprehensive Cancer Network guidelines for myeloid growth factors. *Oncology Nursing Forum*, 34(2), 347-353.
- Wolff, D., Crawford, J., Dale, D., Poniewierski, M., & Lyman, G. (2004). Risk of neutropenic complications based on a prospective nationwide registry of cancer patients initiating systematic chemotherapy. *Proceeding of the American Society Clinical of Oncology*, 23, 547.
- Young, A., Bennett, C., Camburn, T., Davidson, S., Depledge, J., Jones, P., et al. (2009). Febrile neutropenia in women treated for early-stage breast cancer. *Clinical Nursing Practice*, 8(6), 22-25.



รายละเอียดสูตรเคมีบำบัดจากตารางที่ 2.3 และ ตารางที่ 2.4

1. 5-FU = 5-fluorouracil
2. ABVD = doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine
3. AC = doxorubicin/cyclophosphamide
4. AC→T = doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel
5. ACE = doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide
6. ACOD = doxorubicin/cyclophosphamide/vincristine/prednisolone
7. CAV = cyclophosphamide/ doxorubicin/vincristine
8. CAV→PE = CAV follow by cisplatin/etoposide
9. CEF = cyclophosphamide/epirubicin/5-FU
10. CHOP-21 = cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone
11. CMF = cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil
12. CODE = cisplatin/ vincristine/doxorubicin/etoposide
13. DHAP = cisplatin/cytarabine/dexamethasone
14. ECF = Epirubicin/cisplatin/fluorouracil
15. ECX = Epirubicin/cisplatin/capecitabine
16. EOF = Epirubicin/oxaliplatin/fluorouracil
17. EOX = Epirubicin/oxaliplatin/capecitabine
18. ESHAP = etoposide/methylprednisolone/cytarabine/cisplatin
19. R- ESHAP = rituximab/ ESHAP
20. FAC = fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide
21. FC = fludarabine/cyclophosphamide
22. FCR = fludarabine/cyclophosphamide/rituximab
23. FEC = cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil
24. FEC-D = FEC/docetaxel
25. FOLFIRI = 5-FU/folinic acid/irinotecan
26. FOLFOX = 5-FU/folinic acid/oxaliplatin
27. ICE = ifosfamide/carboplatin/etoposide
28. IFL = irinotecan/5-FU/calcium folinate
29. IGEV = ifosfamide/Mesna/gemcitabine/vinorelbine

30. MAID = mesna/doxorubicin/ifosfamide/dacarbazine
31. R-CHOP-21 = rituximab/CHOP
32. Stanford V = mustard/doxorubicin/vinblastine/vincristine/
bleomycin/etoposide/prednisolone
33. T → AC = docetaxel followed by doxorubicin/cyclophosphamide
34. TAC = docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide
35. TAP = paclitaxel/doxorubicin/cisplatin
36. TIC = paclitaxel/ifosfamide/carboplatin
37. TPF = docetaxol/cisplatin/5-fluorouraci
38. VICE = vincristine/ifosfamide/carboplatin/etoposide
39. VIG = vinorelbine/ifosfamide/gemcitabine.
40. BEACOPP = bleomycin/etoposide/doxorubicin/cyclophosphamide
vincristine/procarbazine/prednisone

ประวัติผู้ศึกษา

ชื่อ - สกุล	นางสมศรี ทิพย์ประสพโชค
วัน เดือน ปีเกิด	3 พฤษภาคม พ.ศ. 2515
สถานที่เกิด	จังหวัดกรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย
ประวัติการศึกษา	วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนครทุ่งเพ็ญ ปี พ.ศ.2537 พยาบาลศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยมหิดล ปี พ.ศ. 2554 พยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต (การพยาบาลผู้ใหญ่)
ที่อยู่ปัจจุบัน	14 / 1798 หมู่บ้านบัวทองธานี ต.บางบัวทอง อ. บางบัวทอง จ.นนทบุรี 11110 โทรศัพท์ 089-7882340 E-mail : samasary@hotmail.com
ตำแหน่งหน้าที่ปัจจุบันและสถานที่ทำงาน	พยาบาลวิชาชีพพระคัมภีร์ชำนาญการด้านการพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระรามหก ต.ทุ่งพญาไท อ.ราชเทวี จ.กรุงเทพฯ 10400 โทรศัพท์ 02-3547025