

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาที่ใช้ในการป้องกันภาวะภูมิไวเกินจากยา Paclitaxel

สุเพ็ญพร อักษรวงศ์¹, สุจิตรา ยิ่งยงค์¹, อ.ดร.ภญ.กมลภัทร รัตมีรัถยาธรรม²

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช¹

สาขาการคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพและการบริหารทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร²

Corresponding author, Email: supenporn5715@gmail.com

(วันรับบทความ : 31 มีนาคม 2568, วันแก้ไขบทความ : 24 เมษายน 2568, วันตอบรับบทความ : 20 พฤษภาคม 2568)

บทคัดย่อ

บทนำ: Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง พบภาวะภูมิไวเกินเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดซึ่งต้องมีการให้ยารักษา การให้ยารักษาป้องกันภาวะภูมิไวเกินมีหลายรูปแบบ ข้อมูลในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชระหว่างปี พ.ศ. 2564-2566 พบผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา Paclitaxel ร้อยละ 4.75 และมากที่สุดเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น

วัตถุประสงค์: เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรยารักษา กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับ Paclitaxel

วัสดุและวิธีการศึกษา: เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งและได้รับ Paclitaxel ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2565 ถึง 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2567

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 217 ราย เกิดภาวะภูมิไวเกิน 21 ราย(ร้อยละ 9.67) โดยพบสูงที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับยานำสูตร A (Dexamethasone 20 mg IV, Chlorpheniramine 10 mg IV, Famotidine 20 mg oral) รองลงมาสูตร B (Dexamethasone 20 mg IV, Diphenhydramine 25 mg oral, Dexamethasone 4 mg oral 12,6 hr. before Paclitaxel) และ C (Dexamethasone 20 mg IV, Diphenhydramine 25 mg oral, Famotidine 20 mg oral) ตามลำดับ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างยานำ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับสูตร A และ B มีโอกาสเกิดภาวะภูมิไวเกิน 1.1 เท่า (95% CI; 0.301-4.153) และ 0.8 เท่า (95% CI; 0.253-3.076) เมื่อเทียบกับสูตร C

สรุป: ถึงแม้ไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติ แต่สูตร C พบอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะภูมิไวเกินน้อยที่สุด ดังนั้นอาจนำมาใช้เป็นแนวทางในการเลือกสูตรยานำที่ใช้ป้องกันภาวะภูมิไวเกินได้

คำสำคัญ: เคมีบำบัด Paclitaxel ภาวะภูมิไวเกิน ยาป้องกันภาวะภูมิไวเกิน

Comparison Efficacy of Premedication Regimens Used to Prevent Paclitaxel Hypersensitivity

Supenporn Aksornwong¹, Sujitra yingyong¹, Kamolpat Russameeruttayadham²

Pharmacy Department, Maharaj Nakhon Si Thammarat hospital¹

Department of Health Consumer Protection and Pharmacy Administration,

Faculty of Pharmacy, Silpakorn University²

Abstract

Background: Paclitaxel is a widely used chemotherapy drug. Hypersensitivity reactions are among the most common adverse reactions to paclitaxel. During the years 2021-2023, the reported incidence of hypersensitivity was 4.75%, Which was the highest compared to the other chemotherapy drugs.

Objective: This study aimed to investigate the relationship between different premedication regimens and hypersensitivity, and to determine the factors associated with the occurrence of hypersensitivity in patients receiving Paclitaxel.

Materials and Methods: Data were collected from the hospital database of Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital. This study included cancer patients treated with Paclitaxel between October 1, 2022 and February 29, 2024.

Results: The results showed that a total of 217 patients had hypersensitivity 21 patients (9.67%) experienced hypersensitivity. The highest incidence of hypersensitivity occurred in patients who received premedication regimen A (Dexamethasone 20 mg IV, Chlorpheniramine 10 mg IV, Famotidine 20 mg oral), followed by regimen B (Dexamethasone 20 mg IV, Diphenhydramine 25 mg oral, Dexamethasone 4 mg oral 12,6 hr. before Paclitaxel) and C (Dexamethasone 20 mg IV, Diphenhydramine 25 mg oral, Famotidine 20 mg oral), respectively. Compared to patients who received premedication regimen C, Patients who received premedication regimens A and B had 1.1 times (95% CI; 0.301-4.153) and 0.8 times (95% CI; 0.253-3.076) the likelihood of developing hypersensitivity, respectively.

Conclusion: Although no statistically significant association was found, it was revealed that regimen C was observed to have the lowest incidence of hypersensitivity. The study's findings may provide a basis for consideration to select a premedication regimen to prevent hypersensitivity from Paclitaxel.

Keywords: Chemotherapy, Hypersensitivity, Paclitaxel, Premedication

บทนำ

Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่มีการใช้อย่างแพร่หลายทั้งการใช้เป็นยาลำดับแรก (first-line drug) และในกรณีที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของโรคมะเร็งในหลายๆ ส่วนของร่างกาย ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administrations; US FDA) ได้แก่ โรคมะเร็งคาโปซิซาร์โคมาที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี (HIV-related Kaposi sarcoma) มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (metastatic carcinoma of the breast) โรคมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม (advanced carcinoma of the ovary) โรคมะเร็งรังไข่ระยะแพร่กระจาย (metastatic carcinoma of the ovary) และโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung carcinoma)⁽¹⁾ ขนาดที่ใช้ในการรักษาขึ้นอยู่กับสถานะโรค และจำเป็นต้องมีการให้ยานำ (premedication) ก่อนให้ยา Paclitaxel อย่างน้อย 30 นาที เพื่อป้องกันภาวะภูมิไวเกิน Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes ได้มาจากการสกัดเปลือกของต้น *Taxus brevifolia* เนื่องจากการสกัดสารจากพืชให้ปริมาณสารสำคัญไม่เพียงพอ และตัวยามีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ ดังนั้นในขบวนการสกัดจึงมีการเพิ่มตัวทำละลายโดยใช้สารคลีโมฟอร์อีแอล (cremophor EL) และ dehydrated ethanol ในอัตราส่วน 1:1 เพื่อเพิ่มความสามารถในการละลาย ซึ่งสันนิษฐานว่าสารคลีโมฟอร์อีแอล (cremophor EL) เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction)^(2,3) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด พบอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่ไม่มี premedication และร้อยละ 2 ในผู้ป่วยที่มี premedication โดยเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 1

นาที ถึง 1 ชั่วโมงหลังให้ยา และอาจเกิดได้ตั้งแต่ครั้งแรกหรือครั้งที่ 2 ของการให้ยา⁽⁴⁾ ในเอกสารกำกับยาแนะนำให้บริหารยา Dexamethasone 20 mg oral, Diphenhydramine และ H2-antagonist ประมาณ 12 และ 6 ชั่วโมง ก่อนการบริหารยา Paclitaxel สำหรับแนวทางมาตรฐานในการป้องกันภาวะภูมิไวเกิน ได้แนะนำให้บริหารยาร่วมกัน ได้แก่ H2-antagonist (Famotidine 20 IV/PO)/ Ranitidine 50 mg IV or 150 mg PO, H1-antagonist (Diphenhydramine 12.5-50 mg IV/PO) และ Dexamethasone (Dexamethasone 20 mg PO 12 และ 6 ชั่วโมงก่อนให้ยา Paclitaxel/ หรือ Dexamethasone 20 mg IV 30 นาที ก่อนให้ยา Paclitaxel)⁽⁵⁾ การศึกษาของ Rowinsky EK และคณะ พบว่าการให้ยา Dexamethasone oral 12-17 ชั่วโมงและ 6-7 ชั่วโมง, Diphenhydramine, H2-antagonist พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 2-3⁽⁶⁾ การศึกษาของ Janice S. Kwon และคณะ เปรียบเทียบระหว่างการให้สูตรยาในการป้องกันภาวะภูมิไวเกิน พบว่าการให้ยากลุ่มโคติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีด พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินมากกว่าการให้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบรับประทาน⁽⁷⁾ และการศึกษาของ Vanita Noronha และคณะ พบว่าการให้ Dexamethasone IV แทนการให้แบบรับประทาน 12 และ 6 ชั่วโมง ก่อนการให้ยา Paclitaxel พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 1.6 โดยพบอุบัติการณ์ที่รุนแรงร้อยละ 1.2 ซึ่งจากการศึกษาสรุปว่าการให้ Dexamethasone IV สามารถใช้แทนการให้ Dexamethasone แบบรับประทานได้ เพื่อเพิ่มความสะดวกในการบริหารยา⁽⁸⁾ และในปัจจุบันนี้มีการสั่งใช้ Dexamethasone IV แทน Dexamethasone oral ในกรณีที่ผู้ป่วยลิ้ม

รับประทานยา Dexamethasone oral นอกจากนั้น ปัจจัยอื่นที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ได้แก่ อายุของผู้ป่วยและรอบที่ให้ยาโดยพบว่าผู้ป่วยอายุมากขึ้นพบภาวะภูมิไวเกินเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่ให้ยาครั้งแรกๆ เกิดภาวะภูมิไวเกินได้มากกว่ากลุ่มที่ให้ยาในรอบหลัง⁽⁹⁾ ประวัติการเกิดภาวะภูมิไวเกิน พบว่า หากผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งแรกแล้วมีโอกาสร้อยละ 44.65 ที่จะเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำในครั้งที่ 2 ($p\text{-value} < 0.001$) และหากผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งที่ 2 แล้วพบว่ามีโอกาสมากกว่าร้อยละ 50 ที่จะเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำในครั้งที่ 3 ($p\text{-value} < 0.001$)⁽¹⁰⁾ การศึกษาของ นวลอนงค์ คำโสภา และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Taxanes ที่มีการปรับอัตราการไหลของสารน้ำ โดยใช้แบบซ้ำมีการเกิดภาวะภูมิไวเกินน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปรับอัตราการไหลของสารน้ำแบบปกติคือ ร้อยละ 5.3 และ 24.0 ตามลำดับ⁽¹¹⁾ และ สุทธิตรา จานคำภา และคณะ ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด Paclitaxel พบว่า ปัจจัยด้านผู้ป่วยลักษณะของโรคและการรักษา ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน⁽¹²⁾ สถิติจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา Paclitaxel ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่างปีงบประมาณ 2564-2566 มีผู้ป่วยที่ได้รับยา Paclitaxel จำนวน 905 ราย และมีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกินทั้งหมดจำนวน 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.75 และมากที่สุดเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น

วัตถุประสงค์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรยานำ (premedication)

ที่แตกต่างกับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Paclitaxel

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Analytical Retrospective Cohort Study) ที่ได้รับ การ อนุมัติ โดย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช (A024/2567)

ผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ในช่วงระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2565 ถึง 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2567 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง คือ เป็นผู้ป่วยมะเร็งที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และได้รับการรักษาด้วยยา Paclitaxel เป็นครั้งแรก ร่วมกับได้รับยานำ (premedication) ป้องกันภาวะภูมิไวเกิน สูตร A, B หรือ C ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นๆ ที่มีผลกับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน จะถูกตัดออกจากการศึกษา

ยานำ (premedication) ที่สนใจมีทั้งหมด 3 สูตร โดย สูตรที่นำมาศึกษาเป็นสูตรที่แพทย์ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ใช้ในผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่ ในแต่ละสูตรอ้างอิงตามแนวทางมาตรฐาน หรือรายงานการศึกษา และในบางสูตรมีการปรับเปลี่ยนยาตามความเหมาะสมและความสะดวกในการบริหารยา

สูตรยานำตามแนวทางมาตรฐาน H2-antagonist (Famotidine 20 IV/PO)/ Ranitidine 50 mg IV or 150 mg PO, H1- antagonist

(Diphenhydramine 12.5-50 mg IV/PO) และ Dexamethasone (Dexamethasone 20 mg PO 12 และ 6 ชั่วโมงก่อนให้ยา Paclitaxel/ หรือ Dexamethasone 20 mg IV 30 นาที

ยานำ (premedication) สูตร A ประกอบด้วย Dexamethasone 20 mg IV, Chlorpheniramine 10 mg IV และ Famotidine 20 mg oral สูตรนี้มีการปรับเปลี่ยนยาในกลุ่ม H1 antagonist จาก Diphenhydramine เป็น Chlorpheniramine IV เพื่อความสะดวกในการบริหารยา (กรณีผู้ป่วยลึ้มกินยา Diphenhydramine โรงพยาบาลมหาราชไม่มี Diphenhydramine IV)

ย า นำ (premedication) สุ ต ร B ประกอบด้วย Dexamethasone 20 mg IV , Diphenhydramine 25 mg oral แ ล ะ Dexamethasone 4 mg oral 12 และ 6 ชั่วโมงก่อนการให้ยา Paclitaxel สูตรนี้อ้างอิงจากการศึกษาของ Emma Foreman et, al. พบว่าการให้ยาในกลุ่ม H2-antagonist ร่วมใน สูตรยา premedication ไม่มีผลในการลดการเกิดภาวะภูมิไวเกิน(hypersensitivity reaction)⁽¹⁵⁾

ยานำ (premedication) สูตร C ประกอบด้วย Dexamethasone 20 mg IV, Diphenhydramine

25 mg oral และ Famotidine 20 mg oral สูตรนี้ตรงตามแนวทางมาตรฐาน

ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) ประเมินความรุนแรงโดยอ้างอิงตามเกณฑ์ของ CTCAE version 5

ตัวแปรต้นหรือข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา ถูกเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ, เพศ, โรคประจำตัว, BSA, Clinical tumor, ยาโรคประจำตัว, ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ เป็นต้น รวมถึงยาป้องกันภาวะภูมิไวเกิน (premedication) ที่สนใจ มีทั้งหมด 3 สูตร ตัวแปรตามหรือข้อมูลผลลัพธ์ที่สนใจ ได้แก่ การเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ใช้สูตรการคำนวณการเกิด hypersensitivity จากการศึกษาก่อนหน้า Chinami uneno, et.al Effectiveness of d-Chlorpheniramine Maleate in Preventing Paclitaxel-Related Allergic Reactions. Jpn. J. Pharm. Health Care Sci. 2009; 35(11) 825-829.

สูตรที่ 1= 5% สูตรที่ 2= 15% สูตร 3 = 15%

```
. artbin, pr(0.05 0.15 0.15) aratios(1.5 1 1)
```

ART - ANALYSIS OF RESOURCES FOR TRIALS (binary version 2.0 08nov2021)

A sample size program by Abdel Babiker, Patrick Royston, Friederike Barthel, Ella Marley-Zagar and Ian White
MRC Clinical Trials Unit at UCL, London WC1V 6LJ, UK.

Type of trial	superiority
Number of groups	3
Favourable/unfavourable outcome	not determined
Allocation ratio	2:1:1
Statistical test assumed	unconditional comparison of 3 binomial proportions using the score test
Local or distant	distant
Continuity correction	no
Anticipated event probabilities	0.050, 0.150, 0.150
Alpha	0.050 (two-sided)
Power (designed)	0.800
Total sample size (calculated)	350
Sample size per group (calculated)	150 100 100
Expected total number of events	37.50

คำนวณขนาดตัวอย่างได้ทั้งหมด จำนวน 350 คน และขนาดตัวอย่างในแต่ละสูตรเท่ากับ 150, 100, 100 คน ในสูตร 1,2 และ 3 ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ได้เก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่เป็นไปตาม inclusion criteria

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

สำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) แจกแจงเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ตามลักษณะของข้อมูล หาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรยานำ (premedication) ที่แตกต่างกันกับการ

เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Paclitaxel ด้วยสถิติ โค-สแควร์ และวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (Binary Logistic regression Analysis) แสดงผลโดยใช้ Odds ratio (OR) พร้อมช่วงเชื่อมั่น 95% (Confidence Interval: CI) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS for Windows

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะทางคลินิก	N =217
Age (years), mean(SD)	58.79 (10.62)
Age (years), n(%)	
< 60	118 (54.38)
≥ 60	99 (45.62)
Sex, n(%)	
Male	74 (34.1)
Female	143 (65.9)
Premedication, n(%)	
สูตร A	66 (30.4)
Dexamethasone 20 mg IV	
Chlorpheniramine 10 mg IV	
Famotidine 20 mg oral	
สูตร B	69 (31.8)
Dexamethasone 20 mg IV	
Diphenhydramine 25 mg oral	
Dexamethasone 4 mg oral (12,6 hr. before Paclitaxel)	
สูตร C	82 (37.8)
Dexamethasone 20 mg IV	
Diphenhydramine 25 mg oral	
Famotidine 20 mg oral	
BSA (m ²), mean(SD)	1.53±0.14
BSA (m ²), n(%)	
< 1.4	36 (16.6)
1.4-1.6	123 (56.7)
> 1.6	58 (26.7)
Clinical tumor, n(%)	
Breast	77 (35.5)
Gynecology	68 (33.1)
Lung	44 (20.3)
Esophagus	22 (10.1)
Others	6 (2.8)
Having any comorbidity, n(%)	39 (18.0)

ลักษณะทางคลินิก	N =217
Comorbidities, n(%)	
Hypertension	20 (9.2)
Dyslipidemia	10 (4.6)
Diabetes	10 (4.6)
Ischaemic heart disease	2 (0.9)
Menthal disorder	3 (1.4)
Rheumatoid	1 (0.5)
Tuberculosis	1 (0.5)
Immune Deficiency Diseases	1 (0.5)
Having any comedication, n(%)	46 (21.2)
Regimen of chemotherapy, n(%)	
Paclitaxel q 1 week	5 (2.3)
Paclitaxel q 3 weeks	34 (15.7)
Paclitaxel + Carboplatin q 1 week	31 (14.3)
Paclitaxel + Carboplatin q 3 weeks	147 (67.7)
With Carboplatin	
No	38 (17.5)
Yes	179 (82.5)
Paclitaxel dose	
Low (<175 mg/m ²)	34 (15.7)
High (≥175 mg/m ²)	183 (84.3)

*BSA; Body Surface Area, HR; Hypersensitivity reaction, N; number

ตารางที่ 2 ร้อยละผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) แยกตามสูตรยานำ (premedication) ที่ผู้ป่วยได้รับ

สูตรยา	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ราย)	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน จำนวน (ร้อยละ)
สูตร A Dexamethasone 20 mg IV Chlorpheniramine 10 mg IV Famotidine 20 mg oral	66	9 (13.63)
สูตร B Dexamethasone 20 mg IV Diphenhydramine 25 mg oral Dexamethasone 4 mg oral (12,6 hr.before Paclitaxel)	69	6 (8.69)
สูตร C Dexamethasone 20 mg IV Diphenhydramine 25 mg oral Famotidine 20 mg oral	82	6 (7.31)
รวม	217	21 (9.67)

จากการเก็บข้อมูล (ดังแสดงในตารางที่ 1) พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Paclitaxel ทั้งหมดเป็นจำนวน 217 ราย คิดเป็นเพศหญิง ร้อยละ 65.9 และเพศชายร้อยละ 34.1 พบอายุเฉลี่ย 58.79 ปี มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี คิดเป็นร้อยละ 45.62 ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 35.5) โดยมีโรคร่วมเป็นโรคความดันโลหิตสูงมากที่สุด พบ 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.2 และใช้ยาอื่นร่วมด้วย 46 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.2 สำหรับสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่ คือสูตร Paclitaxel + Carboplatin ทุก 3 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 67.7 โดยได้รับยา Paclitaxel ในปริมาณ $\geq 175 \text{ mg/m}^2$ ร้อยละ 84.3 สูตรยาที่ใช้ในการ

ป้องกันการเกิด hypersensitivity มากที่สุด ได้แก่ สูตร C ประกอบด้วย Dexamethasone 20 mg IV, Diphenhydramine 25 mg oral, Famotidine 20 mg oral พบ 82 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.8 รองลงมาคือสูตร B ร้อยละ 31.8% และ สูตร A ร้อยละ 30.4 ตามลำดับ

ร้อยละผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) แยกตามสูตรยานำที่ผู้ป่วยได้รับ แสดงดังตารางที่ 2 จากผลการศึกษา พบอุบัติการณ์ภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยานำ สูตร A มากที่สุดร้อยละ 13.63 รองลงมาได้แก่ สูตร B และ C ร้อยละ 8.69 และ 7.31 ตามลำดับ

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินด้วยสถิติ chi-square test (หรือ Fisher exact test ตามความเหมาะสมของข้อมูล)

ปัจจัย	HR group N=21 (9.67%)	Non-HR group N=196 (90.33%)	p-value
Age (year), n(%)			0.847
< 60	11 (52.4)	107 (54.6)	
≥ 60	10 (47.6)	89 (45.4)	
Sex, n(%)			0.044*
Male	3 (14.3)	71 (36.2)	
Female	18 (85.7)	125 (63.8)	
Premedication, n(%)			0.442
สูตร A	9 (42.9)	57 (29.1)	
Dexamethasone 20 mg IV			
Chlorpheniramine 10 mg IV			
Famotidine 20 mg oral			
สูตร B	6 (28.6)	63 (32.1)	
Dexamethasone 20 mg IV			
Diphenhydramine 25 mg oral			
Dexamethasone 4 mg oral			
(12,6 hr.before Paclitaxel)			
สูตร C	6 (28.6)	76 (38.8)	
Dexamethasone 20 mg IV			
Diphenhydramine 25 mg oral			
Famotidine 20 mg oral			
BSA (m²)			0.554
<1.4	2 (9.5)	34 (17.3)	
1.4-1.6	14 (66.7)	109 (55.6)	
>1.6	5 (23.8)	53 (27)	
Clinical tumor, n(%)			0.212
Breast	5 (23.8)	72 (36.7)	
Gynecology	11 (52.4)	57 (29.1)	
Lung	4 (19)	40 (20.4)	
Esophagus	1 (4.8)	21 (10.7)	
Others	0 (0)	6 (2.8)	
Having any comorbidity, n (%)	4 (19.0)	35 (17.9)	0.893

ปัจจัย	HR group N=21 (9.67%)	Non-HR group N=196 (90.33%)	p-value
Comorbidities, n (%)			
Hypertension	20 (9.2)	197 (90.8)	0.648
Dyslipidemia	10 (4.6)	207 (95.4)	0.312
Diabetes	10 (4.6)	207 (95.4)	0.312
Ischaemic heart disease	2 (0.9)	215 (99.1)	0.522
Mental disorder	3 (1.4)	214 (98.6)	0.015
Rheumatoid	1 (0.5)	216 (99.5)	0.651
Tuberculosis	1 (0.5)	216 (99.5)	0.651
Immune Deficiency Diseases	1 (0.5)	216 (99.5)	0.030
Having any comedication, n (%)	5 (23.8)	41 (20.9)	0.087
Regimen of chemotherapy, n (%)			0.756
Paclitaxel q 1 wk.	0 (0)	5 (2.6)	
Paclitaxel q 3 wk.s	4 (19)	30 (15.3)	
Paclitaxel + Carboplatin q 1 wk.	3 (14.3)	28 (14.3)	
Paclitaxel + Carboplatin q 3 wks.	14 (66.7)	133 (67.9)	
With Carboplatin, n (%)			0.847
No	4 (19.0)	34 (17.3)	
Yes	17 (81.0)	162 (82.7)	
Paclitaxel dose, n (%)			0.388
Low (<175mg/m ²)	2 (9.5)	32 (16.3)	
High (≥175mg/m ²)	19 (90.5)	164 (83.7)	

*BSA; Body Surface Area, HR; Hypersensitivity reaction, N; number

จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์เบื้องต้นโดยใช้ สถิติ Chi-square test หรือ Fisher exact test ระหว่างปัจจัยที่ศึกษากับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยา Paclitaxel ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา Paclitaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศ โดยพบว่าผู้ป่วยเพศหญิงพบภาวะ

ภูมิไวเกินเพิ่มขึ้นมากกว่าเพศชาย (p-value=0.044) และปัจจัยอื่น ได้แก่โรคร่วมทางด้านจิตเวช (p-value=0.015) โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (p-value=0.030) พบภาวะภูมิไวเกินเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี เกิดภาวะภูมิไวเกิน มากกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิตินอกจากนี้พบผู้ป่วยที่ได้รับยานำสูตร A

(Dexamethasone 20 mg IV/ Chlorpheniramine 10 mg IV/ Famotidine 20 mg oral เกิดภาวะภูมิไวเกินมากที่สุด (เป็นจำนวน 9 ราย) แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยานำสูตร B (Dexamethasone 20 mg IV/ Diphenhydramine 25 mg/ Dexamethasone 4 mg oral 12 และ 6 ชั่วโมง ก่อนให้ยา Paclitaxel) และ สูตร C (Dexamethasone 20 mg IV/ Diphenhydramine 25 mg oral/ Famotidine 20 mg oral)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกินของยา Paclitaxel ด้วยการวิเคราะห์ถดถอยโดยใช้

Logistic regression

Factor	Univariable logistic regression		Multivariable logistic regression	
	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
Premedication				
สูตร A	2.000	0.212	1.118	0.867
Dexamethasone 20 mg IV	(0.673, 5.940)		(0.301, 4.153)	
Chlorpheniramine 10 mg IV				
Famotidine 20 mg oral				
สูตร B	1.206	0.755	0.883	0.883
Dexamethasone 20 g IV	(0.371, 3.925)		(0.253, 3.076)	
Diphenhydramine 25 mg oral				
Dexamethasone 4 mg oral				
(12,6 hr.before Paclitaxel)				
สูตร C	Ref		ref	
Dexamethasone 20 mg IV				
Diphenhydramine 25 mg oral				
Famotidine 20 mg oral				
Age group (≥60 years)	0.915	0.847	0.815	0.668
	(0.371, 2.253)		(0.319,2.082)	
Regimen of chemotherapy				
Paclitaxel	ref		ref	
Paclitaxel + Carboplatin	0.892	0.846	1.035	0.963
	(0.282, 2.818)		(0.242,4.428)	

Factor	Univariable logistic regression		Multivariable logistic regression	
	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
Dose				
Low (<175mg/m ²)	Ref		Ref	
High (≥175mg/m ²)	1.854 (0.411, 8.353)	0.422	1.424 (0.289,7.018)	0.664
Female	3.408 (0.970,11.972)	0.560	3.833 (0.926,15.856)	0.064

จากการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยการวิเคราะห์ถดถอยโดยใช้ Multivariable Logistic Regression แสดงความสัมพันธ์ของสูตรยาที่ใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกิน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยานำสูตร A พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินมากที่สุด รองลงมาได้แก่ สูตร B และ C ตามลำดับ โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยานำสูตร A และ B มีโอกาสเกิดภาวะภูมิไวเกิน เป็น 1.1 เท่า (95% CI; 0.301-4.153) และ 0.8 เท่า (95% CI; 0.253-3.076) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยานำ สูตร C ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี พบความเสี่ยงในการเกิดภาวะภูมิไวเกินมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี 0.8 เท่า (95% CI; 0.319-2.082) และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่ประกอบด้วย Paclitaxel + Carboplatin พบความเสี่ยงในการเกิด ภาวะภูมิไวเกิน เท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับ Paclitaxel ชนิดเดียว (95% CI; 0.242-4.428) โดยขนาดยา Paclitaxel ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 175 mg/m² พบความเสี่ยงการเกิดภาวะภูมิไวเกิน 1.42 เท่า (95% CI; 0.289-7.018)

จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของตัวแปรเบื้องต้นต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกิน โดยใช้สถิติ

bivariate logistic regression analysis โดยกำหนดค่า p-value ≤ 0.05 พบปัจจัยที่มีผลกับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ได้แก่ เพศ อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรม และปัจจัยต่างๆที่แพทย์คิดว่าอาจมีผลต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ได้แก่ เพศ อายุ ยานำ (premedication) ขนาดยามาทดสอบโดยใช้สถิติ multivariable logistic regression อีกครั้ง พบว่าไม่มีปัจจัยใดเลยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลลัพธ์ที่ได้ อาจเนื่องมาจากมีปัจจัยอื่นที่เข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ประวัติแพ้ยา การให้ยาพร้อมอื่น โรคประจำตัวด้านภูมิแพ้ หรือภูมิคุ้มกันบกพร่อง

วิจารณ์

ผลการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกิน จากยา Paclitaxel ในกลุ่มตัวอย่าง พบอุบัติการณ์ร้อยละ 9.67 ซึ่งพบมากกว่าจากการศึกษาของ Rungthip และคณะ และการศึกษาของ M. A. Bookman และคณะ ที่พบอุบัติการณ์ร้อยละ 4.24 และ 4.6 ตามลำดับ แต่พบน้อยกว่าการศึกษาของ นภาพรณ ล้ออิสระตระกูล และคณะ ซึ่งพบอุบัติการณ์ร้อยละ 20.20 โดยอาจเนื่องจากสถานะของผู้ป่วยแต่ละการศึกษามี

ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะภูมิไวเกินที่แตกต่างกัน^(9,13,22) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะภูมิไวเกินระดับ 1-2 สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า และอาจเนื่องมาจากหน่วยเคมีบำบัดมีแนวทางในการบริหารยาให้ผู้ป่วยตามโปรโตคอลที่กำหนดไว้ และมีการแนะนำผู้ป่วยให้รายงานอาการทันที เมื่อเริ่มแสดงอาการ

ผลของการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะภูมิไวเกินกับปัจจัยต่างๆ พบว่ายังไม่พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน อาจเนื่องมาจากมีปัจจัยอื่นที่เข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ประวัติแพ้ยา การให้ยาาร่วมอื่น โรคประจำตัวด้านภูมิแพ้ หรือภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าได้แก่ การศึกษาของ Kamjad Puanfai, et. Al พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (p-value=0.009)⁽¹⁹⁾ งานวิจัยของ นภาพรรณ ล้ออิสระตระกูล และคณะ พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา Paclitaxel ได้แก่อายุของผู้ป่วยและรอบที่ให้ยา ผู้ป่วยที่อายุมากขึ้นพบภาวะภูมิไวเกินเพิ่มขึ้น (p-value=0.049)⁽²⁰⁾

สำหรับรูปแบบยานำ (premedication) เพื่อป้องกันภาวะภูมิไวเกินจากยา Paclitaxel ในการศึกษาครั้งนี้ 3 สูตร ซึ่งทั้งสูตร A, B และ C ตรงตามแนวทางมาตรฐานหรืองานวิจัยและการศึกษาก่อนหน้า ผลการศึกษาพบว่าสูตร C (ซึ่งประกอบด้วยยา Diphenhydramine 25 mg/Dexamethasone 20 mg IV/Famotidine 20 mg oral) สามารถป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินได้ดีที่สุด โดยพบว่า สูตร A (ประกอบด้วยยา Dexamethasone injection 20 mg/ Chlorpheniramine 4 mg injection/ Famotidine 20 mg oral)

พบอุบัติการณ์การเกิด hypersensitivity มากกว่าสูตร C 2.0 เท่า (95%CI = 0.673-5.940) p-value = 0.765 ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Tomohiko Harada, et al. ประเมินผลการใช้ Chlorpheniramine maleate injection แทน Diphenhydramine oral เนื่องจากช่วยลดระยะเวลาในการรักษา ลด workload ของแพทย์และพยาบาล พบว่าการให้ Chlorpheniramine injection แทน Diphenhydramine ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยจำนวนน้อย 20 ราย⁽¹⁷⁾ สำหรับสูตร B (ประกอบด้วยยา Dexamethasone 20 mg injection / Diphenhydramine 20 mg oral/ Dexamethasone 4 mg oral 12 และ 6 ชั่วโมงก่อนการให้ยา Paclitaxel) พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกิน มากกว่าสูตร C 1.206 เท่า (95% CI =0.371-3.925) p-value = 0.865 โดยในสูตร B ไม่มียาในกลุ่ม H2-receptor antagonist แต่มีการใช้ Dexamethasone injection ร่วมกับ Dexamethasone oral. ดังนั้นผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การให้ Famotidine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม H2-receptor antagonist ร่วมกับ สามารถลดอุบัติการณ์ภาวะภูมิไวเกินได้ ถึงแม้จะมีหลายการศึกษาก่อนหน้าที่แสดงให้เห็นว่า H2-receptor antagonist ไม่มีผลในการลดอุบัติการณ์ภาวะภูมิไวเกิน^(15,16,23) สำหรับสูตร C ซึ่งตรงกับแนวทางมาตรฐาน พบแนวโน้มในการเกิด Hypersensitivity reactions น้อยที่สุด จากการศึกษาก่อนหน้าไม่พบการศึกษาที่เหมือนกับการวิจัยในครั้งนี้ ซึ่งพบว่าส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ การปรับเปลี่ยนยาในกลุ่มเดียวกัน การลดขนาดยาในกลุ่ม steroid การเปรียบเทียบระหว่าง steroid ชนิดฉีดกับชนิดกิน การตัดยา

กลุ่ม H2-antagonist ออกจาก premedication ซึ่งได้กล่าวข้างต้นแล้ว

ข้อจำกัดของการศึกษา

เนื่องจากการศึกษาแบบ Retrospective cohort study ข้อมูลของผู้ป่วยนำมาจากข้อมูลที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนโรงพยาบาลอาจมีข้อมูลไม่ครบถ้วน เช่น ข้อมูลโรคประจำตัว และประวัติการแพ้ยา ดังนั้นควรมีการขอข้อมูลจากโรงพยาบาลต้นสังกัดเพิ่ม

สรุป

สูตรนำ (premedication) ในแต่ละสูตร ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติในการป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) อย่างไรก็ตามพบว่าสูตร C มีอุบัติการณ์การเกิด

น้อยที่สุด ถึงแม้จากการศึกษาจะไม่พบความแตกต่างทางสถิติ จากผลการศึกษาดังกล่าว อาจนำมาใช้ในการพิจารณาเลือกสูตรยาที่ใช้ป้องกันภาวะภูมิไวเกินในเบื้องต้นได้

ข้อเสนอแนะในการวิจัย

จากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดส่วนใหญ่มีการรักษาโรคร่วมจากโรงพยาบาลอื่นทำให้ประวัติการแพ้ยาและโรคร่วมอาจรวบรวมข้อมูลได้ไม่ครบถ้วน ทางคณะผู้วิจัยมีความเห็นว่าในการศึกษาครั้งถัดไปควรเพิ่มระยะเวลาในการศึกษา หรือทำการศึกษาแบบพหุสถาบัน เพื่อให้ได้จำนวนตัวอย่างมากขึ้น รวมทั้งควรขอข้อมูลโรคประจำตัว และประวัติการแพ้ยาจากโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยทำการรักษา เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Ayoola O. Awosika; Maela C. Farrar; Tibb F. Jacobs. Paclitaxel. National library of medicine. November 18.2023.
2. B. A. Weaver. How taxol/paclitaxel kills cancer cells. Molecular Biology of the cell. 2014; 25: 2677-81.
3. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawback and advantage of vehicle detection for drug formulation. Eur J Cancer.2001;37(13):1590-8.
4. Kingsley CD Hypersensitivity Reaction. In: Perry Mc, ed. The Chemotherapy Source Book. 4th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2008: 152-73.
5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), supportive care, Version 1.2024.
6. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). N Engl J Med 1995;332: 1004-14.

7. Janice S. Kwon et.al. A comparison of Two Prophylactic Regimens for Hypersensitivity Reactions to Paclitaxel.
8. Vanita Noronha, et al. Hypersensitivity reactions to paclitaxel with a modified dexamethasone intravenous premedication regimen. *Cancer Res stat Treat* 2018; 1:78-83.
9. Naphawan Loissaratrakul, Napaporn Udomphol, and Penporn Panna. Incidence and Risk Factors for Paclitaxel Hypersensitivity in Cancer Chemotherapy. *Cancer Journal* 2019; 39(4): 143-52.
10. Saifon Tewichai. Epidemiology of Hypersensitivity Reactions induced by Paclitaxel in Lampang Cancer Hospital in 2013-2015. *Lampang Cancer Hospital Journal*.
11. Nuananong Khamsopha, Saranya Hongthai. A comparative study of hypersensitivity reaction between slow rate and usual rate taxanes infusion among cancer patients. *Chonburi hospital journal*, 2018; 43(1): 75-82.
12. Suthattra Jankampha et al. Factors associated with the development of hypersensitivity in cancer patients receiving Paclitaxel chemotherapy. *Journal of Nursing, Health and Education*. 2(3) September-December: 2019.
13. Roongthip Tansaghasaksri, Pattama Jainan. Incidence of Hypersensitivity Reactions from Paclitaxel. *J Med Assoc Thai*. 2018; 101(2): 105-54.
14. Fu-chao Chen et, al. Meta-analysis of the effects of oral and intravenous dexamethasone premedication in the prevention of paclitaxel induced allergic reaction. *Oncotarget*, 2017; 8(12): 19236-43.
15. Emma Foreman, Calum Polwart, Andrew Walker, Pinkie Chambers. Histamine-2 (H2) antagonists can be safely removed from standard paclitaxel premedication regimens, *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88:4191-8.
16. Taz Ting TSOI, et al. Hypersensitivity Reaction to Paclitaxel: A Retrospective Analysis on the Non- Inferiority of Oral Famotidine to Intravenous Ranitidine in Premedication Regimen.

17. Kamjad Puanfai, Nattaya Suwankruhasn, Khwanfa Tantiwut. Factors Related to Paclitaxel Hypersensitivity Among Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy at Outpatient Chemotherapy Unit 1 Maharaj Nakhorn Chiang Mai Hospital.
18. Tomohiko Hadara, et al. Evaluation of short-time premedication with d-chlorpheniramine maleate injection for paclitaxel-induced hypersensitivity reaction. Gan to Kagaku Ryoho. Cancer and ChemoTherapy. 2008; 35(8):1347-51.
19. Chinami Ueno, et al. Effective of d-Chlorpheniramine Maleate in Preventing Paclitaxel-Related Allergic Reactions, Jpn. J. Pharm. Health Care Sci. 2009; 35(11):825-829. 2022; 49(1) January-March.
20. Anouk I. Haine, Cornelia (Marije) A. W. Notenboom, Liog (Vincent) P. Tan, Rikje Ruiters, et al. Ranitidine and the incidence of hypersensitivity reactions to paclitaxel: A retrospective cohort study. Pharmacol Res Perspect. 2022; 10:00985.
21. University of florida Department of Radiology protocol. Commonly used premedication regimens [cited 2024 july 12]. /Available from: <https://hemonc.medicine.ufl.edu/files/2013/07/Premeds.pdf>.
22. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0;2018.
23. Han Gelderblom and Juliette Zwaveling. No need for H2-antagonists in premedication regimens for paclitaxel infusions: less is more. British Journal of Cancer. 2021; 124: 1613-14.
24. M. A. Bookman, et al. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. Annal of Oncology. 1997; 8: 611-41.