

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาิริทุชิแมบ บิวาซิซูแมบ และโอมาลิซูแมบ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

มะลิ วิโรจน์แสงทอง^{1*}, พลอยรุ่ง เชียงอ้ง², สิริธร กลิ่นภักดี², อิศริย์ ปุจันทร์², บวรภัทร สุริยะปกรณ์³

¹ Ph.D. in Microbiology; รองศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ ๑ 10330

² นิสิตคณะเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ ๑ 10330

³ B.Sc. in Pharm; อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ ๑ 10330

*ติดต่อผู้พิมพ์: มะลิ วิโรจน์แสงทอง คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

e-mail: mali.w@chula.ac.th

บทคัดย่อ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาิริทุชิแมบ บิวาซิซูแมบ และโอมาลิซูแมบ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

มะลิ วิโรจน์แสงทอง^{1*}, พลอยรุ่ง เชียงอ้ง², สิริธร กลิ่นภักดี², อิศริย์ ปุจันทร์², บวรภัทร สุริยะปกรณ์³

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2563; 16(2) : 30-44

รับบทความ : 21 มกราคม 2563

แก้ไขบทความ: 8 เมษายน 2563

ตอบรับ: 29 เมษายน 2563

โมโนโคลนัลแอนติบอดีถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคร้ายแรงหลาย ยาโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิดแรกผลิตมาจากหนู มักพบว่าหลังจากการใช้ในมนุษย์จะเกิดแอนติบอดีต่อต้านหนู จึงมีการพัฒนายาโมโนโคลนัลแอนติบอดีเป็นชนิด chimeric และ humanized เพื่อลดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยการเพิ่มสัดส่วนโปรตีนของมนุษย์ ถึงกระนั้นก็ยังมียารายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล่านี้ในหลายประเทศ แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยในประเทศไทย งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาิริทุชิแมบ บิวาซิซูแมบ และโอมาลิซูแมบ **วิธีดำเนินการวิจัย:** การศึกษาแบบการสังเกตย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ. 2561 อายุ 19 - 60 ปี (มัธยฐาน 50 ปี) จำนวน 152 ราย (ชาย 65 ราย และหญิง 87 ราย) ได้รับ ยาิริทุชิแมบ 102 ราย บิวาซิซูแมบ 42 ราย และโอมาลิซูแมบ 8 ราย **ผลการวิจัย:** พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รวมในกลุ่มยาิริทุชิแมบ 59 (ร้อยละ 57.8) บิวาซิซูแมบ 32 (ร้อยละ 76.2) และโอมาลิซูแมบ 5 (ร้อยละ 62.5) ราย โดยที่พบบ่อยมาก (เกิดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10) ได้แก่ การติดเชื้อ ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะไข้จากระดับนิวโทรฟิลต่ำ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการหยุดยาทางหลอดเลือดดำ ความผิดปกติของทางเดินอาหาร ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาิริทุชิแมบ (ร้อยละ 47.0) และบิวาซิซูแมบ (ร้อยละ 92.9) มีการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มยาิริทุชิแมบที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดก็พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้อยละ 15.3 นอกจากนี้ยังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาิริทุชิแมบและบิวาซิซูแมบที่พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 - น้อยกว่าร้อยละ 10) ในงานวิจัยนี้ ได้แก่ ทางเดินอาหารทะลุ ปอดบวม เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระบบหลอดเลือดหัวใจ ภาวะติดเชื้อไวรัสในกระแสเลือด ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด ภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ ภาวะลิ้นเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด ภาวะเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ และภาวะนิวโทรฟิลต่ำและภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง **สรุปผลการวิจัย:** งานวิจัยนี้พบความชุกของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้ง 3 ชนิด มากกว่าร้อยละ 50 ข้อมูลที่ได้เป็นประโยชน์ต่อสหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้องในการหาแนวทางในการป้องกันหรือเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะเหตุการณ์ที่พบบ่อยมากหรือเหตุการณ์ร้ายแรงที่พบบ่อย

คำสำคัญ: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์, โมโนโคลนัลแอนติบอดี, ยาิริทุชิแมบ, บิวาซิซูแมบ, โอมาลิซูแมบ



Adverse events of patients receiving rituximab, bevacizumab and omalizumab at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Mali Wirotasangthong^{1*}, Ployrung Chiangung², Sireetorn Klinpakdee², Issaree Poochan², Bovornpat Suriyapakorn³

¹Ph.D. in Microbiology; Associated Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University,
Wangmai, Pathumwan, Bangkok 10330

²Pharmacy student, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Wangmai, Pathumwan, Bangkok 10330

³B.Sc. in Pharm; Lecturer, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Wangmai, Pathumwan, Bangkok 10330

*Corresponding Author: Mali Wirotasangthong, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University,
Wangmai, Pathumwan, Bangkok 10330 e-mail: mali.w@chula.ac.th

Abstract

Adverse events of patients receiving rituximab, bevacizumab and omalizumab at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Mali Wirotasangthong^{1*}, Ployrung Chiangung², Sireetorn Klinpakdee², Issaree Poochan², Bovornpat Suriyapakorn³

IJPS, 2020; 16(2) : 30-44

Received: 21 January 2020

Revised: 8 April 2020

Accepted: 29 April 2020

Monoclonal antibodies (MAbs) have been widely used for treatment of many diseases. Mouse-derived MAbs were the first MAb used in humans. However, the presence of human anti-mouse antibody was often reported following its use. Consequently, chimeric and humanized MAbs were developed to reduce immunogenicity by protein contents. Nevertheless, adverse events (AEs) have been reported from patients receiving these two MAbs drugs in many countries. AEs from patients in Thailand have not been systemically investigated. This research aims to report AEs from Thai patients using monoclonal antibody drugs including rituximab, bevacizumab and omalizumab. **Method:** A retrospective observational study was conducted utilizing medical records of 152 patients (19-60 years, median 50 years, 65 men and 87 women) who received rituximab (102 patients) or bevacizumab (42 patients) or omalizumab (8 patients) from January to December 2018 at King Chulalongkorn Memorial Hospital. **Results:** Total AEs were reported from 59 patients (57.8%) who received rituximab, 32 patients (76.2%) who received bevacizumab and 5 patients (62.5%) who received omalizumab. Very common AEs (more than or equal to 10%) were infections, neutropenia, febrile neutropenia, infusion reactions, disorders of gastrointestinal (GI) system. Most patients (92.9%) in bevacizumab group and almost half of patients (47.0%) in rituximab group had been given chemotherapy concomitantly. Nonetheless, AEs were also reported from the patients receiving rituximab (15.3%) without concomitantly chemotherapies. Moreover, common (more than or equal to 1% but less than 10%) serious AEs were observed in patients receiving rituximab and bevacizumab including GI perforation, pneumonia, cardiovascular events, viremia, septicemia, hydrocephalus, thrombosis with pulmonary embolism, pancytopenia; and severe neutropenia and thrombocytopenia. **Conclusion:** The incidences of AEs from patients receiving rituximab, bevacizumab and omalizumab were more than 50%. The results of this will assist multidisciplinary team involving MAb therapy to be more vigilant in surveillance the very common AEs and common serious AEs of the MAb drugs.

Keywords: adverse events, monoclonal antibodies, rituximab, bevacizumab and omalizumab

บทนำ

ยาโมโนโคลนัลแอนติบอดี (monoclonal antibody, MAbs) ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคร้ายแรงหลายต่อแอนติเจนเป้าหมาย โมโนโคลนัลแอนติบอดีตัวแรกที่ได้รับการอนุมัติมาใช้ในการรักษา คือ muromonab ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ anti-CD3 IgG2a Ab มาจากหนูทั้งหมด (full-mouse MAbs) ใช้ป้องกันหรือรักษาภาวะ allograft rejection ระบบภูมิคุ้มกันของคนและหนู ทำให้พบว่าหลังจากใช้ยาผู้ป่วยมักจะเกิดการสร้างแอนติบอดีต่อต้านหนู (human anti-mouse Abs) เป็นผลให้ในการรักษาไม่ได้ผลเพราะเกิดการกำจัดอย่างรวดเร็วและภาวะภูมิไวเกิน (Newsome and Ernstoff, 2008) เพื่อลดความเสี่ยงในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันจึงมีการพัฒนายาโมโนโคลนัลแอนติบอดี ด้วยการใช้เทคโนโลยีพันธุวิศวกรรม (genetic engineering) transgenic mice และ phage display โปรตีนของมนุษย์ในโครงสร้างของโมโนโคลนัลแอนติบอดี ได้แก่ chimeric MAbs (มีโปรตีนของมนุษย์ร้อยละ 65 - 90) humanized MAbs (มีโปรตีนของมนุษย์ร้อยละ 90 - 95) และ fully humanized MAbs (มีโปรตีนของมนุษย์ร้อยละ 100) (Catapano and Papadopoulos, 2013) ถึงกระนั้นก็ยังมียารายงานพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโมโนโคลนัลแอนติบอดีกลุ่มนี้ในหลายประเทศ (Curtis *et al.*, 2002; Ewer *et al.*, 2005; Hansel *et al.*, 2010; Maggi *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2011; Tridente, 2014) แต่การศึกษาเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่มนี้ในประเทศไทยนั้นมีน้อยมาก จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในประเทศไทยยังไม่พบข้อมูลที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับยาในกลุ่มยาโมโนโคลนัลแอนติบอดี พบเพียงแต่ข้อมูลการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ซึ่งรายงานไปที่กระทรวงสาธารณสุข ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยในประเทศไทยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้

เนื่องจากยาโมโนโคลนัลแอนติบอดีเป็นกลุ่มยาที่มีราคาสูง จำกัดการใช้อยู่ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิและสังกัดทบวงมหาวิทยาลัยจึงถูกเลือกเพื่อใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ยาโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่ได้รับการคัดเลือกเข้าเป็นยาในรายการบัญชียาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แบ่งได้เป็นกลุ่มต่อไป กลุ่ม chimeric MAbs (ลงท้ายด้วย -ximab) ได้แก่ แอบซิซิแมบ (abciximab) เซททูซิแมบ (cetuximab) อินฟลิซิแมบ (infliximab) และริทูซิแมบ (rituximab) และกลุ่ม humanized

MAbs (ลงท้ายด้วย -zumab) ได้แก่ บีวาคิซูแมบ (bevacizumab) โอมาลิซูแมบ (omalizumab) เรนิบิซูแมบ (ranibizumab) โทซิลิซูแมบ (tocilizumab) ทราสทูซูแมบ (trastuzumab) และ ยูสติกินูแมบ (ustekinumab) ส่วนกลุ่ม fully humanized MAbs ไม่ได้บรรจุเป็นยาในบัญชียาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

จากข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รวบรวมโดยกระทรวงสาธารณสุข ในปี พ.ศ. 2560 (HPVC, 2017) พบว่ายาโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่ได้รับการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากเป็นอันดับต้นๆ ได้แก่ ริทูซิแมบ บีวาคิซูแมบ และโอมาลิซูแมบ โดยมีจำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รวม 298, 138 และ 12 ครั้ง ตามลำดับ

ริทูซิแมบออกฤทธิ์โดยการจับกับโมเลกุลของ CD20 ที่บริเวณผิวของบีเซลล์ (B cells) ทุกชนิด แต่เนื่องจากบีเซลล์ที่เป็นเซลล์มะเร็งแบ่งตัวเร็วมาก ทำให้ริทูซิแมบไปจับกับ CD20 บนบีเซลล์ที่เป็นเซลล์มะเร็งมากกว่า ทำให้เกิดการทำลายบีเซลล์ผ่านทางกลไกต่างๆ ได้แก่ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), complement-dependent cytotoxic (CDC) และ B cell apoptosis ริทูซิแมบมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (NHL; Non-Hodgkin Lymphomas) โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดเรื้อรัง (CLL; Chronic Lymphocytic Leukemia) โรคข้อรูมาตอยด์ (RA; Rheumatoid Arthritis) โรคหลอดเลือดอักเสบชนิดเวเกเนอร์สแกรนูโลมาโทซิส (WG; Wegener's Granulomatosis) โรคหลอดเลือดอักเสบชนิดไมโครสโกปิกโพลีแอนจิไตซิส (MPA; Microscopic Polyangiitis) (Feugier, 2015)

บีวาคิซูแมบจัดอยู่ในกลุ่ม anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy กลไกการออกฤทธิ์คือจับอย่างจำเพาะต่อตัวรับของ VEGF ชนิด A ซึ่ง VEGF-A เป็นโปรตีนบนผิวของ endothelial cell มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับการสร้างและซ่อมแซมหลอดเลือด โดยลักษณะการออกฤทธิ์ของยา บีวาคิซูแมบเป็นแบบ antagonist ทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของหลอดเลือด มีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งทั้งหมด 6 ชนิด (Abu-Hejleh *et al.*, 2012) (Genentech, 2019) ได้แก่

1. มะเร็งเซลล์ไตระยะแพร่กระจาย (metastatic renal cell carcinoma, mRCC) โดยใช้ร่วมกับ interferon alfa
2. มะเร็งปอดชนิด none-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) ใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษา



NSCLC ชนิดขาดเดาไม่ได้ ระยะลุกลามเฉพาะที่ เป็นซ้ำ และระยะแพร่กระจาย (unpredictable, locally advanced, recurrent and metastatic tumor) โดยใช้ร่วมกับยา carboplatin และ paclitaxel

3. มะเร็งสมองชนิด glioblastoma multiforme (GBM) ที่เป็นซ้ำ (recurrent) ในผู้ใหญ่

4. มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer, mCRC) ใช้เป็นทางเลือกแรกหรือสองในการรักษา โดยใช้ร่วมกับยา 5-fluorouracil (5-FU)

5. มะเร็งปากมดลูก (cervical cancer, CC) โดยสามารถรักษาได้ทั้งระยะแพร่กระจาย เป็นซ้ำ และเนิ่นนาน (persistent) เมื่อใช้ร่วมกับยา paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan

6. มะเร็งรังไข่ (ovarian cancer) ระยะ 3 หรือ 4 หลังผ่าตัดครั้งแรก

โอมาลิซูแมมออกฤทธิ์โดยจับกับ IgE อิสระ ที่ตำแหน่งของ Fc ϵ RI (CE3 domain) ของ Fc fragment เกิดเป็น immune complex ส่งผลให้ระดับของ IgE ลดลง และไม่สามารถจับกับ high affinity-receptor (Fc ϵ RI) ที่อยู่บริเวณผิวของแมสต์เซลล์ (mast cell) และเบโซฟิล (basophil) ทำให้ไม่มีการหลั่งสารสื่อ (mediators) ออกมา โอมาลิซูแมมสามารถจับกับ low-affinity IgE receptors (Fc ϵ RII, CD23) ส่งผลให้ทีเซลล์ (T cells) และบีเซลล์ แมคโครฟาจ (macrophages) และอีโอซิโนฟิล (eosinophils) ไม่ถูกกระตุ้นและลดการตอบสนอง (Tan and Corren 2011)

การศึกษานี้ตระหนักถึงปัญหาและสนใจที่จะศึกษาการใช้ยากุ่มโมโนโคลนัลแอนติบอดีโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา 3 ชนิดนี้ ได้แก่ ริทุซิแมม บีวาซิซูแมม และโอมาลิซูแมม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งข้อมูลที่ได้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อสหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้องในการรักษา เพื่อหาแนวทางในการป้องกันหรือเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั้ง 3 ชนิดนี้ในอนาคต

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (หมายเลขจริยธรรมที่อนุมัติคือ EC 325/2019)

รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบการสังเกตย้อนหลัง (retrospective observational study) โดยดำเนินการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รายงานและป้องกันการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Reaction, ADR) แบบ Spontaneous Reporting System (SRS) ทำการศึกษาในแผนกผู้ป่วยนอกและแผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แผนกผู้ป่วยในและแผนกผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา ริทุซิแมม หรือ บีวาซิซูแมม หรือโอมาลิซูแมม

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 จำนวน 152 ราย

เกณฑ์ในการคัดเข้า: ผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีอายุในช่วง 19 - 60 ปี ทั้งเพศชายและเพศหญิงที่มีการใช้ยา ริทุซิแมม หรือโอมาลิซูแมม หรือบีวาซิซูแมม

เกณฑ์ในการคัดออก: ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา ริทุซิแมม หรือบีวาซิซูแมม หรือโอมาลิซูแมม

ผู้ป่วยที่ป่วยเป็นมะเร็งระยะสุดท้าย ผู้ป่วยที่มีสภาวะร่างกายซึ่งอาจส่งผลต่อการรักษา เช่น คนที่มีการทำงานของไตผิดปกติ คนที่มีการทำงานของปอดผิดปกติ การทำงานของทางเดินอาหารที่ผิดปกติ การทำงานของระบบประสาทที่ผิดปกติ เป็นต้น

วิธีการคัดเลือกตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง

คัดเลือกตัวอย่างโดยวิธีการสุ่มแบบใช้ความน่าจะเป็นอย่างง่าย (simple random sampling) และเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีการบันทึกอยู่ในเวชระเบียนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในปี พ.ศ. 2561 ซึ่งจำนวนประชากรได้จากการคำนวณโดยใช้สูตร

$$n = (Z_{\alpha/2})^2 p (1 - p) / M^2$$

เมื่อ n = จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

$Z_{\alpha/2}$ = 1.96 (Two-sided test) เมื่อ confident interval = 0.95

p = ความน่าจะเป็นในการพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

หมายถึง โอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย ซึ่งพบได้บ่อยมาก (common side effects) โดยมี

โอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ราย
จากผู้ป่วยที่เข้า 10 ราย ($\square$ 10%)

M = Margin of error

โดยเลือกค่าเท่ากับ 4% หรือ 0.04 หมายถึง ค่า
ความคลาดเคลื่อนที่สามารถยอมรับได้ที่ 96%

(Tridente, 2014)

แสดงวิธีการคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$n = (1.96 \times 1.96 \times 0.1 \times (1-0.1)) / (0.04)^2$$

$$= 216$$

พบว่าควรใช้จำนวนตัวอย่างเท่ากับ 216 ราย

ดำเนินการเก็บข้อมูล

ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่
เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1
มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 มีรายละเอียดของข้อมูลดังนี้

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ สภาวะ ตับ ไต
โรคร่วม ยาที่ได้รับ ขอบ่งชี้ของยา สูตรยาเคมีบำบัด (ในยาริทูซิ
แมบ และบิวาซิซูแมบ) ระยะของมะเร็ง (ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง)
ยาอื่นๆที่ใช้ร่วมด้วย

ข้อมูลของยา ได้แก่ ขอบ่งชี้ของยา ขนาดของยา
วิธีการให้ยา

ข้อมูลของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ เหตุการณ์ไม่
พึงประสงค์ จำนวนครั้งที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ วิธีการ
ดูแลรักษาเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดจะได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง
สมบูรณ์ก่อนทำการบันทึกข้อมูล และนำไปวิเคราะห์ทางสถิติ
โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ร้อยละ และ
ค่าเฉลี่ย ในการแสดงผลข้อมูล

ผลการวิจัย

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยากุ่มโมโน
โคลนัลแอนติบอดี ได้แก่ ริทูซิแมบ บิวาซิซูแมบ และโอมาลิซู
แมบ จำนวน 152 ราย ในช่วงระหว่างเดือน 1 มกราคมถึง 31
ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยเป็นผู้ป่วยเพศหญิงร้อยละ 57.2 และ
เพศชายร้อยละ 42.8 ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มวัย 41 - 50 ปี
(ร้อยละ 28.3) และ 51 - 60 ปี (ร้อยละ 46.7) โดยมีค่ามัธยฐาน
อยู่ที่ 50 ปี กลุ่มที่ศึกษาใช้ยาริทูซิแมบมากที่สุด (ร้อยละ 67.1)
รองลงมาคือบิวาซิซูแมบ (ร้อยละ 27.6) และน้อยที่สุดคือโอมา
ลิซูแมบ (ร้อยละ 5.3) ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาริทูซิแมบ
บิวาซิซูแมบ และโอมาลิซูแมบ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง
วันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 (n = 152)

ข้อมูล	จำนวนราย	(ร้อยละ)
เพศ		
ชาย	65	(42.8)
หญิง	87	(57.2)
อายุ (ปี)		
19-30	20	(13.2)
31-40	18	(11.8)
41-50	43	(28.3)
51-60	71	(46.7)
ยาที่ใช้		
ริทูซิแมบ	102	(67.1)
บิวาซิซูแมบ	42	(27.6)
โอมาลิซูแมบ	8	(5.3)

จากการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 152 ราย พบว่า 96 ราย
(ร้อยละ 63.2) เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยรวมจากการใช้
ยาโมโนโคลนัลแอนติบอดีทั้งสามชนิด

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาริทูซิแมบ จำนวน 102 ราย
เป็นผู้ป่วยเพศหญิงร้อยละ 54.9 เพศชายร้อยละ 45.1 ผู้ป่วย
ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มวัย 41 - 50 ปี (ร้อยละ 30.4) และ 51 - 60 ปี
(ร้อยละ 38.2) โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 46 ปี (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาริทูซิแมบ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31
ธันวาคม พ.ศ. 2561 (n = 102)

ข้อมูล	จำนวนราย	(ร้อยละ)
เพศ		
ชาย	46	(45.1)
หญิง	56	(54.9)
อายุ (ปี)		
19-30	17	(16.7)
31-40	15	(14.7)
41-50	31	(30.4)
51-60	39	(38.2)



ตารางที่ 3 จำนวนครั้งของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab ทั้งหมด 102 ราย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 (n = 98)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวนครั้งของการเกิด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด (ร้อยละ)	จำนวนครั้งของการเกิด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด (ร้อยละ)
ภาวะไข้จากระดับนิวโทรฟิลต่ำ	20 (20.4)	-
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการให้ยา ทางหลอดเลือดดำ	14 (14.3)	3 (3.1)
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	13 (13.3)	-
ไข้*	6 (6.1)	-
ภาวะโลหิตจาง	6 (6.1)	-
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	5 (5.1)	-
ติดเชื้อไวรัสในกระแสเลือด (ซัยโตเมกัลโลไวรัส)	3 (3.1)	3 (3.1)
ปอดบวม	3 (3.1)	1 (1.0)**
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	3 (3.1)	2 (2.0)
ติดเชื้อรา	3 (3.1)	1 (1.0)
ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (<i>Escherichia coli</i>)	2 (2.0)	-
กระเพาะและลำไส้อักเสบ	2 (2.0)	-
งูสวัด	2 (2.0)	-
เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ	2 (2.0)	-
อีโอซิโนฟิลสูง	2 (2.0)	2 (2.0)
เหตุการณ์อื่นๆ***	12 (12.3)	3 (3.1)****
รวม	98 (100)	15 (15.3)

* หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอุณหภูมิร่างกาย $> 38^{\circ}\text{C}$ ที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจาก ภาวะไข้จากระดับนิวโทรฟิลต่ำ

** หมายถึง เหตุการณ์ที่พบในผู้ป่วยเพียง 1 ครั้ง ที่เป็นปอดบวมที่ติดเชื้อซัยโตเมกัลโลไวรัสในกระแสเลือดโดยไม่ได้พบในการติดเชื้อไวรัส

*** หมายถึง เหตุการณ์ที่พบในผู้ป่วยเพียง 1 ครั้ง ได้แก่ ภาวะเลือดมีเม็ดเลือดขาวต่ำมาก ติดเชื้อวัณโรค อากาเรลล่ายไขหวัดใหญ่ ภาวะไตวาย
เฉียบพลัน ต่อมาน้ำลายหน้าหูอักเสบ คลื่นไส้อาเจียน คอหอยอักเสบเฉียบพลัน หูอื้อ ท้องเสีย เม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือด
ขาวและเกล็ดเลือดต่ำ และติดเชื้อที่ไม่ทราบสาเหตุ

**** หมายถึง ติดเชื้อวัณโรค อากาเรลล่ายไขหวัดใหญ่ ต่อมาน้ำลายหน้าหูอักเสบ

จากการรวบรวมข้อมูลพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่
เกิดจากการใช้ยา rituximab ในผู้ป่วยจำนวน 59 ราย (ร้อยละ
42.2) โดยจำนวนครั้งของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
ทั้งหมด 98 ครั้ง ได้แก่ ภาวะไข้จากระดับนิวโทรฟิลต่ำ (febrile
neutropenia) 20 ครั้ง (ร้อยละ 20.4) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
จากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (infusion reactions) 14 ครั้ง

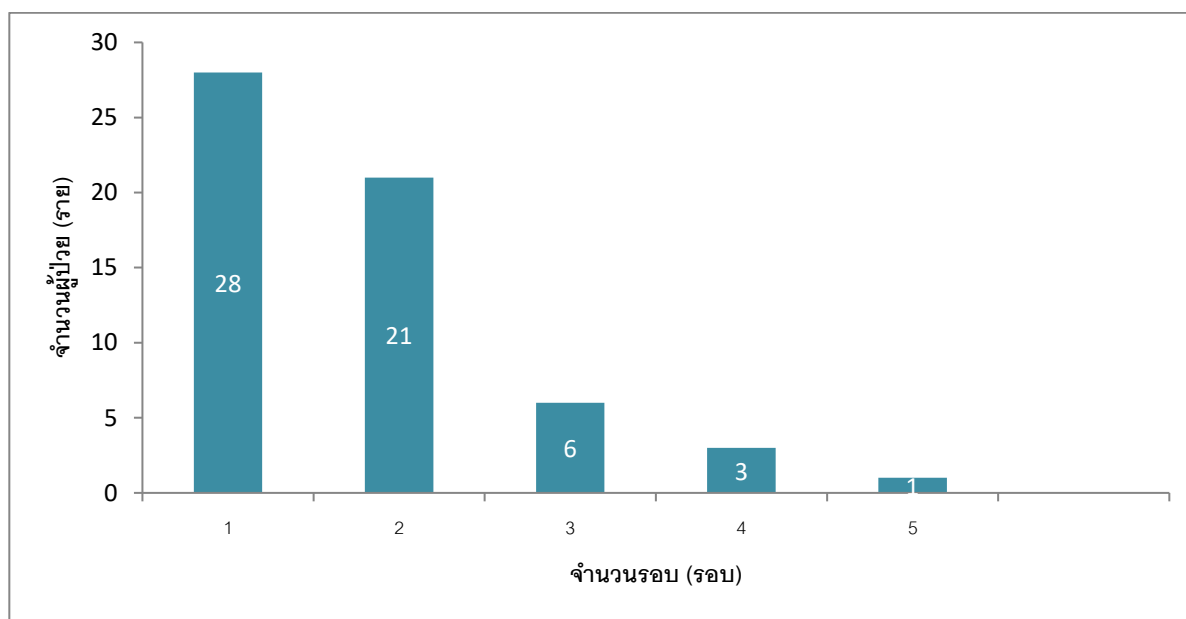
(ร้อยละ 14.3) ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) 13 ครั้ง (ร้อยละ
13.3) ไข้ที่อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38°C ที่ไม่ได้มีสาเหตุมา
จากภาวะไข้จากระดับนิวโทรฟิลต่ำ 6 ครั้ง (ร้อยละ 6.1) ภาวะ
โลหิตจาง (anemia) 6 ครั้ง (ร้อยละ 6.1) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ
(thrombocytopenia) 5 ครั้ง (ร้อยละ 5.1) ติดเชื้อไวรัสในกระแส
เลือด (viremia) จากซัยโตเมกัลโลไวรัส (cytomegalovirus,

CMV) 3 ครั้ง (ร้อยละ 3.1) ปอดบวม (pneumonia) 3 ครั้ง (ร้อยละ 3.1) (มี 1 เหตุการณ์ที่พบผู้ป่วยเป็นปอดบวมที่ติดเชื้อชัยโตเมกัลโลไวรัสในกระแสเลือดโดยไม่ได้พบในการติดเชื้อไวรัสในกระแสเลือด) ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection, UTI) 3 ครั้ง (ร้อยละ 3.1) ติดเชื้อรา (fungal infection) 3 ครั้ง (ร้อยละ 3.1) ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (septicemia) ชนิด *Escherichia coli* 2 ครั้ง (ร้อยละ 2) ภาวะกระเพาะและลำไส้อักเสบ (gastroenteritis) 2 ครั้ง (ร้อยละ 2) งูสวัด (herpes zoster) 2 ครั้ง (ร้อยละ 2) เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ (cellulitis) 2 ครั้ง (ร้อยละ 2) ภาวะอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia) 2 ครั้ง (ร้อยละ 2) และเหตุการณ์อื่นๆ ที่เกิดเพียงเหตุการณ์ละ 1 ครั้ง ได้แก่ ภาวะเลือดมีเม็ดเลือดขาวต่ำมาก (agranulocytosis) ติดเชื้อวัณโรค (*Mycobacterium tuberculosis* infection) อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (flu-like reaction) ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI) ต่อม้ำลายเหนียวหน้าหูอักเสบ (parotitis) คลื่นไส้อาเจียน (nausea/vomiting) ภาวะคอหอยอักเสบเฉียบพลัน (acute pharyngitis) หูอื้อ (tinnitus) ท้องเสีย (diarrhea) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) ภาวะเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ (pancytopenia) และติดเชื้อที่ไม่ทราบสาเหตุ (infection of unknown origin) รวมเป็น 12 ครั้ง (ร้อยละ 12.3) (ตารางที่ 3) โดยรวมมีการติดเชื้อ 24 ครั้ง (ร้อยละ 24.5)

ผู้ป่วยที่ได้รับยาริทธิแมบ 48 ราย (ร้อยละ 47.0) ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย แต่ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด ก็ยังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 15.3 ได้แก่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (ร้อยละ 3.1 จากทั้งหมดร้อยละ 14.3) ติดเชื้อไวรัสในกระแสเลือด (ร้อยละ 3.1 จากทั้งหมดร้อยละ 3.1) ปอดบวม (ร้อยละ 1 จากทั้งหมดร้อยละ 3.1) ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 2 จากทั้งหมดร้อยละ 3.1) ติดเชื้อรา (ร้อยละ 1 จากทั้งหมดร้อยละ 3.1) ภาวะอีโอซิโนฟิลสูง (ร้อยละ 2 จากทั้งหมดร้อยละ 2) และเหตุการณ์อื่นๆ ที่เกิดเพียงเหตุการณ์ละ 1 ครั้ง ได้แก่ ติดเชื้อวัณโรค อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ และภาวะต่อม้ำลายเหนียวหน้าหูอักเสบ (ตารางที่ 3)

จำนวนรอบที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาริทธิแมบ 59 ราย 98 ครั้ง พบว่าจำนวนรอบที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ 1 รอบ (ผู้ป่วย 28 ราย หรือ ร้อยละ 47.5) รองลงมา ได้แก่ 2 รอบ 3 รอบ 4 รอบ และ 5 รอบ เป็นจำนวน 21, 6, 3 และ 1 ราย ตามลำดับ หรือคิดเป็นร้อยละ 35.6, 10.1, 5.1 และ 1.7 ตามลำดับ (รูปที่ 1)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาบิวาซิซูแมบ มีจำนวนทั้งหมด 42 ราย เป็นผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 59.5 และ ร้อยละ 40.5 ตามลำดับ) ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มอายุ 51 - 60 ปี (ร้อยละ 69.0) โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 53.5 ปี (ตารางที่ 4)



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนรอบที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาริทธิแมบ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561



ตารางที่ 4 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาบีวาซิซูแมบ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31
ธันวาคม พ.ศ. 2561 (n = 42)

ข้อมูล	จำนวนราย (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	17 (40.5)
หญิง	25 (59.5)
อายุ (ปี)	
19-30	1 (2.4)
31-40	1 (2.4)
41-50	11 (26.2)
51-60	29 (69.0)

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาบีวาซิซูแมบ 42 ราย พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น 32 ราย (ร้อยละ 76.2) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบทั้งหมด 72 ครั้ง เรียงจากมากไปหาน้อย ได้แก่ ทางเดินอาหารผิดปกติ (GI disorders) (คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสีย) 10 ครั้ง (ร้อยละ 13.9) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการหยุดยาทางหลอดเลือดดำ 9 ครั้ง (ร้อยละ 12.5) ระบบประสาทผิดปกติ (neurologic disorders) (ชา ชาปลายมือปลายเท้า ปวดเส้นประสาท) 7 ครั้ง (ร้อยละ 9.7) ไช้ และปวด พบเหตุการณ์ละ 6 ครั้ง (ร้อยละ 8.3) เลือดออก (hemorrhage) 4 ครั้ง (ร้อยละ 5.6) (เลือดออกในกระเพาะอาหาร 1 ครั้ง สมอ 1 ครั้ง ไม่ระบุอวัยวะ 2 ครั้ง) ระบบทางเดินหายใจผิดปกติ (respiratory disorders) และติดเชื้อ (ปอดบวม ติดเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อทางเดินอาหาร) ทางเดินอาหารทะลุ (GI perforation) พบเหตุการณ์ละ 4 ครั้ง (ร้อยละ 5.6) ภาวะหน้ากระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm, HFS) พบ 3 ครั้ง (ร้อยละ 4.2) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระบบหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular events) 2 ครั้ง (ร้อยละ 2.8) และเหตุการณ์อื่นๆ ที่เกิดเพียงเหตุการณ์ละ 1 ครั้ง ได้แก่ เกาต์เฉียบพลัน (acute gout) แผลในปาก (aphthous ulcer) เลือดออกง่าย (bleeding disorder) มือเท้าลอก (exfoliative) ภาวะไข้จากระดับนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ (hydrocephalus) คัน (itching) ผื่นมือแดง (palma erythema) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (paresis) ผื่น ผิวหนังมีสีเข้มขึ้น (skin

hyperpigmentation) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด (thrombosis with pulmonary embolism) รวมเป็น 13 ครั้ง (ร้อยละ 18.1) ผู้ป่วยที่ได้รับยาบีวาซิซูแมบส่วนใหญ่ (39 ราย) ร้อยละ 92.9 ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย

อย่างไรก็ดีผู้ป่วยที่ได้รับยาบีวาซิซูแมบและไม่ได้ยาเคมีบำบัด 3 ราย เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 2 ราย และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (ร้อยละ 4.2) ได้แก่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการหยุดยาทางหลอดเลือดดำ (ร้อยละ 1.4 จากทั้งหมดร้อยละ 12.5) เลือดออก (ร้อยละ 1.4 จากทั้งหมดร้อยละ 5.6) และภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ (ร้อยละ 1.4 จากทั้งหมดร้อยละ 1.4) (ตารางที่ 5)

จำนวนรอบที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาบีวาซิซูแมบ 32 ราย 72 ครั้ง พบว่าจำนวนรอบที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ 1 และ 2 รอบ ในผู้ป่วย 14 ราย (ร้อยละ 43.8) และ 13 ราย (ร้อยละ 40.6) ตามลำดับ รองลงมา คือ 3 รอบ พบใน 4 ราย (ร้อยละ 12.5) และ 7 รอบ พบเพียง 1 ราย (ร้อยละ 3.1) (รูปที่ 2)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโอมาลิซูแมบ จำนวน 8 ราย เป็นผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 3 เท่า (ร้อยละ 75 และร้อยละ 25 ตามลำดับ) อายุผู้ป่วยค่อนข้างกระจายในทุกกลุ่มวัย แม้ว่าในกลุ่มอายุ 51 - 60 ปี พบร้อยละ 37.5 และค่ามัธยฐานอยู่ที่ 40 ปี (ตารางที่ 6)

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาโอมาลิซูแมบ จำนวน 8 ราย พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น 5 ราย (ร้อยละ 62.5) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบทั้งหมด 11 ครั้ง เรียงจากมากไปหาน้อย ได้แก่ ติดเชื้อแบคทีเรีย 3 ครั้ง ได้แก่ ไซนัสอักเสบ (sinusitis) ทอนซิลอักเสบ (tonsillitis) และติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน หรือร้อยละ 27.3 ติดเชื้อไวรัส 3 ครั้ง ได้แก่ ภูสวัตที่ตา (ophthalmic zoster) 1 ครั้ง และติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน 2 ครั้ง หรือร้อยละ 27.3 อาการกำเริบ (relapse) 2 ครั้ง หรือร้อยละ 18.2 หูอื้อ เสียงแหบ (hoarseness) และผื่นเกิดขึ้นอย่างละ 1 ครั้ง หรือร้อยละ 9.1 (ตารางที่ 7)

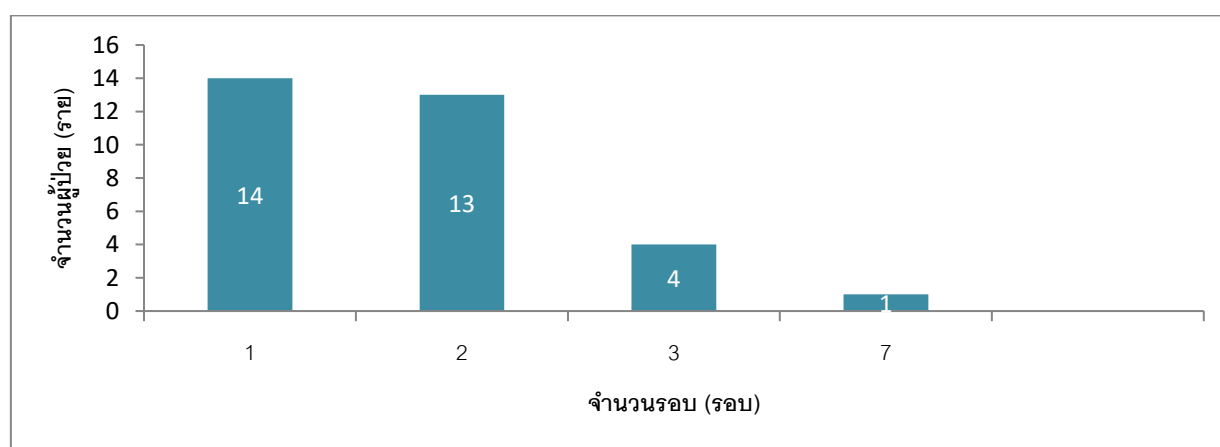
จำนวนครั้งที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโอมาลิซูแมบ ที่พบบ่อยที่สุดคือ 2 ครั้ง ในผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 60) ส่วนที่เหลือพบ 1 และ 4 ครั้ง ในอย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 20) (รูปที่ 3)

ตารางที่ 5 จำนวนครั้งของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาพิวาลิซามบ ทั้งหมด 42 ราย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 (n = 72)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวนครั้งของการเกิด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ทั้งหมด (ร้อยละ)	จำนวนครั้งของการเกิด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใน กลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด (ร้อยละ)
ทางเดินอาหารผิดปกติ	10 (13.9)	-
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก การหยดยาทางหลอดเลือดดำ	9 (12.5)	1 (1.4)
ระบบประสาทผิดปกติ	7 (9.7)	-
ไข้	6 (8.3)	-
ปวด	6 (8.3)	-
เลือดออก	4 (5.6)	1 (1.4)
ระบบทางเดินหายใจผิดปกติ	4 (5.6)	-
ติดเชื้อ	4 (5.6)	-
ทางเดินอาหารทะเล	4 (5.6)	-
ภาวะหน้ากระตุกครึ่งซีก	3 (4.2)	-
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระบบ หลอดเลือดหัวใจ	2 (2.8)	-
เหตุการณ์อื่นๆ*	13 (18.1)	1 (1.4)**
รวม	72 (100)	3 (4.2)

* หมายถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยเพียง 1 ครั้ง ได้แก่ เกาต์เฉียบพลัน แผลในปาก เลือดออกง่าย มือเท้าลอก ภาวะไข้จากระดับ
นิวโทรฟิลต่ำ ภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ ค้น ผ่ามือแดง กล้ามเนื้ออ่อนแรง ผื่น ผื่นหนังมีสีเข้มขึ้น และภาวะลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด

** หมายถึง ภาวะลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนรอบที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาพิวาลิซามบ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561

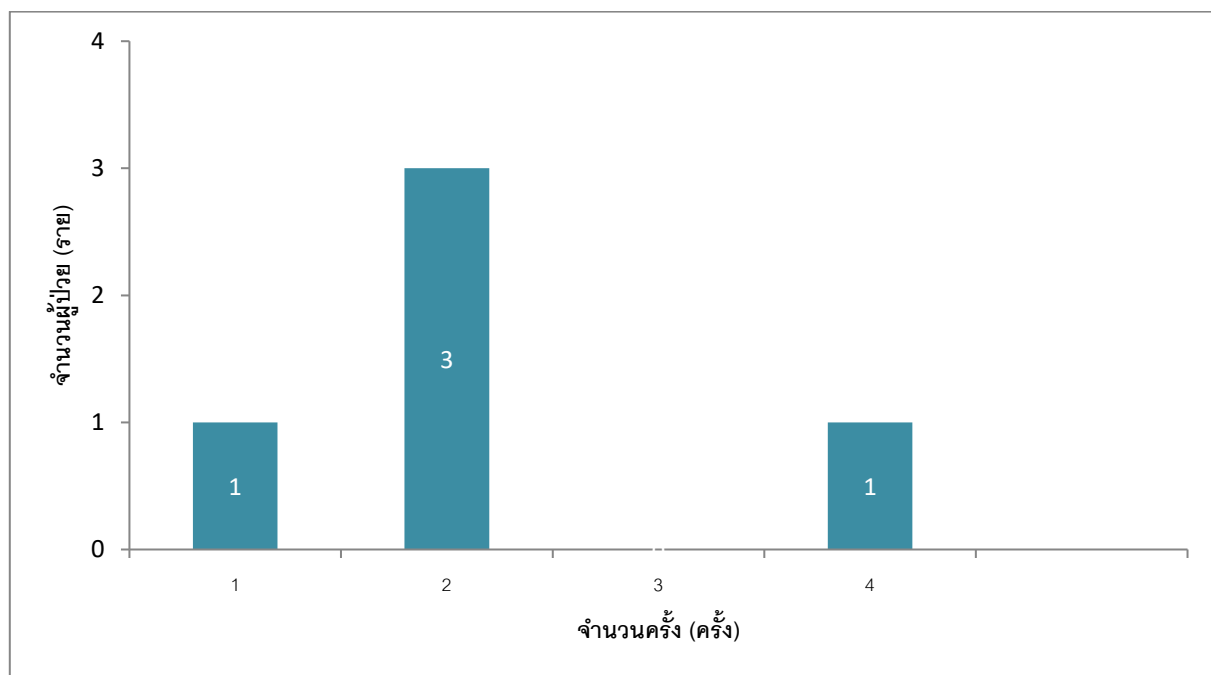


ตารางที่ 6 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาโอมาลิซูแมบ
 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31
 ธันวาคม พ.ศ. 2561 (n = 8)

ข้อมูล	จำนวนราย	(ร้อยละ)
เพศ		
ชาย	2	(25)
หญิง	6	(75)
อายุ (ปี)		
19-30	2	(25)
31-40	2	(25)
41-50	1	(12.5)

ตารางที่ 7 จำนวนครั้งของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใน
 ผู้ป่วยที่ได้รับยาโอมาลิซูแมบ ทั้งหมด 8 ราย โรงพยาบาลจุฬาลง
 กรณ์ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 (n = 11)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวนครั้งของการเกิด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ)
ติดเชื้อมดที่เรื้อรัง	
ไซนัสอักเสบ	1 (9.1)
ทอนซิลอักเสบ	1 (9.1)
ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน	1 (9.1)
ติดเชื้อไวรัส	
ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน	2 (18.2)
งูสวัดที่ตา	1 (9.1)
เหตุการณ์ที่ไม่ติดเชื้อ	
อาการกำเริบ	2 (18.2)
ผื่น	1 (9.1)
เสียงแหบ	1 (9.1)
หูด	1 (9.1)
รวม	11 (100)



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนครั้งที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาโอมาลิซูแมบ
 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561

อภิปรายผลการทดลอง

การศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาาริทธิแมบมีมากที่สุด (ร้อยละ 67.1) เนื่องจากมีข้อบ่งชี้ในโรคมะเร็งและโรคอื่นๆ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเกี่ยวกับความผิดปกติทางไต รองลงมาคือ ยาบิวาซิมแมบ (ร้อยละ 27.6) มีข้อบ่งชี้ในการรักษาในโรคมะเร็งเป็นหลัก ซึ่งในปัจจุบันโรคมะเร็งจะมีแนวโน้มใช้ยา กลุ่มโมโนโคลนัลแอนติบอดีมากขึ้น ส่วนโอมาลิซูแมบ (ร้อยละ 5.3) มีข้อบ่งชี้ในโรคหืดและโรคที่เกี่ยวข้องกับภูมิแพ้ ซึ่ง ณ ปัจจุบันมียาที่มีราคาถูกลงและมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคดังกล่าวอยู่แล้วจึงทำให้มีการใช้โอมาลิซูแมบน้อยมาก

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือจำนวนผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาน้อยกว่าจำนวนที่กำหนดไว้ในตอนเริ่มต้น โดยจากการคำนวณกลุ่มประชากรที่ต้องใช้ในการศึกษาเพื่อให้ได้ค่าคาดเคลื่อนในงานวิจัยที่ยอมรับได้ (margin of errors) อยู่ที่ 4% มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ 216 ราย ซึ่งในการศึกษานี้พบว่า มีผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยกว่าจำนวนที่กำหนดไว้ ทั้งนี้เป็นผลมาจากการตั้งเกณฑ์ในการคัดคนเข้าร่วมการศึกษา กำหนดช่วงอายุที่ 19 - 60 ปี ซึ่งพบว่ามีการใช้ยาในกลุ่มนี้ในกลุ่มประชากรที่อายุมากกว่า 60 ปีค่อนข้างมาก นอกจากนี้เกณฑ์ในการคัดออก ก็มีส่วนทำให้จำนวนผู้เข้าร่วม

การศึกษาน้อยกว่าจำนวนที่กำหนดไว้ในงานวิจัยต่อไปจึงควรเพิ่มช่วงอายุที่มากกว่า 60 ปี เช่น 61 – 65 ปี

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาาริทธิแมบตามเกณฑ์ของ Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs - Report of CIOMS Working Group III, 1995) (ตารางที่ 8) ที่พบบ่อยมาก (พบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10) ได้แก่ การติดเชื้อ (ร้อยละ 26.5), ภาวะไข้จากระดับนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 20.4), เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (ร้อยละ 14.3) ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 13.3) การศึกษาของ Salles G. และคณะ (Salles *et al.*, 2017) พบว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ร้อยละ 77 โดยเหตุการณ์ที่พบคือหลอดลมหดรัดเกร็ง (bronchospasm) และความดันโลหิตต่ำ ในขณะที่พบในงานวิจัยนี้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ ลมพิษ (urticaria), ความดันโลหิตต่ำ และความดันโลหิตสูง และในงานวิจัยนี้มีอุบัติการณ์น้อยกว่าในการศึกษาของ Salles G. และคณะ อาจเป็นผลจากการให้ยาป้องกันก่อนทำการรักษา (premedication) เช่น ยาต้านฮีสตามีน (antihistamine) ในผู้ป่วยทุกราย

ตารางที่ 8 ประเภทของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบ่งตามความถี่ที่เกิดขึ้นตามเกณฑ์ของ Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs - Report of CIOMS Working Group III, 1995)

ประเภทของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ความถี่ที่เกิดขึ้น
พบบ่อยมาก (very common)	พบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10
พบบ่อย (common, frequent)	พบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 - น้อยกว่าร้อยละ 10
พบไม่บ่อย (uncommon, infrequent)	พบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.1 - น้อยกว่าร้อยละ 1
พบยาก (rare)	พบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.01 - น้อยกว่าร้อยละ 0.1
พบยากมาก (very rare)	พบน้อยกว่าร้อยละ 0.01

สำหรับการติดเชื้อ ภาวะไข้จากระดับนิวโทรฟิลต่ำและภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่เกิดขึ้นมีความสอดคล้องกับการรายงานของฐานข้อมูล FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) และ Eudra Vigilance- European database of suspected adverse drug reaction reports) (Moore, 2016) ซึ่งพบว่า เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมากเป็นอันดับแรก คือ การติด

เชื้อ (ร้อยละ 6.6 – 13.0) ตามมาด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางเลือด (hematological events) (ร้อยละ 5.7 - 10) แต่อุบัติการณ์ในงานวิจัยนี้พบการติดเชื้อสูงกว่า (ร้อยละ 24.5) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดพบการติดเชื้อรายหนึ่งเป็น pneumocystis pneumonia (PCP) ซึ่งเกิดจากเชื้อรา *Pneumocystis jirovecii* เกิดหลังจากได้รับยาาริทธิแมบครั้งที่ 3 เป็น



เวลา 21 วัน โดยทั่วไปผู้ป่วยที่เป็น PCP แสดงถึงภาวะภูมิคุ้มกันต่ำมาก ส่งผลให้แพทย์พิจารณาหยุดให้ริทูซิแมบ และผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา sulfamethoxazole/trimethoprim 1,600/320 mg เข้า 1,200/240 mg บ่ายและก่อนนอน ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 2 วัน ตามด้วยยาเดมิซนิตเมด (400/80 mg) 4 เม็ด ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับรับประทาน prednisolone (5 mg) 8 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน หลังจากนั้นลดขนาดยา prednisolone เหลือ 8 เม็ด วันละครั้ง เป็นเวลา 5 วัน และลดลงเหลือ 4 เม็ด วันละครั้ง

ภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่เกิดขึ้นในงานวิจัยนี้ทุกรายได้รับริทูซิแมบร่วมกับเคมีบำบัด ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่มีผลลดหรือกีดการทำงานของไขกระดูกซึ่งเป็นแหล่งผลิตเซลล์ต้นกำเนิดของนิวโทรฟิล (Moore, 2016) ส่วนกลไกการกระตุ้นภาวะนิวโทรฟิลต่ำโดยริทูซิแมบยังไม่ทราบแน่ชัด จากงานวิจัยนี้พบผู้ป่วยรายหนึ่งเกิดภาวะ late onset neutropenia หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 เดือน และได้รับการรักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำร่วมกับ G-CSF เป็นเวลา 9 วัน Moore กล่าวว่า การเกิด late onset neutropenia อาจใช้เวลาถึง 40 วันหลังการได้รับยา และเสนอว่าการเกิด late onset neutropenia อาจมาจากการกระตุ้นแอนติบอดีต่อต้านนิวโทรฟิล ส่วน Grant และคณะ (Grant *et al.*, 2011) รายงานการเกิด late onset neutropenia ร้อยละ 8-27 ในงานวิจัยนี้เกิดรายเดียว (ร้อยละ 1)

เนื่องจากริทูซิแมบ มีข้อบ่งใช้ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (non-Hodgkin) จึงมีการใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดต่างๆ เช่น สูตร R-CHOP (Rituximab- Cyclophosphamide Vincristine Doxorubicin Prednisolone) ซึ่งในการศึกษานี้เป็นสูตรยาที่มีผู้ป่วยใช้มาก จากรายงานวิจัยอื่น สูตร R-CHOP มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขกระดูกกดนิวโทรฟิลต่ำ ร้อยละ 10 - 20 (Hayman *et al.*, 2012)

ในงานวิจัยนี้นอกจากข้อบ่งใช้เกี่ยวกับมะเร็งแล้ว ริทูซิแมบยังมีข้อบ่งใช้ในโรคข้อรูมาตอยด์ โรคหลอดเลือดอักเสบชนิดเวเกเนอร์สแทรกนูโลมาโท และโรคหลอดเลือดอักเสบชนิดไมโครสโกปิกโพลีแอนจิไทซิส รวมถึงมีการนำไปใช้แบบยานอกข้อบ่งใช้ (off-label use) เช่น การปลูกถ่ายไต โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น คือ การติดเชื้อ (ร้อยละ 9.2) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (ร้อยละ 3.1) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีความสอดคล้องกับเหตุการณ์

ที่เกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับริทูซิแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดแต่อุบัติการณ์ต่ำกว่า ที่น่าสนใจคือพบการติดเชื้อซัยโตเมกัลโลไวรัสในกระแสเลือด 4 ครั้ง (ร้อยละ 4.1) (โดย 1 ครั้ง อยู่ในปอดบวม) และทั้งหมดเป็นการติดเชื้อที่พบเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด และในผู้ป่วยที่ติดเชื้อซัยโตเมกัลโลไวรัสรายหนึ่งพบอาการปอดบวมร่วมด้วย

Karmacharya และคณะ (Karmacharya *et al.*, 2015) ศึกษาผู้ป่วยโรค autoimmune ที่เกิด serum sickness จากการให้ริทูซิแมบ (rituximab-induced serum sickness (RISS)) ไม่พบการเกิด serum sickness ในงานวิจัยนี้ อย่างไรก็ตามพบภาวะอีโอซิโนฟิลสูง ร้อยละ 2 ซึ่งทั้งหมดไม่ได้รับยาเคมีบำบัด และภาวะอีโอซิโนฟิลสูงเป็นลักษณะเด่นของภาวะภูมิไวเกินประเภทที่ 1

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาบีวาซิซูแมบ ตามเกณฑ์ของ CIOMS ที่พบบ่อยมาก ได้แก่ ทางเดินอาหารผิดปกติ (ร้อยละ 13.9) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการหยดยาทางหลอดเลือดดำ (ร้อยละ 12.5) ในส่วนของความถี่ในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการหยดยาทางหลอดเลือดดำ เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Hayman และคณะ (Hayman *et al.*, 2012) พบว่ามีค่าใกล้เคียงกัน แต่ในส่วนของทางเดินอาหารผิดปกติ เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Taugourdeau-Raymond และคณะ (Taugourdeau-Raymond *et al.*, 2012) ศึกษาผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และเกี่ยวข้องกับการได้รับบีวาซิซูแมบ 455 ราย พบ 351 ราย เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงถึงร้ายแรง 351 ราย (626 ครั้ง) เสียชีวิตจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 18 ราย 121 ราย (ร้อยละ 34.3) ได้รับยาบีวาซิซูแมบอย่างเดียว พบทางเดินอาหารผิดปกติ ร้อยละ 21.9 (ซึ่งรวมทางเดินอาหารทะลุ ร้อยละ 4.8) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด ร้อยละ 3.2 ในงานวิจัยนี้พบทางเดินอาหารผิดปกติ ร้อยละ 13.9 ซึ่งไม่รวมทางเดินอาหารทะลุ ร้อยละ 5.6 ถ้ารวมกับทางเดินอาหารผิดปกติจะเป็นร้อยละ 19.5 ถือว่าค่อนข้างใกล้เคียงกัน ส่วนภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอดพบน้อยกว่า (ร้อยละ 1.4)

ยิ่งไปกว่านั้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อนในผู้ป่วยที่ได้รับบีวาซิซูแมบ ได้แก่ ภาวะหน้ากระดูกครึ่งซีก ผ่ามือแดง คันฝ่ามือฝ่าเท้า และภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ โดยในแต่ละเหตุการณ์เกิดขึ้นร้อยละ 1.4 และภาวะโพรงสมองคั่งน้ำเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับบีวาซิซูแมบและไม่ได้รับยาเคมีบำบัด

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่ทำให้จำเป็นต้องหยุดยาบิวาซิซูแมบถาวร ร้อยละ 2.8 ได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หลอดเลือดในปอด (ร้อยละ 1.4) และภาวะลำไส้ใหญ่ทะลุ กระเพาะปัสสาวะ (colovestical fistulae) (ร้อยละ 1.4) (รวมอยู่ในกลุ่มทางเดินอาหารทะลุ) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่จำเป็นต้องหยุดยาบิวาซิซูแมบชั่วคราว ร้อยละ 4.2 ได้แก่ ภาวะหน้ากระตุกครึ่งซีก (ร้อยละ 1.4) คันฝ่ามือฝ่าเท้า (ร้อยละ 1.4) ฝ่ามือแดง (ร้อยละ 1.4) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม ตามแนวทางการรักษา พื้นฐานของแต่ละเหตุการณ์ ร้อยละ 34.7 ได้แก่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการหยุดยาทางหลอดเลือดดำที่มีปัญหาเรื่องหายใจขัดซึ่งได้รับการรักษาด้วย atropine (ร้อยละ 12.5) ความผิดปกติของทางเดินอาหารที่ได้รับการรักษาด้วยการดูแลระดับประคอง (ร้อยละ 12.5) อาการปวดรุนแรง (pain score: 7 – 10) ที่ได้รับการรักษาด้วย morphine (ร้อยละ 6.9) รวมถึงภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ และมือเท้าลอกที่ได้รับการรักษาด้วย dexamethasone (ร้อยละ 2.8) นอกนั้นเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม แต่ต้องเฝ้าสังเกตการณ์อย่างใกล้ชิด

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับโอมาลิซูแมบ 8 ราย (ผู้ป่วยโรคหืด ร้อยละ 75) พบการติดเชื้อร้อยละ 54.6 ในขณะที่งานวิจัยของ Tan และ Corrent (Tan and Corren, 2011) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กลุ่มที่ได้รับโอมาลิซูแมบ (1,338 ราย) คือการติดเชื้อ ร้อยละ 58.9 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยามาตรฐาน (ติดเชื้อร้อยละ 50.1) เล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญ กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่เกี่ยวข้องกับการลดการกระตุ้นแมสเซลล์และเบโซฟิล ตลอดจนมีความสามารถในการป้องกันการจับของ IgE กับ low-affinity IgE receptors (FcεRII, CD23) เช่น ทีเซลล์และบีเซลล์ แมคโครและอีโอซิโนฟิล ทำให้เซลล์เหล่านี้ไม่ถูกกระตุ้นและลดการตอบสนอง ดังนั้นจึงอาจทำให้ภูมิคุ้มกันต่อเชื้อลดลง

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่เคยพบในงานวิจัยก่อนหน้านี้คือ อาการหุ้อาการ 1 ราย (ร้อยละ 10) และเสียงแหบ 1 ราย (ร้อยละ 10) ซึ่งในผู้ป่วยที่มีอาการหุ้อาการ พบว่าผู้ป่วยได้รับโอมาลิซูแมบ 150 mg ฉีดทางใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยาครั้งแรกๆ โดยเหตุการณ์ดังกล่าวเป็นมานาน 1 ปีและไม่มีการรักษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับอาการหุ้อาการ ในผู้ป่วยที่มีอาการเสียงแหบพบว่ามีอาการได้รับยาโอมาลิซูแมบ 150 mg ทางฉีดใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์

หลังการได้รับยา 12 วัน เกิดอาการเสียงแหบ กลางคืนหายใจมีเสียงหวีด มีการควบคุมโรคที่ดี แต่แพทย์พิจารณาเปลี่ยนการรักษาเป็นภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) แทน ทั้งนี้ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดในการเปลี่ยนยา

จำนวนครั้งที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มโอมาลิซูแมบ พบบ่อยที่สุดคือ 2 ครั้ง ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มริทูซิแมบและบิวาซิซูแมบ พบบ่อยที่สุดคือ 1 ครั้ง การพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ซ้ำ 2 ครั้ง อาจคาดคะเนได้ถึงการเกิด immunogenicity และยังพบอาการกำเริบ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยต่างรายกัน อย่างไรก็ตามในการศึกษาไม่ได้มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันและจำนวนผู้ป่วยกลุ่มโอมาลิซูแมบน้อยเกินไป

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (severe or grade 3 adverse event) และพบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 - น้อยกว่าร้อยละ 10) ในงานวิจัยนี้อยู่ในกลุ่มริทูซิแมบและบิวาซิซูแมบ ได้แก่ ติดเชื้อวัณโรค (ร้อยละ 1.0) ภาวะหน้ากระตุกครึ่งซีก (ร้อยละ 4.2) และกล้ามเนื้ออ่อนแรง (ร้อยละ 1.4)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious or grade 4 adverse event) ที่พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 - น้อยกว่าร้อยละ 10) ในงานวิจัยนี้อยู่ในกลุ่มริทูซิแมบและบิวาซิซูแมบเช่นกัน ได้แก่ ทางเดินอาหารทะลุ (ร้อยละ 5.6) ปอดบวม (ร้อยละ 2.9) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระบบหลอดเลือดหัวใจ (ร้อยละ 2.8) ภาวะติดเชื้อไวรัสในกระแสเลือด (ร้อยละ 1.8) ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (ร้อยละ 1.8) ภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ (ร้อยละ 1.4) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด (ร้อยละ 1.4) ภาวะเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 1.0) และภาวะนิวโทรฟิลต่ำและภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง (ร้อยละ 1.0)

สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้พบอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาริทูซิแมบ บิวาซิซูแมบ และโอมาลิซูแมบ มากกว่าร้อยละ 50 นำไปสู่การศึกษาเพิ่มเติมหรือเป็นประโยชน์ต่อสหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้องในการรักษา เพื่อหาแนวทางในการป้องกันหรือเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะเหตุการณ์ที่พบบ่อยมากหรือเหตุการณ์ร้ายแรงที่พบบ่อย



กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ภก.ปริญญา เพิ่มลาภ เกษัชรประจำ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สังกัดฝ่ายวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำปรึกษาและอำนวยความสะดวก
สะดวกในการเข้าเก็บข้อมูลของผู้ป่วยและขอขอบคุณ ภก.ดร.
โอสธ เนระพูสี ที่ให้คำปรึกษาด้านสถิติของการวิจัย

ขอขอบคุณคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่พิจารณาและอนุมัติงานวิจัย รวมทั้ง
ฝ่ายวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้
ทุนในการทำวิจัยนี้

References

- Abu-Hejleh T, Mezhir JJ, Goodheart MJ, Halfdanarson TR.
Incidence and management of gastrointestinal
perforation from bevacizumab in advanced
cancers. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 277-284.
- Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic
monoclonal antibodies: Implications for
cardiovascular disease and targeting the PCSK9
pathway. *Atherosclerosis* 2013; 228: 18-28.
- Curtis BR, Swyers J, Divgi A, McFarland JG, Aster RH.
Thrombocytopenia after second exposure to
abciximab is caused by antibodies that recognize
abciximab-coated platelets. *Blood* 2002; 99: 2054-
2059.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, *et al.* Reversibility of
trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights
based on clinical course and response to medical
treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7820-7826.
- Feugier P. A review of rituximab, the first anti-CD20
monoclonal antibody used in the treatment of B
non-Hodgkin's lymphomas. *Future oncology*
(London, England). 2015; 11(9): 1327-1342.
- Genentech, Inc. Avastin prescribing information. 2019.
[cited 2019 Dec 4]. Available from:
<https://www.avastin-hcp.com>
- Grant C, Wilson WH, Dunleavy K. Neutropenia associated
with rituximab therapy. *Curr Opin Hematol* 2011;
18(1): 49-54.
- Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information
on Drugs - Report of CIOMS Working Group III
(1995). [cited 2019 Apr 4]. Available from:
[https://cioms.ch/shop/product/guidelines-
preparing-core-clinical-safety-information-drugs-
report-cioms-working-group-iii/](https://cioms.ch/shop/product/guidelines-preparing-core-clinical-safety-information-drugs-report-cioms-working-group-iii/)
- Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George
AJ. The safety and side effects of monoclonal
antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 325-
338.
- Hayman SR, Leung N, Grande JP *et al.* VEGF inhibition,
hypertension and renal toxicity. *Curr oncol Rep*
2012; 14: 285-294.
- Health Product Vigilance Center (HPVC). Spontaneous
reports of adverse drug reactions/2017. Food and
Drug Administration, Thailand.
- Karmacharya P, Poudel DR, Pathak R, *et al.* Rituximab-
induced serum sickness: A systematic review.
Seminars in arthritis and rheumatism 2015; 45(3):
334-340.
- Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions
induced by monoclonal antibody therapy. *Expert
Rev Clin Immunol* 2011; 7: 55-63.
- Moore DC. Drug-induced neutropenia: a focus on
rituximab-induced late-onset neutropenia. *Pharm
thera* 2016; 41(12): 765-768.
- Newsome BW, Ernstoff MS. The clinical pharmacology of
therapeutic monoclonal antibodies in the
treatment of malignancy; have the magic bullets
arrived? *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 6-19.
- Salles G, Barrett M, Foà R, *et al.* Rituximab in B-Cell
hematologic malignancies: a review of 20 years
of clinical experience. *Adv Thera* 2017; 34(10):
2232-2273.



- Singh JA, Wells GA, Christensen R, *et al.* Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and cochrane overview. *Cochrane database of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD008794.
- Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10(3): 463-471.
- Taugourdeau-Raymond S, Rouby F, Default A, Jean-Pastor MJ. Bevacizumab-induced serious side-effects: a review of the French pharmacovigilance database. *European J Clin Pharmacol* 2012; 68(7): 1103–1107.
- Tridente G. Adverse events with biomedicines: Prevention through understanding. Milan. *Springer-Verlag Italia*; 2014.