

การประเมินภาวะภูมิไวเกินที่เกิดจากการให้ยาเคมีบำบัดชนิดฉีด ณ โรงพยาบาลอุดรธานี

อุดมลักษณ์ รังสิยาภรณ์รัตน์, อภ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

e-mail: Udomluck6212@yahoo.com

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2568;31(2):131-40.

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions) สามารถเกิดขึ้นได้จากการให้ยาเคมีบำบัดและมีความรุนแรงแตกต่างกัน ภาวะภูมิไวเกินอาจส่งผลกระทบต่อการรักษาทำให้ต้องเปลี่ยนยาหรือหยุดให้ยาอย่างถาวร

วัตถุประสงค์: การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสำรวจอุบัติการณ์ ความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกินจากการได้รับยาเคมีบำบัดชนิดฉีดและประเมินประสิทธิผลของการจัดการภาวะภูมิไวเกิน

วิธีวิจัย: การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบติดตามย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดฉีด ณ โรงพยาบาลอุดรธานี จังหวัดอุดรธานี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 วิเคราะห์อุบัติการณ์ความรุนแรงและรอบการให้ยาที่เริ่มมีอาการของภาวะภูมิไวเกินด้วยสถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบความแตกต่างของผลลัพธ์จากการจัดการภาวะภูมิไวเกินด้วยการปรับอัตราการให้ยาที่แตกต่างกันด้วยสถิติ Fisher's exact test วิเคราะห์ผลด้วย IBM SPSS Statistics version 28

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษามีจำนวน 12,914 ครั้งการรักษา เกิดภาวะภูมิไวเกินจำนวน 351 ครั้ง (ร้อยละ 2.7) ยาเคมีบำบัดชนิดฉีดที่เกิดภาวะภูมิไวเกินสูงสุด คือ paclitaxel ร้อยละ 43.0 มีค่ามัธยฐานของรอบการให้ยาที่เริ่มมีอาการ (onset) 2 รอบ รองลงมาคือ carboplatin ค่ามัธยฐานของรอบการให้ยาที่เริ่มมีอาการ 11 รอบ ระดับความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกินส่วนใหญ่เป็น CTCAE grade 2 ร้อยละ 56.1 การจัดการด้วยการเพิ่มระยะเวลาในการให้ยามีอัตราความสำเร็จร้อยละ 75.0-84.6 ส่วนการทำ desensitization มีอัตราความสำเร็จร้อยละ 88.4 การจัดการภาวะภูมิไวเกินด้วยการปรับอัตราการให้ยาโดยเพิ่มระยะเวลาให้นานขึ้นทั้ง 2 วิธีที่ต่างกันไม่พบความแตกต่างของอัตราความสำเร็จ ($p\text{-value} = 0.105$) โดยวัดจากการไม่เกิดภูมิไวเกินซ้ำและสามารถรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจนแล้วเสร็จ

บทสรุป: อุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินส่วนใหญ่เกิดจาก paclitaxel โดยส่วนใหญ่อยู่ในระดับที่ไม่รุนแรง (CTCAE grade 1 และ 2) การจัดการด้วยการเพิ่มระยะเวลาในการให้ยาเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ มีอัตราการตอบสนองที่สูง ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินในระดับรุนแรง (CTCAE grade 3 และ 4) อาจจัดการด้วยการเพิ่มระยะเวลาในการให้ยาหรือการทำ desensitization

คำสำคัญ: ภาวะภูมิไวเกิน; ระยะเวลาในการให้ยา; desensitization; ยาเคมีบำบัด; อุบัติการณ์

Evaluation of Intravenous Chemotherapy Induced Hypersensitivity Reaction at Udonthani Hospital

Udomluck Rungsiyapornrat, BCP.

Pharmacy Department, Udonthani Hospital

e-mail: Udomluck6212@yahoo.com

Thai J Clin Pharm. 2025;31(2):131-40.

Abstract

Background: Hypersensitivity reactions (HSRs) can occur during chemotherapy administration, with varying degrees of severity. HSRs may affect treatment by necessitating changes in medication or even permanent discontinuation of therapy.

Objective: This study aimed to investigate the incidence and severity of HSRs resulting from chemotherapy and to evaluate the effectiveness of HSR management strategies.

Method: A retrospective cohort study was conducted among cancer patients who received intravenous chemotherapy at Udonthani Hospital, Udonthani Province, between January 1, 2019, and December 31, 2023. The incidence, severity, and chemotherapy cycle of onset for reported HSRs were analyzed using descriptive statistics. Differences in outcomes from HSR management at different drug administration rates were compared using Fisher's exact test. All data were analyzed using IBM SPSS Statistics version 28.

Results: A total of 12,914 chemotherapy cycles were administered to cancer patients. HSRs occurred 351 times (2.7%). The most common chemotherapy agent causing HSRs was paclitaxel (43.0%), with a median onset of 2 cycles. This was followed by carboplatin, with a median onset of 11 cycles. Most HSRs were of CTCAE grade 2 severity (56.1%). Management with prolonged drug administration time had a success rate of 75.0–84.6%, while desensitization had a success rate of 88.4%. There was no statistically significant difference in the success rates between the two prolonged infusion methods (p -value = 0.105), based on the absence of recurrent hypersensitivity and the completion of chemotherapy.

Conclusion: This study found that HSRs were most commonly caused by paclitaxel and were primarily mild (CTCAE grades 1 and 2). Prolonged drug administration time was shown to be an effective management strategy. In patients experiencing severe HSRs (CTCAE grades 3 and 4), both prolonged infusion and desensitization may be considered viable treatment options.

Keywords: hypersensitivity reactions; prolonged drug administration time; desensitization; chemotherapy; incidence

บทนำ

ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions; HSRs) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อสารแปลกปลอมอย่างผิดปกติในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ภาวะนี้สามารถเกิดขึ้นได้จากการให้ยาเคมีบำบัดและมีความรุนแรงแตกต่างกัน ตั้งแต่มีผื่นคันเล็กน้อยไปจนถึงอาการรุนแรง เช่น หายใจลำบาก ความดันโลหิตต่ำ และภาวะช็อก ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต อัตราการเกิดปฏิกิริยาเหล่านี้มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดซ้ำหรือมีประวัติแพ้ยาภาวะภูมิไวเกิน การเกิดภาวะนี้อาจมีผลกระทบอย่างรุนแรงต่อการรักษาโดยอาจทำให้ต้องปรับลดขนาดยา เปลี่ยนยา หรือในกรณีที่รุนแรงอาจถึงขั้นยกเลิกการให้ยาอย่างถาวร ซึ่งส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยและประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง จากการศึกษาก่อนหน้านี้อุบัติการณ์ของภาวะภูมิไวเกินจากยาเคมีบำบัดชนิดต่าง ๆ มีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับประเภทของยา และลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย^{1,2}

ยาเคมีบำบัดที่มีรายงานว่าก่อให้เกิดภาวะภูมิไวเกินบ่อย ได้แก่ paclitaxel, carboplatin, oxaliplatin และ monoclonal antibodies เช่น rituximab รายการยาที่กล่าวมาได้บรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 ในการรักษาโรคมะเร็ง เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ มะเร็งรังไข่ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสเข้าถึงยาได้มากขึ้น และมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินที่เพิ่มสูงขึ้นในโรงพยาบาล

แนวทางปฏิบัติในการป้องกันที่ได้รับการแนะนำอย่างแพร่หลาย ได้แก่ การให้ยาเข้าสู่ร่างกายอย่างช้า ๆ การให้ยาป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ล่วงหน้า การเฝ้าระวังอาการในช่วงที่ให้ยา และการจัดเตรียมอุปกรณ์ช่วยชีวิตในกรณีฉุกเฉิน มาตรการเหล่านี้ช่วยเพิ่มความปลอดภัยในการรักษาและลดความรุนแรงของอาการที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามความท้าทายยังคงอยู่ที่การพัฒนาแนวทางที่สามารถปรับใช้ได้

เหมาะสม เพื่อให้สามารถบริหารจัดการได้ทันทีเมื่อเกิดภาวะภูมิไวเกิน

งานพัฒนาการให้บริการการดูแลผู้ป่วยมะเร็งได้ร่วมกับงานเตรียมยาเคมีบำบัด โรงพยาบาลอุดรธานี ได้ทำการทบทวนแนวทางการจัดการภาวะภูมิไวเกินของโรงพยาบาลอุดรธานี ในปี พ.ศ. 2560 จากนั้น ได้มีการกำหนดแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนเพื่อป้องกันและจัดการภาวะนี้ร่วมกับกับสหวิชาชีพ โดยการจัดทำมาตรฐานการดำเนินการเมื่อเกิดภาวะภูมิไวเกินของโรงพยาบาลและในผู้ป่วยที่ต้องการใช้ยาที่ทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินต่อ โดยมีการกำหนดอัตราการให้ยาที่มีการปรับอัตราเร็วในการให้ยาเป็น protocol 1 และ protocol 2 ตลอดจนการกำหนดแนวทางการทำ desensitization เพื่อให้มีการจัดการที่เป็นมาตรฐานเดียวกันในโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก (primary outcome)

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะภูมิไวเกินที่เกิดจากการให้ยาเคมีบำบัดชนิดฉีดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

วัตถุประสงค์รอง (secondary outcome)

– เพื่อศึกษาความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกินทั้งในภาพรวมและเฉพาะชนิดของยา โดยมีการประเมินด้วย Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0³

– เพื่อศึกษารูปแบบการจัดการและผลลัพธ์ของการจัดการภาวะภูมิไวเกินจากการให้ยาเคมีบำบัดชนิดฉีด

– เปรียบเทียบความแตกต่างของผลลัพธ์จากการจัดการภาวะภูมิไวเกินด้วยการปรับอัตราการให้ยาที่เริ่มต้นช้า ๆ แล้วค่อยเพิ่มให้เร็วขึ้นที่แตกต่างกันระหว่าง protocol 1 ซึ่งให้ยา 300 มิลลิลิตร ภายในเวลา 3 ชั่วโมง 20 นาที และยา 550 มิลลิลิตร ภายในเวลา 5 ชั่วโมง กับ protocol 2 ซึ่งมีการปรับอัตราเร็วในการให้ยาที่ใช้เวลานานมากกว่า โดยให้ยา 300 มิลลิลิตร ภายในเวลา 4 ชั่วโมง 30 นาที และยา 550 มิลลิลิตร ภายในเวลา 6 ชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การปรับอัตราการให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกิน

ช่วงการให้ยา	Protocol 1		Protocol 2	
	อัตราการให้ยา (มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)	ระยะเวลา (นาที)	อัตราการให้ยา (มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)	ระยะเวลา (นาที)
1	12	30	12	60
2	25	30	25	60
3	50	30	50	60
4	75	15	75	15
5	100	15	100	15
6	160	จนกระทั่งยาหมด	160	จนกระทั่งยาหมด

วัสดุและวิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบติดตามย้อนหลัง (retrospective cohort study) จากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลอุดรธานี จังหวัดอุดรธานี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566

กลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา คือ ผู้ป่วยมะเร็งที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่มารับยาเคมีบำบัดชนิดฉีด ณ โรงพยาบาลอุดรธานี จังหวัดอุดรธานี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 ที่เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน เกณฑ์ในการคัดออก คือ ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากยาเคมีบำบัด

สถิติที่ใช้ในการวิจัย

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม IBM SPSS Statistics version 28

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา รายงานในรูปแบบข้อมูลนามบัญญัติรายงานในรูปแบบความถี่ ร้อยละ สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่มีการแจกแจงแบบปกติจะรายงานในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่มีการแจกแจงไม่ปกติ

จะรายงานในรูปแบบค่ามัธยฐาน และส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (inter quartile range; IQR)

อุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน รูปแบบการจัดการภาวะภูมิไวเกิน ตลอดจนผลลัพธ์ในการจัดการภาวะภูมิไวเกิน ด้วยสถิติเชิงพรรณนาในรูปแบบ ความถี่ ร้อยละ

เปรียบเทียบความแตกต่างของผลลัพธ์จากการจัดการภาวะภูมิไวเกินด้วยการปรับอัตราการให้ยาที่แตกต่างกัน โดยอัตราความสำเร็จประเมินจากการที่ผู้ป่วยไม่เกิดอาการภูมิไวเกินซ้ำและสามารถรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจนแล้วเสร็จ ด้วยสถิติ Fisher's exact test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$

ด้านจริยธรรม

การวิจัยนี้ได้ผ่านการขอรับพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลอุดรธานี จังหวัดอุดรธานี รหัสโครงการ 11/2568 วันที่ 11 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2568

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดฉีด ณ โรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 มีจำนวน 12,914 ครั้งการรักษา เกิดภาวะภูมิไวเกินจำนวน 351 ครั้ง (ร้อยละ 2.7) คิดเป็นจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกินทั้งสิ้น

280 คน

จากจำนวนผู้ป่วย 280 คน ที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จำนวน 235 คน (ร้อยละ 83.9) มีอายุของอายุ 55 (46.3 - 62.0) ปี และส่วนใหญ่เป็น โรคมะเร็งรังไข่ (ovarian cancer) ร้อยละ 38.6 รองลงมาคือ โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) ร้อยละ 12.1 และโรคมะเร็งปากมดลูก (cervical cancer) ร้อยละ 11.4 ตามลำดับ สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ได้รับคือ paclitaxel ร่วมกับ carboplatin ร้อยละ 61.8 รองลงมาคือ mFOLFOX6 (fluorouracil, leucovorin และ oxaliplatin) ร้อยละ 13.9 และ paclitaxel ร้อยละ 3.9 ดังแสดงในตารางที่ 2

ยาเคมีบำบัดชนิดฉีดที่เกิดภาวะภูมิไวเกินสูงที่สุด จากรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกินทั้งสิ้น 351 ครั้ง คือ paclitaxel ร้อยละ 43.0 รองลงมาคือ carboplatin ร้อยละ 29.1 oxaliplatin ร้อยละ 14.8 และ rituximab ร้อยละ 3.4 ตามลำดับ โดยมีค่ามัธยฐาน (ช่วงควอไทล์) ของ รอบการให้ยาที่เริ่มมีอาการในการเกิดภาวะภูมิไวเกินซึ่ง คิดจากจำนวนผู้ป่วย 280 คน ของ paclitaxel คือ 2 (2 - 3) รอบ ส่วน carboplatin คือ 11 (9 - 14) รอบ oxaliplatin คือ 10 (8 - 12) รอบ และ rituximab คือ 1 (1 - 1.8) รอบ การเกิดอุบัติการณ์ภาวะภูมิไวเกินมีแนวโน้ม ที่เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะการเกิดจาก paclitaxel และ carboplatin ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน (N=280)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	45 (16.1)
หญิง	235 (83.9)
อายุ (ปี (มัธยฐาน ช่วงควอไทล์))	55 (46.3 - 62.0)
ชนิดของโรคมะเร็ง	
Ovarian cancer	108 (38.6)
Colorectal cancer	34 (12.1)
Cervical cancer	32 (11.4)
Lung cancer	26 (9.3)
Endometrial cancer	14 (5.0)
อื่น ๆ	66 (23.6)
สูตรยาเคมีบำบัดที่รักษา	
Paclitaxel + carboplatin	173 (61.8)
mFOLFOX6	39 (13.9)
Paclitaxel	11 (3.9)
Docetaxel	9 (3.2)
Gemcitabine + carboplatin	9 (3.2)
อื่น ๆ	39 (13.9)

ระดับความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกินจากรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกินทั้งสิ้น 351 ครั้ง ส่วนใหญ่เป็น CTCAE grade 2 จำนวน 197 ครั้ง (ร้อยละ 56.1) รองลงมาคือ CTCAE grade 1 จำนวน 113 ครั้ง (ร้อยละ 32.2) ส่วนการเกิดภาวะภูมิไวเกินระดับรุนแรง (CTCAE grade 3 และ 4) มีรายงานทั้งสิ้น 41 ครั้ง (ร้อยละ 11.7) ดังแสดงในตารางที่ 4

การจัดการภาวะภูมิไวเกินตามระดับความรุนแรง (CTCAE version 4.0) พบว่ารูปแบบในการจัดการภาวะภูมิไวเกินด้วยการปรับอัตราเร็วการให้ยาตาม protocol 1

และการให้ยาในขนาดเดิมจะทำในผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (CTCAE grade 1 และ 2) เท่านั้น ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินในระดับรุนแรง (CTCAE grade 3 และ 4) จะมีการจัดการด้วยการปรับอัตราเร็วการให้ยาตาม protocol 2 ที่ใช้เวลานานมากกว่า การทำ desensitization และการหยุดการให้ยา (discontinuation) ดังแสดงในตารางที่ 5

การให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการเกิดภาวะภูมิไวเกินส่วนใหญ่เป็นการปรับอัตราเร็วในการให้ยาเป็น protocol 2 จำนวน 175 ครั้ง (ร้อยละ 49.9) ซึ่งมีอัตรา

ตารางที่ 3 การเกิดภาวะภูมิไวเกินและชนิดของยาเคมีบำบัดที่เป็นสาเหตุ (N=351)

ปี พ.ศ.	การเกิดภาวะภูมิไวเกิน (ราย)					รวม
	Paclitaxel	Carboplatin	Oxaliplatin	Rituximab	Others	
2562	23	7	11	0	5	46
2563	25	11	9	1	12	58
2564	26	27	11	7	8	79
2565	36	22	3	2	5	68
2566	41	35	18	2	4	100
รวม (ร้อยละ)	151 (43.0)	102 (29.1)	52 (14.8)	12 (3.4)	34 (9.7)	351 (100.0)

ตารางที่ 4 ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (CTCAE version 4.0) และชนิดของยาเคมีบำบัด (N=351)

ยาเคมีบำบัด	การเกิดภาวะภูมิไวเกินตาม CTCAE version 4.0 (ครั้ง (ร้อยละ))				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	รวม
Paclitaxel	22 (14.6)	112 (74.2)	15 (9.9)	2 (1.3)	151 (100.0)
Carboplatin	36 (35.3)	50 (49.0)	13 (12.7)	3 (2.9)	102 (100.0)
Oxaliplatin	33 (63.5)	15 (28.8)	2 (3.8)	2 (3.8)	52 (100.0)
Rituximab	4 (33.3)	6 (50.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	12 (100.0)
Docetaxel	3 (33.3)	4 (44.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	9 (100.0)
Liposomal doxorubicin	3 (33.3)	6 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
Others	12 (75.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (100.0)
รวม	113 (32.2)	197 (56.1)	33 (9.4)	8 (2.3)	351 (100.0)

ตารางที่ 5 รูปแบบการเลือกการจัดการภาวะภูมิไวเกินตามระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (CTCAE version 4.0) ของผู้ป่วย (N=351)

การจัดการ	การเกิดภาวะภูมิไวเกินตาม CTCAE version 4.0 (ครั้ง (ร้อยละ))				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	รวม
Protocol 1	16 (57.1)	12 (42.9)	0 (0)	0 (0)	28(100.0)
Protocol 2	49 (28.0)	110 (62.9)	15 (8.6)	1 (0.6)	175 (100.0)
การทำ desensitization	8 (18.6)	29 (67.4)	4 (9.3)	2 (4.7)	43 (100.0)
หยุดการให้ยา (discontinuation)	5 (12.5)	21 (52.5)	11 (27.5)	3 (7.5)	40 (100.0)
เพิ่มเวลาการให้ยาด้วยวิธีอื่น	13 (46.4)	13 (46.4)	2 (7.1)	0 (0.0)	28 (100.0)
ให้ยาต่อด้วยอัตราเร็วเท่าเดิม	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
เกิดอาการภายหลังการได้รับยา	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
ไม่มีข้อมูล	17 (54.8)	11 (35.5)	1 (3.2)	2 (6.5)	31 (100.0)
รวม	113 (32.2)	197 (56.1)	33 (9.4)	8 (2.3)	351 (100.0)

ความสำเร็จร้อยละ 84.6 โดยมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามผลการตอบสนองได้ร้อยละ 12.0 ส่วนการให้ protocol 1 มีจำนวน 28 ครั้ง (ร้อยละ 8.0) มีอัตราความสำเร็จร้อยละ 75.0 โดยมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามผลการตอบสนองได้ร้อยละ 14.3 มีการทำ desensitization ทั้งสิ้น 43 ครั้ง (ร้อยละ 12.3) มีอัตราความสำเร็จร้อยละ 88.4 โดยมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามผลการตอบสนองได้ร้อยละ 2.3 เมื่อเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองของภาวะภูมิไวเกินระหว่าง protocol 2 และ protocol 1 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ protocol 2 มีอัตราความสำเร็จร้อยละ 84.6 ไม่แตกต่างจาก protocol 1 ที่มีอัตราความสำเร็จร้อยละ 75.0 (p -value = 0.105; Fisher's exact test) ดังแสดงในตารางที่ 6

อภิปรายผล

ภาวะภูมิไวเกินเป็นปัญหาในการให้ยาซึ่งพบได้ในการให้ยาเคมีบำบัดซึ่งมีลักษณะแตกต่างกันในยาเคมีบำบัดแต่ละกลุ่ม ภาวะภูมิไวเกินจาก paclitaxel มีสาเหตุมาจากตัวยา paclitaxel เอง หรือสารช่วยละลาย

(cremophor EL) มีกลไกการเกิดแบบ type I hypersensitivity ซึ่งยาสามารถกระตุ้น mast cell และ basophil ผ่านกลไกที่ควบคุมโดย IgE จึงเกิดอาการแบบเฉียบพลันและเกิดได้ตั้งแต่วินาทีแรกของการได้รับยา ส่วนภาวะภูมิไวเกินจาก carboplatin เกิดจากตัวยา carboplatin เอง โดยสามารถเกิดได้ทั้งในแบบเฉียบพลันด้วยกลไกของ type I hypersensitivity เช่นเดียวกับ paclitaxel และยังสามารถเกิดในแบบ type IV hypersensitivity ซึ่งเกี่ยวข้องกับการกระตุ้น T-cell และการหลั่ง cytokine ซึ่งเกิดอาการแบบล่าช้าโดยมีอาการเกิดภายหลังการรับยาไปแล้วหลายครั้ง^{4,5} การศึกษาของ Villarreal-González และคณะในปี ค.ศ. 2023 ในผู้ป่วย 93 คน พบว่า paclitaxel พบการเกิดภาวะภูมิไวเกินในรอบที่ 1-2 carboplatin เกิดภายหลังรอบที่ 6 และ rituximab เกิดในรอบที่ 1⁶ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Boulanger และคณะ ที่เป็นการรวบรวมข้อมูลการศึกษาที่ตีพิมพ์ในฐานข้อมูล Pubmed ระหว่างเดือนเมษายน-ธันวาคม ค.ศ. 2013 พบอัตราการเกิดภาวะภูมิไวเกินของ paclitaxel ร้อยละ 8.0-45.0 และเกิดในการให้ยา

ตารางที่ 6 การให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการเกิดภาวะภูมิไวเกินและอัตราความสำเร็จ* (N=351)

การให้ยาเคมีบำบัด ภายหลังการเกิดภาวะภูมิไวเกิน	อัตราความสำเร็จ (ร้อยละ)			
	สำเร็จ	ไม่สำเร็จ	ไม่ทราบผล	รวม
Protocol 1	21 (75.0)	3 (10.7)	4 (14.3)	28 (100.0)
Protocol 2	148 (84.6)	6 (3.4)	21 (12.0)	175 (100.0)
การทำ desensitization	38 (88.4)	4 (9.3)	1 (2.3)	43 (100.0)
หยุดการให้ยา (discontinuation)	40 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (100.0)
เพิ่มระยะเวลาการให้ยาดังวิธีอื่น	22 (78.6)	0 (0.0)	6 (21.4)	28 (100.0)
ให้ยาต่อด้วยอัตราเร็วเท่าเดิม	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
ติดตามอาการเนื่องจากเกิดอาการ ภายหลังการได้รับยาเสร็จสิ้น	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)
ไม่มีข้อมูล	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (100.0)	31 (100.0)
รวม	274 (78.1)	13 (3.7)	64 (18.2)	351 (100.0)

*อัตราความสำเร็จประเมินจากการที่ผู้ป่วยไม่เกิดอาการภูมิไวเกินซ้ำและสามารถรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจนแล้วเสร็จ

รอบที่ 1-2 ส่วน carboplatin ร้อยละ 1.0-44.0 และเกิดภายหลังการให้ยารอบที่ 7⁷ การศึกษาครั้งนี้พบว่าการใช้ paclitaxel เป็นยาที่เกิดภาวะภูมิไวเกินมากที่สุด (ร้อยละ 43.0) ซึ่งเป็นการเกิดแบบเฉียบพลัน (acute hypersensitivity) โดยมีมัธยฐานของรอบการให้ยาที่เริ่มมีอาการ 2 รอบ ส่วน carboplatin เป็นยาลำดับถัดไปที่มีรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (ร้อยละ 29.1) ซึ่งเป็นการเกิดแบบไม่เฉียบพลัน (delayed hypersensitivity) โดยมีมัธยฐานของรอบการให้ยาที่เริ่มมีอาการ 11 รอบ

การจัดการผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินเพื่อทำให้ผู้ป่วยใช้ยาเคมีบำบัดสูตรเดิมที่มีประสิทธิภาพต่อไปได้โดยไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้ยาสูตรอื่นสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การเพิ่มระยะเวลาในการให้ยา หรือ การทำ desensitization แนวทางการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยา (infusion reaction) ตาม European Society for Medical Oncology (ESMO) ในปี ค.ศ. 2017 แนะนำการทดลองให้ยาที่สงสัยซ้ำ (re-challenge) โดยการให้ยาป้องกันภาวะภูมิไวเกิน เช่น ยา

กลุ่มสเตียรอยด์ (corticosteroid) และยาต้านฮีสตามีน (antihistamine) ร่วมกับการเพิ่มระยะเวลาในการให้ยา อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินในระดับรุนแรง (grade 3 ขึ้นไป) ไม่แนะนำการ rechallenge ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินเกิดขึ้นอีกแม้จะให้ยาป้องกันภาวะภูมิไวเกินแนะนำให้ใช้การทำ desensitization⁸

การเพิ่มระยะเวลาในการให้ยา จากการศึกษาของ Sefah และคณะ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วย paclitaxel 451 คน พบว่าการเพิ่มระยะเวลาการให้ paclitaxel มีอัตราการเกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 4.8 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ paclitaxel ตามปกติ (ร้อยละ 18.3) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio [OR] = 0.224; 95%CI: 0.09 to 0.74, p -value = 0.002)⁹ สำหรับการทำให้ desensitization เป็นวิธีที่ให้การตอบสนองที่สูง การศึกษาของ Villarreal-González และคณะ ในผู้ป่วย 93 คน ซึ่งได้มีการทำ rapid drug desensitization 336 ครั้ง โดยเป็นยาในกลุ่ม taxane 105 ครั้ง ยาในกลุ่ม platinum 115 ครั้ง กลุ่ม monoclonal antibody 101 ครั้ง และ

ยาเคมีบำบัดชนิดอื่น 15 ครั้ง พบอัตราการความสำเร็จในการทำ desensitization ร้อยละ 99.4⁶ ส่วนการศึกษาของ Lee และคณะ ในผู้ป่วย 57 คน ซึ่งได้มีการทำ desensitization 255 ครั้ง โดยเป็น paclitaxel 114 ครั้ง carboplatin 127 ครั้ง และยาเคมีบำบัดชนิดอื่น 14 ครั้ง มีอัตราการความสำเร็จในการทำ desensitization ร้อยละ 88.2¹⁰ ในการศึกษาครั้งนี้ มีการจัดการโดยเพิ่มระยะเวลาในการให้ยา มีอัตราการสำเร็จร้อยละ 75.0-84.6 โดยเฉพาะการให้ยาตาม protocol 2 ที่มีอัตราการสำเร็จสูงถึงร้อยละ 84.6 ส่วนการทำ desensitization แม้จะมีอัตราการสำเร็จร้อยละ 88.4 แต่จะมีความยุ่งยากและใช้เวลาในการจัดการนานกว่าการเพิ่มระยะเวลาในการให้ยา อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินในระดับรุนแรง (CTCAE grade 3 และ 4) การจัดการส่วนใหญ่ในการศึกษาครั้งนี้ จะเป็นการปรับอัตราเร็วการให้ยาตาม protocol 2 ที่ใช้เวลานานมากกว่า และการทำ desensitization เท่านั้น

ข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วย 1) รูป-

แบบการศึกษาที่เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective) ทำให้ไม่ทราบแนวทางการจัดการและผลการจัดการภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยบางรายได้ 2) การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้มีการประเมินการป้องกันภาวะภูมิไวเกินด้วยวิธีอื่น เช่น การใช้ยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัด (premedication) ที่อาจมีความแตกต่างกันซึ่งอาจส่งผลทั้งต่ออุบัติการณ์และระดับความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกิน

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 2.7 ส่วนใหญ่เกิดจาก paclitaxel โดยส่วนใหญ่อยู่ในระดับที่ไม่รุนแรง (CTCAE grade 1 และ 2) การจัดการด้วยการเพิ่มระยะเวลาในการให้ยา เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ มีอัตราการตอบสนองที่สูง โดยเฉพาะการให้ยาตาม protocol 2 ส่วนในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินในระดับรุนแรง (CTCAE grade 3 และ 4) เมื่อจำเป็นต้องใช้ยาที่เป็นสาเหตุต่อ มีการจัดการด้วยการให้ยาตาม protocol 2 หรือการทำ desensitization

เอกสารอ้างอิง

1. มานิตย์ แซ่เตียว, สุภัสร์ สุขงกช. ภาวะภูมิไวเกิน. ใน: สุภัสร์ สุขงกช, มานิตย์ แซ่เตียว, สุธาร จันทวงษ์, บรรณาธิการ. เภสัชกรรมปฏิบัติในโรคมะเร็ง Oncology Pharmacy Practice. พิมพ์ครั้งที่ 4. ขอนแก่น: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2561. หน้า 399-415
2. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. Allergy. 2022;77(2):388-403. doi: 10.1111/all.15113
3. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events, version 4.0 [Internet]. n.p.: National Cancer Institute; 2009 [cited 2024 Oct 10]. Available from: [https://](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40)
4. Navo M, Kunthur A, Badell ML, Coffey LW 2nd, Markman M, Brown J, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. Gynecol Oncol. 2006;103(2):608-13. doi:10.1016/j.ygyno.2006.04.002.
5. Tsao LR, Young FD, Otani IM, Castells MC. Hypersensitivity reactions to platinum agents and taxanes. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;62(3):432-48. doi: 10.1007/s12016-021-08877-y.
6. Villarreal-González RV, González-Díaz S, Vidal-

- Gutiérrez O, Cruz-de la Cruz C, Pérez-Ibave DC, Garza-Rodríguez ML. Hypersensitivity reactions to anticancer chemotherapy and monoclonal antibodies: safety and efficacy of desensitization. *J Oncol Pharm Pract*. 2024;30(5):811-22. doi: 10.1177/10781552231189461.
7. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: ceppo review and clinical recommendations. *Curr Oncol*. 2014;21(4):e630-41. doi: 10.3747/co.21.1966.
8. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv100-18. doi: 10.1093/annonc/mdx216.
9. Sefah K, Kilowski KA, Gifford SA, Grove A, Shaffer J, Bryan B, et al. Standardized titration protocol reduces the incidence of paclitaxel infusion-related hypersensitivity reactions. *JCO Oncol Pract*. 2023;19(12):1199-205. doi: 10.1200/OP.23.00225.
10. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol*. 2005;99(2):393-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.06.028.