

กรณีศึกษา: การเกิดภาวะภูมิไวเกิน จากยา Filgrastim

สุจิตรา ยิ่งยงค์ ภ.ม.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

บทคัดย่อ

Filgrastim เป็น Granulocyte-Colony Stimulating Factors (G-CSF) ออกฤทธิ์กระตุ้นให้ไขกระดูกผลิตและปลดปล่อยเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลออกจากไขกระดูกโดยมีรูปแบบเป็นของเหลวใสใช้สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนังใช้รักษากรณีปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation) หรือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cellstrans plantation) ใช้รักษาอาการไข้เนื่องจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) ที่เกิดจากยาเคมีบำบัด ใช้ป้องกันแบบปฐมภูมิ (Primary prophylaxis)ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ จากยาเคมีบำบัดชนิดที่มีผลในการกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppressive agents) อย่างรุนแรงและใช้ป้องกันแบบทุติยภูมิ (Secondary prophylaxis) ในผู้ป่วยที่เคยเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรับยาเคมีบำบัดในครั้งก่อน สำหรับอาการข้างเคียงที่พบทั่วไปคือ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก และอาจเกิดอาการแพ้ยา เช่น หายใจลำบาก หายใจถี่ มีเสียงวี๊ด มีผื่นเกิดขึ้นทั่วร่างกาย หรือมีอาการหน้าบวม รายงานกรณีศึกษานี้เป็นรายงานกรณีผู้ป่วยที่เกิดอาการหายใจลำบาก แน่นหน้าอก ปวดท้อง มีอาการตะคริว บริเวณแขน ขา หลังจากได้รับยา Filgrastim สำหรับป้องกันแบบปฐมภูมิ (Primary prophylaxis) จากการได้ยาเคมีบำบัดสูตร ESHAP และเป็นการเกิดอาการซ้ำเป็นครั้งที่ 2 ซึ่งการประเมินการแพ้ยาด้วย Naranjo algorithm พบว่าผู้ป่วยรายนี้เกิดอาการแพ้ยาระดับน่าจะใช่(Probable) จากการใช้ยา Filgrastim

คำสำคัญ: Filgrastim, Hypersensitivity

Case Report: Filgrastim Induced Hypersensitivity Reaction

Sujittra Yingyong (M.Pharm.)

Pharmacy Department, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

Abstract

Filgrastim is a Granulocyte-Colony Stimulating Factors (G-CSF) that makes the bone marrow produces and releases functional neutrophils into the bloodstream. In the dosage form of clear liquid for intravenous injection or subcutaneous injection. G-CSF is used for bone marrow transplantation or hematopoietic stem cells transplantation and used to treat febrile neutropenia caused by chemotherapy. It also used for primary prophylaxis in patients with high risk of febrile neutropenia from chemotherapy medicines that suppress the bone marrow (severe myelosuppressive agents). Moreover It can use for secondary prophylaxis in patients who experienced a neutropenic complication from a prior cycle of chemotherapy. The common side effects of Filgrastim are bone pain, musculoskeletal pain and allergic type reactions, such as dyspnea, shortness of breath, wheezing, skin rash or angioedema. This case report is a patient with dyspnea, chest pain, abdominal pain, arms and legs cramps after receiving primary prophylaxis Filgrastim for ESHAP chemotherapy and these symptoms occurred to this patient for the second time. After assessing the probability of an adverse drug reaction by the Naranjo algorithm, this patient has an allergic reaction of probable level from Filgrastim.

Keywords: Filgrastim, Hypersensitivity

บทนำ

Filgrastim เป็น Granulocyte-Colony Stimulating Factors (G-CSF) ชนิดหนึ่ง ซึ่งเป็น glycoprotein ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 175 ตัว ชนิด non-glycosylated ซึ่งมีความบริสุทธิ์สูง ผลิตโดยเทคนิคทางพันธุวิศวกรรมด้วยการเปลี่ยนแปลงหน่วยพันธุกรรมของแบคทีเรีย *Escherichia coli* โดยการสอดใส่หน่วยพันธุกรรมที่คล้ายคลึงของมนุษย์ เพื่อให้สร้าง Granulocyte-Colony Stimulating Factors ออกฤทธิ์กระตุ้นให้ไขกระดูกผลิตและปลดปล่อยเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลออกจากไขกระดูกซึ่งเม็ดเลือดขาวมีหน้าที่ทำลายเชื้อแบคทีเรียอันเป็นสาเหตุของการติดเชื้อ โดยยามีรูปแบบเป็นของเหลวใสใช้สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง^(1,5,6)

ข้อบ่งใช้^(1,5,6)

1. ใช้รักษากรณีปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation) หรือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cells transplantation)
2. ใช้สำหรับรักษาอาการไข้เนื่องจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) ที่เกิดจากยาเคมีบำบัด
3. การป้องกันอาการไข้เนื่องจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำที่เกิดจากยาเคมีบำบัด (Prophylaxis of Chemotherapy induced Neutropenia)
 - 3.1 การป้องกันปฐมภูมิ (Primary prophylaxis) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไข้เนื่องจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) จากยาเคมีบำบัดชนิดที่มี

ผลในการกดการทำงานของ ไขกระดูก (myelosuppressive agents) อย่างรุนแรง

3.2 การป้องกันทุติยภูมิ (Secondary prophylaxis) ใช้ในผู้ป่วยที่เคยเกิดอาการไข้เนื่องจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) จากการรับยาเคมีบำบัดในครั้งก่อน เพื่อป้องกันภาวะอาการไข้เนื่องจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) ในครั้งต่อไป

สำหรับอาการข้างเคียงที่พบทั่วไปคือ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก ส่วนใหญ่มักจะมีอาการปวดหลังก่อนไปทางด้านล่าง หรือสะโพก ปวด ตึง หรือกดเจ็บบริเวณฉีดยา ส่วนภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) ซึ่งพบได้น้อย เช่น หายใจลำบาก หายใจถี่ มีเสียงวี๊ด มีผื่นเกิดขึ้นทั่วร่างกาย หรือมีอาการหน้าบวม

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 57 ปี มีโรคประจำตัว Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBL) เมื่อวันที่ 9 เมษายน พ.ศ. 2562 มารับยาเคมีบำบัดสูตร ESHAP รอบที่ (Cycle) 4 ประกอบด้วย ยา Etoposide, Cisplatin, และ Cytarabine ตามนัด ที่หอผู้ป่วยเคมีบำบัด

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBL) เริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ประกอบด้วยยา Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine และ Prednisolone ทุก 3 สัปดาห์ ทั้งสิ้น 6 รอบ (Cycle) และต่อมาพบการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ของโรค

จึงได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร ESHAP ประกอบด้วยยา Etoposide, Cisplatin, และ Cytarabine 4 รอบ (Cycle) รอบที่ (Cycle) 1 เมื่อวันที่ 7 มกราคม พ.ศ. 2562 , รอบที่ (Cycle) 2 เมื่อวันที่ 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 , รอบที่ (Cycle) 3 เมื่อวันที่ 6 มีนาคม พ.ศ.2562 และรอบที่ (Cycle) 4 เมื่อวันที่ 9 เมษายน พ.ศ. 2562

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

วันที่ 9 เมษายน พ.ศ. 2562 ถึงวันที่ 13 เมษายน พ.ศ. 2562 ผู้ป่วยมารับยาเคมีบำบัดสูตร ESHAP รอบที่ (Cycle) 4 วันที่ 14 เมษายน พ.ศ. 2562 แพทย์สั่งยา Filgrastim 300 mcg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน สำหรับ primary prophylaxis febrile neutropenia หลังจากฉีดยา Filgrastim ครั้งที่ 1 (Dose ที่ 1) ประมาณ 30 นาที ผู้ป่วยมีอาการหายใจลำบาก แน่นหน้าอก ปวดท้อง มีอาการตะคริว บริเวณแขนขา หลังจากหยุดยา แล้วได้ CPM 1 mg IV Stat อาการดีขึ้น ซึ่งในครั้งนี้อยู่ป่วยได้เฉพะยา Filgrastim เพียงอย่างเดียว ไม่มียาอื่นๆ ที่ได้รับร่วมด้วย จากการซักประวัติผู้ป่วยแจ้งว่า เคยมีอาการหายใจลำบาก แน่นหน้าอก เมื่อวันที่ 13 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2562 หลังจากฉีดยา Filgrastim ครั้งที่ 1 (Dose ที่ 1) แล้วกลับไปที่บ้าน แต่อาการหายไปเอง ใน 3 ชั่วโมงต่อมา และมีอาการอีกครั้ง ในวันที่ 14 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 หลังจากฉีดยา Filgrastim ครั้งที่ 2 (Dose ที่ 2) ที่ รพ.ชุมชนใกล้บ้าน (วันที่ 8-12 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร ESHAP รอบที่ (Cycle) 2)

วิจารณ์

ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reaction) เป็นภาวะที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการตอบสนองที่มากเกินไป ซึ่งไม่ได้เกิดจากการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา จึงไม่สามารถคาดการณ์ได้โดยออกฤทธิ์ผ่านการทำงานของอิมมูโนโกลบูลินชนิด E (IgE) และ mast cell กับเม็ดเลือดขาวชนิด Basophils มีอาการแสดงดังนี้คือ มีผื่นลมพิษ ผื่นแดงทั่วทั้งตัว ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นผิดจังหวะ จนอาจเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นได้ มีอาการไอ หลอดลมตีบ มีการบวมใต้ผิวหนังและเยื่อเมือก คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ถ่ายเหลว โดยอาการจะเกิดหลังจากได้รับยาเป็นนาทีหรือชั่วโมง ยาที่เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam, ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs), ยาคลายกล้ามเนื้อที่ใช้ในการเตรียมผ่าตัด และยาเคมีบำบัด หลักการรักษาเบื้องต้น ได้แก่ การหยุดยากลุ่มเสี่ยงทันทีการรักษาตามอาการ และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน

จากประวัติของผู้ป่วยรายนี้ จะเห็นว่าอาการหายใจลำบาก แน่นหน้าอก ปวดท้อง มีอาการตะคริว บริเวณแขนขา เกิดขึ้นหลังจากได้รับยา Filgrastim ประมาณ 30 นาที และเป็น การเกิดอาการซ้ำเป็นครั้งที่ 2 โดยขณะที่เกิดอาการได้รับเฉพะยา Filgrastim เพียงอย่างเดียว และจากแบบประเมินแพ้ยา Naranjo's algorithm ได้คะแนนรวม 5 คะแนน จึงสรุปได้ว่า ผู้ป่วยรายนี้แพ้ยา Filgrastim ในระดับน่าจะใช่ (Probable)

Naranjo 's algorithm form			
Form			
ลำดับ	คำถาม	ผล	คะแนน
1	เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่	ใช่	1
2	อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่คิดว่าสาเหตุหรือไม่	ใช่	2
3	อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาค้ำที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	ใช่	1
4	อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	ไม่ทราบ	0
5	ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถคิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	ไม่ทราบ	0
6	ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	ไม่ทราบ	0
7	สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	ไม่ใช่	0
8	ปฏิกิริยารุนแรงขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	ไม่ทราบ	0
9	ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อน ๆ หรือไม่	ใช่	1
> 10	อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence)หรือไม่	ไม่ใช่	0

ระดับคะแนน	คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9	Definite	ใช่แน่
	คะแนนเท่ากับ 5-8	Probable	น่าจะใช่
	คะแนนเท่ากับ 1-4	Possible	อาจจะใช่
	คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0	Doubtful	น่าจะไม่ใช่

นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 1991 พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากการให้ยา Filgrastim (Neupogen®) ในผู้ป่วยหญิงอายุ 48 ปี ที่ป่วยเป็น chronic myelogenous leukemia รักษาด้วยยา Thiotepe และยา Cyclophosphamide และตามด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation) โดยพบอาการคันบริเวณ แขน ขา ลำตัว เสียงแหบ แบนหน้าอก หายใจลำบาก ลึนบวม หัวใจเต้นเร็ว หลังได้ยา Filgrastim 10 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในครั้งที่ 3 อาการเหล่านี้หายไปภายใน 10 นาที หลังจากได้รับยา Adrenaline, Diphenhydramine และ Aminophylline⁽²⁾ และในปี ค.ศ.1995 มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา Filgrastim (Neupogen®) ขนาด 300 ไมโครกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งแรก ในผู้ป่วยหญิง อายุ 55 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Adenocarcinoma ซึ่งได้ยาเคมีบำบัดสูตร ICE (Cisplatin, Ifofosamide

และ Etoposide) โดย 5 นาทีหลังจากได้รับยา Filgrastim ผู้ป่วยเกิดอาการ หายใจลำบาก หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำ หลอดลมหดเกร็ง ท้องเสีย อาเจียน อาการดีขึ้นเมื่อได้รับยา Adrenaline และ methylprednisolone⁽³⁾ สำหรับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) จากยา Filgrastim ในผู้ป่วย 2 รายข้างต้นมีข้อสันนิษฐานว่าอาจเกิดได้จากสาเหตุอื่นๆ เช่น อาจเกิดจากการแพ้อนุพันธ์ของเชื้อ *E.coli* ยาอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับในขณะนั้น หรือหรือแพ้สารประกอบอื่นๆในตำรับ เช่น polysorbate 80 (Tween 80) แต่ในปี ค.ศ. 2013 มีรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) ในผู้หญิงชาวเฮติ อายุ 17 ปี ที่เป็นผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (Peripheral Blood Stem Cell) ซึ่งไม่มีประวัติแพ้ยาโดยหลังจากได้รับยา Filgrastim ขนาด 720 มิลลิกรัม (10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งแรกเพียงอย่างเดียว ประมาณ 90 นาที

หลังจากได้รับยา มีอาการหายใจลำบาก แน่นหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว ปวดเกร็งท้องอย่างรุนแรง วิงเวียนศีรษะ เหงื่อออกมาก อาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว หลังจากได้รับยา Adrenaline, diphenhydramine, ranitidine และ methyl prednisolone⁽⁴⁾

สรุป

ผู้ป่วยรายนี้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Filgrastim ผลการประเมินแพ้ยา

Naranjo's algorithm อยู่ในระดับน่าจะใช่ (Probable) ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามอาการมี อาการหายเป็นปกติ เกสัชกรได้ออกบัตรแพ้ยา และทำระบบป้องกันแพ้ยาซ้ำ นอกจากนี้ยังได้ส่งต่อข้อมูลการแพ้ยาของผู้ป่วยแก่บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ ที่ร่วมดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันการแพ้ยาซ้ำดังนั้นการเริ่มยา Filgrastim ในครั้งแรก ควรทำในสถานพยาบาล พร้อมทั้งควรเฝ้าระวัง ติดตามอาการแพ้ยา หลังผู้ป่วยได้รับยาดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. Micromedex® [Database on the internet].Colorado:Thomson Reuters(Haeltthcare);1974-2015. DRUGDEX®system,Filgrastim;[Cited 2019 September 18].Available from <https://www.micromedexsolutions.com>
2. Jaiyesimi I, Giralt SS, Wood J. Subcutaneous granulocyte colony-stimulating factor and acute anaphylaxis. N Eng J Med.1991;325-587
3. Batel-Copel L, Mommeja-Marin H, Oudard S, Chauvenet L, Pujade-Lauraine E, Coupier J, Bermadou A. Anaphylactic reaction after a first filgrastim (granulocyte-colony stimulating factor) injection. Eur J Cancer. 1995;31:2428.
4. Tholpady A, Chiosea I, Lyons JJ, Baird K, Leitman SF, Systemic hypersensitivity reaction mimicking anaphylaxis after first filgrastim administration in a healthy donor.Transfusion.2013;53(5):1146-147.
5. เอกสารกำกับยา Neutromax® [BIOSIDUS S.A. ประเทศอาร์เจนตินา]
6. American Pharmacists Association. Drug information handbook: with international trade names index. 25th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp; 2016