

บทบาทพยาบาลในการจัดการภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ

สุจิตรา ฟุ้งเฟื่อง

บทคัดย่อ ภาวะภูมิไวเกินและปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำจากยาเคมีบำบัดเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งอัตราการเกิดปัจจัยเสี่ยงและความรุนแรงขึ้นอยู่กับชนิดของยา ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการประเมินและจัดการที่ถูกต้องเหมาะสม อาจส่งผลให้เกิดอันตรายถึงชีวิต ดังนั้นพยาบาลที่รับผิดชอบการบริหารยา จึงต้องมีองค์ความรู้และสมรรถนะที่เหมาะสม โดยการประยุกต์ใช้ความรู้ที่ได้จากหลักฐานเชิงประจักษ์มาปรับปรุงแนวทางการดูแลให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น บทความนี้ได้กล่าวถึง นิยาม กลไกการเกิด อุบัติการณ์ อาการและอาการแสดง ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง การป้องกัน การจัดการภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:29-41)

คำสำคัญ: บทบาทพยาบาล ภาวะภูมิไวเกิน ปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ

Nursing Management of Hypersensitivity and Infusion Reactions from Intravenously Administered Chemotherapeutic Agents

by **Sujira Foongfaung**

Nursing Research Unit, Academic Nurse Division, National Cancer Institute, Bangkok

Abstract Hypersensitivity and infusion reactions from intravenously administered chemotherapeutic agents are side effects resulting from the treatment of chemotherapy and monoclonal antibodies. Incidence, risk factors and severity depend on the types of medicine administered. Patients not being appropriately assessed or managed may result in life-threatening situations. Therefore, nurses who are in charge of administering chemotherapeutic drugs should have adequate knowledge and competencies to apply knowledge from evidence-based practice to improve effective care. This article mainly reviewed the definitions, mechanism, incidence, signs and symptoms, risk factors, prevention and management of hypersensitivity and infusion reactions from intravenously administered chemotherapeutic agents. (*Thai Cancer J 2018;38:29-41*)

Keywords: nursing role, hypersensitivity reactions, infusion reaction

บทนำ

ยาเคมีบำบัดมีความสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด แต่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ภาวะภูมิไวเกินและปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ เป็นผลข้างเคียงหนึ่งที่สำคัญ โดยกลไกการเกิด อุบัติการณ์ และความรุนแรงจะแตกต่างกันตามชนิดของยา ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินได้บ่อยและเป็นยาที่ใช้อันดับแรก (first-line drug) ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ ยากลุ่ม taxanes คือ paclitaxel (taxol[®], intaxel[®]), docetaxel (taxotere[®]) และ platinum agents คือ cisplatin (platinol[®]), carboplatin (paraplatin[®]), oxaliplatin (eloxatin[®]) และยาที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อหลอดเลือดดำ คือ ยากลุ่ม monoclonal antibodies เช่น rituximab (rituxan[®], mabThera[®]), trastuzumab (herceptin[®]), cetuximab (erbitux[®]) เป็นต้น¹ ซึ่งเมื่อเกิดอาการ ผู้ป่วยไม่ได้รับการประเมินและจัดการที่ถูกต้อง เหมาะสมรวดเร็ว อาจส่งผลให้เกิดความรุนแรงและอาจมีอันตราย

ถึงแก่ชีวิต จากเหตุผลดังกล่าวพยาบาลจึงต้องมีความรู้ทั้งในด้านปัจจัยเสี่ยงเฉพาะ การประเมินและจัดการกับอาการที่เกิดขึ้น โดยเฉพาะต้องเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะนี้ รวมถึงติดตามองค์ความรู้ใหม่ๆ เพื่อพัฒนาทักษะในการดูแล ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเพื่อให้เกิดความเข้าใจตระหนักและให้ความร่วมมือกับทีมสุขภาพในการเฝ้าระวังและดูแลตนเอง รวมทั้งพยาบาลควรประสานความร่วมมือในการจัดทำแผนการจัดการดูแล (clinical pathways) หรือแนวทางปฏิบัติ (practice guideline) ในการจัดการภาวะภูมิไวเกินที่เป็นนโยบายขององค์กร ซึ่งจะช่วยให้ทีมสหสาขาวิชาชีพที่ดูแลมีการตอบสนอง มั่นใจในการปฏิบัติ และสามารถจัดการปัญหาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

กลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ^{2,3}

ภาวะภูมิไวเกินจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-related hypersensitivity reactions) หมายถึง

ภาวะที่ร่างกายได้รับแอนติเจนหรือสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกายทำให้ระบบภูมิคุ้มกันพยายามกำจัดแอนติเจนนั้นให้หมดไป แต่ถ้าแอนติเจนถูกกำจัดไม่หมดระบบภูมิคุ้มกันจะถูกกระตุ้นตลอดเวลา ซึ่งจะก่อให้เกิดพยาธิสภาพแก่เนื้อเยื่อและอวัยวะทำให้สูญเสียการทำงานที่ หรือกล่าวได้ว่าเป็นภาวะที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการตอบสนองที่มากเกินไป

ปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (infusion-related reactions หรือ infusion reactions) หมายถึง อาการอันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ โดยยาจะเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่ง cytokine โดยที่ไม่เกี่ยวข้องข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่อาการไม่พึงประสงค์จะคล้ายคลึงกับการเกิด hypersensitivity reaction เช่น ไข้ หนาวสั่น ผื่น หายใจลำบาก หลอดลมหดรัด เป็นต้น อาการเหล่านี้จะปรากฏภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา และส่วนมากเกิดขึ้นในครั้งแรกของการให้ยา ได้แก่ ในกลุ่ม monoclonal antibodies เช่น transtuzumab, bevacizumab และ rituximab เป็นต้น

กลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน แบ่งเป็น 4 ชนิด ดังนี้⁴⁻⁷

ชนิดที่ 1 (type I) immediate hypersensitivity reaction หรือ anaphylactic hypersensitivity reaction เป็นปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่เกิดขึ้นได้บ่อยที่สุด จากยาเคมีบำบัดหลายชนิด เป็นปฏิกิริยาแบบเฉียบพลัน โดยจะเกิดเร็วในเวลาเป็นนาทีจนถึงชั่วโมง หรือสามารถเกิดล่าช้าได้ในช่วง 10-12 ชั่วโมง จนถึง 72 ชั่วโมง ภายหลังจากได้รับแอนติเจน (antigen) หรือในบทความนี้หมายถึงยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ

ปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 1 เกิดจากการที่ร่างกายได้รับยาเคมีบำบัด (antigen) แล้วระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนอง โดยการสร้างแอนติบอดี (antibody) หรืออิมมูโนโกลบูลิน อี (immunoglobulin E :IgE) ที่อยู่บนผิวของแมสเซลล์ (mast cell) และ เบโซฟิล (basophil) ที่มีความเฉพาะเจาะจงกับสิ่งกระตุ้น (antigen) นั้น สร้างและหลั่งสารเคมีออกฤทธิ์ (mediators) หลายชนิดที่สำคัญได้แก่ histamine ที่จะไปกระตุ้น histamine receptor ในบริเวณต่าง ๆ โดยถ้ากระตุ้น H1 receptor จะทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและทางเดินอาหาร กระตุ้นให้ permeability ของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นโดยจะออกฤทธิ์สูงสุดภายในเวลา 2-3 นาที ส่วนการกระตุ้น H2 receptor ทำให้เกิดการหลั่งกรดจาก gastric parietal cell การเกิด type I hypersensitivity ร่างกายจะต้องเคยได้รับสิ่งกระตุ้นมาก่อน จึงจะทำให้ร่างกายมีการสร้าง IgE ไปเกาะบนผิวของ mast cell เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นอีกครั้ง ก็จะทำให้เกิดการตอบสนองดังที่กล่าวข้างต้น

แอนติบอดีที่มีบทบาทสำคัญในภาวะภูมิไวเกิน type I คือ IgE มีค่าครึ่งชีวิตระยะยาว (long half-life) ในกระแสเลือด 2-3 วัน แต่เมื่ออยู่ในเนื้อเยื่อหรือผิวหนัง จะมีอายุยืนกว่าคือ 8-14 วัน และร้อยละ 1 ของ IgE ทั้งหมดในร่างกายเท่านั้นที่จับอยู่บน mast cell หรือ basophil ซึ่งในคนที่มีการภูมิไวเกิน type I จะมี IgE อยู่ 15,000-41,000 โมเลกุลต่อ 1 เซลล์ของ mast cell (คนปกติประมาณ 5300-27,000 โมเลกุลต่อ 1 เซลล์ของ mast cell)

ชนิดที่ 2 (type II) cytotoxic, antibody-dependent ออกฤทธิ์ผ่านการทำงานของอิมมูโนโกลบูลิน G

(IgG) และอิมมูโนโกลบูลิน M (IgM) โดยจะเกิดปฏิกิริยาบนผิวของเซลล์

ชนิดที่ 3 (type III) immune complex hypersensitivity เป็นภาวะภูมิไวเกินที่เกิดจากแอนติบอดีในร่างกายนอกเซลล์จับกับแอนติเจนจากภายนอก (immune complex) ปฏิกิริยาทำให้มีการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ทำให้เม็ดเลือดขาวมารวมกันแล้วก่อให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อข้างเคียง อาการอาจเกิดได้ในช่วง 3-10 ชั่วโมง หลังได้รับยา

ชนิดที่ 4 (type IV) delayed hypersensitivity เป็นภาวะภูมิไวเกินที่ออกฤทธิ์ผ่านเม็ดเลือดขาวชนิดที (T lymphocyte) โดยสิ่งแปลกปลอมจะกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดที ให้มีปริมาณมากขึ้นและเปลี่ยนเป็น

cytotoxic T cell รวมทั้งมีการกระตุ้น macrophage ไปทำลายสิ่งแปลกปลอมและเนื้อเยื่อรอบ ๆ ซึ่งภาวะภูมิไวเกินชนิดนี้จะต่างจากชนิดอื่น ๆ ตรงที่ออกฤทธิ์ผ่านเซลล์ และกลไกการออกฤทธิ์จะช้า (cell-mediated delayed-type hypersensitivity reaction) อาการอาจเกิดในช่วง 2-7 วันหลังได้รับยาหรือนานกว่านั้น

อาการและระดับความรุนแรง

อาการจะประกอบด้วย หน้าแดง มีผื่น มีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต หายใจลำบาก หลอดลมหดรัดเกร็ง ปวดหลัง ไข้ ผื่นลมพิษ มีอาการบวม และคลื่นไส้ และจากรายงานพบอาการแสดงแยกตามตัวยา ดังแสดงในตารางที่ 1⁸⁻¹⁴

ตารางที่ 1 สรุปภาพรวมของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาเคมีบำบัด platinum, taxane agents และ monoclonal antibodies

ยา	อุบัติการณ์โดยรวม (ร้อยละ)	ชนิดของกลไกการเกิด และช่วงเวลาที่เริ่มเกิดอาการ	อาการแสดง	ระดับความรุนแรง
Platinum agents				
Cisplatin	1-5	IgE (type I)-mediated, type IV เกิดอาการในช่วงนาที่หรือวันของการเริ่มให้ยา ระหว่างครั้งที่ (cycle) 4-8 ของการให้ยา ส่วนใหญ่เกิดหลังครั้งที่ 6	มีผื่น คัน มีไข้ หายใจลำบาก หลอดลมหดรัดเกร็ง ความดันโลหิตต่ำ	ความรุนแรงปานกลาง บางครั้งรุนแรงมาก และเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับรังสีรักษา
Carboplatin	1-19.5 และมีรายงานใน the third-line retreatment setting) เกิดถึงร้อยละ 44	IgE (type I)-mediated, type IV เกิดอาการในช่วง 30 นาทีแรกของการเริ่มให้ยา พบร้อยละ 27 ที่เกิดหลังครั้งที่ 7 ของการให้ยา	ระดับ 1 หรือ 2: มีผื่น ลมพิษ คัน บวมบริเวณฝ่ามือหรือฝ่าเท้า >ร้อยละ 50 เกิดระดับ 3 หรือ 4: หน้าบวม ปวดเกร็งท้อง ท้องเสีย หายใจลำบาก หลอดลมหดรัดเกร็ง เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือสูง	เกิดระดับ 1 หรือ 2 ร้อยละ 60-70

ตารางที่ 1 สรุปภาพรวมของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาเคมีบำบัด platinum, taxane agents และ monoclonal antibodies (ต่อ)

ยา	อุบัติการณ์โดยรวม (ร้อยละ)	ชนิดของกลไกการเกิด และช่วงเวลา que เริ่มเกิดอาการ	อาการแสดง	ระดับความรุนแรง
- Oxaliplatin	0.5-25	IgE (type I)-mediated (มากที่สุด), type II, type III เกิดอาการในช่วงนาที่แรกของการเริ่มให้ยาใน type I, type II และ type III จะเกิดอาการหลังได้รับยาเป็นชั่วโมงและส่วนใหญ่เกิดหลังครั้งที่ 6 ของการให้ยา	ระดับ 1 หรือ 2: มีผื่นลมพิษ คันหรือบวมบริเวณฝ่ามือหรือฝ่าเท้าปวดท้อง ระดับ 3 หรือ 4: ผื่นลมพิษหน้าบวมเท้าบวม หลอดลมหดเกร็งทำให้เกิดอาการช็อก (พบได้ยาก)	เกิดระดับ 3 และ 4 (severe anaphylaxis) ร้อยละ 1.6-2
Taxanes				
- Paclitaxel	8-45	IgE (type I)-mediated, Non-IgE-mediated, type II, type III เกิดอาการในช่วง 10-15 นาที่แรกของการเริ่มให้ยา โดยเกิดใน 10 นาที่พบร้อยละ 78 เกิดในครั้งแรกหรือสองของการให้ยาพบร้อยละ 95	หายใจลำบาก (มีหรือไม่มีหลอดลมหดเกร็ง) มีผื่น ความดันโลหิตต่ำ (บางครั้งอาจมีความดันโลหิตสูง) ปวดหลัง ปวดท้องหรือเชิงกราน	เกิดความรุนแรงมาก (ร้อยละ 1.3) และเกิดความรุนแรงน้อย (ร้อยละ 40)
- Docetaxel	25-50	เกิดอาการช่วงนาที่แรกของการเริ่มให้ยา ส่วนใหญ่เกิดในครั้งแรกหรือสองของการให้ยา	หายใจลำบาก (มีหรือไม่มีหลอดลมหดเกร็ง) มีผื่น ความดันโลหิตต่ำ (บางครั้งอาจมีความดันโลหิตสูง) มีอาการบวมมีภาวะคั่งน้ำ (fluid retention syndrome)	เกิดความรุนแรงมากพบร้อยละ 2
Monoclonal antibodies				
Rituximab	14-77	Cytokine-release เกิดอาการในช่วง 30 นาที่จนถึง 2 ชั่วโมงหลังการเริ่มให้ยาโดยเกิดในครั้งแรกของการให้ยาพบร้อยละ 77 ร้อยละ 30 เกิดในครั้งที่ 4 ของการให้ยา และร้อยละ 14 เกิดในครั้งที่ 8 ของการให้ยา	ปวดกล้ามเนื้อปวดข้อต่าง ๆ อ่อนล้า ไอ เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ความดันโลหิตต่ำหรือสูง เหงื่อออก ผื่น เกิดผื่นคันขึ้นทั่วตัว อาจเกิดอาการบวมเหมือนมีน้ำอยู่ใต้ผิวหนังในบางบริเวณเช่นตามแขน ขา เกิดอาการร้อนวูบวาบผิวหนังมีสีแดง ผิวหนังลอกมากใช้ หนาวสั่น	เกิดระดับ 3 และ 4 พบร้อยละ 10

ตารางที่ 1 สรุปภาพรวมของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาเคมีบำบัด platinum, taxane agents และ monoclonal antibodies (ต่อ)

ยา	อุบัติการณ์โดยรวม (ร้อยละ)	ชนิดของกลไกการเกิด และช่วงเวลาที่เริ่มเกิดอาการ	อาการแสดง	ระดับความรุนแรง
- Cetuximab	15-20	Cytokine-release เกิดในครั้งแรกของการให้ยา (ร้อยละ 27)	อาการเหมือน กับ rituximab	เกิดความรุนแรงมาก พบร้อยละ 12.4
- Transtuzumab	3-40	Cytokine-release เกิดในครั้งแรกของการให้ยา (ร้อยละ 40) เกิดอาการในช่วง 70-80 นาทีการเริ่มให้ยา (ร้อยละ 2)	อาการเหมือน กับ rituximab แต่พบรายงาน เกิดพิษต่อปอดรุนแรง หลังการให้ยา 90 นาทีของการให้ยาครั้งแรก	เกิดระดับ 3 และ 4 พบร้อยละ 1

ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของ hypersensitivity และ infusion reaction ตามเกณฑ์ของ NCI (National Cancer Institute, CTCAE version 4.03)

ปฏิกิริยา	ระดับความรุนแรง (grade)				
	1	2	3	4	5
Allergic reaction (hypersensitivity reaction)	- หน้าแดงหรือมีผื่น ชั่วคราว - มีไข้จากยา <38°C ไม่ต้องการรักษาเพิ่มเติม	ต้องหยุดให้ยาหรือต้องการการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ เช่น การให้ยา antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluid โดยได้รับการรักษา 24 ชั่วโมง อาการจึงดีขึ้น	มีอาการนานแม้จะให้ยาบรรเทาอาการ หรือหยุดยา แต่ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น มีอาการรุนแรงขึ้นเรื่อยๆ จนต้องเข้ารับการรักษาก่อนที่ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เช่น ไตสูญเสียหน้าที่ ปอดมีการติดเชื้อ	ต้องได้รับการรักษา ถูกเงินจากอาการรุนแรงที่อาจถึงแก่ชีวิต	เสียชีวิต
Anaphylaxis	-	-	- หลอดลมหดเกร็ง (มีหรือไม่มีผื่นลมพิษร่วมด้วย) - ต้องให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ - มีอาการบวมจากอาการแพ้ - ความดันโลหิตต่ำ	ต้องได้รับการรักษา ถูกเงินจากอาการรุนแรงที่อาจถึงแก่ชีวิต	เสียชีวิต

ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของ hypersensitivity และ infusion reaction ตามเกณฑ์ของ NCI (National Cancer Institute, CTCAE version 4.03) (ต่อ)

ปฏิกิริยา	ระดับความรุนแรง (grade)				
	1	2	3	4	5
Acute infusion reaction (cytokine release syndrome)	มีอาการเพียงเล็กน้อย ไม่ต้องหยุดยา หรือไม่ต้องได้รับยา เพื่อบรรเทาอาการ	ต้องหยุดให้ยา หรือ ต้องการการรักษา เพื่อบรรเทาอาการ เช่น การให้ยา antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluid โดยได้รับการรักษา 24 ชม. อาการจึงดีขึ้น	มีอาการนานแม้จะให้ยา บรรเทาอาการหรือหยุดยา แต่ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น มีอาการรุนแรงขึ้นเรื่อยๆ จนต้องเข้ารับการรักษา แบบเฉพาะ เช่น ไตสูญเสีย หน้าที่ ปอดมีการติดเชื้อ	ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจจากอาการรุนแรงที่อาจถึงแก่ชีวิต	เสียชีวิต

ตารางที่ 3 ระดับความรุนแรงของ hypersensitivity reaction ตามเกณฑ์ของ NECN (Northern England Strategic Clinical Networks)

อาการแสดง และระดับความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกิน		
น้อย (mild)	ปานกลาง (moderate)	มาก (severe)
เยื่อบุจมูกอักเสบ	อาจมีอาการ +/- ของระดับน้อย	อาจมีอาการ +/- ของระดับน้อย/ปานกลางร่วมด้วย
คัน (จากผื่น)	ร่วมด้วย	มีการบวมของทางเดินลมหายใจส่วนบน หรือ
เยื่อบุตาอักเสบ	หนาวสั่น	ส่วนล่าง(แน่นหน้าอก มีเสียงวี๊ดเวลาหายใจออก (wheezing)
สั่น (chill)	มีไข้มากกว่า 38 องศาเซลเซียส	หลอดลมหดเกร็ง (มีหรือไม่มีผื่นลมพิษร่วมด้วย)
มีไข้ต่ำกว่า 38 องศาเซลเซียส	รู้สึกเหมือนจะวูบ	หัวใจเต้นเร็ว
ปวดศีรษะ	ผื่นลมพิษ	ความดันโลหิตต่ำ
วิงเวียนศีรษะ, รู้สึกหน้ามืด	แน่นหน้าอก/หลอดลมหดเกร็ง	มีอาเจียน
คลื่นไส้	เล็กน้อย	ท้องเสีย
มีผื่นชั่วคราว	ความดันโลหิตต่ำ	ผิวหนังแดงหรือซีด
มีผื่นแดงตามแนวเส้นเลือดที่แทงเข็ม		ไม่รู้สึกรัดตัว (แต่ยังไม่เกิด cardiac arrest)
		ภาวะระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลวหรือช็อค (cardiovascular collapse)*

*Cardiovascular collapse เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดในระยะก่อนและระหว่างหัวใจหยุดเต้น

ระดับความรุนแรงของอาการ (grade) สามารถแบ่งระดับ ในตารางที่ 2 และแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกิน ของ NECN (Northern England Strategic Clinical Networks) เป็น 3 ระดับ¹⁶ ดังแสดงในตารางที่ 3 ตามเกณฑ์อาการไม่พึงประสงค์ของ National Cancer Institute, CTCAE ออกเป็น 5 ระดับ¹⁵ ดังรายละเอียด

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ¹⁷⁻²⁶

Taxanes (paclitaxel, docetaxel) ประกอบด้วย มีประวัติภูมิแพ้ ได้แก่ เคยมีประวัติเกิดอาการแพ้/ปฏิกิริยาของผิวหนังระดับน้อย เช่น หน้าแดง ผื่นลมพิษ มีความผิดปกติของทางเดินหายใจ ดัชนีมวลกาย > 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และหมดประจำเดือน

Platinum agents

- Oxaliplatin ปัจจัยเสี่ยงใน grade 1 หรือ 2 ประกอบด้วย เพศหญิง อายุน้อย มีประวัติอาการแพ้ เคยแพ้ยา platinum มาก่อน มีระดับแลคเตส (lactate dehydrogenase: LDH) ต่ำ และปัจจัยเสี่ยงใน grade 3 หรือ 4 ประกอบด้วยปริมาณนิวโตรฟิล (neutrophil count) สูง ปริมาณโมโนไซต์ (monocyte count) และจำนวนครั้งของการได้รับยาที่มากขึ้นรวมถึงผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วย oxaliplatin อีกครั้ง (oxaliplatin-free interval) จากรายงานพบว่า มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในครั้งที่ 2-3 ของการให้ยา

- Carboplatin ประกอบด้วย มีอายุน้อยกว่า 70 ปี มีประวัติภูมิแพ้ ได้รับยา ≥ 650 มิลลิกรัม ระยะเวลาหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด platinum ที่นาน >12-23.4 เดือน (a long platinum-free interval) และ/หรือในผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด platinum อีกครั้งจากการกลับซ้ำของโรค

Monoclonal antibody

- Cetuximab ประกอบด้วย เพศชาย และมีประวัติเคยสูบบุหรี่ เคยแพ้ยามาก่อน ตำแหน่งหรืออวัยวะของมะเร็งปฐมภูมิ (primary site of cancer)

และโรคร่วม เช่น หอบหืด ภูมิแพ้จากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ผื่นหนังอักเสบเรื้อรัง (eczema)

- Rituximab ประกอบด้วย เพศหญิง ตำแหน่งหรืออวัยวะของมะเร็งปฐมภูมิ (primary site of cancer) อายุมากกว่า 55 ปี

การป้องกัน และการจัดการภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ

การป้องกันการเกิดมีหลายวิธีดังนี้

- การให้ยานำ (premedication drugs)²⁷⁻²⁹
การให้ premedication drugs จากรายงาน ยังไม่มีมาตรฐานในการใช้ premedication drugs แต่มีการกล่าวถึงการให้ premedication drugs ตามตัวยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ และการพิจารณาของแพทย์ผู้รักษา โดยมีรายงานในยา taxanes (paclitaxel, docetaxel) การให้ premedication แนะนำให้ glucocorticoids และ H1, H2 antagonist (recommendation ระดับ A) และยา rituximab แนะนำให้ corticosteroid และผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง เมื่อให้ยา cetuximab ครั้งแรก แนะนำให้ diphenhydramine alone แต่รายงานส่วนใหญ่แนะนำให้ premedication ก่อนให้ยาเคมีบำบัด 30 นาที

- การปรับระดับอัตราการไหล หรือการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นทีละน้อย (slow titrated and slow initial rate)³⁰⁻³¹

การปรับระดับอัตราการไหล หรือการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นทีละน้อย มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ร่างกายปรับสภาพให้ทนต่อยา ในประเทศไทยมีการศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินใน

ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด paclitaxel พบว่าการบริหารยาโดยไม่ปรับระดับอัตราการไหลเพิ่มขึ้นทีละน้อย มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะภูมิไวเกินคิดเป็น 3.78 (2.06-6.94) เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ปรับระดับอัตราการไหล และจากรายงานการปรับขนาดยา rituximab ในผู้ป่วยที่ให้ครั้งแรก โดยเริ่มที่ 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง และเพิ่มอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมงทุก ๆ 30 นาที จนถึงได้ขนาดยาสูงสุด 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง พบว่ามีอุบัติการณ์ต่ำในการเกิด grade 3 และไม่เกิด grade 4 (CTCAE)

- การให้ยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ในขนาดที่ต่ำมาก ๆ ทีละน้อย (desensitization)³²⁻³⁶

การทำ desensitization ก่อนการนำยาชนิดนี้กลับมาใช้อีกครั้งในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะภูมิไวเกิน และยังคงต้องให้การรักษายังคงต่อเนื่อง มีรายงานการทำ desensitization ในผู้ป่วยที่ได้รับยา taxanes, platinum และ monoclonal antibodies โดยใช้วิธีการแบบหลายขั้นตอน (multi step) เช่น ตั้งแต่ 4-15 ขั้นตอน จากการศึกษาที่ผ่านมามีการใช้ 12 ขั้นตอน (12-step desensitization protocol) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา platinum (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin) และ taxanes (paclitaxel, docetaxel) โดยมีความแตกต่างของการใช้ premedication พบว่า อัตราความสำเร็จของการรักษา (success rate) อยู่ที่ร้อยละ 88.2-100 ผลการศึกษาสรุปว่า การทำ desensitization protocol มีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินในระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก่อน แต่การเตรียมและการดูแลของการทำ desensitization ของยาเคมีบำบัดครั้งแรก ผู้ป่วยควรอยู่ในหอผู้ป่วย

วิกฤต (intensive care unit; ICU) เพื่อรับการดูแลอย่างใกล้ชิด โดยอัตราส่วนพยาบาลที่ดูแลต่อผู้ป่วยเท่ากับ 1:1 และคุณสมบัติของพยาบาลที่ดูแลต้องมีความรู้ประสบการณ์ด้านการให้เคมีบำบัด และผ่านการอบรมมาก่อน ผู้ป่วยควรได้รับความรู้ และให้ความยินยอม (inform) ทันทีก่อนการทำ desensitization

- การทดสอบการแพ้ทางผิวหนัง (skin test)³⁷⁻³⁹

การทำ skin test ในการให้ยาเคมีบำบัดและโมโนโคลนอล แอนติบอดี เช่น ยา cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, paclitaxel, rituximab, trastuzumab โดยทำหลังจากเกิดปฏิกิริยาการแพ้อย่างน้อย 2-6 สัปดาห์ แต่จะไม่ทำในยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่มีฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อบริเวณที่ได้รับยา (vesicant drugs) เช่น ยาในกลุ่ม anthracyclines และ vinca alkaloids เป็นต้น

- การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

พยาบาลควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการเริ่มแรกของการเกิดภาวะภูมิไวเกินก่อนการให้ยาเคมีบำบัด เพื่อให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญร่วมสังเกตอาการและแจ้งพยาบาลทราบถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้น

- ประเมินหรือทบทวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด

การประเมินหรือทบทวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกินและปฏิกิริยาจากการให้ยา ได้แก่ ปัจจัยด้านตัวยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ จำนวนครั้งของการให้ยา (cycle) และปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ ประวัติการแพ้ยา โรคร่วม และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

การประเมินและการจัดการภาวะภูมิไวเกิน และ ปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ⁴⁰⁻⁴³

การจัดการมีแนวทางในการจัดการแยกตามชนิดของตัวยา หรือแบ่งตามระดับความรุนแรงของอาการขึ้นอยู่กับนโยบาย หรือแนวทาง/แผนการดูแลของสถาบันหรือโรงพยาบาล บทบาทสำคัญของพยาบาลในการประเมิน และจัดการมีดังนี้

- เตรียมความพร้อมของอุปกรณ์และยาในการช่วยชีวิต ยาที่ใช้ในการจัดการภาวะภูมิไวเกินให้พร้อมใช้ตามนโยบายของสถาบันหรือโรงพยาบาล จากรายงานพบว่ายาที่ใช้ในการจัดการอาการระดับปานกลาง-รุนแรง หรือ CTCAE grade II-IV ได้แก่ adrenaline 1:1000 หรือ 1:10,000, albuterol (aerolized), aminophylline, atropine, calcium gluconate, crystalloid solutions (normal saline or lactated ringer's solution), corticosteroids, dopamine, famotidine, histamine 1 antagonist, histamine 2 antagonist, (ranitidine), lidocaine, norepinephrine, sodium bicarbonate

- ประเมินอาการ หรือสังเกตอาการ ผิดปกติ ก่อน ระหว่าง และหลังการให้ยา

- เมื่อเกิดอาการจัดการตามแนวทาง หรือแผนการดูแล (guideline or clinical pathway) ของสถาบันหรือโรงพยาบาล ได้แก่ หยุดให้ยา รายงาน/ขอความช่วยเหลือ ประเมิน และเตรียมความพร้อมดังนี้

- ประเมินอาการผู้ป่วยพบมีอาการรุนแรงระดับน้อย-รุนแรง หรือ grade I-IV จัดการโดยหยุดยา หรือสารน้ำที่มีส่วนผสมของยา และเปลี่ยนสารน้ำ (IV fluid) ตามแนวทาง ส่วนใหญ่ให้ 0.9 % NaCl โดยให้ช้า ๆ

- ขอความช่วยเหลือจากทีม

- ดูแลให้ผู้ป่วยอยู่ในท่าที่สุขสบาย และจัดสิ่งแวดล้อมให้พร้อมกับการช่วยเหลือ

- ตรวจวัดสัญญาณ ได้แก่ temperature (T), heart rate/pulse (P), respiratory rate (R), blood pressure (BP) และ O₂ saturation ฟังเสียงหายใจ (breath sounds) และประเมินความก้าวหน้าของอาการ ถ้าอาการรุนแรงระดับน้อย-ปานกลาง หรือ grade I-II ประเมินทุก 15 นาที ใน 1 ชั่วโมง ถ้าอาการระดับรุนแรง หรือ grade III-IV ประเมินทุก 2 นาที จนกระทั่งอาการคงที่ หลังจากนั้นประเมินทุก 5 นาที จนครบ 30 นาที และประเมินต่อทุก 15 นาที

- รายงานแพทย์เมื่อมีอาการระดับปานกลาง-รุนแรงหรือ grade II ขึ้นไป

- ดูแลให้ยาตามแผนการรักษา หรือตามแนวทางของสถาบัน/โรงพยาบาล (ยาที่ใช้จัดการอาการรุนแรงระดับน้อย-ปานกลาง เช่น antihistamines, corticosteroids, antipyretics เป็นต้น)

- ในผู้ป่วยที่มีอาการระดับรุนแรงจะให้ high flow oxygen ในอัตรา 10-15 ลิตร/นาที และดูแลตามแผนการรักษา ร่วมกับการประเมินผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น และกลับมาให้ยาอีกครั้ง (re-challenge) ดูแลให้ยานำตามแผนการรักษา (เช่น antihistamines, corticosteroids) และให้ยาต่อ โดยเริ่มที่อัตรา 20 ซีซี/ชั่วโมง เป็นเวลา 15 นาที เพิ่มเป็น 40 และ 60 ซีซี/ชั่วโมง ทุก 15 นาที หรือ 25, 50, 75 % (ของขนาดยาปกติตามแผนการรักษา) ในรายงานมีการ re-challenge ด้วย desensitization protocol ในบางชนิดของยา

- ติดตามประเมินอาการต่อ 8-24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยอาการระดับรุนแรง หรือ grade III-IV เพื่อเฝ้าระวังการกลับซ้ำของอาการ

- ลงบันทึกทางการแพทย์พยาบาล และประสานข้อมูลกับทีมเภสัชกร หรือทีมการเฝ้าระวังภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำของสถาบันโรงพยาบาล

การสอนผู้ช่วยก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (Discharge teaching)

การสอนก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าใจ ตระหนัก ในการสังเกตอาการผิดปกติที่เกิดล่าช้า การดูแลตนเองเมื่อกลับไปอยู่บ้าน และการเตรียมความพร้อมก่อนการให้ยาในครั้งถัดไป ซึ่งพยาบาลควรทบทวนทุกครั้งของการให้ยา (cycle) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ รวมถึงผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิดอาการที่มีกรให้ยารุนแรงขึ้น รับประทานก่อนมารับยาเคมีบำบัดในครั้งถัดไป

สรุป

ภาวะภูมิไวเกินและปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำเป็นผลข้างเคียงของการได้รับยาเคมีบำบัดและโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งอัตราการเกิดปัจจัยเสี่ยง และความรุนแรงขึ้นอยู่กับชนิดของยา บทบาทสำคัญของพยาบาลจะเป็นการเตรียมความพร้อม ประเมิน จัดการตามแผนการจัดการดูแล (clinical pathways) หรือแนวทางปฏิบัติ (practice guideline) ของโรงพยาบาล และให้ความรู้แก่ผู้ป่วยใน

การเฝ้าระวัง และดูแลตนเองทั้งในโรงพยาบาล และเมื่อกลับไปอยู่ที่บ้าน รวมถึงการร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพในการรวบรวมจัดเก็บข้อมูล จากการทบทวน จะเห็นได้ว่า การเก็บข้อมูลควรแยกวิเคราะห์ตามชนิดของตัวยา จำนวนครั้งของการได้รับยา และปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วยเพื่อนำข้อมูลมาเป็นพื้นฐานในการปรับปรุง/พัฒนาแนวทางการดูแลให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์หญิงณัฏฐา พิภพไชยาสีทธิ อายุรแพทย์โรคมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และคุณสุวรรณี สิริเลิศตระกูล ฝ่ายการพยาบาล คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ และตรวจแก้ไขบทความให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to common cancer chemotherapy agents. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:179-87.
2. Gobel BG. Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. Oncol Nurs Forum 2005;32:1027-35.
3. Vogel, WH. Infusion Reactions: Diagnosis, Assessment, and Management Clin J Oncol Nurs 2010; 14:10-21.
4. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. Am Fam Physician 2003;68: 1781-90.
5. Ream M, Tunison D. Hypersensitivity reactions. In Yasko JM, Ed. Nursing management of symptoms associated with chemotherapy (5th), Bala Cynwyd, PA: Meniscus Limited; 2001.p.271-82.
6. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. Med Clin North Am 2010;94:835-52.

7. ชำนาญ เกียรติพิรกุล. Hypersensitivity Reactions Induced by Paclitaxel : Focus on Premedication การให้ยาป้องกันภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reactions) จากยา Paclitaxel. *ศรีนครินทร์เวชสาร*. 2548;20:99-104.
8. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review. *Met Based Drugs* 2010; Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945654/>. Accessed October 2017.
9. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18:102-5.
10. Bautista MA, Stevens WT, Chen CS, Curtis BR, Aster RH, Hsueh CT. Hypersensitivity reaction and acute immune-mediated thrombocytopenia from oxaliplatin: two case reports and a review of the literature. *J Hematol Oncol* 2010;3:12.
11. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreira-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68: 853-61.
12. Likmeta M, Shkoza A, Nina H. Case report a severe infusion reaction during the first dose of intravenously administered trastuzumab. *ESJ* 2015;11:1857-7881.
13. Price L, Brunt AM. Trastuzumab infusion reactions in breast cancer. Should we routinely observe after the first dose? Available at: <http://ejhp.bmj.com/content/early/2017/04/17/ejhpharm-2016-001155>. Accessed November 2017.
14. George TJ Jr, Laplant KD, Walden EO, Davis AB, Riggs CE, Close JL, et al. Managing cetuximab hypersensitivity-infusion reactions: incidence, risk factors, prevention, and retreatment. *J Support Oncol* 2010;8:72-7.
15. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Available at: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Accessed September 2017.
16. Northern England Strategic Clinical Networks (NECN). Policy for the Management of Allergic Reactions and/or Hypersensitivity due to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies 1.4.2015 Available at: www.necn.nhs.uk/NECN-Allergic-Reactions-and-Hypersensitivity-Pol. Accessed September 2017.
17. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, Ikesue H, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:91-6.
18. Seki K, Senzaki K, Tsuduki Y, Ioroi T, Fujii M, Yamauchi H, et al. Risk factors for oxaliplatin induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Int J Med Sci* 2011; 8:210-5.
19. Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, You B, Vantard N, Schwiertz V, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:1-6.
20. Mori Y, Nishimura T, Kitano T, Yoshimura K, Matsumoto S, Kanai M, et al. Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX. *Oncology* 2010;79:136-43.
21. Gadducci A, Tana R, Teti G, Zanca G, Fanucchi A, Genazzani AR. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:615-20.
22. Randall JM, Bharne AA, Bazhenova LA. Hypersensitivity reactions to carboplatin and cisplatin in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5:E53-7.
23. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, Brard L, Legare R, Granai CO, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol Oncol* 2007; 105:81-3.
24. Hopps S, Medina P, Pant S, Webb R, Moorman M, Borders E. Cetuximab hypersensitivity infusion reactions: Incidence and risk factors. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19:222-7.
25. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, Stinchcombe TE, Moore DT, Berlin JD, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25:3644-48.

26. Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer-identification, prevention, and management. *J Support Oncol* 2007;5:451-7.
27. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations. *Curr Oncol* 2014;21:630-641.
28. Jung JW, Kang HR, Lee SH, Cho SH. The incidence and risk factors of infusion-related reactions to rituximab for treating B cell malignancies in a single tertiary hospital. *Oncology* 2014;86:127-34.
29. Sehn LH, Donaldson J, Filewich A, Fitzgerald C, Gill KK, Runzer N, et al. Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting. *Blood* 2007;109:4171-73
30. อรอมล มาลีหวล, กชชุกร หว่างนุ่ม, เจษฎา มณีชวขจร, สุดสวาท เลหาวิณีจ. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด Paclitaxel. *วารสารกรมการแพทย์* 2559;41:105-17.
31. Patel J, Ho M, Ho V, Bello C, Djulbegovic B, Sokol L, et al. Rapid Infusion Rituximab for Maintenance Therapy: Is It Feasible? *Leuk Res Treatment* 2013; 2013:629283.
32. 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: 393-9.
33. Jakel P, Carsten C, Carino A, Braskett M. Nursing Care of Patients Undergoing Chemotherapy Desensitization: Part II. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20:137-9.
34. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005;96:824-9.
35. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497.
36. Viale PH. Management of hypersensitivity reactions: a nursing perspective. *Oncology* 2009;23:26-30.
37. สุจิตรา ฤกษ์วัลลภกุล. ภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม. *วารสารโรคมะเร็ง* 2558;35:124-32
38. Wong JT, Ling M, Patil S, Banerji A, Long A. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:40-5.
39. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-66.
40. Canterbury District Health Board. Infusion related chemotherapy reactions. Available at: [www.cdhb.health.nz/Hospitals-Services/Cancer-Blood-Services/Cytotoxic Biotherapy/ Documents/ Infusion%20 Related%20Guidance2013.pdf](http://www.cdhb.health.nz/Hospitals-Services/Cancer-Blood-Services/Cytotoxic-Biotherapy/Documents/Infusion%20Related%20Guidance2013.pdf). Accessed September 2017.
41. Joint Task Force on Practice Parameters: The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allerg Clin Immunol* 2005;3:S438-S524.
42. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
43. Gobel BH. Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs. *Semin Oncol Nurs* 2007;2:191-200.