

ประสิทธิภาพของยาเดซามาโทโซนในการป้องกัน การคลื่นไส้และอาเจียน
ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กภายหลังการวางยาสลบ
ด้วยยาเคมีบำบัดและการให้ยาเคมีบำบัด
ทางน้ำไขสันหลัง

พันโท ชาญชัย ไตรวารี

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFICACY OF DEXAMETHASONE FOR THE PREVENTION
OF NAUSEA AND VOMITING ASSOCIATED WITH
INTRATHECAL CHEMOTHERAPY AND
KETAMINE SEDATION IN CHILDREN
WITH LEUKEMIA



Lt.Col. Chanchai Traivaree

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Health Development

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2010

Copyright of Chulalongkorn University

ชาญชัย ไตรวารี : ประสิทธิภาพของยาเดซามาธาโซนในการป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กภายหลังการวางยาสลบด้วยยาเคตามีนและการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง. (EFFICACY OF DEXAMETHASONE FOR THE PREVENTION OF NAUSEA AND VOMITING ASSOCIATED WITH INTRATHECAL CHEMOTHERAPY AND KETAMINE SEDATION IN CHILDREN WITH LEUKEMIA) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ศ.นพ.สมรรัตน์ จารุลักษณะานันท์ M.D.,MSc., 59 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาเดซามาธาโซนเปรียบเทียบกับยาหลอก เพื่อป้องกันการอาการคลื่นไส้และอาเจียน ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กที่ ได้รับยาสลบเคตามีนร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง

รูปแบบการศึกษา: เปรียบเทียบในผู้ป่วยคนเดียวกัน คราวแรกจะสุ่มว่า ผู้ป่วยจะได้รับยาชนิดใดก่อนและ จะได้รับยาอีกชนิดหนึ่งในคราวต่อไป ผู้ศึกษาและผู้ป่วยไม่ทราบว่า เป็นยาชนิดใด

สถานที่ทำการวิจัย: แผนกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วย จำนวน 33 ราย ที่ได้รับยาเมโทรเทกเซดขนาด 12 มกร่วมกับการให้เคตามีนที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยจะสุ่มว่า ผู้ป่วยจะได้รับยาชนิดใด ก่อนและ ได้รับการรักษาด้วยยา 2 ชนิด เปรียบเทียบกันประกอบด้วย ยาหลอกและเดซามาธาโซน ขนาด 0.25 มก/กก./ครั้ง โดยเปรียบเทียบผลการศึกษาในผู้ป่วยคนเดียวกันเป็นเวลา 2 ครั้ง

ผลการศึกษา: ตรวจไม่พบว่ามีผลของยาในการวิจัยต่อการวัดผลทั้ง 2 ครั้ง การให้ยาเดซามาธาโซนสามารถลดอาเจียนลงได้ร้อยละ 33.3(p=0.02) และสามารถลดอาการคลื่นไส้จากร้อยละ 78.7 เหลือเพียงร้อยละ 45.5 (p=0.007) โดยไม่มีรายงานผลข้างเคียงจากการใช้ยาเดซามาธาโซน

สรุป: การใช้ยาเดซามาธาโซนทางเส้นเลือดดำสามารถลดอาการคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาสลบเคตามีนร่วมกับยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง

สาขาวิชา...การพัฒนาระบบสุขภาพ...ลายมือชื่อนิสิต.....

ปีการศึกษา.....2553.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

5275052630 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: CROSSOVER/DOUBLE BLINDED VOMITING / KETAMINE /INTRATHECAL
CHEMOTHERAPY/DEXAMETHASONE

CHANCHAI TRAIVAREE: EFFICACY OF DEXAMETHASONE FOR THE PREVENTION
OF NAUSEA AND VOMITING ASSOCIATED WITH INTRATHECAL CHEMOTHERAPY
AND KETAMINE SEDATION IN CHILDREN WITH LEUKEMIA. THESIS ADVISOR:
PROF.SOMRAT CHARULUXANANAN, M.D.,M.Sc., 59 pp.

Objective: The purpose of this study was to determine whether vomiting and nausea associated with intravenous ketamine and intrathecal chemotherapy may be reduced by the addition of prophylactic dexamethasone in children.


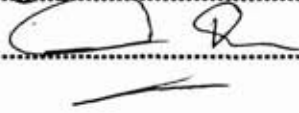
Design: A randomized, double-blinded, crossover, placebo-controlled trial

Setting: Department of Pediatrics, Phramongkutklao Hospital

Methods: The study was completed in thirty-three children receiving intrathecal chemotherapy with methotrexate 12mg and ketamine sedation at Phramongkutklao Hospital. Patients were randomly assigned in a double-blinded fashion to receive one of two interventions at the first period, either an infusion of normal saline or intravenous dexamethasone at 0.25 mg/kg/dose. Each patient acted as his or her own control, and each patient was studied at least 2 times.

Results: Period effect, sequence effect and carry over effect were not demonstrated. The absolute risk reduction of vomiting was significantly greater after infusion of dexamethasone than placebo at 33.3 % ($p=0.02$). Fifteen patients (45.5 %) in the treatment group nausea versus 26 patients (78.7 %) in the placebo group reported ($p= 0.007$). There was no any complication from dexamethasone.

Conclusion: This study demonstrated that intravenous dexamethasone reduced vomiting induced by intrathecal chemotherapy and ketamine sedation, with no significance side-effects, and may be recommended a reasonable option before intrathecal chemotherapy.

Field of Study...Health Development...Student's Signature: 
Academic Year.....2010.....Advisor's Signature: 

ACKNOWLEDGEMENTS

First of all the author would like to thank Professor Thip Sripaisal who encouraged me to attend this interesting course. He would also like to express his gratitude to all staffs of Thai Clinical Epidemiology Research and Training Center (Thai CERTC) consortium, consisted of staffs from Chulalongkorn, Mahidol, and Khonkhaen University, for the wonderful knowledge during the course.

For his advisor, Professor Somrat Charuluxananan, who give the helpful advice and comments during the period of conducting the thesis. In additional, Professor John Kavanagh, the author appreciates his effort in giving a comment and reviewing the manuscript.

Many personnel from Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Phramongkutklao Hospital help in the conducting process of study include Dr. Rachata Lumkul, Dr. Kitti Torcharus, and Ms.Aree Junyatham. My appreciation also goes to all patients who participated in this study. This study was financially supported by Phramongkutklao College of Medicine.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	IV
ABSTRACT (ENGLISH).....	V
ACKNOWLEDGEMENTS.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	IX
LIST OF FIGURES.....	X
CHAPTER	
I INTRODUCTION	
Rationale and backgrounds.....	1
II REVIEW OF RELATED LITERATURE.....	6
III RESEARCH METHODOLOGY	
3.1 Research questions.....	12
3.1.1 Primary research question.....	12
3.1.2 Secondary research question.....	12
3.2 Research objective.....	12
3.2.1 Primary objective.....	12
3.2.2 Secondary objective.....	12
3.3 Hypothesis.....	12
3.4 Conceptual framework.....	13
3.5 Keywords.....	13
3.6 Operational definitions.....	14
3.7 Research design.....	15
3.8 Research methodology.....	15

Chapter	Page
3.8.1 Population and sample.....	15
3.8.2 Inclusion criteria.....	15
3.8.3 Exclusion criteria.....	15
3.8.4 Sample size calculation.....	16
3.8.5 Randomization and allocation concealment.....	17
3.8.6 Intervention.....	17
3.8.7 Outcome measurement.....	21
3.8.8 Data collection.....	21
3.8.9 Data analysis.....	22
3.8.10 Ethical consideration.....	22
3.8.11 Limitation.....	24
3.8.12 Expected benefit & application	24
 IV RESULTS.....	 25
4.1 Patient characteristics	25
4.2 Analysis of carryover, period, and sequence effects for primary outcome	27
4.3 Primary outcome analysis.....	28
4.4 Secondary outcome analysis.....	30
V DISCUSSION.....	32
REFERENCES.....	38
APPENDICES.....	43
Appendix A.....	44
Appendix B.....	51
Appendix C.....	53
Appendix D.....	54
VITAE.....	59

LIST OF TABLES

	Page
Table 1 Emetogenic potential of single chemotherapy agent.....	7
Table 2 Current treatment guideline for prophylaxis against nausea and vomiting	8
Table 3 The proportion of vomiting between two treatments in pilot study.....	16
Table 4 The outcome measurement and statistical analysis	22
Table 5 Baseline patient characteristics	26
Table 6 Vomiting in each sequence of treatment.....	27
Table 7 Test of period effect for vomiting	28
Table 8 Test of treatment effect on vomiting	28
Table 9 Effect of 0.25 mg/kg of intravenous dexamethasone before lumbar puncture in each outcome	29
Table 10 Test of treatment effect on nausea	30
Table 11 Severity of nausea within 3 hours in their own control	31

LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1 Conceptual framework of the study.....	13
Figure 2 Randomization and intervention scheme	18
Figure 3 Consort diagram	25



ศูนย์วิทยุพยาบาล
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER I

INTRODUCTION

Rationale and backgrounds

Acute leukemia is the most common malignancy affecting the pediatric population. The success cured rates now are approximate 90% depend on risk classification. The treatment modalities include systemic chemotherapy and intrathecal chemotherapy which reduced the frequency of overt manifestations of acute leukemia in the central nervous system to less than 5% for standard risk patients (1). The schedules of intrathecal chemotherapy administration is depend on the individual protocols, varying from weekly during induction phase to every 3 months during maintenance phase throughout the 3.5 years of the therapy(2). The standard intrathecal chemotherapy is methotrexate which apply in dosages according to patient age for every risk and plus cytarabine and hydrocortisone for patients having central nervous system leukemia (leukemic blasts found by cytomorphology). This procedure frequently results in moderate nausea and vomiting typically began approximately 2–3 hours after intrathecal chemotherapy and rarely lasted longer than 24 hours. Although the mechanism of vomiting from intrathecal chemotherapy may occur by methotrexate itself which have emetogenic risk mild to moderate but it also stimulate through direct the chemoreceptor trigger zone (CTZ) in the floor of the fourth ventricle, rather than by an indirect mechanism involving serotonin release from enterochromaffin cell in the gut that the systemic chemotherapy does (3). This reason give the incidence of vomiting occurred during the 24 hours in children who had underlying acute leukemia after the procedure in fifty-two of the procedures (35.6%).Holsworth et al. (4) reported the efficacy of ondansetron in the setting of intrathecal chemotherapy in 63 children by using nausea/vomiting survey

instrument for patient and parent who receiving intrathecal chemotherapy with and without receiving ondansetron which dose at 0.15 mg/kg/dose administered before procedure. The results revealed that that number of vomiting in receiving ondansetron were all significantly lower than with prior intrathecal chemotherapy treatment without ondansetron. However, this study was not randomized to receive antiemetic therapy plus both physician and patient were not blinded.

Parker et al. (5) also reported the effectiveness of intravenous ondansetron in preventing vomiting after the administration of intrathecal chemotherapy in children. This study include 26 children ages 18 month to 15 years receiving intrathecal chemotherapy with either metrotrexate or the combination of metrotrexate , cytarabine, and hydrocortisone were double blinded and randomized to receive an infusion of normal saline or either ondansetron 0.15 or 0.45 mg/kg. This study showed prevalence of both the frequency of vomiting in the two doses of ondansetron in 27.7% for 0.15mg/kg and 14.6% for 0.45mg/kg and the prevalence of vomiting is 62.7% in the placebo group. This study conclude that almost all of the intrathecal treatments associated with severe vomiting occurred after the infusion of placebo compare with the infusion of ondansetron. At present, it appears that the majority of children who receive intrathecal chemotherapy will have some nausea and vomiting. This data also confirm by pediatric oncology sedation trial (POST) which enrolled 25 children with leukemia undergoing lumbar puncture to giving intrathecal chemotherapy during maintenance phase which giving fentanyl for pain control and ondansetron for antiemetic effect by double-blinded, randomized, placebo-controlled, factorial study during maintenance therapy (6). This study showed that during the first 12 hours the following the procedure, patients experienced significantly fewer episode of vomiting or retching (overall reduction of 4.66, $p < 0.001$) while receiving ondansetron. The other view point of intrathecal

chemotherapy, this procedure is painful children often require relief of pain and anxiety while undergoing therapeutic procedures. Sedation help reduces the children's movements during procedures and decrease their anxiety and pain.

In our tertiary care setting, it has been the policy for providing the sedation for children who require these procedures which provided by non-anesthesiologist. Effective and safe procedural sedation requires the selection of appropriate drugs and appropriate doses. There are a variety of drugs available include ketamine, midazolam that provide effective and safe procedural sedation in children. In our hospital, we use ketamine for procedural sedation. Ketamine (7) is dissociative drug which was first developed in 1962 and was introduced to use as an intravenous anesthetic in the hospital setting started in the 1970s. It remains popular in the developing world. Ketamine is given in the intravenous dose 1 mg/kg/dose (the maximum dose 50mg).The onset of action is rapid at 30 minute. Ketamine provides well-documented amnesia and analgesia, with minimal effect on the airway and vital reflexes, hypersalivation and hallucinations which is reported less commonly in children. However, the report frequency of vomiting ranges from 10% to 26 (8,9). It almost always occurs during the recovery phase when the patient is alert and is more common in older children. Langston et al. (10) investigated two hundred sixty-eight patients were randomized to placebo or ondansetron 0.15mg/kg/dose for prevent vomiting after giving intravenous ketamine 1mg/kg/dose for procedural sedation at emergency department. This conclude that intravenous ondansetron may benefit for vomiting in this situation but the cost of ondansetron is high which give the clinical applicability of this practice remain unclear.

With combined intrathecal chemotherapy and ketamine sedation, untreated, one third will have post procedure nausea, vomiting in our setting. Vomiting increases the frequency of delayed discharge, length of stay and patient satisfaction. It also has been associated with

aspiration pneumonia. In addition, poor control of nausea and vomiting can lead to dehydration, electrolyte imbalance and the need for hospital admission to correct these problems.

Currently, ondansetron is commonly used because of its efficacy and safety for prevention of nausea and vomiting. There are a number of publications which confirm that ondansetron significantly reduces the incidence of nausea and vomiting either in intrathecal chemotherapy or intravenous ketamine sedation in children. However, the high cost of ondansetron has been a significant factor limiting its routine or standard prophylactic use at present.

Further research is necessary to determine whether lower doses of intravenous ondansetron or other less expensive antiemetics are effective in this setting. Dexamethasone is another option which has been shown to be effective prophylactic antiemetic agents. There is a large, multicenter North America study which confirmed the results that ondansetron and dexamethasone have similar efficacy when administered for antiemetic prophylaxis in adults (11). Furthermore, Comparison of using intravenous ondansetron and intravenous dexamethasone, Subramaniam et al. (12) reported 135 children who undergoing strabismus repair by using intravenous dexamethasone 1 mg/kg compare with intravenous ondansetron 100 ug/kg. The result revealed that the incidence of nausea and vomiting were significantly less in the dexamethasone group than in the ondansetron group. This study also showed that the cost to benefit a patient was 22 times higher in ondansetron group than in the dexamethasone group. The cost to benefit a patient prophylactic antiemetic is significant factor. This reassures the value of prophylactic dexamethasone as a cost-effective alternative to ondansetron if it's possible. For the optimal dose for safety and efficacy, Madan et al. (13) reported using prophylactic intravenous dexamethasone for preventing nausea and vomiting

in 168 children scheduled for strabismus surgery. The results suggest that dexamethasone 0.25 mg/kg is more effective than saline and equally effective compared with larger doses for preventing postoperative nausea and vomiting for pediatric strabismus surgery. There was no significant increase in postoperative blood glucose levels was observed and wound healing was satisfactory in both groups. Moreover, dexamethasone has been shown to provide the good protection from chemotherapy induced nausea and vomiting and used as single agent in prophylactic therapy for adult and pediatric patients receiving chemotherapy regimens with level 2 (mild to moderate emesis risk) in acute phase and moderate to high emesis risk in delayed phase (14).

However, there is unavailable data for using dexamethasone as prevention for nausea, vomiting in children especially before procedure with ketamine sedation and intrathecal chemotherapy yet. Thus, the objective of this study is to assess the efficacy of dexamethasone for antiemetic effect in children receiving ketamine during sedative procedure who are undergoing lumbar puncture with intrathecal chemotherapy.

CHAPTER II

REVIEW of RELATED LITERATURE

Nausea and vomiting associated both chemotherapy and sedative agents remain important concerns for patients and medical personnel. Almost nausea and vomiting from these causes occur within the first 24 hours

Mechanism of nausea and vomiting

Vomiting results from an intricate succession of physiological events mediated by humoral factors and somatic visceral musculature. Chemotherapy can cause release of serotonin from enterochromaffin cells in the gut. Since the largest concentration of 5-HT₃ receptors in the central nervous system (CNS) is in the nucleus of the solitary tract, it is postulated that 5-HT₃ antagonists may ameliorate nausea and vomiting by interaction with these central receptors.

Type of nausea and vomiting

There are three types of nausea and vomiting which depend on periods of assessment and various using chemotherapy.

- A. Acute nausea and vomiting: It is the most common problem and has been found in common chemotherapy. It has been defined as that the nausea and vomiting occurring in the first 24 hours after the administration of chemotherapy.
- B. Delayed nausea and vomiting: It has been defined as that the nausea and vomiting occurring after the initial 24 hours and extended to 3 to 5 days after chemotherapy. It has been occurred from chemotherapy agents which giving high emetogenic potential

such as cisplatin, carboplatin, carmustine which are not used in acute leukemia in children.

- C. Anticipatory nausea and vomiting: It has been defined as nausea and vomiting occurring prior to the administration of chemotherapy. It has been occurred in patients who experienced poor control of acute or delayed nausea and vomiting. This type is not response to antiemetic agents and need to do behavior modification or use of benzodiazepines.

Role of antiemetic agents for chemotherapy

Hesketh et al. (15) classified chemotherapy agents into five levels according to the expected frequency of nausea and vomiting. These are listed in Table1

Table 1: Emetogenic potential of single chemotherapy agent

Level 1: very mild (vomiting <10%)

vincristine,vinblastine,mercaptopurine, methotrexate(<50 mg/m²)

Level 2: mild to moderate (vomiting 10-30%)

asparaginase,cytarabine,doxorubicin,methotrexate(<250 mg/m²)

Level 3: moderate to high (vomiting 30-60%)

doxorubicin,Idarubicin,mitoxantrone,Ifosfamide,dactinomycin

cyclophosphamide(<750 mg/m²) ,methotrexate(>250 mg/m²)

Level 4: high (vomiting 60-90%)

carboplatin,cytarabine(> 1000mg/m²), cyclophosphamide(>750 mg/m²)

Level 5: very high (vomiting >90%)

Cisplatin,carmustine,meclorethamine,dacarbazine.

The table shows that metrothexate for intrathecal chemotherapy is in level 1. For the Guidelines for prophylaxis against acute nausea and vomiting in children who receiving chemotherapy show that Hesketh level 1 should not receive antiemetic therapy as standard prophylaxis. Jordan et al. (14) proposed the treatment guidelines support using ondansetron and corticosteroids as in Table 2

Table 2: Current treatment guideline for prophylaxis against nausea and vomiting

Emesis risk	Acute phase	Delayed phase
High to very high (5)	Ondansetron Plus Dexamethasone	Dexamethasone
Moderate to high (4)	Ondansetron	Ondansetron
Mild (2)	Dexamethasone or none	None
Very mild (1)	None	None

Role of dexamethasone for nausea and vomiting

Corticosteroids are effective as prophylaxis against chemotherapy associated nausea and vomiting, but the mechanisms underlying this effect are still unknown. Results from experiments in pigeons indicate that dexamethasone's antiemetic actions may be at least partially due to its activity in the central nervous system (CNS) in both the acute and delayed phases of cisplatin-induced emesis. However, the mechanism underlying this effect was probably unrelated to two factors that have been suggested as contributing to cisplatin-induced CINV: prostanoid synthesis and influx of cisplatin into the medulla oblongata (16). There is also evidence that corticosteroids may exert central antiemetic action through activation of glucocorticoid receptors in the nucleus of the solitary tract in the medulla (17). It has been shown recently that dexamethasone may act through prostaglandin antagonism,

serotonin inhibition in the gut and by releasing endorphins which contribute to the prophylactic effects of corticosteroids in cancer patients.

Role of dexamethasone as monotherapy

Corticosteroids are seldom used as monotherapy for management of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy or highly emetogenic chemotherapy. However, results from a number of studies carried out before the widespread use of 5-HT₃ antagonists have documented the antiemetic efficacy of dexamethasone. It has been demonstrated that dexamethasone is effective as monotherapy for the management of nausea and vomiting. High-dose intravenous dexamethasone reduced the risk for nausea and vomiting in patients receiving doxorubicin, but not for those being treated with combinations based on cisplatin.

In contrast, Goedhals et al.(18) reported that dexamethasone, given as monotherapy or combined with granisetron, provided complete emetic protection in 50% of patients overall and 70% of patients during days 4–6 following administration of cisplatin-based chemotherapy. Results from a double-blind, randomized, crossover study that included 40 patients receiving non-cisplatin-based therapy indicated that dexamethasone was superior to metoclopramide in preventing nausea and vomiting. Overall, 58% of patients had no vomiting with dexamethasone compared with 28% of those receiving metoclopramide(19).

In additional,meta-analysis of results from 5613 patients who received chemotherapy for multiple types of cancer in 32 studies indicated that dexamethasone was superior to placebo or no treatment for complete protection against both acute (OR = 2.22; 95% CI 1.89–2.60) and delayed emesis (OR = 2.04; 95% CI 1.63–2.56) (20). Results were similar for complete protection against nausea. The pooled risk difference for complete protection from

emesis was 16% for both the acute and delayed phases. In the postoperative nausea vomiting, dexamethasone has also been demonstrated that is effective as monotherapy.

Apfel et al.(11)reported the results of a trial assessing the relative efficacy of three antiemetics include ondansetron , dexamethasone and droperidol. The investigators found that the three drugs have similar antiemetic efficacy by reduced the risk of postoperative nausea and vomiting by about 26 percent.

Efficacy and safety of dexamethasone for nausea and vomiting in children

Dexamethasone has been used many years for prevent chemotherapy related nausea and vomiting, and are now being used in postoperative setting in children. Intravenous dexamethasone in dose up to 1 mg/kg/dose (maximum dose 25 mg) was effective in reducing postoperative vomiting in children after tonsillectomy. However, low-dose intravenous dexamethasone 0.15 mg/kg was not effective as perphenazine 70 ug/kg in preventing nausea and vomiting after tonsillectomy in children. Furthermore, Madan et al. (13) reported using prophylactic intravenous dexamethasone for preventing nausea and vomiting in 168 children scheduled for strabismus surgery. The results suggest that dexamethasone 0.25 mg/kg is more effective than saline and equally effective compared with larger doses for preventing postoperative nausea and vomiting for pediatric strabismus surgery. There was no significant increase in postoperative blood glucose levels was observed and wound healing was satisfactory in both groups. However, one must be aware of potential toxic effects of corticosteroids. Treatment with corticosteroids may result in metabolic abnormalities, CNS effects, glaucoma, cataracts, acne, impaired wound healing, dyspepsia, myopathy, hypertension, increased risk of infection, or hypothalamic–pituitary–adrenal axis suppression. Longer term treatment may increase the risk of osteoporosis or osteonecrosis. However, dexamethasone is increasingly used in the treatment of acute leukemia in children and has

been linked with improved significant survival rates. These results should contribute to lessened concerns about use of dexamethasone in the treatment of acute leukemia. In addition, the recent meta-analysis on dexamethasone and postoperative nausea and vomiting did not reveal any significant side-effects



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER III

RESEARCH METHODOLOGY

3.1 Research question

3.1.1 Primary research question:

Does intravenous dexamethasone 0.25 mg/kg have an effect in the reduction of vomiting and retching after sedation with intravenous ketamine and lumbar puncture with intrathecal chemotherapy comparison with placebo?

3.2.2 Secondary research question:

Does intravenous dexamethasone 0.25 mg/kg have an effect in the reduction of severity of nausea after sedation with ketamine and lumbar puncture with intrathecal chemotherapy comparison with placebo?

3.2 Research objective

3.2.1 Primary objective

To determine whether vomiting and retching associated with intravenous ketamine and intrathecal chemotherapy may be reduced by the addition of prophylactic dexamethasone.

3.2.2 Secondary objective

To determine whether severity of the nausea after procedure may be reduced by the addition of prophylactic dexamethasone.

3.3 Research hypothesis

3.3.1 Null hypothesis

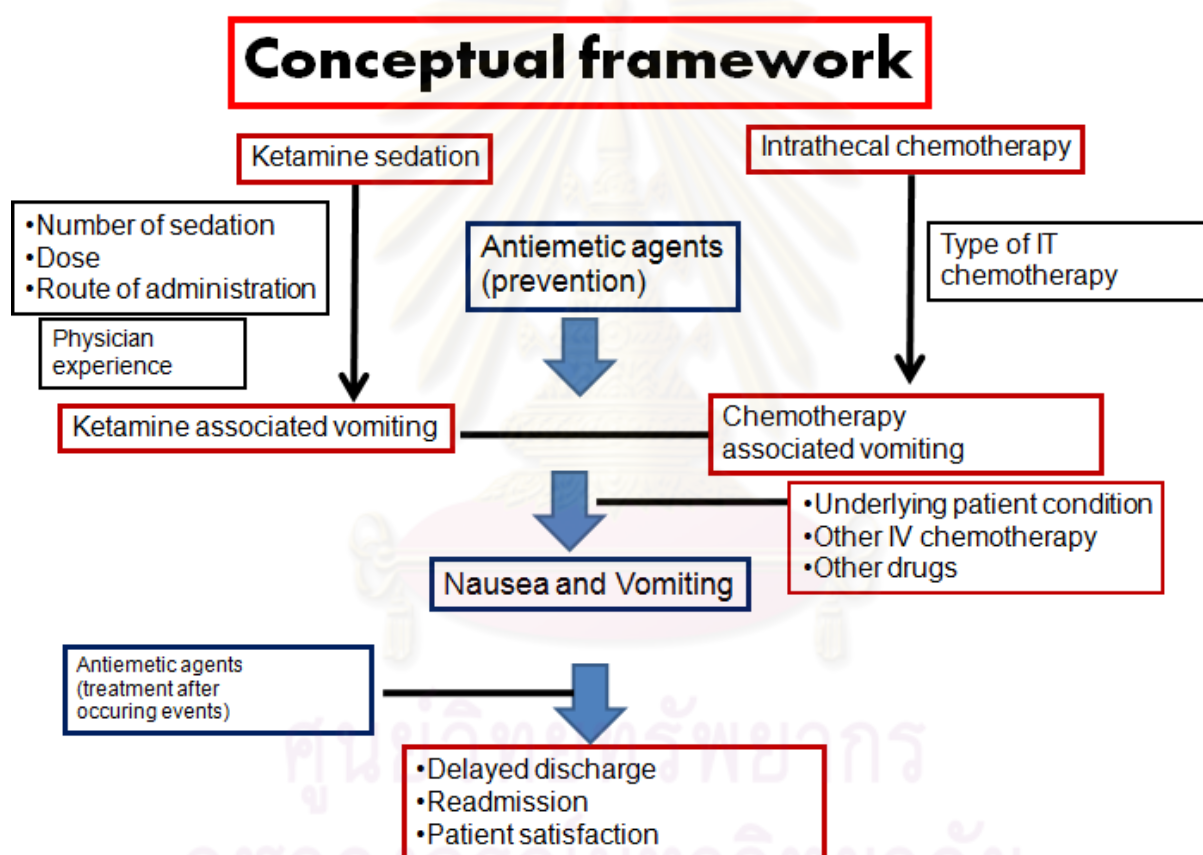
The proportions of vomiting are not different between dexamethasone and placebo in the patient after sedation with intravenous ketamine and lumbar puncture with intrathecal chemotherapy

3.3.2 Alternative hypothesis

The proportions of vomiting are different between dexamethasone and placebo in the patient after sedation with intravenous ketamine and lumbar puncture with intrathecal chemotherapy

3.4 Conceptual framework

Figure 1: Proposed conceptual framework



3.5 Key words

crossover; double blinded; intrathecal chemotherapy; dexamethasone; ketamine; vomiting

3.6 Operational definitions

Vomiting is the forceful expulsion of the contents of the stomach through the oral or nasal cavity. Although frequently confused with nausea, vomiting or emesis is an observable phenomenon best described as “throwing up.”

Retching is the attempt to vomit without bringing anything up. It may be described by such terms as “gagging,” “dry heaves,” and “attempting to vomit without results.

Nausea is a nonobservable phenomenon of an unpleasant sensation experienced in the back of the throat and the epigastrium that may or may not culminate in vomiting; it is synonymously described as feeling “sick at stomach.” Patients commonly describe nausea as a vague unpleasantness located in the region of the throat, upper gastric region, or abdomen.

Severity of nausea are defined as

0= none (no symptoms)

1= mild (can eat and drink well)

2= moderate (cannot eat but drink some)

3= severe (cannot eat and drink)

Crossover analysis, period effect, sequence effect and the carryover effect in this study was defined as follows:

1. The carryover effect is the persistence of the effect of the first treatment extending over its period of application to influence the action of a subsequent treatment.
2. The period effect is the change of responses due to the difference between the first and second period of vomiting.
3. The sequence effect is the order (dexamethasone-placebo and placebo-dexamethasone) in which treatments are given produced a difference in the outcome of vomiting.

3.7 .Research design

Randomized, Double-blind, Crossover, Placebo-Controlled Trial.

3.8 Research methodology

3.8.1 Population and sample

All children with diagnosed acute lymphoid or myeloid leukemia who required intravenous ketamine for sedation lumbar puncture for intrathecal chemotherapy are eligible for enrollment into the study.

All the patients who have all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria are recruited for the study.

3.8.2 Inclusion criteria

1. Patients aged between 2-15 years who underlying acute lymphoid or myeloid leukemia and need to receive ketamine and intrathecal chemotherapy.
2. Personally signed and dated informed consent and assent document indicating that the subject (or legally acceptable representative) has been informed of all pertinent aspects of the trial prior to study entry.

3.8.3Exclusion criteria

1. Patients who had a known allergy to ketamine or dexamethasone.
2. Patients who had contraindication for ketamine or dexemethasone such as hypertension, increased intracranial pressure or central nervous system mass lesion, major psychiatric , and hyperglycemia.
3. Patients who concurrent with nausea and vomiting during that time.
4. Patients who received ondansetron or other antiemetic before doing procedure.
5. Patients who received other chemotherapy before or after 24 hours.

3.8.4 Sample size determination

From primary outcome is the vomiting which indicated as yes or no after procedure in 24 hours. According to the cross over design is one group. The sample size could be determined by test of two dependent proportions (McNemar's test). From the pilot study at Phramongkutklo hospital, the study was done for 10 patients who received placebo/dexamethasone and dexamethasone/placebo before intrathecal chemotherapy and ketamine sedation as follow Table 3.

Table 3: The proportion of vomiting between two treatments in 10 patients

		Placebo		Total
		Vomit	No vomit	
Dexamethasone	Vomit	1 ($p_{11} = 0.1$)	1 ($p_{12} = 0.1$)	2 ($p_1 = 0.2$)
	No vomit	5 ($p_{21} = 0.5$)	3 ($p_{22} = 0.3$)	8
Total		6 ($p_2 = 0.6$)	4	10

The formula for sample size calculation was based on McNemar's test as shown below

$$n = (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \eta / \delta^2$$

where

α = Probability of type I error = 0.05 (2-sided), $z_{0.025} = 1.96$

$1-\beta$ = Power = 0.80, $z_{0.2} = 0.84$

δ = Difference in proportion of vomiting between 2 groups = $p_2 - p_1 = 0.4$

η = Proportion of discordant pairs = $p_{12} + p_{21} = 0.1 + 0.5 = 0.6$

Thus, $n = 29.44 = 30$

With the anticipated drop-out rate of 12%, a sample of 36 patients was recruited. Since this study was a 2x2 cross-over design, a sample size per sequence (DP, PD where D=Dexamethasone, P=Placebo) was 18.

3.8.5 Randomization and allocation concealment

Patients are randomly allocated to start with dexamethasone and placebo group. The simple randomization will be performed by looking up the computered generated randomized type of treatment table in downward direction. If type of treatment is A, the first treatment will be dexamethasone. Otherwise, in case of type of treatment is B, the first would start with placebo. For allocation concealment, the type of treatment will be stored in sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. The envelopes are opened after consent is obtained. At each course, the only one nurse who is not in the study will prepare the medications at the sedation room and beginning the allocation by opening the code from sealed opaque envelope just before the starting the procedure.

3.8.6 Intervention

During the procedure

Patients are randomly assigned to receive one of two interventions at the first period in a double-blinded fashion. Patient will receive one of the two options following at the first period:

1. Treatment A

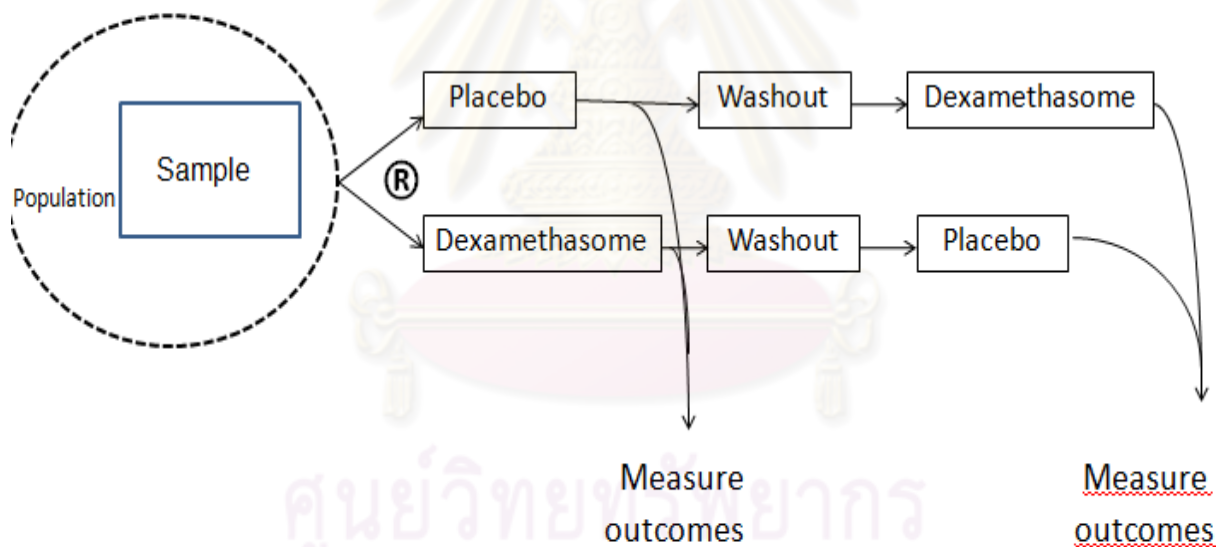
Ketamine 1 mg/kg IV (maximum single dose 50 mg) and dexamethasone (0.25/mg/kg/dose (8 mg/m²/dose); maximum single dose 8 mg) (5ml)

2. Treatment B

Ketamine 1 mg/kg IV (maximum single dose 50 mg) and 5 ml normal saline solution IV (placebo)

And will follow with another option in the second period. For example, if patient random to start with treatment A at the first period, the patient will receive treatment B at the second period. But, if patient start with treatment B at the first period, the next turn will be treatment A. (Figure 2)

Figure 2: Randomization and intervention scheme



The ketamine and the study drug (either dexamethasone or placebo) will be administered immediately before the induction of anesthesia by intravenous ketamine and in separate syringes before undergoing a lumbar puncture for the administration of intrathecal chemotherapy. Each patient acted as his or her treatment (placebo, dexamthasone) are administered in random order for two intrathecal treatments. Level and quality of sedation will be evaluated by motor and response to stimuli, level of consciousness, respiratory rate. Oxygen saturation and heart rate are monitored continuously by a pulse oximeter in all patients during the procedure by a designated nurse and there will be standby anesthesiologist for unexpected events. Oxygen by facemask with a reservoir bag will be only applied if the oxygen saturations decreased to less than 96%.

Study conduct

After the procedure, the child will be allowed to recover in quiet area within the recovery room. All patients will be placed supine in the Trendelenburg position for 1 hour at the recovery room. After the operation until full recovery of consciousness, level of consciousness, respiratory rate, blood pressure will be monitored every 15 minutes and oxygen saturation and heart rate are monitored continuously by a pulse oximeter in all patients. The nurse (the difference person from prepare the drug) will record any episodes of nausea or vomiting and any medications that are given. No other chemotherapy include vincristine (1.5 mg/m^2), prednisone (40 mg/m^2 per day), oral 6-mercaptopurine (50 mg/m^2 per day) would be administered for at least 24 hours before and after the procedure, and no other antiemetic agents would be administered unless the patient has at least one episode of vomiting or retching after the procedure by giving ondansetron 0.15 mg/kg/dose (max 8 mg) intravenous for rescue vomiting/retching. Children without venous line will be offered oral ondansetron at dose of 4 mg (for children 2-10 years) or 8 mg (for children >10 years).

The patients will be observed for a minimum of 2 hours at the recovery room. Then, parents and patients will be provided with data collection forms to take home with them and all detail will be recorded for 22 hours for the 24 hours following the procedure. During home all detail will be include the number of times their child vomited, and rated nausea as none, mild, moderate, and severe. These were evaluated for the first three, six, twelve and twenty-four hours following the procedure. Parents will receive the available antiemetic drug (ondansetron) at home to give the patients in case of developing severe nausea or vomiting and also record any medications that will be given for nausea and vomiting. Parents are telephoned at home by the research coordinator or nurse 2 times include the end of the procedure day and the day after the procedure to ensure that they are not having any difficulty to filling out the data collection forms and we also give the contact information (cell phone) of research coordinator or nurse and duty doctor in order to ask for calling they have any questions. In the next therapy session, the patients will change to another treatment (dexamethasone or placebo).The interval between therapy sessions was 2 weeks to 3 months as the schedule for intrathecal chemotherapy in the protocol and the effect of each treatment is wash out completely and there is the little period effect because intrathecal chemotherapy is given on separate days from other systemic chemotherapy and the condition in each patients will not change.

Compliance

We will inform all patients and parents to make sure that they are awareness of the serious illness before starting the study. Nurse will call all parents to ensure that they are not having any difficulty to filling out the data collection forms and we also give the contact information of research coordinator or nurse in order to ask for calling when they have any questions.

Contamination

The patients will be not to receive chemotherapy that may affect the outcomes except the prescribed medications during the study. We will use exclusion criteria to exclude some patient conditions ex. acute gastroenteritis, acute gastritis or other diseases which give nausea/vomiting.

Co-intervention

Concomitant medications: steroid and antiemetic agents will not be applied during 24 hours prior to study. Both patients and investigators will be blinded to equalize unknown co-intervention and protect soft outcome. We will prepare the guideline for giving antiemetic agents (ondansetron) when the patient has at least one episode of vomiting or retching after the procedure by giving ondansetron 0.15 mg/kg intravenous for rescue vomiting or retching.

3.8.7 Outcome measurement

1. The primary outcome is the vomiting or retching in 24 hours indicate as yes or no which not count anticipatory and delayed vomiting as it is not related to our objective
2. The secondary outcome is:
 - 2.1 The severity of nausea in 24 hours
 - 2.2 The number of ondansetron requirement for rescue vomiting or retching in 24 hours which not count anticipatory and delayed vomiting as it is not related to our objective

3.8.8 Data collection

Case record form is generated for each individual patient to keep the patient's data in 3 separated sheets which include:

1. Parent's consent form
 2. Patient's baseline data including: age, sex, body weight, height, procedure time , phase of treatment
 3. Patient's outcome measurement:nausea/vomiting, severity and other adverse events.
- Data will be entered into SPSS. Version 15 to calculate the outcomes.

3.8.9 Data analysis

The patient's data will be analyzed using statistics is summarized in the table 4

Table 4: The outcome measurement and statistical analysis

Outcome measurement	Statistical analysis
Primary outcome: Comparing vomiting or retching in 24 hours	McNemar's test
Secondary outcomes:	
Severity of nausea	McNemar's test
Number of ondansetron	McNemar's test
Demographic data	Descriptive

3.8.10 Ethical consideration

This study will seek approval from the ethical committee of Pharmedkulklo Hospital. Prior to recruitment into this study, the patients will be thoroughly informed about the objectives and methods of the study. The patients have the right to refuse participation in this study or to withdraw from the study at any time without affecting their proper medical care. A signed informed consent will be obtained from the parents who take care of the

patients is less than 18 years old without enforcement. We also concern for vulnerable group in this study. All children from 7 to 12 years old in this study will be read or listen for assent form under parent guidance before enrollment. All data is confidentiality and is used, only a necessary, to fulfill the specific research objectives and research questions. All data will be stored in file cabinet in locked office and we will have the password protection for all data file on computer. The data will be stored for 15 years and will be destroyed by shredding for paper records. We concern about treatment outcomes and anticipating side effects. Thus, this study is designed similar to the routine practice. We concern about using placebo for intervention in this study. Even antiemetic prophylaxis is not standard treatment for patient with IT chemotherapy and ketamine sedation yet but we plan to

1. Give all detail in information sheet both benefit and disadvantages of placebo when patients receive placebo in this study.
2. In case of subject develop severe nausea or vomiting, we will give ondansetron rescue to the subject which will be available at home. In additional, all parents can call on duty doctor or nurse with their cell phone number.

Dexamethasone is fairly safe drugs with long-lasting uses and good records. The price is reasonable. Dexamethasone is increasingly used in the treatment of acute leukemia in children and has been linked with improved significant survival rates. These results also contribute to lessened concerns about use of dexamethasone in the treatment of acute leukemia. In additional, the recent meta-analysis on dexamethasone and postoperative nausea and vomiting did not reveal any significant side-effects. Finally, the patients will get an appropriate standard care if there are any complications during the study. The management in the study design is a humanitarian practice which relief the patient suffering in the

postoperative period and, if required and proper, the treatment can be continued after the end of the data collection until the patients come to complete convalescence.

3.8.11 Limitations

This study may have several limitations. Because of our enrollment for patients represent a non-probability sampling of patients. Failure to enroll all eligible patients will make this study susceptible to selection bias. The external validity of this study may be limited as it could be applied to patients who receive ketamine sedation and intrathecal chemotherapy only. Physician at hospital who does not use ketamine for sedation will decline to treat patients which dexamethasone. Hospital variations in vomiting rates limit the generalizability of these results.

3.9.12 Expected benefit & application

If dexamethasone is effective for prevention of nausea and vomiting, it will be low cost but high effectiveness. In other words, quality improvement of patient care is provided. There will be a better practice in combine postoperative nausea and vomiting and chemotherapy associated nausea and vomiting which show that prevention this symptom with inexpensive medication.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

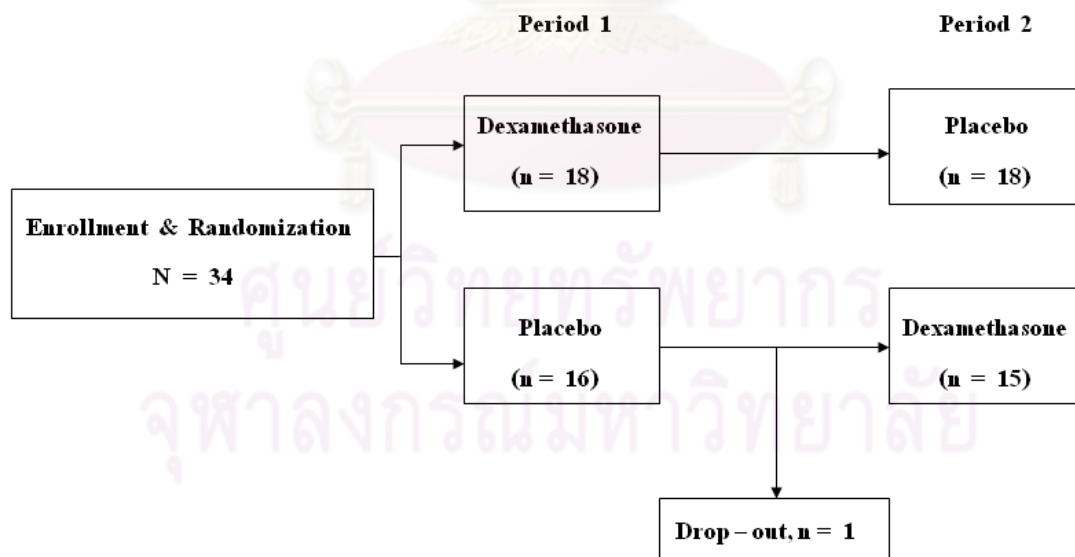
CHAPTER IV

RESULTS

Patient characteristics

From March 2010 to September 2010, eligible and enrolled patients during the study period are shown on the patient flow diagram in Figure 3. A total of thirty-four children diagnosed with acute leukemia were scheduled for intrathecal chemotherapy and ketamine sedation. They were randomly and equally allocated in sequence into two groups. One child was withdrawn from the study as no ketamine sedation was used at the second period.

Figure 3: Consort diagram



Therefore, 33 children completed the cross-over including 17 boys and 16 girls ranging in age from 2.2 to 14.2 years (mean 5.8 years). All were considered evaluable and included in the study analysis. Characteristics of the enrolled patients are listed in Table 5. The average ketamine dose used for sedation was 1.05 mg/kg (range 0.83-1.25) in placebo group and 1.07 mg/kg (range 0.86-1.20) in treatment group. The average duration of sedation time was 8.2 minutes (range 6 -10) in placebo group and 7.6 minutes (range 5-9) in treatment group. No patients required more than one dose of ketamine sedation during the procedure. The median time between sessions for washout period in dexamethasone-placebo sequence group was 3 months (range 0.5-4.5 months) and in placebo-dexamethasone sequence group was 3 months (range 0.5-4 months), respectively.

Table 5. Baseline patient characteristics

Total	33 patients
Gender	17 Boy, 16 girl
Age (y)	Average 5.8, Range 2.2 – 14.2
Weight (kg)	20.65 ± 8.88
Height (cm)	109.57 ± 17.72
Diagnosis	28 B cell ALL*, 4 T cell ALL, 1 AML*
Risk of disease	22 standard risk, 11 high risk
Type of IT* chemotherapy	32 MTX*, 1 ARA-C*
Phase of Treatment	31 Maintenance, 2 Consolidation

IT*: Intrathecal chemotherapy, ALL*: acute lymphoblastic leukemia, AML*: acute myeloid leukemia
 MTX*: methotrexate, ARA-C* : cytosine arabinoside

Analysis of carryover, period, and sequence effects for primary outcome

Table 6 showed vomiting in period 1 and 2 among DP and PD sequence. Only one patient had vomiting from both treatments whereas thirteen children (39.4%) had no vomiting from both treatments. Test of carryover effect was performed by ignoring vomiting outcome in period 1 and 2 of (No, Yes) and (Yes, No) in the analysis. Analysis of Table 6 with 2 rows and 2 columns of (No, No) and (Yes, Yes) using McNemar's test resulted in a p-value of 1.00 indicating no carryover effect.

Table 6. Vomiting in each sequence of treatment

Sequence	n	Vomiting in period 1,2			
		No, No	No, Yes	Yes, No	Yes, Yes
Dexa-Placebo (DP)	18	7	8	2	1
Placebo-Dexa (PD)	15	6	2	7	0

To test the period effect, Table 7 was constructed from Table 6. In period 1, 16.7% of patients in dexamethasone group had vomiting compared to as high as 46.7% among placebo. Similarly, in period 2 only 13.3% in the dexamethasone group had vomiting compared to 50% in placebo. That is, dexamethasone had 30% and 36% less vomiting than placebo in periods 1 and 2. Therefore, effect of dexamethasone does not depend on period. Since the percentages of vomiting in period 1 and 2 are about the same (30.3% vs. 33.3%), there is no effect of period.

Table 7. Test of period effect for vomiting

	n	Vomiting		Total
		Period 1	Period 2	
Dexa-Placebo (DP)	18	3/18 (16.7%)	9/18 (50.0%)	12/36
Placebo-Dexa (PD)	15	7/15 (46.7%)	2/15 (13.3%)	9/30
Total	33	10/33 (30.3%)	11/33 (33.3%)	

Analysis of primary outcome

Since there was no carryover effect and no period effect, test of treatment effect could be carried out from a simple 2x2 table of Table 8 which was derived from Table 6. McNemar's test revealed a p-value of 0.02 indicating a statistically significant treatment effect. Dexamethosone had less vomiting than placebo. The proportion of total vomiting outcome was 21 episodes from the total 66 intrathecal treatments in 33 patients (31.8 %). There were 5 episodes of vomiting from dexamethasone groups (15.2 %), and 16 episodes of vomiting from placebo groups (48.5 %). (Table 8)

Table 8. Test of treatment effect on vomiting

		Placebo		Total	p-value	OR (95% CI)
		No vomit	Vomit			
Dexamethasone	No vomit	13	15	28	0.02	3.75 (1.30, 12.28)
	Vomit	4	1	5		
Total		17	16	33		

Absolute risk reduction for vomiting by dexamethasone was 33.3 %, with 95% confidence interval from 17.6 % to 49 %. Analysis with McNemar's test showed a statistically significant difference between the results of the two groups ($p=0.02$) (Table 9). Approximately three patients would need to be treated to prevent one episode of vomiting from intrathecal chemotherapy and ketamine sedation by dexamethasone (95% confidence interval 2.0 to 5.7). There are significant differences among the different age groups and between genders.

Table 9. Effect of 0.25 mg/kg of Intravenous Dexamethasone before Lumbar Puncture in Each Outcome

	Treatment group (n=33)	Placebo group (n=33)	P-value (McNemar's test)	Difference, % (95% CI)	NNT *(95% CI)
<u>Vomiting</u>	5	16	0.02	33, (18-49)	3 (2-5.6)
<u>Nausea</u>	15	26	0.007	33, (15-51)	3 (2-6.6)
<u>Ondansetron required</u>	5	16	0.02	33, (18-49)	3 (2-5.6)

NNT*: number needed to treat to prevent one episode

The vomiting group had significantly younger children than no vomiting group (4.65 ± 1.48 years vs. 7.61 ± 3.58 years; $p=0.002$) and girls had a significantly lower incidence of vomiting than boys (37.5% vs. 82.35%; $p=0.01$). However, the average age in girl were 7.12 ± 3.4 years and boys were 4.59 ± 1.57 years ($p=0.01$). In stratified analysis among only boys and only girls, younger age continued to be associated with increased vomiting in girls which was $4.8 \pm$

0.9 years in vomiting group and was 8.5 ± 3.61 years in non-vomiting group ($p=0.01$) but no difference in boys which was 4.6 ± 1.7 years in vomiting group and was 4.6 ± 0.97 years in non-vomiting group ($p=0.95$). The average time after procedure to vomiting in the treatment group and placebo group were 54 (range 5-110) minutes and 57 (range 1-195) minutes, respectively.

Analysis of secondary outcome

The severity of nausea was evaluated for the first three, six, twelve and twenty-four hours following the procedure according to nausea scale (0-3). Twenty-eight patients (84.8 %) had experienced nausea of at least once in 24 hours. Within 3 hours, nausea was significantly different between dexamethasone compared with placebo; in particular, 15 patients (45.4 %) in the dexamethasone group had nausea versus 26 patients (78.8 %) in the placebo group ($p=0.007$) with McNemar's test (Table 9). Under their own control, dexamethasone was superior to placebo for prevent nausea (OR = 6.50; 95% CI 1.60–40.28) (Table 10).

Table 10. Test of treatment effect on nausea

		Placebo		Total	p-value	OR (95% CI)
		No vomit	Vomit			
Dexamethasone	No vomit	5	13	18	0.007	6.50 (1.60, 40.28)
	Vomit	2	13	15		
Total		7	26	33		

In addition, the severity of nausea and the intervention drugs in 66 episodes (33 patients) was analyzed as shown in Table 11. Analysis with McNemar's test showed a statistically significant difference between the results of the two groups on the nausea scale ($p=0.017$). The proportion of nausea outcome was 41 episodes in 66 treatments (62.1 %) in 33 patients.

Table 11. Severity of nausea within 3 hours in their own control

Severity of nausea*	Placebo group				Total	
	0	1	2	3		
Dexamethasone group	0	5	2	7	4	18
	1	0	3	5	3	11
	2	2	1	0	0	3
	3	0	0	1	0	1
Total		7	6	13	7	33

Severity of nausea within 3 hours in the dexamethasone versus placebo group (P=0.017); McNemar's test
 *Severity of nausea: 0 = no symptoms; 1= can eat and drink well; 2= cannot eat but drink some ;3= cannot eat and drink

However, 5 patients experienced nausea at 6 hours and one at 12 hours following therapy. All of them received placebo before undergoing procedure.

Five patients (15.2 %) in the dexamethasone group and 16 (48.5 %) in the placebo group received ondansetron rescued after procedure (p= 0.02) with McNemar's test (Table 9). The ondansetron requirement and outcome of vomiting was analyzed. Five patients who received dexamethasone required one dose of ondansetron (100%). Sixteen patients who received placebo required one dose in 11 patients (68.7%), 4 patients two doses and one patient 3 doses.

Safety

Dexamethasone was well tolerated through successive procedures of lumbar puncture with intrathecal chemotherapy and ketamine sedation. There was no patient admitted in the hospital after the procedure for any reasons. There was no patients developed desaturation during procedure. No clinically significant dexamethasone side effects were observed in this study.

CHAPTER V

DISCUSSION

The current study is the first blinded, crossover, randomized study to evaluate the efficacy of intravenous dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting following intrathecal chemotherapy administration and ketamine sedation in pediatric patients with leukemia.

Routine administration of antiemetic agents to all leukemic children undergoing intrathecal chemotherapy and ketamine sedation is controversial at present. Previous studies of intrathecal chemotherapy have reported a wide range of vomiting (10% to 88.5 %) (4, 22). Our study revealed the proportion of vomiting and nausea is 31.8 % and 62.1%, respectively. Jayabose et al. (22) reported only one of 52 children who had a total of 228 lumbar punctures, experienced vomiting. However, that study was based on the use of propofol which has antiemetic properties (23,24). In contrast, the pediatric oncology sedation trial (POST) showed that during the first 12 hours following intrathecal chemotherapy, children experienced significantly fewer episode of vomiting or retching (overall reduction of 4.66, $p < 0.001$) after receiving ondansetron (6). In addition, Parker et al. (5) described the incidence of vomiting after receiving ketamine sedation for intrathecal chemotherapy was 88.5% despite the use of intravenous ondansetron. However, the study did not clearly define the definition of vomiting and nausea and separate the two entities. Interestingly, parker et al. (5) also found increased vomiting associated with decreasing patient age. Our data also support that younger patients have a higher incidence of vomiting. The clinical significance of this finding remains to be determined.

The sedative agent, ketamine, provides well- documented amnesia and analgesia, with the side effect of vomiting ranging from 10% to 26% (9). Langston et al. (10) investigated two hundred sixty-eight patients who were randomized to placebo or ondansetron 0.15mg/kg/dose for antiemetic prophylaxis after received intravenous ketamine 1mg/kg/dose for procedural sedation in the emergency department. Intravenous ondansetron significantly reduced the incidence of vomiting to 7.8% in the ondansetron group compared to 18.9% in the placebo group. However, the number needed to treat to prevent one episode of vomiting was 9. They concluded that intravenous ondansetron improves vomiting in this situation but the high cost ondansetron is limits clinical utility.

Although intravenous ondansetron has been studied in the setting of intrathecal chemotherapy and ketamine sedation, the high cost of ondansetron has been a significant factor limiting its use in developing countries. Dexamethasone was first reported to be an effective prophylactic antiemetic agents in patients receiving chemotherapy in 1981(25,26) . The etiology and mechanism by which dexamethasone reduces both nausea and vomiting are not fully understood. Possibly, the effects are centrally mediated through the inhibition of both prostaglandin synthesis and endogenous opioid release (27). Several studies have shown that glucocorticoids are equal to or better than other drugs such as ondansetron, or metoclopramide in preventing nausea and vomiting associated with chemotherapy and post procedure (28,29). Ondansetron and dexamethasone have similar efficacy when administered for antiemetic prophylaxis in adults (11). Subramaniam et al. (12) reported on 135 children undergoing strabismus repair using intravenous dexamethasone 1 mg/kg or intravenous ondansetron 100 ug/kg. The incidence of nausea and vomiting were significantly less in the dexamethasone group. That study also showed that the cost benefit ratio was 22 times higher in ondansetron group than in the dexamethasone group.

Parker et al. (5) reported the efficacy of intravenous ondansetron in preventing vomiting after the administration of intrathecal chemotherapy in children. That study included 26 children ages 18 months to 15 years receiving intrathecal chemotherapy with either metrotrexate or the combination of metrotrexate, cytarabine, and hydrocortisone. The study was a double blinded, randomized and cross over design with patients receiving an infusion of either normal saline or ondansetron 0.15 or 0.45 mg/kg. There was an absolute risk reduction of vomiting by ondansetron was 48.1%. The number needed to treat was 2.5. The latter was similar to our study which showed the absolute risk reduction of vomiting by dexamethasone was 33.3%. The number needed to treat (NNT) was 3 to prevent one episode of vomiting. Our results also showed a marked reduction in mild, moderate, and severe nausea in each of the two treatment groups serving as their own control. Whereas 45.4% in the dexamethasone group were accompanied by some degree of nausea, the placebo group showed a 78.8% incidence with a higher degree of nausea. The problem of period, carryover, and sequence effects are major challenges in interpreting outcomes from any crossover study. Our data did not show any of these effects. This was probably due to the short half-life of intrathecal chemotherapy and ketamine agents with the washout period of at least two weeks (15,16). Our results revealed the time to vomiting was 54 minutes in the dexamethasone group and 57 minutes in the placebo group. This was shorter than a previous study which reported nausea and vomiting typically began approximately 3-4 hours after intrathecal chemotherapy (4). However, that study did not detail the sedative agents. Ketamine-associated vomiting is almost always occurs during the recovery phase when the patient is alert (30). We believe that the time to vomiting in our study is short because of the use of ketamine.

We used ondansetron as the standard rescue for vomiting in our study. Interestingly, our results show that the response rate of vomiting after receiving ondansetron in

dexamethasone group is 100% whereas the response rate of vomiting after receiving ondansetron in placebo group is smaller (68%). The combination of steroid and ondansetron is superior than using single agent for some patients. Several controlled clinical trials substantiate the combination of a corticosteroid with ondansetron being more effective than monotherapy for prophylaxis against chemotherapy induced nausea and vomiting and postoperative nausea and vomiting (31,32).

There were no clinically significant complications after intravenous dexamethasone in this study. However, the safety conclusions were limited given the small sample size. Long term use of prophylactic steroids may cause significant problems, such as the potential increased risk of infection and osteonecrosis. However, no studies have identified serious complications associated with antiemetic doses of dexamethasone, with a meta-analysis even indicating insufficient power to detect rare complications (33). In addition, dexamethasone is increasingly used in the treatment of acute leukemia in children and has been linked with improved significant survival rates. These observations lessen concerns about the use of dexamethasone in the treatment of acute leukemia.

Our results show that dexamethasone at 0.25 mg/kg administered as a single intravenous infusion before intrathecal chemotherapy can significantly reduce both the frequency of vomiting and severity of nausea after intrathecal chemotherapy and ketamine sedation. There is no standard dose for intravenous dexamethasone. Madan et al. (13) reported using prophylactic intravenous dexamethasone for preventing nausea and vomiting in 168 children scheduled for strabismus surgery. The results suggest that dexamethasone 0.25 mg/kg is more effective than saline and equally effective compared with larger doses for preventing postoperative nausea and vomiting for pediatric strabismus surgery. Furthermore, there were two studies confirming the effectiveness of the low- dose

intravenous dexamethasone 0.15 mg/kg in preventing nausea and vomiting after tonsillectomy and strabismus correction in children (34,35) . The information about oral dexamethasone for prevention vomiting in children is limited. Ng et al. (36) reported a total of 81 patients who received anthracycline (48%) and carboplatin (28%). The oral 8mg of ondansetron plus 8 mg of oral dexamethasone achieved control of acute vomiting in 75% of all patients receiving chemotherapy. The study concluded that the benefits of using oral antiemetics include reduction in drug costs and nursing time. Oral dexamethasone administration may also be possible as a prophylactic medication with intrathecal chemotherapy and ketamine sedation, particularly when given at home. Further research in the use of oral corticosteroids may be useful.

This study has several limitations. First, we confined our protocol so that intrathecal chemotherapy which given on separate days from any other systemic chemotherapy. These limited our patients to only those in consolidation and maintenance phase chemotherapy, thus allowing the separation of intrathecal and systemic chemotherapy without causing much disruption, thereby limiting the applicable use with intensive chemotherapy in induction and delay intensification phase. Second, the external validity of this study may be limited as it only applies to patients who receive ketamine sedation and intrathecal chemotherapy. Physicians at hospitals who do not use ketamine for sedation may decline to treat patients which dexamethasone.

Conclusions

We found that children who received intravenous dexamethasone 0.25 mg/kg have a significant reduction of vomiting and nausea after sedation with intravenous ketamine and

lumbar puncture with intrathecal chemotherapy compared to placebo. The combination of low cost and high efficacy makes dexamethasone a reasonable option for prophylaxis against nausea and vomiting in this patient population, especially in low income countries.



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

REFERENCES

- [1.] Onciu, M. Acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. (2009):655-674.
- [2.] Pui, C.H., et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med. (2009):2730-2741.
- [3.] Barnes, J.M., et al. Identification and distribution of 5-HT₃ recognition sites within the human brainstem. Neurosci Lett .(1990):80-86.
- [4.] Holdsworth, M.T., Raisch, D.W., Winter, S.S., and Chavez, C.M. Assessment of the emetogenic potential of intrathecal chemotherapy and response to prophylactic treatment with ondansetron. Support Care Cancer. 1998:132-138.
- [5.] Parker, R.I., Prakash. D., Mahan, R.A., Giugliano, D.M., and Atlas, M.P. Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of intravenous ondansetron for the prevention of intrathecal chemotherapy-induced vomiting in children. J Pediatr Hematol Oncol. (2001):578–581.
- [6.] Nagel, K., Willan, A.R., Lappan, J., Korz, L., Buckley, N., and Barr, R.D. Pediatric oncology sedation trial (POST): A double-blind randomized study. Pediatr Blood Cancer. (2008):634-638.
- [7.] Parker, R.I., Mahan, R.A., Giugliano, D., and Parker, M.M. Efficacy and safety of intravenous midazolam and ketamine as sedation for therapeutic and diagnostic procedures in children. Pediatrics.(1997):427-431.

- [8.] Green, S.M., et al. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. Ann Emerg Med. (1998):688-697.
- [9.] Pitetti, R.D., Singh, S., and Peirce, M.C. Safe and efficacious use of procedural sedation and analgesia by non anesthesiologists in a pediatric emergency department. Arch Pediatr Adolesc Med. (2003):1090-1096.
- [10.] Langston, W.T., Wathen, J.E., Roback, M., and Bajaj, L.
Effect of ondansetron on the incidence of vomiting associated with ketamine sedation in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ann Emerg Med. (2008):30-34.
- [11.] Apfel, C.C., et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med. (2004):2441-2451.
- [12.] Subramaniam, B., et al. Dexamethasone is a cost-effective alternative to ondansetron in preventing PONV after paediatric strabismus repair. Br J Anaesth. (2001):84-89.
- [13.] Madan, R., et al. Prophylactic dexamethasone for postoperative nausea and vomiting in pediatric strabismus surgery: a dose ranging and safety evaluation study. Anesth Analg. (2005):1622-1626.
- [14.] Jordan, K., Kasper, C., and Schmoll, H.J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. Eur J Cancer.(2005):199-205.
- [15.] Hesketh, P.J., et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol.(1997):103-109.

- [16.] Tanihata, S., Oda, S., Nakai, S., and Uchiyama, T. Antiemetic effect of dexamethasone on cisplatin-induced early and delayed emesis in the pigeon. Eur J Pharmacol. (2004):311–321.
- [17.] Ho, C.M., Ho, S.T., Wang, J.J., Tsai, S.K., and Chai, C.Y. Dexamethasone has a central antiemetic mechanism in decerebrated cats. Anesth Analg. (2004):734–739.
- [18.] Goedhals, L., Heron, J.F., Kleisbauer, J.P., Pagani, O., and Sessa, C. Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: A double-blind, placebo controlled, comparative study. Ann Oncol (1998):661–666.
- [19.] Ibrahim, E.M., et al. Antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone: Randomized, double-blind, crossover study with high-dose metoclopramide in patients receiving cancer chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol (1986):283–288.
- [20.] Ioannidis, J.P., Hesketh, P.J., and Lau, J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized evidence. J Clin Oncol (2000):3409–3422.
- [21.] Holdsworth, M.T., Raisch, D.W., Duncan, M.H., Chavez, C.M., and Leasure, M.M. Assessment of chemotherapy-induced emesis and evaluation of a reduced-dose intravenous ondansetron regimen in pediatric outpatients with leukemia. Ann Pharmacother (1995):16-21.
- [22.] Jayabose, S., et al. Intravenous anesthesia with propofol for painful procedures in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol (2001):290–293.

- [23.] Larsson, S., Argeirsson, B., and Magnusson, J. Propofol-fentanyl anesthesia compared to thiopental-halothane with special reference to recovery and vomiting after pediatric strabismus surgery. Acta Anaesthesiol Scand (1992):182–186.
- [24.] Martin, T.M., Nicholson, S.C., and Bargas, M.S. Propofol anesthesia reduces emesis and airway obstruction in pediatric outpatients. Anesth Analg (1993):144–148.
- [25.] Aapro, M.S., and Alberts, D.S. Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. N Engl J Med (1981): 520.
- [26.] Markman, M., Sheidler, V., Ettinger, D.S., Quaskey, S.A., and Mellits, E.D. Antiemetic efficacy of dexamethasone. Randomized, double-blind, crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med (1984):549–552.
- [27.] Holte, K., Kehlet, H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. J Am Coll Surg (2000):694–712.
- [28.] Olver, I., Clark-Snow, R.A., Ballatori, E., Espersen, B.T., Bria, E., and Jordan, K. Guidelines for the control of nausea and vomiting with chemotherapy of low or minimal emetic potential. Support Care Cancer. (2010): Epub ahead of print.
- [29.] Bisgaard, T., Klarskov, B., Kehlet, H., and Rosenberg, J. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Ann Surg (2003):651–660.

- [30.] Green, SM., and Krauss, B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. Ann Emerg Med. (2004):460-471.
- [31.] Janinis, J., et al. A randomized open-label parallel group study comparing ondansetron with ondansetron plus dexamethasone in patients with metastatic breast cancer receiving high-dose epirubicin. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Tumori (2000):37–41.
- [32.] Lopez-Olaondo, L., Carrascosa, F., Pueyo, F.J., Monedero, P., Busto, N., and Saez, A. Combination of ondansetron and dexamethasone in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth (1996):835–840.
- [33.] Henzi, I., Walder, B., and Tramer, M.R. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. Anesth Analg (2000):186-194.
- [34.] Liechti, M., et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting in children following adenotonsillectomy, using tropisetron with or without low-dose dexamethasone. J Anesth (2007):311-316.
- [35.] Mathew, P.J., et al. Efficacy of low-dose dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting following strabismus repair in children. Anaesth Intensive Care (2004):372-376.
- [36.] Ng, W.L., and Della-Fiorentina, S.A. The efficacy of oral ondansetron and dexamethasone for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy—a retrospective audit. Eur J Cancer Care (2010):403-407.



APPENDICES

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX A

Patient initials _____

Patient number [][] [][][]

CASE RECORD FORM

Efficacy of dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting associated with intrathecal chemotherapy and ketamine sedation in children with leukemia: A randomized, double-blinded, crossover, placebo-controlled trial

Principal investigator

Name: Dr. Chanchai Traivaree

Address: Department of Pediatrics

Phramongkutklao College of Medicine

THAILAND

Telephone: 081-7556677

Fax: 02-644-4130

Patient initial..... Patient number [][][]

Assessment date [][][][][][]

Eligible criteria

Inclusion criteria	No	Yes
- Age between 2- 15 years old	[]	[]
- Underlying acute leukemia with any types	[]	[]
- Scheduled for lumbar puncture for chemotherapy	[]	[]
- Received ketamine sedation	[]	[]

Exclusion criteria	No	Yes
- Known allergy to ketamine or dexamethasone	[]	[]
- Had hypertension, increased intracranial pressure, central nervous system mass lesion, major psychiatric and hyperglycemia.	[]	[]
- Concurrent with nausea and vomiting during that time	[]	[]
- Received ondansetron or other antiemetic before doing Procedure	[]	[]
- Received other chemotherapy before or after 24 hours	[]	[]

Consent form [] []

Conclusion

- Patient fulfils all inclusion criteria and none of exclusion criteria [] []

Patient initial..... Patient number [][]

Assessment date [][][][][][]

Patient Description

Sex: Male Female

Date of birth: [][][][][][]

dd mm yy

Weight: _____ kg Height : _____ cm BSA _____ m²

Diagnosis Date of diagnosis : [][][][][][]

Acute lymphoblastic leukemia

B cell T cell

High risk Standard risk

Acute myelogenous leukemia

M1 M2 M3 M4 M5 M6 M7

Phase of treatment

Remark

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Patient initial..... Patient number [][]

Assessment date [][][][][][]

Visit 1 Visit date [][][][][][] Phase of treatment _____

dd mm yy

Weight _____ kg , Height _____ cm , BSA _____

Started time _____ Finished time _____

Dose of Ketamine [][] mg

Type and dose of IT chemotherapy

Metrothexate [][] mg

Study drug administered number _____

Postoperative

Vomiting yes time _____

No

Retching yes time _____

No

Rescue with Ondansetron

YES

Route IV PO : Dose [][] mg : time _____

Outcome improved not improved

NO

Nausea Score**Score**

0 = no bother 1= slightly bothersome 2= very bothersome 3=extremely bothersome

Nausea	Time (hr) after IT Chemotherapy					
	0	3	6	12	18	24
None (0)						
Slightly(1)						
Very (2)						
Extremely(3)						

Complication:

Remark:

Patient initial..... Patient number [][]

Assessment date [][][][][][]

Visit 2 Visit date [][][][][][] Phase of treatment _____

dd mm yy

Weight _____ kg , Height _____ cm , BSA _____

Started time _____ Finished time _____

Dose of Ketamine [][] mg

Type and dose of IT chemotherapy

Metrothexate [][] mg

Study drug administered number _____

Postoperative

Vomiting yes time _____

No

Retching yes time _____

No

Rescue with Ondansetron

YES

Route IV PO : Dose [][] mg : time _____

Outcome improved not improved

NO

Nausea Score**Score**

0 = no bother 1= slightly bothersome 2= very bothersome 3=extremely bothersome

Nausea	Time (hr) after IT Chemotherapy					
	0	3	6	12	18	24
None (0)						
Slightly(1)						
Very (2)						
Extremely(3)						

Complication:

Remark:

APPENDIX B

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)

รับรองโดยคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

ชื่อโครงการวิจัย “ประสิทธิภาพของเคซาเมทาโซนในการป้องกันการคลื่นไส้ และอาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กภายหลัง การวางยาสลบด้วยคีตามีน และการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง”

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ และไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่มีการมีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล ตามที่ระบุในเอกสารชี้แจง ข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่ผู้วิจัยเก็บไว้ เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อผู้ดำเนินโครงการวิจัย
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน
 (.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน
 (.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย อายุต่ำกว่า 18 ปี ไม่สามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเอง และไม่สามารถลงลายมือชื่อด้วยตนเอง

ข้าพเจ้า.....ในฐานะเป็น..... (ผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมาย / ผู้ปกครอง / บิดา-มารดา / สามี - ภรรยา) ของ.....อนุญาตให้..... เข้าร่วมในโครงการวิจัยในครั้งนี้

ลงชื่อ.....ผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมาย / ผู้ปกครอง / บิดา-มารดา/สามี-ภรรยา)
 (.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน
 (.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน
 (.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX C

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ

ชื่อโครงการวิจัย ประสิทธิภาพของเวชามาตาโซนในการป้องกันการคลื่นไส้ และอาเจียนในผู้ป่วย
มะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กภายหลัง การวางยาสลบด้วยเคมีบำบัด และการให้ยาเคมี
บำบัดทางน้ำไขสันหลัง

ผู้ให้ข้อมูล วันที่.....

ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย

พันโท นพ.ชาญชัย ไตรวารี กองกุมารเวชกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

ผู้ทำการวิจัยให้เด็กอ่านเอง หรืออ่านให้ฟังถ้าเด็กไม่สามารถอ่านเองได้

- หนูจะได้รับการป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียนด้วยเวชามาตาโซนหรือยาปลอมระหว่างการให้เคมี
บำบัด และการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง เป็นจำนวน 2 ครั้ง ในระยะเวลา 1-3 เดือน
- หนูจะได้รับการตรวจร่างกายและการตรวจสัญญาณชีพก่อนเข้าศึกษา และมีการบันทึก
ผลการรักษาหลังจากให้การรักษาด้วยเวชามาตาโซนหรือยาปลอมเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
- ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นหลังการรักษา เช่น ความดันโลหิตสูงซึ่งหนูจะได้รับการสอบถามอาการ
และตรวจสัญญาณชีพอย่างใกล้ชิด
- หนูสามารถถอนตัวออกจากการรักษาได้ตลอดเวลา

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....ผู้ดำเนินโครงการวิจัย
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

APPENDIX D

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

(Research Subject Information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย “ ประสิทธิภาพของยาเดซามัทาโซนในการป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว ในเด็กภายหลังการวางยาสลบด้วยยาเคมีบำบัดและการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง”

วันที่ชี้แจง _____

ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย

ชื่อ พ.ท.ชาญชัย ไตรวารี

สถานที่ทำงาน หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมมาเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โทร 02-354-7660 ต่อ 9412-94143

ชื่อผู้วิจัยร่วม รศ.พ.อ.นพ.รัชฎะ ลำกุล

สถานที่ทำงาน หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมมาเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โทร 02-354-7660 ต่อ 9412-94143

ผู้ให้ทุนวิจัย โครงการสนับสนุนงานวิจัยนักวิจัยรุ่นใหม่ งบประมาณ 2553

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษากับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น **ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อ การได้รับบริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดย **ขอบธรรมตามกฎหมาย**ของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเท่านั้น

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

แพทย์ผู้ทำการตรวจท่านได้ยืนยันว่าท่านเป็น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันซึ่งต้องได้รับการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดทางกระแสเลือด และทางน้ำไขสันหลัง ทั้งนี้การให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังจะมีการให้ยาเคมีบำบัดโดยเฉลี่ยทุกๆ 3 เดือน เป็นเวลาอย่างน้อย 3 ปี อย่างไรก็ตามหัตถการการเจาะน้ำไขสันหลังเป็นหัตถการที่ทำให้มีอาการเจ็บปวด ดังนั้นจึงได้มีการวางยาสลบก่อนทำหัตถการนี้ด้วยยาสลบที่เรียกว่า เคตามีน ซึ่งเป็นยาที่มีความปลอดภัยและนิยมใช้ในการวางยาสลบระยะสั้นในเด็ก อย่างไรก็ตามยาเคตามีน จะทำให้มีผลข้างเคียงที่สำคัญหลังผู้ป่วยฟื้นคืออาการคลื่นไส้ อาเจียน นอกจากนี้การให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังก็มีผลให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนเช่นเดียวกัน ทั้งนี้อาการคลื่นไส้ อาเจียนทำให้เกิดความไม่สบาย โดยอาจจะมียาแก้คลื่นไส้หรือมีอาการรุนแรงมาก เช่นรับประทานอาหารไม่ได้ อาจจะต้องมีการประหมื่นเกลือแร่และการให้สารน้ำเกลือทางเส้นเลือดดำซึ่งในบางครั้งอาจมีความจำเป็นในการรับผู้ป่วยไว้สังเกตการณ์ในโรงพยาบาล ซึ่งส่งผลเสียทั้งบุตรของท่าน, ผู้ที่ต้องดูแล สำหรับในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนระหว่างรักษาอยู่ในหอผู้ป่วยในอาจจะทำให้บุตรของท่านต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้นเพื่อสังเกตอาการ, ประหมื่นเกลือแร่และการให้สารน้ำเกลือทางเส้นเลือดดำ

ในปัจจุบันการป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง และการวางยาสลบชนิดเคตามีน ยังไม่ถือเป็นมาตรฐานในการป้องกันในผู้ป่วยทุกราย และมักจะให้ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียนเมื่อผู้ป่วยมีอาการอาเจียนแล้วเท่านั้น การศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาวิจัยยาแก้อาเจียนชนิดฉีด ที่มีชื่อสามัญว่า เดซามาธาโซน (dexamethasone) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม สเตียรอยด์ (steroid) โดยเป็นยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวในปัจจุบันอยู่แล้ว ทั้งนี้มีรายงานพบว่าเดซามาธาโซน เป็นยาที่สามารถป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียน และมีความปลอดภัยในเด็ก นอกจากนี้ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เกิดจากการใช้ยาเป็นประจำทุกวันและเป็นเวลานานและมีผลข้างเคียงน้อยหากได้รับในปริมาณที่ไม่มาก (น้อยกว่า 0.5 มก./กก. หรือขนาดสูงสุดไม่เกิน 8 มก.) หรือใช้ประจำ (ใช้ติดต่อกันน้อยกว่า 7 วัน) แต่หากได้รับในปริมาณที่มากหรือใช้ประจำอาจมีผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ ความดันโลหิตสูง, ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง, ภาวะกระดูกพรุนเป็นต้น ซึ่งการศึกษาวิจัยครั้งนี้การใช้ยา เดซามาธาโซน เป็นการให้เพียงครั้งเดียวในขนาด 0.25 มก./กก. ซึ่งมีงานวิจัยว่าสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในเด็ก ทั้งนี้ตลอดการศึกษาวิจัยผู้ป่วยจะได้รับการรักษาและแก้ไขภาวะแทรกซ้อนจากการอาเจียนด้วยยาตามมาตรฐานทุกอย่างในปัจจุบัน โดยยึดหลักจริยธรรมเป็นหลัก

บุตรของท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

1. บุตรของท่านต้องได้รับยาสลบเคตามีนทางเส้นเลือดดำ และมีการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง
2. บุตรของท่านที่มีอายุตั้งแต่ 2 – 15 ปี
3. ได้รับความยินยอมจากบิดา / มารดา หรือผู้ปกครองตามกฎหมาย

บุตรของท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. บุตรของท่านที่มีประวัติแพ้ยา เคตามีน หรือยา เดซามาธาโซน
2. บุตรของท่านที่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนก่อนวางยาสลบ 24 ชั่วโมงไม่ว่าจากสาเหตุใดๆ ก็ตาม

3. บุตรของท่านที่ได้รับยาแก้ไอเจียนทุกชนิดก่อนวางยาสลบ 24 ชั่วโมง

4. บุตรของท่านที่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนวางยาสลบ 24 ชั่วโมง

ทั้งนี้ในกรณีที่บุตรของท่านที่ไม่เข้าตามหลักเกณฑ์ในการไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ ข้างต้น อาจจะมีโอกาสได้เข้าร่วมในการวิจัยได้ในการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังในครั้งต่อไปเมื่อไม่มีข้อห้ามในการไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยทั้ง 4 ข้อดังกล่าวข้างต้น

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

โดยจะได้มีการทำวิจัยที่กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยมีอาสาสมัครทั้งสิ้น 47 ราย

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งทั้งหมด

ถ้าท่านเข้าร่วมในการศึกษานี้ ท่านจะต้องมาพบแพทย์ของท่าน 2 ครั้ง ในระยะเวลา 1-3 เดือน จุดมุ่งหมายของการมาพบแพทย์นี้ประการแรกเพื่อให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังและให้แน่ใจว่าสุขภาพของท่านดีพอที่จะเข้าร่วมและเพื่อตรวจสอบว่ายาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังอยู่มีประโยชน์แก่ท่านอย่างแท้จริงและทำให้เกิดปัญหาใดๆ แก่ท่าน

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

ก่อนเริ่มต้นการศึกษาและการพบแพทย์แต่ละครั้ง แพทย์จะตรวจร่างกาย ตรวจวัดความดันโลหิต, ชีพจรและน้ำหนักเพื่อความปลอดภัยในการรักษา ทั้งนี้ท่านจะได้รับยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังโดยเปรียบเทียบกับยาหลอกซึ่งหมายถึง ยาที่มีลักษณะเหมือนกับยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังแต่ไม่มีผลในการรักษาหรือป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแต่อย่างใด โดยท่านที่เข้าหลักเกณฑ์และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยจะถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ 1. กลุ่มที่ป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนด้วยยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง 2. กลุ่มที่ป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนด้วยยาหลอก โดยการรักษาในครั้งแรกจะมีการสุ่มว่าผู้ป่วยจะได้รับยาแบบใดก่อน โดยท่านจะมีโอกาสได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มเท่ากัน โดยท่านไม่สามารถจะเลือกได้ว่าจะใช้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังหรือยาหลอกในแต่ละครั้งของการวิจัย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังในครั้งแรกจะได้รับยาหลอก ในครั้งที่ 2 ในทางกลับกันถ้าผู้ป่วยได้รับยาหลอกในครั้งที่ 1 ก็จะได้รับยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังในครั้งที่ 2 ซึ่งผู้ป่วยทุกท่านจะได้รับการประเมินอาการคลื่นไส้อาเจียนตลอด 24 ชั่วโมงหลังการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังรวมถึงผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นซึ่งจะได้รับการเฝ้าระวัง และแก้ไขทันทีที่มีอาการ โดยผู้ประเมินคือแพทย์และท่านไม่รู้ว่าจะได้ยาในกลุ่มไหน

ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

ท่านที่ได้รับยาในกลุ่มยาเดซามาโทโซนอาจจะได้ผลดีในการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนและมีผลข้างเคียงน้อยหากได้รับในปริมาณที่ไม่มาก (น้อยกว่า 0.5 มก./กก. หรือขนาดสูงสุดไม่เกิน 8 มก.) หรือใช้ประจำ (ใช้ติดต่อกันน้อยกว่า 7 วัน) แต่หากได้รับในปริมาณที่มากหรือใช้ประจำอาจมีผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ ความดันโลหิตสูง, ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง, ภาวะกระดูกพรุนเป็นต้น สำหรับท่านที่ได้รับยาในกลุ่มยาหลอกซึ่งหมายถึง ยาที่มีลักษณะเหมือนกับยาเดซามาโทโซน แต่ไม่มีผลในการรักษาหรือป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนแต่อย่างใด ซึ่งอาจจะทำให้ท่านพบมีอาการคลื่นไส้อาเจียนได้มากขึ้นหลังจากการวางยาสลบด้วยยาเคตามีนและการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง แต่ทั้งนี้ทางคณะผู้วิจัยได้เตรียมแนวทางการรักษาและแก้ไขภาวะคลื่นไส้อาเจียนซึ่งผู้ป่วยทุกท่านจะได้รับการประเมินอาการคลื่นไส้อาเจียนตลอด 24 ชั่วโมง หลังการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังรวมถึงผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นซึ่งจะได้รับการเฝ้าระวัง และแก้ไขทันทีที่มีอาการ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

- 1.ทราบถึงประสิทธิผลของยา เดซามาโทโซนเพื่อใช้ในการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กที่ได้รับยาเคตามีนและได้รับยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง
- 2.สามารถนำยาเดซามาโทโซนมาเพื่อป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน เพื่อทดแทนยาแก้อาเจียนชนิดอื่นที่ราคาแพงกว่าได้ในอนาคต

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ (ถ้ามี)

ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้นจากการศึกษานี้

ค่าตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านจะได้รับค่าตอบแทนเป็นค่าเดินทางมาร่วมในโครงการวิจัย ครั้งละ 200 บาท

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

การเข้าร่วมการศึกษานี้ เป็นไปโดยสมัครใจ ท่านอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วม หรือถอนตัวจากการศึกษานี้ได้ทุกเมื่อ โดยไม่กระทบต่อการดูแลรักษาที่จะได้จากแพทย์ โดยท่านสามารถได้รับการรักษาตามมาตรฐานแนวทางเวชปฏิบัติ

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

กรุณาติดต่อ พ.ท.นพ.ชาญชัย ไตรวาริ กุมารเวชศาสตร์ อาคารพัชรกิติยาภา ชั้น 8 โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า หมายเลขโทรศัพท์ 02-345-7660 ต่อ 94142-94143 ในเวลาราชการ หรือ 081-755-6677 ทั้งในเวลาและนอกเวลาราชการ หรือ รศ.พ.อ.นพ.รัชฎะ ลำภูถูล กอุมารเวชศาสตร์ อาคารพัชรกิติยาภา ชั้น 8 โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า หมายเลขโทรศัพท์ 02-345-7660 ต่อ 94142-94143 ในเวลาราชการหรือ 081-9108316 ทั้งในเวลาและนอกเวลาราชการ โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลที่เกิดจากการได้รับบาดเจ็บจากการวิจัยนี้

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร ระบุชื่อผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วม

หากท่านมีปัญหา หรือข้อสงสัยใดๆ กรุณาติดต่อ พ.ท.นพ.ชาญชัย ไตรวารี กองกุมารเวชศาสตร์ อาคารพัชรกิติยาภา ชั้น 8 โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า หมายเลขโทรศัพท์ 02-345-7660 ต่อ 94142-94143 หรือ 081-755-6677 หรือ รศ.พ.อ.นพ.รัชฎะ ล้ากุล กองกุมารเวชศาสตร์ อาคารพัชรกิติยาภา ชั้น 8 โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า หมายเลขโทรศัพท์ 02-345-7660 ต่อ 94142-94143 หรือ 081-9108316 ซึ่งยินดีที่จะให้คำตอบแก่ท่านทุกเมื่อ

หากท่านรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพथย์ทหารบก ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวชวิทยา เบอร์โทร 02-3547600-28 ต่อ 94270

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

แพทย์ผู้วิจัยต้องการข้อมูลส่วนตัวบางอย่างของบุตรท่าน เช่น อักษรย่อของชื่อ เพศ วันเกิด ข้อมูลทางการแพทย์บางอย่างและอาจต้องการข้อมูลอื่นๆ ด้วย ข้อมูลเหล่านี้มีความสำคัญสำหรับการใช้ในการศึกษา การจัดการข้อมูลดังกล่าวจะกระทำตามกฎหมายเกี่ยวกับการปกป้องข้อมูลส่วนบุคคล ข้อมูลที่ระบุว่าเป็นตัวบุตรของท่านจะไม่ถูกเปิดเผยตลอดการศึกษาบุตรของท่านจะถูกระบุโดยใช้อักษรย่อของชื่อและหมายเลขประจำตัวผู้ป่วยในโครงการ

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยจะไม่มีผลเสียใดๆ เกิดขึ้น และอาจถูกขอลให้ออกจากโครงการวิจัย:

1. การเข้าร่วมอยู่ในการศึกษาต่อไปอาจเป็นอันตราย
2. ท่านจำเป็นต้องได้รับการรักษาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษานี้
3. ท่านไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำผู้วิจัย
4. ท่านตั้งครรภ์
5. การศึกษานี้ถูกยกเลิก

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วมทันที (ในกรณีที่เป็นการวิจัยเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยเฉพาะการใช้ยา)

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะแจ้งให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทราบ

VITAE

Dr. Chanchai Traivaree was born on October 19, 1972 in Bangkok, Thailand. He obtained his medical degree from Phramongkutklao College of Medicine in 1997. After working in Vachiravut General Hospital as an intern for one year, he joined a three-year residency training in the Department of Pediatrics, Phramongkutklao College of Medicine. He continued further training as clinical fellow in the field of pediatric hematology/oncology at Hospital for Sick Children, Toronto, Canada from July 2003-2007. Then, he returned to be a consultant pediatric hematology/oncology position in his home country of Thailand, at the Phramongkutklao College of Medicine. His present position is Assistant Professor in the Department of Pediatrics, Phramongkutklao College of Medicine.



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย