

การศึกษาเปรียบเทียบ ยา วอร์โคนาโซล และยาหลอก เพื่อการป้องกันการติดเชื้อราแบบลุกลาม
ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

นางสาวอรวลี ดิษยะกมล



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2557
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING VORICONAZOLE AND
PLACEBO FOR ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH ACUTE
MYELOID LEUKEMIA RECEIVING CHEMOTHERAPY

Miss Onwalee Dhissayakamol



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2014
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบ ยา วอร์โคนาโซล และยาหลอก เพื่อป้องกันการติดเชื้อราแบบลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อิลอยด์ ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด
โดย	นางสาวอรวาลี ดิษยะกมล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ชูชนา สนวนกระต่าย
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ชูชนา สนวนกระต่าย)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ)
.....กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงสตีมี อนิวรรณ)
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วรพจน์ ตันตีสิริวัฒน์)

อรวลี ดิษยะกมล : การศึกษาเปรียบเทียบ ยา วอริโคนาโซล และยาหลอก เพื่อการป้องกันการติดเชื้อราแบบ
 ลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม้อิลลอยด์ ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด (A
 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING VORICONAZOLE AND PLACEBO FOR ANTIFUNGAL
 PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA RECEIVING CHEMOTHERAPY) อ.ที่
 ปรีกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. ดร. นพ.ชัชฌา สวณกระต่าย, อ.ที่ปรีกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. นพ.นภชาญ เอื้อ
 ประเสริฐ, 49 หน้า.

ที่มา: การติดเชื้อราชนิดลูกกลมเป็นปัญหาสำคัญอันเป็นสาเหตุหลักของการทุพพลภาพและเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็ง
 เม็ดเลือดที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลส์ต่ำหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด วิธีเพื่อลดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราชนิด
 ลูกกลมนั้นมีการศึกษาอย่างแพร่หลายเช่น การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันซึ่งแนะนำในแนวทางมาตรฐาน อย่างไรก็ตามจาก
 การศึกษาในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มซึ่งเปรียบเทียบ ยา วอริโคนาโซล และยาหลอก เพื่อการป้องกันการติดเชื้อรา
 ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม้อิลลอยด์ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมขณะ
 ได้รับยาเคมีบำบัด

วิธีการศึกษา: ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการทดลองไปข้างหน้าแบบสุ่มเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ
 ยาวอริโคนาโซลเทียบกับยาหลอกในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มนี้ที่มารับยาเคมี
 บำบัดทั้งในระยะ induction และระยะ consolidation กลุ่มประชากรที่เข้ารับการศึกษาวินิจฉัยจะได้รับการสุ่มโดยบล็อก 1:1
 วัดคู่ประสงค์หลักเพื่อติดตามอุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมระหว่างที่นอนในโรงพยาบาลและภายใน 30
 วันหลังจากที่ได้รับยาเคมีบำบัด

ผลการศึกษา: จากการศึกษา ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม้อิลลอยด์ 40 คน คิดเป็น 44 ครั้ง
 ของการได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดยแบ่งเป็นกลุ่มละ 22 ครั้งของการ
 ได้รับยาเคมีบำบัด ไม่พบอุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมการวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทพิสูจน์
 แน่นนอน proven และที่น่าจะเป็น probable ในกลุ่มที่ได้รับยาอริโคนาโซลในการป้องกัน และพบ 4 ราย คิดเป็นร้อยละ
 18.18 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ค่าลดความเสี่ยงสัมบูรณ์ (absolute risk reduction) เท่ากับ 18.18 (P=0.036, 95%
 confidence interval 0.01-0.36) แสดงถึงจำนวนผู้ป่วย 6 ราย ที่ได้รับยาอริโคนาโซลในการป้องกันขณะได้รับยาเคมี
 บำบัดสามารถป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมได้เพิ่ม 1 ครั้ง เมื่อเทียบกับยาหลอก ไม่พบอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ
 ยาวอริโคนาโซลและร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.148, 95% confidence
 interval -0.04-0.22) ระยะเวลาอนโรโรงพยาบาลมัธยฐานเท่ากับ 32 วัน (Interquartile range 26,36) ในกลุ่มที่ได้รับยา
 อริโคนาโซล และ 28 วัน (Interquartile range 13,38) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (P=0.510) ผลข้างเคียงจากยาพบ 5 ราย
 ในกลุ่มที่ได้รับยาอริโคนาโซล (ร้อยละ 23) และ 1 ราย (ร้อยละ 4.5) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (P=0.049) โดยในกลุ่มที่ได้ว
 ริโคนาโซลพบการเกิดผื่นผิวหนังมากที่สุดเป็นจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 9) และไม่พบการหยุดยาวอริโคนาโซลระหว่าง
 การศึกษาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา

สรุปผลการศึกษา: โดยสรุป ยาวอริโคนาโซลมีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกในการป้องกันการติดเชื้อราชนิด
 ลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม้อิลลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งระยะ induction และระยะ
 consolidation ซึ่งเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลส์ต่ำ และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงของยาดังกล่าว

ภาควิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ปีการศึกษา	2557	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5674093530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ACUTE MYELOID LEUKEMIA / CHEMOTHERAPY / INVASIVE FUNGAL INFECTION / PROPHYLAXIS
ONWALEE DHISSAYAKAMOL: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING VORICONAZOLE
AND PLACEBO FOR ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA
RECEIVING CHEMOTHERAPY. ADVISOR: PROF. CHUSANA SUANKRATAY, M.D., Ph.D., CO-ADVISOR:
ASST. PROF. NOPPACHARN UAPRASERT, M.D., 49 pp.

Background: Invasive fungal infection (IFI) is still the important problem causing substantial morbidity and mortality in patients with hematologic malignancy who develop neutropenia after receiving chemotherapy. To reduce the incidence of IFI, primary antifungal prophylaxis is recommended in many standard guidelines. However, there has been no randomized controlled study comparing voriconazole and placebo for primary antifungal prophylaxis in the patients with acute myeloid leukemia (AML) after receiving chemotherapy.

Patients and methods: A prospective randomized controlled evaluator-blinded study was carried out to determine the efficacy and safety of voriconazole, in comparison with the placebo for primary antifungal prophylaxis in the patients with AML who had received chemotherapy for either induction or consolidation. All patients were randomly assigned in a block randomization of 1: 1 ratio. The primary endpoint was the incidence of proven or probable IFI during the hospital stay and within 30 days after receiving chemotherapy in the modified intention to treat population.

Results: A total of 40 patients with 44 courses of chemotherapy were enrolled: 22 in the voriconazole group and 22 in the placebo group. The incidence of proven or probable IFI was observed in 0 (0%) and 7 (18.18%) patients in the voriconazole and placebo group (absolute risk reduction 18.18, 95% confidence interval 0.01 to 0.36, $P=0.036$), respectively. The estimation of 6 patients would be needed to be treated with voriconazole, in comparison with placebo, in order to prevent 1 IFI. The mortality rate was 0% and 9% in the voriconazole and placebo group, respectively (95% confidence interval -0.04 to 0.22, $P=0.148$). The median length of hospital stay was 32 (interquartile range 26, 36) and 28 (interquartile range 13, 38) days in the voriconazole and placebo group, respectively ($P=0.510$). Adverse events likely associated with the treatment was noted in 5 (23%) and 1 (4.5%) patients in the voriconazole and placebo group, respectively ($P=0.049$). The most common treatment-associated adverse effects were skin rash (2 patients, 9%) in the voriconazole group. No patients discontinued voriconazole treatment due to adverse effects.

Conclusions: Voriconazole was more effective than placebo in prevention of IFI in the patients with AML who developed neutropenia after receiving chemotherapy for induction or consolidation. There was no serious adverse effect associated with voriconazole prophylaxis

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2014

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์ของบุคคลหลายท่าน ผู้มีพระคุณท่านแรก ที่ผู้วิจัยใคร่ขอกราบพระคุณ คือ ศ.ดร.นพ. ชุขณา สวนกระต่าย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้สละเวลา ให้ความรู้ คำแนะนำตรวจทานและแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ด้วยความเอาใจใส่ทุกขั้นตอนจนสำเร็จ ลุล่วงด้วยดี ท่านที่สองคือ ผศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้ข้อมูล และคำแนะนำเกี่ยวกับผู้ป่วยมะเร็งโลหิต และ ผศ.ดร.นพ.ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา ที่ให้ความรู้และ แนะนำหลักการทาวิจัยทางการแพทย์

ขอขอบพระคุณ พญ.ร่มเย็น ศักดิ์ทองจีน และ นพ.ปิติพงศ์ กิจรัตน์กุล ที่ให้ความช่วยเหลือ ในการเก็บข้อมูลทั้งที่โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้วิจัยใคร่ขอกราบ ขอบพระคุณ คณะกรรมการวิทยานิพนธ์ได้แก่ ผศ.ดร.นพ.ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา, อ.พญ. สติมย์ อนิวรรณ และ รศ.วราภรณ์ ตันติศิริวัฒน์ ที่ให้คำแนะนำและแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ อย่างละเอียดถี่ถ้วน สุดท้ายขอขอบพระคุณผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยทุกท่าน อาจารย์แพทย์หน่วยโรคติดเชื้อทุกท่าน เจ้าหน้าที่ประจำหน่วยโรคติดเชื้อ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคติดเชื้อ ที่มีส่วนช่วยในการพัฒนา ความรู้ ความคิด ทางด้านโรคติดเชื้องานวิจัยลุล่วง และคุณพ่อวีระ คุณแม่อรชร ดิษยะกมล ที่อยู่ เบื้องหลังให้ความช่วยเหลือสนับสนุนและให้กำลังใจตลอดมา

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ข
สารบัญสารบัญแผนภูมิ.....	ค
สารบัญกราฟ.....	ง
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
1.2 คำถามของการวิจัย	1
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.4 สมมติฐาน	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.7 วิธีการดำเนินโครงการวิจัยโดยย่อ	5
1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย.....	7
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย	7
บทที่ 2 ปรัชญาบรรณกรรม	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	12
3.1 วิธีการศึกษา.....	12
3.2 การเก็บรวบรวมข้อมูล	13
3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล	14

บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	15
บทที่ 5 บทวิเคราะห์.....	23
บทที่ 6 บทสรุป.....	25
รายการอ้างอิง.....	27
ภาคผนวก.....	31
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	49



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย.....	16
ตารางที่ 2 แสดงการติดเชื้อราชนิดลูกกลม	18
ตารางที่ 3 แสดงระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราตาย.....	19
ตารางที่ 4 แสดงผลข้างเคียงของยา.....	20



สารบัญสารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัยการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ด เลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัด	3
แผนภูมิที่ 2 แสดงกลุ่มประชากรที่ศึกษา	15



สารบัญกราฟ

กราฟที่ 1 Kaplan Meier แสดงระยะเวลาของการติดเชื้อราชนิดลูกกลม และอัตราตาย.....21



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

การติดเชื้อราชนิดลูกกลมเป็นปัญหาหลักของการรักษาและสาเหตุการเสียชีวิตสำคัญในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำหลังได้ยาเคมีบำบัด มีรายงานอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 24-42 ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว⁽¹⁻³⁾ และมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 35-47⁽⁴⁻⁶⁾ โดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ซึ่งมีความเสี่ยงสูงมากกว่ามะเร็งเม็ดเลือดขาวประเภทอื่น เนื่องจากมีช่วงเวลาเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำเป็นระยะเวลานานการให้ยาต้านเชื้อราเพื่อการป้องกันมีการศึกษากันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มปลูกถ่ายไขกระดูกแต่ยังไม่มีแนวทางในการปฏิบัติที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัด จากการศึกษาเดิมพบว่า การใช้ยาต้านเชื้อราประเภท azole รุ่นแรกๆ เช่นยา Fluconazole ,itraconazole^(7, 8) สามารถลดอัตราการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมได้ แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ยาดังกล่าวมีผลข้างเคียงเช่น คลื่นไส้ อาเจียน อាកาทางระบบประสาทและยังมีปฏิกิริยาต่อยาประเภทอื่นๆทำให้เกิดผลข้างเคียงของยาได้ง่าย ทำให้ต้องหยุดยาถึงร้อยละ 8-36.

Voriconazole เป็นยาใหม่ในกลุ่ม azole ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อราได้กว้างและครอบคลุม ทั้งเชื้อราชนิดยีสต์ และเชื้อราชนิดราสายโดยเฉพาะ *Aspergillus spp.* และ *Candida spp.* มีทั้งรูปแบบฉีดและเม็ดรับประทาน มีผลข้างเคียงจากยาน้อย และได้รับการรับรองในการใช้รักษาการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในหลายเวชปฏิบัติในต่างประเทศ^(9, 10) งานวิจัยฉบับนี้จึงเปรียบเทียบยา Voriconazole กับยาหลอกเพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ โดยมุ่งหวังว่าผลที่ได้รับจะเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

1.2 คำถามของการวิจัย

ก. คำถามหลักของการวิจัย

อุบัติการณ์การเกิดติดเชื้อราชนิดลูกกลม ประเภท proven หรือ probable ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ทั้งในช่วง induction หรือ consolidation โดยรับยา voriconazole เป็นยา ป้องกันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ข. คำถามรองของการวิจัย

ผลข้างเคียงจากการได้รับยา voriconazole เป็นยาป้องกันต่างจากยาหลอกหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ก. วัตถุประสงค์ทั่วไป

เปรียบเทียบ อุบัติการณ์การเกิดติดเชื้อราลูกกลม ประเภท proven หรือ probable ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ทั้งในช่วง induction หรือ consolidation โดยได้รับยาป้องกันเชื้อรา เป็น ยา voriconazole หรือยาหลอก

ข. วัตถุประสงค์เฉพาะ

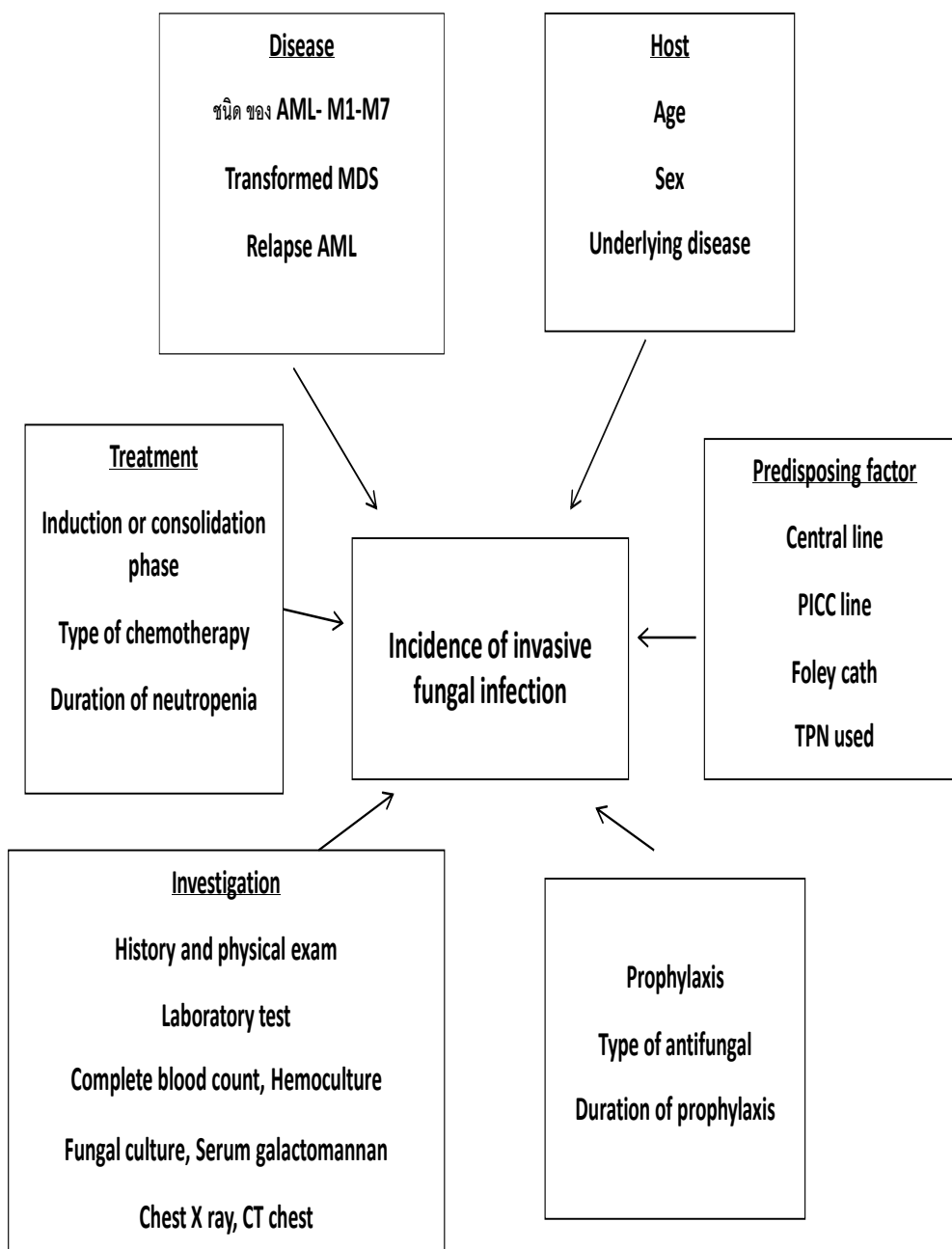
เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดติดเชื้อราชนิดลูกกลมของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์หลังได้รับการรักษาใน 30 วันและผลข้างเคียงของยา

1.4 สมมติฐาน

Voriconazole เป็นยาใหม่ในกลุ่ม azole เช่นเดียวกับ posaconazole ที่มีประสิทธิภาพดี ในการป้องกันการติดเชื้อราลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ จากการศึกษาของ Cornely, O. A. และคณะ⁽¹¹⁾ ในปี พ.ศ. 2550 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ Randomized controlled trial มีอัตราการเกิดการติดเชื้อราลูกกลม เพียงร้อยละ 2 ดังนั้น การใช้ยา voriconazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อราลูกกลมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ก็น่าจะมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัยการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัด



1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

ก. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์

หมายถึง การตรวจพบ ไมอีโบลาส หรือ โมโนบลาส หรือ โปรไมอีโลไซต์ ที่ผิดปกติมากกว่าร้อยละ 20 ของเซลล์ที่มีนิวเคลียสทั้งหมดในไขกระดูก หรือในกระแสเลือด

ข. การติดเชื้อราชนิดลุกลาม

หมายถึง โรคที่เกิดจากการติดเชื้อราในอวัยวะภายในร่างกายได้แก่ โพรงงมูก ทางเดินหายใจส่วนล่าง ระบบประสาท ติดเชื้อในกระแสโลหิต ของผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำทั้งจากการได้รับยาเคมีบำบัดทั้งในช่วง induction หรือ consolidation โดยแบ่งการวินิจฉัยตาม The European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) ปี 2008 เป็น

การวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทพิสูจน์แน่นอน Proven หมายถึง การตรวจพบเชื้อราในเนื้อเยื่อจากอวัยวะที่ปลอดเชื้อ ทั้งจากผลเพาะเชื้อและผลทางพยาธิวิทยา

การวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทที่น่าจะเป็น Probable หมายถึง การตรวจพบเชื้อราในสิ่งส่งตรวจต่างๆ เช่นน้ำล้างปอด ไซนัส หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ galactomannan ให้ผลบวก ในผู้ที่มีความเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับมีอาการเข้าได้

การวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทที่มีความเป็นไปได้ที่จะเป็น Possible หมายถึง ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น มีอาการสงสัยการติดเชื้อราแต่ยังไม่มีหลักฐานทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้

ค. การให้ยาด้านเชื้อราเพื่อการป้องกัน

หมายถึง การให้ยาด้านเชื้อราตั้งแต่แรกที่ได้รับยาเคมีบำบัด จนกระทั่งพ้นจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ค่าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ มากกว่า 500 cell/ μ L

ง. ผลข้างเคียงของยา

หมายถึง อาการข้างเคียงของยาที่ผู้ป่วยได้รับตาม National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0²⁵ แบ่งเป็น 5 ระดับคือ

ระดับที่ 1 ไม่มีอาการ หรือมีอาการเล็กน้อย ฝ้าสังเกตอาการได้ ไม่จำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติม

ระดับที่ 2 อาการปานกลาง ทำการรักษาเฉพาะที่ก็เพียงพอ

ระดับที่ 3 อาการรุนแรง แต่ไม่อันตรายถึงแก่ชีวิต ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาล, อยู่โรงพยาบาลนานขึ้น หรือทุพพลภาพ, ช่วยเหลือตัวเองได้ลดลง

ระดับที่ 4 อันตรายรุนแรงต่อชีวิต ต้องรับรักษาโดยเร่งด่วน

ระดับที่ 5 เสียชีวิต จาก ผลข้างเคียงของยา

1.7 วิธีการดำเนินโครงการวิจัยโดยย่อ

- ก. รูปแบบงานวิจัย การศึกษาแบบสุ่ม (Randomized control trial)
- ข. ประชากรเป้าหมาย (target population) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ที่เข้ามารับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดทั้งระยะ Induction และ Consolidation
- ค. ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ที่เข้ามารับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดทั้งระยะ Induction และ Consolidation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ โรงพยาบาลภูมิพล จังหวัดกรุงเทพมหานคร
- ง. เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าการศึกษา (Inclusion Criteria)
 1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ที่วินิจฉัยครั้งแรก กลับมาเป็นซ้ำ ที่เข้ามารับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดทั้งระยะ Induction และ Consolidation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ โรงพยาบาลภูมิพล จังหวัดกรุงเทพมหานคร ตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2557 ถึง 1 มีนาคม 2558
 2. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปีถึง 70 ปี
- จ. เกณฑ์ในการตัดตัวอย่างออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)
 1. ผู้ป่วยตั้งครรรภ์
 2. เคยมีประวัติการติดเชื้อราชนิดลุกลามมาก่อนหรือได้รับยาต้านเชื้อราป้องกันมาในช่วง 30 วันก่อนหน้า
 3. ผู้ป่วยที่ค่าการทำงานของตับหรือไตมีความผิดปกติรุนแรง หรือ คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีความผิดปกติแบบควิที่ยาวผิดปกติ
 4. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม azole มาก่อนหน้านี้ หรือมีความจำเป็นต้อง

รับประทานยาที่มีฤทธิ์ต้านยา กลุ่ม azole

5. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ นอนบนเตียงมากกว่าครึ่งวัน (คะแนน Eastern Cooperative Oncology Group performance status มากกว่า 2 คะแนน)
6. ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและคาดว่าจะมีโอกาสเสียชีวิตใน 48 ชั่วโมง
7. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอม

ฉ. จำนวนประชากร

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศไทย จากการศึกษาวิจัยคำนวณหาจำนวนตัวอย่างจากการข้อมูลสำรวจอุบัติการณ์โรคติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มารับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และข้อมูลการศึกษาของ Cornely, O. A. และคณะ โดยคิดที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 80 และความคลาดเคลื่อนไม่เกินร้อยละ 5 ได้จำนวนครั้งของผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยรวมทั้งหมด 52 ครั้งของการได้รับยาป้องกัน แบ่งเป็น จำนวนครั้งผู้ป่วยที่ได้รับยา voriconazole 26 ราย โดยทำเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 26 ราย โดยคำนวณจากสูตร

$$n = \frac{\left(Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta} \sqrt{P_0(1-P_0) + P_1(1-P_1)} \right)^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

- กำหนดให้ power= 80, alpha= 0.05

N จำนวนประชากรที่คำนวณได้

ค่า P₀ จากการสำรวจอุบัติการณ์โรคติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มารับยาเคมีบำบัดใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 5 ปีซ้อนหลังพบร้อยละ 30 ดังนั้นแทนค่า P₀ ด้วย 0.30

P₁ จากการศึกษาของ Cornely, O. A. และคณะ⁽¹¹⁾ และสมมติฐานที่ว่า posaconazole และ voriconazole เป็นยาในกลุ่มเดียวกัน เมื่อนำมาใช้ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมอุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมน่าจะใกล้เคียงกัน ดังนั้น P₁ แทนค่าด้วย 0.02

ช. การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างจะนำมาวิเคราะห์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for windows version 16.0 โดยกำหนดระดับของการทดสอบ ทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$ ดังนี้

1. การวิจัยพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ค่าทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และผลข้างเคียงของยา
2. ข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดติดเชื้อราชนิดลูกกลม นำมาวิเคราะห์โดยใช้ Chi-square test ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย

การวิจัยทำการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ที่เข้ามารับการรักษาโดยยาเคมีบำบัด เท่านั้น ไม่รวมถึงมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆ

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

- a. ได้ทราบข้อมูลทั้งความรู้และประสิทธิภาพของยาเพื่อใช้ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลม สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในอนาคตได้เหมาะสมกับประเทศไทยได้ต่อไป
- b. ได้ทราบถึงผลข้างเคียงของยา วอริโคนาโซล เมื่อใช้ในการรักษา สามารถนำมาเป็นข้อมูลในการดูแลผู้ป่วยในอนาคต

บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรม

ปัจจุบันมะเร็งเม็ดเลือดขาวมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทำให้อัตราการใช้ยาเคมีบำบัดและการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะเพิ่มมากขึ้นตาม โดยหลังได้รับยาเคมีบำบัดจะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นสาเหตุทำให้มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อและมีโอกาสเสียชีวิตเพิ่มขึ้นตามมาโดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดไมอีลอยด์ ที่มารับยาเคมีบำบัด และผู้ป่วย MDS เนื่องจากระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำหลังการให้ยาเคมีบำบัดมีระยะเวลานาน⁽¹²⁾

การศึกษาของ Pagano L. และคณะ⁽¹³⁾ ในปี 2550 ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือด 11,802 ราย พบมีการติดเชื้อราทุกชนิดทั้งสิ้น 538 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.6 โดย ร้อยละ 69 เป็นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดไมอีลอยด์ และติดเชื้อรากลุ่ม aspergillus มากที่สุดถึงร้อยละ 57.6 ของผู้ติดเชื้อราทั้งหมด ตามมาด้วยรากลุ่ม candida ร้อยละ 32.5 ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 39

การศึกษาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์⁽¹⁴⁾ ในช่วงปี พ.ศ. 2549 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 125 ราย เกิดไข้เนื่องจากมีเม็ดเลือดขาวต่ำ 172 ครั้ง ผลการศึกษาพบการติดเชื้อที่ถูกวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาและคลินิก 84 ครั้ง (ร้อยละ 40.5) โดยเป็นแบคทีเรียแกรมลบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 63.9) ตามมาด้วยแบคทีเรียแกรมบวก (ร้อยละ 29.9) และเชื้อรา (ร้อยละ 6.2) ซึ่งอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมบวกและเชื้อราพบว่ามีจำนวนเพิ่มขึ้น โดยพบเชื้อราในกลุ่ม Aspergillus และ hyaline mold ในผู้ป่วย 8 ราย ซึ่งเป็นการวินิจฉัยที่พิสูจน์หลักฐานได้แน่นอน 5 ราย

การติดเชื้อราชนิดลูกกลม มักเกิดจากเชื้อราสองชนิด ได้แก่ Candida spp. และ Aspergillus spp. โดยอุบัติการณ์การเกิดประมาณร้อยละ 60 และ 40 ตามลำดับ การติดเชื้อแบบบุกรุกของเชื้อ Aspergillois spp. ในผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด สามารถเกิดได้ตั้งแต่ระบบทางเดินหายใจส่วนต้นเช่น จมูก ไซนัสหรือบริเวณรอบๆ เช่น orbital apex ฐานสมอง สมองจนถึง ปอด จากนั้นจึงลุกลามเข้าไปในหลอดเลือดแพร่กระจายไปอวัยวะต่างๆ เช่น ผิวหนังทำให้เกิดการอักเสบและเนื้อเยื่อตายกลายเป็นแผล ตุ่มใต้ผิวหนัง และกระจายไป ตับ ม้าม ไต ได้ จากอุบัติการณ์การติดเชื้อราที่เพิ่มมากขึ้นและมีอัตราการเสียชีวิตสูงทำให้มีแนวทางในการดูแลรักษาการติดเชื้อราดังนี้

- a. การให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราตั้งแต่แรกที่ได้รับยาเคมีบำบัด (prophylaxis) จนกระทั่งพ้นจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
- b. การให้ยาด้านเชื้อราหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดเมื่อมีเม็ดเลือดขาวต่ำและมีไข้ที่ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ (empirical treatment)
- c. การให้ยาด้านเชื้อราหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด เมื่อมีไข้ เม็ดเลือดขาวต่ำ และหลักฐานบ่งชี้ที่เข้าได้กับการติดเชื้อรา เช่น เอ็กซ์เรย์ปอดพบรอยโรค ผลตรวจกาแลคโตแมนแนนในเลือดเป็นบวก (preemptive treatment)
- d. การให้ยาด้านเชื้อราหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดเมื่อมีไข้ และมีผลตรวจทางพยาธิวิทยา หรือผลเพาะเชื้อเข้าได้กับการติดเชื้อรา (specific treatment)

ในปัจจุบันการให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามของผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำจากการให้ยาเคมีบำบัดและผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกมีการศึกษาอย่างแพร่หลาย⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

การศึกษาแบบสุ่มของ Winston D และคณะ⁽²⁾ ในปี พ.ศ. 2539 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Fluconazole กับยาหลอกในการป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 257 คน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา fluconazole มีอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อราบริเวณผิวหนังลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 6 เทียบกับร้อยละ 15 ในผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก $P=0.01$) แต่อุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อราลุกลามไม่ต่างกัน (ร้อยละ 4 เทียบกับร้อยละ 8 ในผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก $P=0.3$)

การศึกษา meta-analysis ของ Robenshtok E. และคณะ⁽¹⁸⁾ ในปี พ.ศ. 2549 ได้รวบรวมข้อมูลการใช้ยาด้านเชื้อราในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัดและปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวน 5881 คนพบว่า มีการลดลงของการเกิดเชื้อราชนิดลุกลามอย่างมีนัยสำคัญ ($RR= 0.84$; 95% CI, 0.74 to 0.95) และเมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวพบว่าการลดลงของการเกิดเชื้อราชนิดลุกลามอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่ลดอัตราการตาย ($RR=0.88$; 95% CI, 0.74 to 1.06) และเมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา itraconazole ชนิดน้ำ กับกลุ่มที่ได้ fluconazole พบว่า อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่ยาทั้งสองมีผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารและการออกฤทธิ์ของยาเมื่อรับประทานร่วมกับยาอื่น

การศึกษาของ Cornely, O. A. และคณะ⁽¹¹⁾ ในปี พ.ศ. 2550 เพื่อเปรียบเทียบการใช้ยา posaconazole กับยา fluconazole หรือ itraconazole ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด

เฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัด 602 คน พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา posaconazole มีอัตราการเกิดการติดเชื้อราลุกลาม 7คน คิดเป็นร้อยละ 2 ต่างจากในกลุ่มที่ได้รับ fluconazole หรือ itraconazole ที่มีอัตราการเกิดการติดเชื้อราลุกลาม 25คน คิดเป็นร้อยละ 8 ($P < 0.001$) และในกลุ่ม posaconazole มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.04$) แต่ มีผลข้างเคียงของยามากกว่ากลุ่ม fluconazole หรือ itraconazole ร้อยละ 6 และร้อยละ 2 ตามลำดับโดยส่วนใหญ่พบ มีปัญหาคลื่นไส้ อาเจียน และระบบทางเดินอาหาร

การศึกษาของ Egerer, G. และคณะ⁽¹⁹⁾ ในปี พ.ศ. 2554 พบว่าในผู้ป่วย 40คนที่ได้รับยา Posaconazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่ามีอุบัติการณ์ การเกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลามทั้งหมด ร้อยละ 1.3

Voriconazole เป็นยาใหม่ในกลุ่มazole เช่นเดียวกับ Posaconazole ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อราได้กว้างและครอบคลุม ทั้งเชื้อราชนิด Aspergillus spp. และ Candida spp. และราชนิดอื่น โดยมีทั้งรูปแบบฉีดและเม็ดรับประทาน

การศึกษาของ Barreto, J. N. และคณะ⁽²⁰⁾ ในปี 2556พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดชนิดไม่อีลอยด์ และผู้ป่วยโรคไมอิลอดีสพลาสติก ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดทั้งหมด 419 ราย และได้ยavoriconazole รับประทาน ในการป้องกันการเกิดเชื้อรา พบว่า มีอัตราการเกิด การติดเชื้อราชนิดลุกลามทั้งหมด 24ครั้ง จากผู้ป่วย 165 คนที่ได้รับยาป้องกัน (ร้อยละ 14.5) โดยแบ่งเป็น proven ร้อยละ 2.4 หรือ probable ร้อยละ 4.2

การศึกษาของ Michelle R. และคณะ⁽²¹⁾ ในปี 2556 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า เก็บข้อมูลย้อนหลัง 12 ปี ในผู้ป่วยผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดชนิดไม่อีลอยด์ และผู้ป่วยโรคไมอิลอดีสพลาสติก ที่ได้รับการเคมีบำบัด 216 ราย ได้รับยาต้านเชื้อราป้องกันพบว่า อุบัติการณ์เกิดติดเชื้อราชนิดลุกลามโดยรวมทั้งหมด ร้อยละ 13 โดยเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับ Fluconazole ร้อยละ 25 , Itraconazole ร้อยละ16, voriconazole ร้อยละ 14 ตามลำดับ และมีอัตราการหยุดยาก่อนกำหนด น้อยกว่าในกลุ่ม voriconazole อย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาของ Vehreschild J. และคณะ⁽²²⁾ ในปี 2552 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม ไปข้างหน้า prospective double blind randomize control trial เพื่อเปรียบเทียบ voriconazole ชนิดรับประทาน เพื่อป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดระยะแรกเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย 25คน พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา

voriconazole จำนวน 10 ราย ไม่มีการเกิดรอยโรคการติดเชื้อในปอดเลย เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่มีการเกิดรอยโรคในปอด 5 ราย จาก 15 ราย ($P = 0.06$) และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้รับประทาน voriconazole สั้นกว่า (ระยะเวลาเฉลี่ย 31.9 วัน) ขณะที่ผลข้างเคียงของยาในคนไข้ทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน

การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวต่ำจากการปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่า การศึกษาของ Wingard JR. และคณะ⁽²³⁾ ในปี พ.ศ. 2553 ผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวต่ำจากการปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวน 600 ราย พบอัตราการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมร้อยละ 7.3 และ 11.2 โดยมีอัตราการเกิดโรคจากรากลุ่ม aspergillus ร้อยละ 9 และ 17 ในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole และ Fluconazole ตามลำดับ

การศึกษาของ Mark DI และ คณะ⁽²⁴⁾ ในปี 2554 ผู้ป่วยจำนวน 498 คน เปรียบเทียบการให้ยาป้องกันการติดเชื้อรา ระหว่าง voriconazole กับ itraconazole พบว่า อัตราการติดเชื้อราชนิดลูกกลมร้อยละ 1.3 และ 2.1 ในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole และ itraconazole ตามลำดับขณะที่อัตราการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน

ปัจจุบันแนวทางการให้ยาป้องกันการติดเชื้อราของ European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients⁽²⁵⁾ ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัดและมีภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำแนะนำให้ใช้ยา posaconazole ในระดับ AI เนื่องจากการศึกษาของยาอื่นยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ แต่ในผู้กลุ่มผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำจากการปลูกถ่ายไขกระดูกนั้น ได้แนะนำการใช้ยา voriconazole ในระดับ AI ทั้งในช่วงแรกของการรักษาและช่วง GVHD

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจะเห็นว่า การให้ยาป้องกันช่วยลดอัตราการติดเชื้อราชนิดลูกกลมและช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ อีกทั้งข้อมูลในการรักษาการติดเชื้อราชนิดลูกกลมจากเชื้อกลุ่ม aspergillus พบว่า voriconazole เป็นยา กลุ่มแรกที่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาดี ดังนั้นการใช้ยา voriconazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อราน่าจะให้ผลการรักษาที่ดีเช่นเดียวกัน

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 วิธีการศึกษา

- a. สืบค้นหาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ที่มารับการรักษา โดยยาเคมีบำบัด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
- b. ผู้ป่วยที่มีสภาวะตามเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา และไม่มีสภาวะตามเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา จะได้รับการอธิบายถึงการศึกษาวิจัย และผู้ป่วยที่มีความยินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย จึงจะคัดเป็นผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยและเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย
- c. แพทย์ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนข้อมูลระบบต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูลและบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง (ภาคผนวก ข)และส่งตรวจเพื่อเป็นพื้นฐานในวันแรกที่รับยาเคมีบำบัด คือ ซีรัมกาแลคโตแมนแนน และ เอ็กซ์เรย์ปอด
- d. แพทย์ผู้วิจัยทำการสุ่มกลุ่มตัวอย่างออกเป็นสองกลุ่มโดยกลุ่มหนึ่งได้รับยา voriconazole ขนาด 200 มิลลิกรัม รับประทานก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง และอีกกลุ่มหนึ่งได้รับยาหลอก รับประทานก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้ยา แอนทราไซคลิน ครั้งสุดท้าย หรือ ให้ในวันแรกของการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรที่ไม่มี แอนทราไซคลิน
- e. แพทย์ผู้วิจัยและทีมแพทย์ผู้รักษาติดตามดูอาการ ตรวจร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการและรังสีแก่ผู้ป่วยเมื่อผู้ป่วยเริ่มมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลล์ต่ำ ตามแบบบันทึก (ภาคผนวก ค) หากผู้ป่วยมีไข้ อาการหรืออาการแสดงบ่งบอกถึงการติดเชื้อระหว่างที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลล์ต่ำ จะมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการคือ เพาะเชื้อทั้งแบคทีเรียและรา ตรวจหาตำแหน่งของการติดเชื้อ และการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมทันที
- f. การปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยสงสัยการติดเชื้อราชนิดลุกลามระหว่างดำเนินงานวิจัย คือ ผู้ป่วยมีไข้ที่ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ และมีหลักฐานที่เข้าได้กับการติดเชื้อรา

ชนิดลูกกลม ทั้งจากประวัติ การตรวจร่างกาย การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม จะทำการหยุดดำเนินการวิจัยทันที และดูแลรักษาโดยใช้ยาต้านเชื้อราตามแนวทางการรักษามาตรฐานอย่างดีที่สุด

- g. แพทย์ผู้วิจัยทำการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย
- h. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย

3.2 การเก็บรวบรวมข้อมูล

ตามเอกสารบันทึกข้อมูล (case record form) แบ่งเป็น 4 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ดังนี้

- 1) เพศ
- 2) อายุ
- 3) โรคประจำตัว
- 4) โรคที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์
- 5) ระยะเวลาของการรักษา
- 6) ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลล์ต่ำ
- 7) ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลล์ต่ำที่สุด
- 8) การใส่สายน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำใหญ่ ชนิดและตำแหน่งของสาย
- 9) การได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำใหญ่
- 10) การให้ GCSF และระยะเวลาที่ให้

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเบื้องต้นการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้

- 1) ตรวจร่างกายพบความผิดปกติและตำแหน่ง
- 2) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, BUN, Creatinine, Liver function test, Electrocardiogram, Chest X ray

ส่วนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อราชนิดลูกกลม ดังนี้

- 1) การเกิดไข้ขณะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลล์ต่ำ (febrile neutropenia)
- 2) การติดเชื้อราชนิดลูกกลม
- 3) อวัยวะที่มีการติดเชื้อ

- 4) กาแลคโตแมนแนนในเลือด
- 5) ผลการเพาะเชื้อราทั้งจากเลือดและตำแหน่งที่สงสัยติดเชื้อ
- 6) ชนิดของเชื้อก่อโรค
- 7) ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล
- 8) ผลการรักษาหลังได้ยาป้องกันเชื้อรา 30 วัน

ส่วนที่ 4 ผลข้างเคียงของยาตาม National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 ดังนี้

- 1) อาการทั่วไป
- 2) อาการทางระบบประสาท
- 3) อาการทางระบบทางเดินอาหาร
- 4) อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด
- 5) อาการทางระบบทางเดินปัสสาวะ
- 6) การหยุดยาก่อนกำหนด

3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างจะนำมาวิเคราะห์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for windows version 16.0 โดยกำหนดระดับของการทดสอบ ทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$ ดังนี้

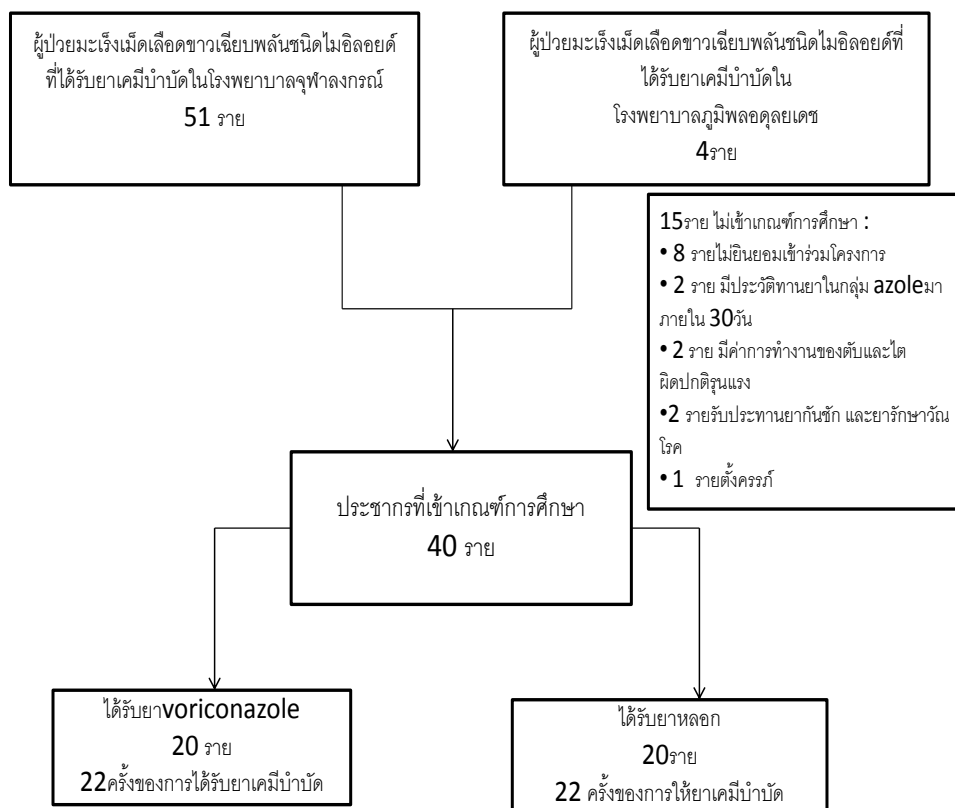
- 1 การวิจัยพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ค่าทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และผลข้างเคียงของยา

ข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดติดเชื้อราชนิดลูกกลม นำมาวิเคราะห์โดยใช้ Chi-square test ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

บทที่ 4 ผลการศึกษา

ในระยะเวลาตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ 2557 ถึง มีนาคม 2558 มีผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ที่รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และสถาบันสมทบ ได้แก่ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ทั้งหมด 55 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 51 ราย และโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชจำนวน 4รายผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าการศึกษาจำนวน 40ราย คิดเป็นร้อยละ 73 ของจำนวนประชากรทั้งหมด และคิดเป็นจำนวน 44 ครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 42 ครั้ง และจากโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช 2 ครั้ง

แผนภูมิที่ 2 แสดงกลุ่มประชากรที่ศึกษา



ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์จำนวน 40 ราย แบ่งเป็นสองกลุ่มโดยวิธีการสุ่มเพื่อรับยาต้านเชื้อราก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดจำนวน 44 ครั้ง เป็นกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole 22 ครั้ง (ร้อยละ 50) และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 22 ครั้ง (ร้อยละ 50) ผู้ป่วย 33 ราย (ร้อยละ 75) ได้รับยาเคมีบำบัดแบบ induction หรือ re-induction ส่วนผู้ป่วยอีก 11 ราย (ร้อยละ 25) ได้รับยาเคมีบำบัดแบบ consolidation ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 61.3 เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 41 ปี [interquartile range (IQR) 29-50] กลุ่มที่ได้รับ voriconazole มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเป็นกลับซ้ำมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก คือ 3 และ 0 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.6 และ ร้อยละ 0 ตามลำดับ ($P < 0.05$)

ลักษณะพื้นฐานอื่นของผู้ป่วยทั้ง อายุ เพศ โรคประจำตัว ระยะของการรักษา ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลล์ที่ต่ำสุด ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำ การใส่สายน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำใหญ่ การใช้ G-CSF และ การติดเชื้อแบคทีเรียขณะได้รับยาเคมีบำบัด ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย

ลักษณะผู้ป่วย	วอริโคนาโซล (N=22)	ยาหลอก (N=22)	P value
อายุ (ปี)			
มัธยฐาน (IQR)	43.5 (32.8-51.2)	47.5 (31.8-54.0)	0.463
พิสัย	16-58	18-59	
เพศหญิง	12 (54)	15 (68)	0.564
โรคประจำตัว			
ไม่มี	18 (82)	13 (59)	0.369
ความดันโลหิตสูง	2 (9)	5 (22.5)	
เบาหวาน	1 (4.5)	2 (9)	
ไขมันสูง	3 (13.6)	3 (13.6)	
อื่นๆ	0 (0)	1 (4.5)	
การวินิจฉัยเริ่มต้น			
มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันแบบไม่อีลอยด์			
วินิจฉัยครั้งแรก	18 (82)	21 (95)	0.631
เป็นกลับซ้ำ	3 (13.6)	0 (0)	<0.05
เปลี่ยนแปลงจากเอ็มดีเอส	1 (4.5)	1 (4.5)	1.000

(Transformed MDS)

ลักษณะผู้ป่วย	วอริโคนาโซล (N=22)	ยาหลอก (N=22)	P value
ระยะของการรักษา			
Induction/reinduction	18 (82)	15 (68)	0.602
Consolidation	4 (18)	7 (32)	0.366
ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ที่ต่ำสุด (mm3)			
Induction/reinduction	20±66	10±24	0.301
Consolidation	256±49	216±123	0.062
ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำ (วัน)			
Induction	22±7	24±5	0.783
Consolidation	4.5±3	5±1	0.182
จำนวนผู้ป่วยที่มีการใส่สายน้ำเกลือทางหลอดเลือด ดำใหญ่	13 (59)	13 (59)	1.000
การใช้ GCSF			
จำนวนผู้ป่วย	5 (23)	6 (27)	0.763
จำนวนวัน	5±2	6±1	0.492
การติดเชื้อแบคทีเรียขณะได้รับยาเคมีบำบัด	10 (45)	12 (54)	0.670

จำนวนผู้ป่วยในวงเล็บแสดงเป็นร้อยละ

GCSF: Granulocyte colony stimulating factor

ส่วนที่ 2 การติดเชื้อราชนิดลูกกลม

การติดเชื้อราชนิดลูกกลมพบในผู้ป่วย 8 ราย แบ่งเป็นแบบ possible 4 ราย, propable 2 ราย, proven 2 ราย (ตาราง 2) ตำแหน่งติดเชื้อที่พบได้มากที่สุดคือ ปอดจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 87.5) รองลงมาคือ ไช้ส 1 ราย (ร้อยละ 12.5) พบอุบัติการณ์การติดเชื้อรวมแบบ proven หรือ propable ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 4 ราย (ร้อยละ 18.18) แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (absolute risk reduction 18.18%, 95% confidence interval 0.01 to 0.36, P=0.036) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2

ลักษณะเชื้อรา

พบผู้ป่วยติดเชื้อราในกลุ่มยาหลอกจำนวน 7 ราย (Proven/propable 4 ราย, possible 3 ราย) แบ่งเป็นสาเหตุจากเชื้อรา *aspergillus* 6 ราย (ร้อยละ 86) โดยผลได้จากการเพาะเชื้อจากน้ำล้างปอด (Bronchoalveolar lavage) หรือซีรัมกลาแลคโตแมนแนน และเชื้อรา *rhizopus* 1 ราย (ร้อยละ 14) (ตาราง 2) ส่วนกลุ่ม Voriconazole พบการติดเชื้อรา *aspergillus* แบบ possible เพียง 1 ราย ค่ามัธยฐานอายุของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่ได้รับยาอริโคนาโซลและกลุ่มยาหลอกเท่ากับ 53 และ 47 ปี ตามลำดับ

ตารางที่ 2 แสดงการติดเชื้อราชนิดลูกกลม

ลักษณะผู้ป่วย	อริโคนาโซล (N=22)	ยาหลอก (N=22)	P value
การติดเชื้อราชนิดลูกกลม	1	7	0.019
Proven or probable	0 (0)	4 (18.18)	0.036
Possible	1	3	0.317
มัธยฐานระยะเวลาที่เกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลม Proven or probable (วัน)	0	16.5 (13,18)	<0.001
อายุ (ปี)			
มัธยฐาน (IQR)	53 (53,53)	47 (32,54)	0.494
เพศหญิง	0 (0)	5 (71.4)	0.168
ช่วงการรักษา			
Induction/reinduction	1	6	0.059
Consolidation	0	1	0.686
ตำแหน่งติดเชื้อ			
ปอด	1	6	0.059
ไซนัส	0	1	0.686
เชื้อร่าก่อโรค			
<i>Aspergillus</i>	1	6	0.059
<i>Rhizopus</i>	0	1	0.686

ส่วนที่ 3 ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และ อัตราตาย

ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โดยในกลุ่มที่ได้รับ Voriconazole อยู่ที่ 32 วัน: IQR 26, 36 ขณะที่กลุ่มยาหลอกอยู่ที่ 28 วัน; IQR 13, 28 (P=0.510)

อัตราตาย

ในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต ส่วนในกลุ่มยาหลอกมีผู้ป่วยเสียชีวิต จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 9) สาเหตุจากการติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ในกระแสโลหิต และปอดอักเสบจากเชื้อ *Escherichia coli* (P=0.148)

ตารางที่ 3 แสดงระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราตาย

ลักษณะผู้ป่วย	วอริโคนาโซล (N=22)	ยาหลอก (N=22)	P value
มัธยฐาน ระยะเวลาอน โรงพยาบาล (วัน) (IQR)	32 (26,36)	28 (13,38)	0.510
อัตราตาย (%)	0	2 (9)	0.148

ส่วนที่ 4 ผลข้างเคียงของยา

ไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา และไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงในระดับ 2-4 ตลอดช่วงการศึกษา แต่ในกลุ่มที่ได้รับยา Voriconazole พบว่ามีผลข้างเคียงในระดับที่ 1 คือ ผื่นผิวหนัง 2 ราย (ร้อยละ 9) การทำงานของตับผิดปกติเล็กน้อย 1 ราย (ร้อยละ 4.5) การมองเห็นผิดปกติ 1 ราย (ร้อยละ 4.5) และอาการทางระบบทางเดินอาหาร 2 ราย (ร้อยละ 9) มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบผลข้างเคียงเพียง 1 ราย คือคลื่นไส้อาเจียน

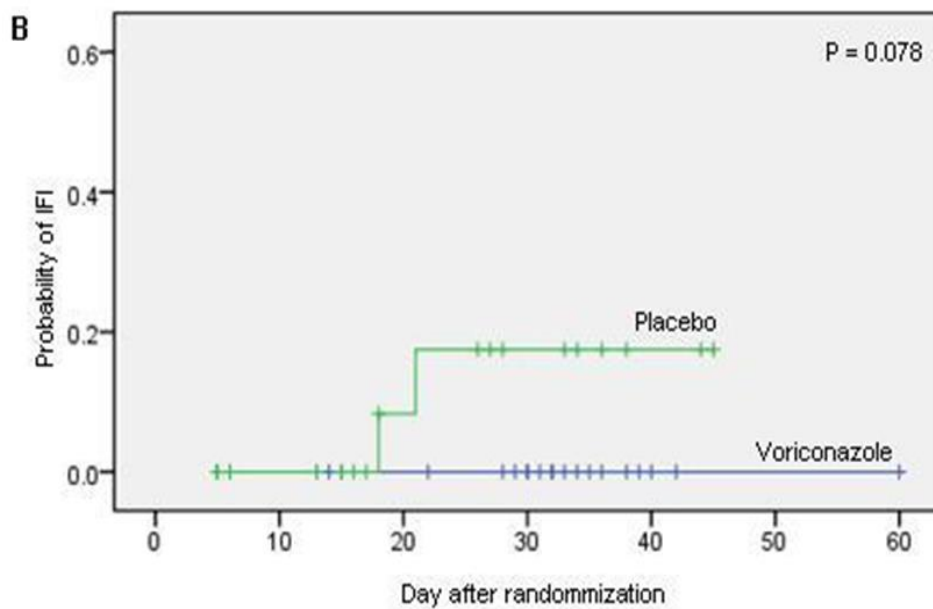
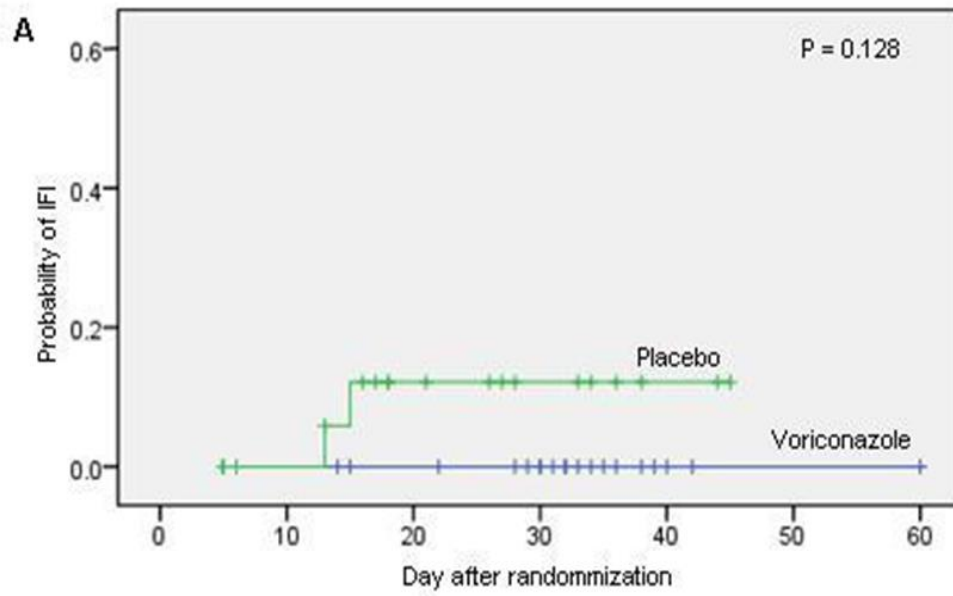
ตารางที่ 4 แสดงผลข้างเคียงของยา

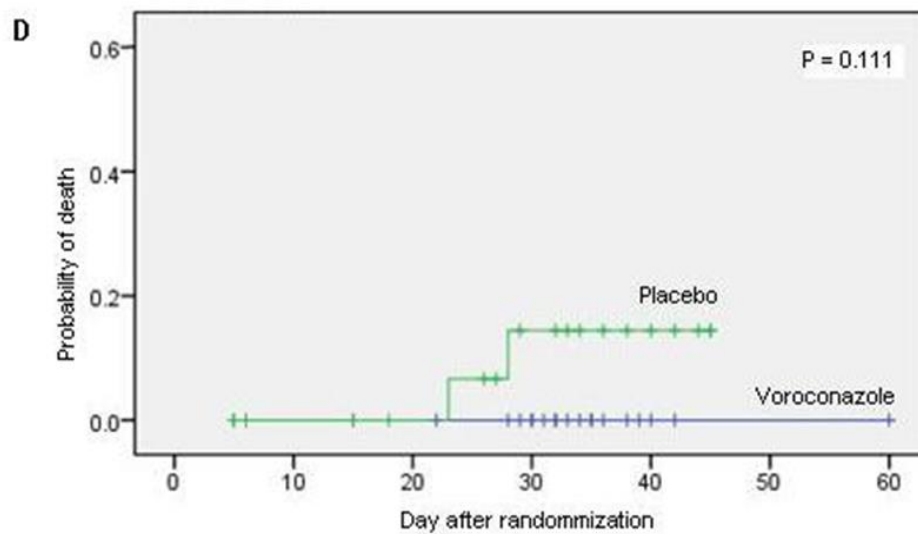
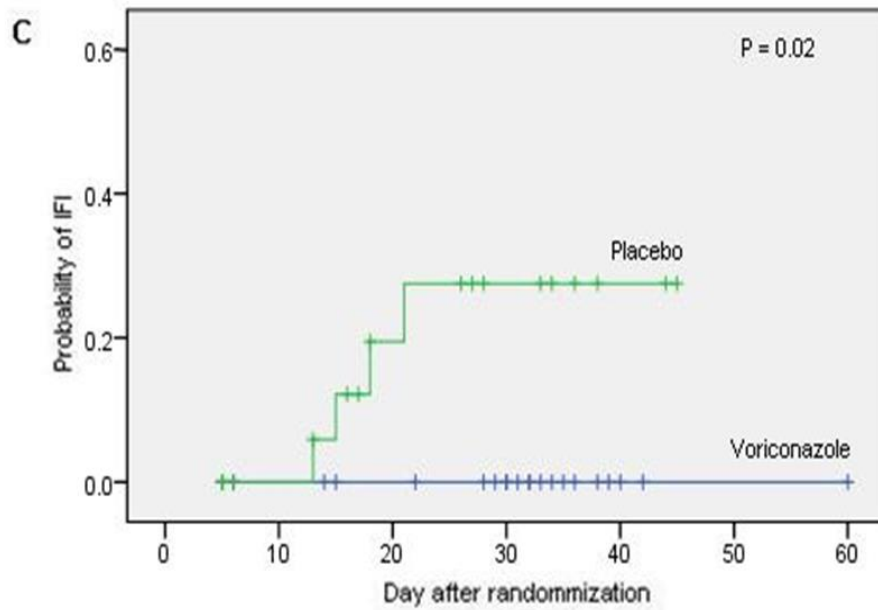
	วอริโคนาโซล	ยาหลอก	P value
ผลข้างเคียงทั้งหมด	5(22.7)	1(4.5)	1.000
ผลข้างเคียงระดับที่ 3-4	0	0	1.000
ผลข้างเคียงระดับที่ 2	0	0	1.000
ผลข้างเคียงระดับที่ 1	5 (22.7)	1(4.5)	0.049
ผื่นผิวหนัง	2 (9)	0	<0.05
ตับทำงานผิดปกติ	1 (4.5)	0	<0.05
การมองเห็นผิดปกติ	1 (4.5)	0	<0.05
ระบบทางเดินอาหาร	1 (4.5)	1(4.5)	1.000
ถ่ายเหลว	0	0	1.000
คลื่นไส้	1	1	1.000
อาเจียน	0	0	1.000

ส่วนที่ 5 การวิเคราะห์ Kaplan-Meier ความสัมพันธ์ของการเกิดการติดเชื้อราลุกลาม และอัตราการตาย ใน 30 วัน หลังได้รับยาเคมีบำบัด

ความสัมพันธ์ของการติดเชื้อราลุกลามที่ได้รับการวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทพิสูจน์ แน่นนอน proven หรือ แบบที่น่าจะเป็น probable อย่างไม่อย่างหนึ่งไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (P=0.128 และ P=0.078 ตามลำดับ) แต่ความสัมพันธ์โดยรวมจากการวินิจฉัยการติดเชื้อราลุกลามที่ได้รับการวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทพิสูจน์แน่นนอน proven หรือ แบบที่น่าจะเป็น probable พบมากในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P= 0.02) และความสัมพันธ์ของ อัตราการตายที่ 30 วันไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา วอริโคนาโซลหรือยาหลอก (P=0.111) ดังแสดงในกราฟ

กราฟที่ 1 Kaplan Meier แสดงระยะเวลาของการติดเชื้อราชนิดลูกกลม และอัตราการตาย





- ก. ระยะเวลากับการเกิดการติดเชื้อราลุกลามแบบ Proven
- ข. ระยะเวลากับการเกิดการติดเชื้อราลุกลามแบบ Probable
- ค. ระยะเวลากับการเกิดการติดเชื้อราลุกลามรวมแบบ Proven และ Probable
- ง. ระยะเวลากับอัตราการตาย

(P values คำนวณโดยวิธี log-rank)

บทที่ 5 บทวิเคราะห์

การให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเช่นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัดช่วยลดอัตราการทุพพลภาพและอัตราการตายโดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันไมอีลอยด์ซึ่งมีระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลล์ต่ำเป็นระยะเวลานาน ปัจจุบันมีคำแนะนำการให้ยาเพื่อป้องกันการเชื้อราในแนวทางเวชปฏิบัติต่างๆอย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลศึกษาในประเทศไทย

งานวิจัยฉบับนี้ ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของการให้ยาด้านเชื้อราในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อราโดยเฉพาะในระยะเวลาที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลล์ต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยได้ทำการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรุงเทพมหานคร ผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกเพื่อการศึกษาวิจัย จำนวน 40 ราย และเป็น 44 ครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด คิดเป็นร้อยละ 85 ของจำนวนประชากรที่คำนวณได้ โดยทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้รับยา voriconazole 22 ครั้งของการได้รับยาเคมีบำบัด และ ยาหลอก 22 ครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งรวมทั้งการให้ยาเคมีบำบัดแบบ induction และ consolidation ผลการศึกษาพบมีการติดเชื้อราชนิดลูกกลมโดยรวมทั้งการวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทพิสูจน์แน่นอน Proven, ประเภทที่น่าจะเป็น Probable และประเภทที่มีความเป็นไปได้ possible ทั้งหมด 8 ราย โดยอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole 1 ราย และ กลุ่มยาหลอก 7 รายตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเฉพาะกลุ่มที่เกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมที่ได้รับการวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาแบบ Proven และ Probable ไม่พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อราชนิดลูกกลมในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole แต่พบ 4 รายในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.036$) แสดงถึงประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราของยา voriconazole โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา voriconazole 6 ครั้ง สามารถป้องกันการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลม 1 ครั้ง เทียบกับยาหลอก แต่อัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการตายของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อประเมินถึงค่าใช้จ่ายในการให้ยา voriconazole เพื่อเป็นยาป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลม 1 ครั้ง ประมาณ 41,000 บาท แต่ค่าใช้จ่ายในการรักษาหากมีการติดเชื้อราชนิดลูกกลมขณะได้รับยาเคมีบำบัดประมาณ 246,000 บาทต่อผู้ป่วย 1 ราย และทำให้แผนการได้รับยาเคมีบำบัดในครั้งต่อไปล่าช้าอีกด้วย จากข้อมูลดังกล่าวการให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันน่าจะมี

ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเนื่องจากสามารถลดอัตราการเกิดการติดเชื้อราลุกลามที่มีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง

การศึกษาแบบสุ่มยังมีข้อมูลจำกัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัดโดยจนถึงปัจจุบัน แต่มีข้อมูลการศึกษาอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก เช่นเปรียบเทียบการให้ยาป้องกันเชื้อราเทียบระหว่างยา voriconazole กับยา fluconazole ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก 600 ราย พบการติดเชื้อราชนิดลุกลามโดยการวินิจฉัยแบบ Proven และ Probable โดยเฉพาะเชื้อรา Aspergillus น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole 9 ราย (2.9%) เมื่อเทียบกับยา fluconazole 17 ราย (5.8%)($P=0.09$)⁽²³⁾ อีกทั้งยังมีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา voriconazole กับยา itraconazole ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวน 489 ราย โดยดูอัตราการรอดชีวิตที่ 180 วันหลังปลูกถ่ายไขกระดูก, การไม่พบการติดเชื้อราชนิดลุกลามและไม่มีการหยุดยาป้องกันระหว่างการศึกษพบว่า ยา voriconazole มีประสิทธิภาพดีกว่ายา itraconazole ในอัตราการรอดชีวิต (49.1% กับ 34.5%, $P=0.0004$) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลาม (1.3 % และ 2.1%, $P=0.54$)⁽²⁴⁾ จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นแสดงถึงประสิทธิภาพในการลดอัตราการเกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลามทั้งการวินิจฉัยแบบ Proven และ Probable และการประโยชน์ในอัตราการรอดชีวิตของยาอริโคนาโซลเมื่อใช้เป็นยาป้องกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก งานวิจัยฉบับนี้จึงเป็นงานวิจัยแบบสุ่มที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยา voriconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราสูงไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก

งานวิจัยฉบับนี้เนื่องจากการศึกษาแบบสุ่ม และไปข้างหน้าจึงมีข้อจำกัดในบางประการ คือ การดูซึมของยาอริโคนาโซลอาจจะมีประสิทธิภาพลดลงในผู้ป่วยที่มีปัญหาเยื่ออวัยวะจากยาเคมีบำบัด ทำให้ประสิทธิภาพของยาอาจมีผลกระทบ แต่อย่างไรก็ตามไม่มีรายงานผู้ป่วยที่หยุดก่อนครบกำหนดเนื่องจากไม่สามารถทนต่อยาได้ อีกประการหนึ่งคือ ในการศึกษาไม่ได้มีการตรวจระดับยาในเลือด ซึ่งต่อไปภายหน้าจะมีการตรวจระดับยาในเลือดรวมด้วย เพื่อช่วยประเมินประสิทธิภาพของการดูซึมยา และช่วยควบคุมระดับยาให้อยู่ในปริมาณเหมาะสมลดการเกิดผลข้างเคียงของยาต่อไป และประการสุดท้ายงานวิจัยฉบับนี้ไม่มีการแทรกแซงในแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด อาจจะมีผลกระทบจากปัจจัยหลากหลายระหว่างทำการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้ทำการสุ่มโดยใช้คอมพิวเตอร์และเป็นการศึกษาแบบ double blinded เพื่อช่วยลดปัจจัยรบกวนต่างๆให้น้อยที่สุด

บทที่ 6

บทสรุป

ปัญหาการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่นในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัด หรือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก พบเป็นสาเหตุหลักของการทุพพลภาพและการเสียชีวิต ในปัจจุบันมีแนวทางเวชปฏิบัติแนะนำการให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย แต่ข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยนั้นยังมีอย่างจำกัดโดยเฉพาะการศึกษาแบบ Randomized controlled trial การศึกษาวิจัยฉบับนี้จึงเกิดขึ้นเพื่อคาดหวังว่าจะเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มที่มีความเสี่ยงดังกล่าว โดยเลือกศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อิลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ทั้งระยะ induction และ consolidation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ที่มีอายุระหว่าง 15 ถึง 70 ปี และไม่มีประวัติการติดเชื้อราชนิดลูกกลมหรือได้ยาต้านเชื้อราป้องกันมาในช่วง 30 วันก่อนหน้า หรือ มีค่าการทำงานของตับหรือไตมีความผิดปกติรุนแรง หรือมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม azole มาก่อน หรือไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ และทำการสุ่มแบ่งออกเป็นสองกลุ่มเพื่อได้รับยาอริโคนาโซลหรือยาหลอกในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด

จากการศึกษาในกลุ่มประชากรที่เข้าร่วม 40 คน และเป็นการได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด 44 ครั้ง พบว่า ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เช่น อายุ, เพศ, โรคประจำตัว, ระยะของมะเร็งเม็ดเลือดขาว และ ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลล์ต่ำสุด ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 61.3 เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 41 ปี [interquartile range (IQR) 29-50] หลังจากสิ้นสุดการศึกษาเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมที่ได้รับการวินิจฉัยแบบ Proven และ Probable ไม่พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อราชนิดลูกกลมในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole แต่พบ 4 รายในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.036$) ยา voriconazole มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราโดยผู้ป่วยที่ได้รับยาอริโคนาโซล 6 ครั้ง สามารถป้องกันการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลม 1 ครั้ง เมื่อเทียบกับยาหลอกแต่อัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการตายของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยาตลอดช่วงการศึกษา

สรุปได้ว่า ยา voriconazole มีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อิลอยด์ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำจากยาเคมีบำบัดทั้ง induction และ consolidation และไม่มีผลข้างเคียงร้ายแรงจากการได้รับยาอริโคนาโซล



รายการอ้างอิง

1. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: Benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;28(2):331-440.
2. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia: Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118(7):495-503.
3. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1992;11(2):99-109.
4. Girmenia C, Marinus A, Collette L, Doyen C, Meunier F, Martino P, et al. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the invasive fungal infection group (IFIG) of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Clinical Infectious Diseases*. 1999;28(5):1071-9.
5. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(3):358-66.
6. Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: Diagnosis and therapeutic outcome. *Journal of Infection*. 1998;37(2):173-80.
7. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Glasmacher A, Kahl C, Karthaus M, et al. Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors - Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*. 2003;82(SUPPL. 2):S186-S200.

8. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 1999;105(4):901-11.
9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Executive summary: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):427-31.
10. Castagna L, Bramanti S, Sarina B, Todisco E, Ibatci A, Santoro A. ECIL 3-2009 update guidelines for antifungal management. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):866. Epub 2011/08/09.
11. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(4):348-59.
12. Zabalza A, Gorosquieta A, Equiza EP, Olavarria E. Voriconazole and its clinical potential in the prophylaxis of systemic fungal infection in patients with hematologic malignancies: a perspective review. *Therapeutic advances in hematology*. 2013;4(3):217-30. Epub 2013/06/05.
13. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-75. Epub 2006/08/04.
14. Roongpoovapatr P, Suankratay C. Causative pathogens of fever in neutropenic patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2010;93(7):776-83. Epub 2010/07/24.
15. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic

malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica*. 2009;94(1):113-22.

16. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010;21(SUPPL. 5):v252-v6.

17. Almyroudis NG, Segal BH. Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2009;22(4):385-93.

18. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5471-89.

19. Egerer G, Geist MJP. Posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia - results from an observational study. *Mycoses*. 2011;54(SUPPL. 1):7-11.

20. Barreto JN, Beach CL, Wolf RC, Merten JA, Tosh PK, Wilson JW, et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. *American Journal of Hematology*. 2013;88(4):283-8.

21. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica*. 2012;97(3):459-63.

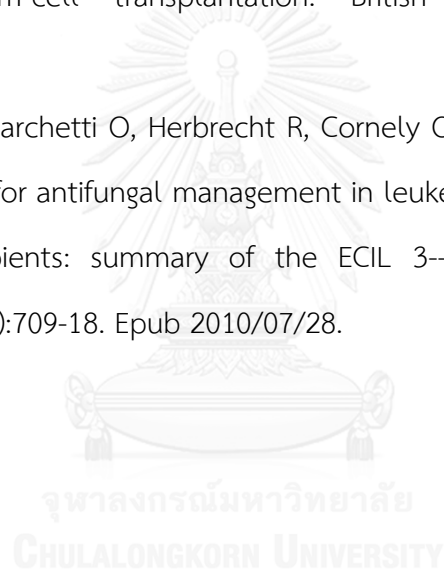
22. Vehreschild JJ, Böhme A, Buchheidt D, Arenz D, Harnischmacher U, Heussel CP, et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during

induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *Journal of Infection*. 2007;55(5):445-9.

23. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(24):5111-8. Epub 2010/09/10.

24. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2011;155(3):318-27.

25. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(5):709-18. Epub 2010/07/28.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อมูลเบื้องต้นการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Code
<p>1. ตรวจร่างกายพบความผิดปกติ</p> <p><input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี</p> <p>ตำแหน่งที่พบความผิดปกติ ระบุ.....</p> <p>2. CBC <input type="checkbox"/> ปกติ <input type="checkbox"/> ผิดปกติ ระบุ.....</p> <p>3. BUN <input type="checkbox"/> ปกติ <input type="checkbox"/> ผิดปกติ ระบุ.....</p> <p>4. Creatinine <input type="checkbox"/> ปกติ <input type="checkbox"/> ผิดปกติ ระบุ.....</p> <p>5. Liver function test Electrocardiogram</p> <p style="padding-left: 300px;"><input type="checkbox"/> ปกติ <input type="checkbox"/> ผิดปกติ ระบุ.....</p> <p>6. Chest X ray <input type="checkbox"/> ปกติ <input type="checkbox"/> ผิดปกติ ระบุ.....</p>	
<p>ข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อราลุกลาม</p>	
<p>7. Febrile neutropenia</p> <p><input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี Rest day.....</p> <p>8. การติดเชื้อราลุกลาม (IFD event)</p> <p><input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี หากมี การวินิจฉัยเป็นแบบใด</p> <p><input type="checkbox"/> Probable or proven</p> <p><input type="checkbox"/> Possible</p> <p>9. ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ</p> <p><input type="checkbox"/> ปอด</p> <p><input type="checkbox"/> ไชนัส</p> <p><input type="checkbox"/> กระแสเลือด</p> <p><input type="checkbox"/> ตำแหน่งอื่นๆ ระบุ.....</p> <p>10. กาแลคโตแมนแนนในเลือด</p> <p><input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Positive</p> <p>11. ผลเพาะเชื้อรา</p> <p>จากเลือด <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Positive</p> <p>จากตำแหน่งที่สงสัยติดเชื้อ <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Positive</p>	

<p>12. ชนิดของเชื้อก่อโรค</p> <p><input type="checkbox"/> Aspergillus spp.</p> <p><input type="checkbox"/> Candida albican</p> <p><input type="checkbox"/> Candida nonalbican</p> <p><input type="checkbox"/> Rhizopus spp.</p> <p><input type="checkbox"/> Scedosporium prolificans</p> <p>Outcome</p>	
<p>13. ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล.....วัน</p> <p>14. ผลการรักษาหลังได้ยาป้องกันเชื้อรา 30 วัน</p> <p><input type="checkbox"/> ไม่พบการติดเชื้อรา</p> <p><input type="checkbox"/> พบการติดเชื้อรา</p> <p>ระบุเชื้อ.....</p> <p>ระบุตำแหน่งที่ติดเชื้อ.....</p> <p><input type="checkbox"/> เสียชีวิต</p>	
ผลข้างเคียงของยา	
<p>15. มีอาการที่สงสัยผลข้างเคียงจากยา <input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี</p> <p>16. รายละเอียดอาการทั่วไป</p> <p><input type="checkbox"/> อ่อนเพลีย <input type="checkbox"/> เบื่ออาหาร</p> <p><input type="checkbox"/> ผื่นผิวหนัง</p> <p>อาการทางระบบประสาท <input type="checkbox"/> เวียนศีรษะ</p> <p><input type="checkbox"/> ปวดศีรษะ <input type="checkbox"/> เห็นภาพ ผิดปกติ</p> <p>อาการทางระบบทางเดินอาหาร <input type="checkbox"/> ท้องผูก</p> <p><input type="checkbox"/> ท้องเสีย <input type="checkbox"/> คลื่นไส้ อาเจียน</p> <p><input type="checkbox"/> ค่าการทำงานของตับผิดปกติ</p> <p>อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด <input type="checkbox"/> คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ</p> <p><input type="checkbox"/> ความดันโลหิตสูง</p> <p>อาการทางระบบทางเดินปัสสาวะ <input type="checkbox"/> ค่าการทำงานของไตผิดปกติ</p> <p><input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ.....</p> <p>17. หยุดยาก่อนกำหนดหรือไม่</p> <p><input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี สาเหตุ</p>	

Common Terminology Criteria for Adverse Events

National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

Components and Organization:

SOC

System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses.

Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Definitions

A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

Blood and lymphatic system disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements.					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm3 with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm3 and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.					
Hemolysis	Laboratory evidence of hemolysis only (e.g., direct antiglobulin test; DAT; Coombs'); schistocytes; decreased haptoglobin)	Evidence of hemolysis and >=2 gm decrease in hemoglobin.	Transfusion or medical intervention indicated (e.g., steroids)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate widespread erythrocyte cell membrane destruction.					
Hemolytic uremic syndrome	Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	-	Laboratory findings with clinical consequences (e.g., renal insufficiency, petechiae)	Life-threatening consequences, (e.g., CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure)	Death
Definition: A disorder characterized by a form of thrombotic microangiopathy with renal failure, hemolytic anemia, and severe thrombocytopenia.					
Leukocytosis	-	-	>100,000/mm3	Clinical manifestations of leucostasis; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an increased number of white blood cells in the blood.					
Lymph node pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in a lymph node.					
Spleen disorder	Incidental findings (e.g., Howell-Jolly bodies); mild degree of thrombocytosis and leukocytosis	Prophylactic antibiotics indicated	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder of the spleen.					
Thrombotic thrombocytopenic purpura	Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	-	Laboratory findings with clinical consequences (e.g., renal insufficiency, petechiae)	Life-threatening consequences, (e.g., CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure)	Death
Definition: A disorder characterized by the presence of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura, fever, renal abnormalities and neurological abnormalities such as seizures, hemiplegia, and visual disturbances. It is an acute or subacute condition.					
Blood and lymphatic system disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Blood and lymphatic system disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements.					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm3 with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm3 and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.					
Hemolysis	Laboratory evidence of hemolysis only (e.g., direct antiglobulin test; DAT; Coombs'); schistocytes; decreased haptoglobin)	Evidence of hemolysis and >=2 gm decrease in hemoglobin.	Transfusion or medical intervention indicated (e.g., steroids)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate widespread erythrocyte cell membrane destruction.					
Hemolytic uremic syndrome	Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	-	Laboratory findings with clinical consequences (e.g., renal insufficiency, petechiae)	Life-threatening consequences, (e.g., CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure)	Death
Definition: A disorder characterized by a form of thrombotic microangiopathy with renal failure, hemolytic anemia, and severe thrombocytopenia.					
Leukocytosis	-	-	>100,000/mm3	Clinical manifestations of leucostasis; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an increased number of white blood cells in the blood.					
Lymph node pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in a lymph node.					
Spleen disorder	Incidental findings (e.g., Howell-Jolly bodies); mild degree of thrombocytosis and leukocytosis	Prophylactic antibiotics indicated	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder of the spleen.					
Thrombotic thrombocytopenic purpura	Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	-	Laboratory findings with clinical consequences (e.g., renal insufficiency, petechiae)	Life-threatening consequences, (e.g., CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure)	Death
Definition: A disorder characterized by the presence of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura, fever, renal abnormalities and neurological abnormalities such as seizures, hemiplegia, and visual disturbances. It is an acute or subacute condition.					
Blood and lymphatic system disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Cardiac disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Acute coronary syndrome	-	Symptomatic, progressive angina; cardiac enzymes normal; hemodynamically stable	Symptomatic, unstable angina and/or acute myocardial infarction, cardiac enzymes abnormal, hemodynamically stable	Symptomatic, unstable angina and/or acute myocardial infarction, cardiac enzymes abnormal, hemodynamically unstable	Death
Definition: A disorder characterized by signs and symptoms related to acute ischemia of the myocardium secondary to coronary artery disease. The clinical presentation covers a spectrum of heart diseases from unstable angina to myocardial infarction.					
Aortic valve disease	Asymptomatic valvular thickening with or without mild valvular regurgitation or stenosis by imaging	Asymptomatic; moderate regurgitation or stenosis by imaging	Symptomatic; severe regurgitation or stenosis by imaging; symptoms controlled with medical intervention	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., valve replacement, valvuloplasty)	Death
Definition: A disorder characterized by a defect in aortic valve function or structure.					
Asystole	Periods of asystole; non-urgent medical management indicated	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia without cardiac electrical activity. Typically, this is accompanied by cessation of the pumping function of the heart.					
Atrial fibrillation	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker), or ablation	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia without discernible P waves and an irregular ventricular response due to multiple reentry circuits. The rhythm disturbance originates above the ventricles.					
Atrial flutter	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker), or ablation	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with organized rhythmic atrial contractions with a rate of 200-300 beats per minute. The rhythm disturbance originates in the atria.					
Atrioventricular block complete	-	Non-urgent intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with complete failure of atrial electrical impulse conduction through the AV node to the ventricles.					
Atrioventricular block first degree	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent intervention indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with a delay in the time required for the conduction of an electrical impulse through the atrioventricular (AV) node beyond 0.2 seconds; prolongation of the PR interval greater than 200 milliseconds.					
Cardiac arrest	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by cessation of the pumping function of the heart.					
Chest pain - cardiac	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Pain at rest; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by substernal discomfort due to insufficient myocardial oxygenation.					
Conduction disorder	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms	Severe symptoms; intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by pathological irregularities in the cardiac conduction system.					
Constrictive pericarditis	-	-	Symptomatic heart failure or other cardiac symptoms, responsive to intervention	Refractory heart failure or other poorly controlled cardiac symptoms	Death
Definition: A disorder characterized by a thickened and fibrotic pericardial sac; these fibrotic changes impede normal myocardial function by restricting myocardial muscle action.					
Heart failure	Asymptomatic with laboratory (e.g., BNP [B-Natriuretic Peptide]) or cardiac imaging abnormalities	Symptoms with mild to moderate activity or exertion	Severe with symptoms at rest or with minimal activity or exertion; intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., continuous IV therapy or mechanical hemodynamic support)	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the heart to pump blood at an adequate volume to meet tissue metabolic requirements, or, the ability to do so only at an elevation in the filling pressure.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Abdominal distension	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; limiting instrumental ADL	Severe discomfort; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by swelling of the abdomen.					
Abdominal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the abdominal region.					
Anal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the opening in the anal canal to the perianal skin.					
Anal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the anal region.					
Anal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the anus.					
Anal necrosis	-	-	TPN or hospitalization indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the anal region.					
Anal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the anal region.					
Anal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Symptomatic and severely altered GI function; non-emergent operative intervention indicated; TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the anal canal.					
Anal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the anal canal.					
Ascites	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by accumulation of serous or hemorrhagic fluid in the peritoneal cavity.					
Bloating	No change in bowel function or oral intake	Symptomatic, decreased oral intake; change in bowel function	-	-	-
Definition: A disorder characterized by subject-reported feeling of uncomfortable fullness of the abdomen.					
Cecal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the cecum.					
Chelitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by inflammation of the lip.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Colitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe abdominal pain; change in bowel habits; medical intervention indicated; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the colon.					
Colonic fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; bowel rest, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the large intestine and another organ or anatomic site.					
Colonic hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the colon.					
Colonic obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the colon.					
Colonic perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the colonic wall.					
Colonic stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the colon.					
Colonic ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the colon.					
Constipation	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas; limiting instrumental ADL	Obstipation with manual evacuation indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by irregular and infrequent or difficult evacuation of the bowels.					
Dental caries	One or more dental caries, not involving the root	Dental caries involving the root	Dental caries resulting in pulpitis or periapical abscess or resulting in tooth loss	-	-
Definition: A disorder characterized by the decay of a tooth, in which it becomes softened, discolored and/or porous.					
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
Definition: A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Gastric perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the stomach wall.					
Gastric stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding; hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the stomach.					
Gastric ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the stomach.					
Gastritis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; medical intervention indicated	Severely altered eating or gastric function; TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the stomach.					
Gastroesophageal reflux disease	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	Severe symptoms; surgical intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by reflux of the gastric and/or duodenal contents into the distal esophagus. It is chronic in nature and usually caused by incompetence of the lower esophageal sphincter, and may result in injury to the esophageal mucosal. Symptoms include heartburn and acid indigestion.					
Gastrointestinal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between any part of the gastrointestinal system and another organ or anatomic site.					
Gastrointestinal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the gastrointestinal region.					
Gastroparesis	Mild nausea, early satiety and bloating, able to maintain caloric intake on regular diet	Moderate symptoms; able to maintain nutrition with dietary and lifestyle modifications; may need pharmacologic intervention	Weight loss; refractory to medical intervention; unable to maintain nutrition orally	-	-
Definition: A disorder characterized by an incomplete paralysis of the muscles of the stomach wall resulting in delayed emptying of the gastric contents into the small intestine.					
Gingival pain	Mild pain	Moderate pain interfering with oral intake	Severe pain; inability to aliment orally	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the gingival region.					
Hemorrhoidal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the hemorrhoids.					
Hemorrhoids	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; banding or medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by the presence of dilated veins in the rectum and surrounding area.					
Ileal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the ileum and another organ or anatomic site.					
Ileal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the ileal wall.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Ileal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the ileum.					
Ileal perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the ileal wall.					
Ileal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the ileum.					
Ileal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the ileum.					
Ileus	-	Symptomatic; altered GI function; bowel rest indicated	Severely altered GI function; TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by failure of the ileum to transport intestinal contents.					
Intra-abdominal hemorrhage	-	Medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding in the abdominal cavity.					
Jejunal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the jejunum and another organ or anatomic site.					
Jejunal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the jejunal wall.					
Jejunal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the jejunum.					
Jejunal perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the jejunal wall.					
Jejunal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the jejunum.					
Jejunal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the jejunum.					
Lip pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort of the lip.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Lower gastrointestinal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the lower gastrointestinal tract (small intestine, large intestine, and anus).					
Malabsorption	-	Altered diet; oral intervention indicated	Inability to aliment adequately; TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inadequate absorption of nutrients in the small intestine. Symptoms include abdominal marked discomfort, bloating and diarrhea.					
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the oral mucosal.					
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.					
Obstruction gastric	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents in the stomach.					
Oral cavity fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the oral cavity and another organ or anatomic site.					
Oral dysesthesia	Mild discomfort; not interfering with oral intake	Moderate pain; interfering with oral intake	Disabling pain; tube feeding or TPN indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a burning or tingling sensation on the lips, tongue or entire mouth.					
Oral hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the mouth.					
Oral pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the mouth, tongue or lips.					
Pancreatic duct stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the pancreatic duct.					
Pancreatic fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the pancreas and another organ or anatomic site.					
Pancreatic hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the pancreas.					
Pancreatic necrosis	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the pancreas.					
Pancreatitis	-	Enzyme elevation or radiologic findings only	Severe pain; vomiting; medical intervention indicated (e.g., analgesia, nutritional support)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Typhilitis	-	-	Symptomatic (e.g., abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus); peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the cecum.					
Upper gastrointestinal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the upper gastrointestinal tract (oral cavity, pharynx, esophagus, and stomach).					
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.					
Gastrointestinal disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death



General disorders and administration site conditions					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Chills	Mild sensation of cold; shivering; chattering of teeth	Moderate tremor of the entire body; narcotics indicated	Severe or prolonged, not responsive to narcotics	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of cold that often marks a physiologic response to sweating after a fever.					
Death neonatal	-	-	-	-	Death
Definition: A disorder characterized by cessation of life occurring during the first 28 days of life.					
Death NOS	-	-	-	-	Death
Definition: A cessation of life that cannot be attributed to a CTCAE term associated with Grade 5.					
Edema face	Localized facial edema	Moderate localized facial edema; limiting instrumental ADL	Severe swelling; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by swelling due to excessive fluid accumulation in facial tissues.					
Edema limbs	5 - 10% inter-limb discrepancy in volume or circumference at point of greatest visible difference; swelling or obscuration of anatomic architecture on close inspection	>10 - 30% inter-limb discrepancy in volume or circumference at point of greatest visible difference; readily apparent obscuration of anatomic architecture; obliteration of skin folds; readily apparent deviation from normal anatomic contour; limiting instrumental ADL	>30% inter-limb discrepancy in volume; gross deviation from normal anatomic contour; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by swelling due to excessive fluid accumulation in the upper or lower extremities.					
Edema trunk	Swelling or obscuration of anatomic architecture on close inspection	Readily apparent obscuration of anatomic architecture; obliteration of skin folds; readily apparent deviation from normal anatomic contour; limiting instrumental ADL	Gross deviation from normal anatomic contour; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by swelling due to excessive fluid accumulation in the trunk area.					
Facial pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the face.					
Fatigue	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relieved by rest; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a state of generalized weakness with a pronounced inability to summon sufficient energy to accomplish daily activities.					
Fever	38.0 - 39.0 degrees C (100.4 - 102.2 degrees F)	>39.0 - 40.0 degrees C (102.3 - 104.0 degrees F)	>40.0 degrees C (>104.0 degrees F) for <=24 hrs	>40.0 degrees C (>104.0 degrees F) for >24 hrs	Death
Definition: A disorder characterized by elevation of the body's temperature above the upper limit of normal.					
Flu like symptoms	Mild flu-like symptoms present	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a group of symptoms similar to those observed in patients with the flu. It includes fever, chills, body aches, malaise, loss of appetite and dry cough.					
Gait disturbance	Mild change in gait (e.g., wide-based, limping or hobbling)	Moderate change in gait (e.g., wide-based, limping or hobbling); assistive device indicated; limiting instrumental ADL	Disabling; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by walking difficulties.					
Hypothermia	-	35 - >32 degrees C; 95 - >89.6 degrees F	32 - >28 degrees C; 89.6 - >82.4 degrees F	<=28 degrees C; 82.4 degrees F; life-threatening consequences (e.g., coma, hypotension, pulmonary edema, acidemia, ventricular fibrillation)	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormally low body temperature. Treatment is required when the body temperature is 35C (95F) or below.					

General disorders and administration site conditions					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Infusion related reaction	Mild transient reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluids); prophylactic medications indicated for <=24 hrs	Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by adverse reaction to the infusion of pharmacological or biological substances.					
Infusion site extravasation	-	Erythema with associated symptoms (e.g., edema, pain, induration, phlebitis)	Ulceration or necrosis; severe tissue damage; operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by leakage of a pharmacologic or a biologic substance from the infusion site into the surrounding tissue. Signs and symptoms include induration, erythema, swelling, burning sensation and marked discomfort at the infusion site.					
Injection site reaction	Tenderness with or without associated symptoms (e.g., warmth, erythema, itching)	Pain; lipodystrophy; edema; phlebitis	Ulceration or necrosis; severe tissue damage; operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an intense adverse reaction (usually immunologic) developing at the site of an injection.					
Irritability	Mild; easily consolable	Moderate; limiting instrumental ADL; increased attention indicated	Severe abnormal or excessive response; limiting self care ADL; inconsolable	-	-
Definition: A disorder characterized by an abnormal responsiveness to stimuli or physiological arousal; may be in response to pain, fright, a drug, an emotional situation or a medical condition.					
Localized edema	Localized to dependent areas, no disability or functional impairment	Moderate localized edema and intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe localized edema and intervention indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by swelling due to excessive fluid accumulation at a specific anatomic site.					
Malaise	Uneasiness or lack of well being	Uneasiness or lack of well being; limiting instrumental ADL	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a feeling of general discomfort or uneasiness, an out-of-sorts feeling.					
Multi-organ failure	-	-	Shock with azotemia and acid-base disturbances; significant coagulation abnormalities	Life-threatening consequences (e.g., vasopressor dependent and oliguric or anuric or ischemic colitis or lactic acidosis)	Death
Definition: A disorder characterized by progressive deterioration of the lungs, liver, kidney and clotting mechanisms.					
Neck edema	Asymptomatic localized neck edema	Moderate neck edema; slight obliteration of anatomic landmarks; limiting instrumental ADL	Generalized neck edema (e.g., difficulty in turning neck); limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by swelling due to an accumulation of excessive fluid in the neck.					
Non-cardiac chest pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by discomfort in the chest unrelated to a heart disorder.					
Pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by the sensation of marked discomfort, distress or agony.					
Sudden death NOS	-	-	-	-	Death
Definition: An unexpected cessation of life that cannot be attributed to a CTCAE term associated with Grade 5.					
General disorders and administration site conditions - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Hepatobiliary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Bile duct stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; IV fluids indicated <24 hrs	Severely altered GI function; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the bile duct.					
Biliary fistula	-	Symptomatic and intervention not indicated	Severely altered GI function; TPN indicated; endoscopic intervention indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the bile ducts and another organ or anatomic site.					
Cholecystitis	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation involving the gallbladder. It may be associated with the presence of gallstones.					
Gallbladder fistula	Asymptomatic clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic and intervention not indicated	Symptomatic or severely altered GI function; TPN indicated; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the gallbladder and another organ or anatomic site.					
Gallbladder necrosis	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the gallbladder.					
Gallbladder obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; IV fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; non-emergent operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents of the gallbladder.					
Gallbladder pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the gallbladder region.					
Gallbladder perforation	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the gallbladder wall.					
Hepatic failure	-	-	Asterixis; mild encephalopathy; limiting self care ADL	Moderate to severe encephalopathy; coma; life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the liver to metabolize chemicals in the body. Laboratory test results reveal abnormal plasma levels of ammonia, bilirubin, lactic dehydrogenase, and alkaline phosphatase.					
Hepatic hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the liver.					
Hepatic necrosis	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the hepatic parenchyma.					
Hepatic pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the liver region.					
Perforation bile duct	-	-	Radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the wall of the extrahepatic or intrahepatic bile duct.					

Immune system disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Allergic reaction	Transient flushing or rash, drug fever <38 degrees C (<100.4 degrees F); intervention not indicated	Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics); prophylactic medications indicated for <=24 hrs	Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an adverse local or general response from exposure to an allergen.					
Anaphylaxis	-	-	Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral intervention indicated; allergy-related edema/angioedema; hypotension	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an acute inflammatory reaction resulting from the release of histamine and histamine-like substances from mast cells, causing a hypersensitivity immune response. Clinically, it presents with breathing difficulty, dizziness, hypotension, cyanosis and loss of consciousness and may lead to death.					
Autoimmune disorder	Asymptomatic; serologic or other evidence of autoimmune reaction, with normal organ function; intervention not indicated	Evidence of autoimmune reaction involving a non-essential organ or function (e.g., hypothyroidism)	Autoimmune reactions involving major organ (e.g., colitis, anemia, myocarditis, kidney)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder resulting from loss of function or tissue destruction of an organ or multiple organs, arising from humoral or cellular immune responses of the individual to his own tissue constituents.					
Cytokine release syndrome	Mild reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluids); prophylactic medications indicated for <=24 hrs	Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates)	Life-threatening consequences; pressor or ventilatory support indicated	Death
Definition: A disorder characterized by nausea, headache, tachycardia, hypotension, rash, and shortness of breath; it is caused by the release of cytokines from the cells.					
Serum sickness	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate arthralgia; fever, rash, urticaria, antihistamines indicated	Severe arthralgia or arthritis; extensive rash; steroids or IV fluids indicated	Life-threatening consequences; pressor or ventilatory support indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a delayed-type hypersensitivity reaction to foreign proteins derived from an animal serum. It occurs approximately six to twenty-one days following the administration of the foreign antigen. Symptoms include fever, arthralgias, myalgias, skin eruptions, lymphadenopathy, chest marked discomfort and dyspnea.					
Immune system disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวอรวลี ดิษยะกมล

วันเดือนปีเกิด 10 สิงหาคม พ.ศ.2525

ที่อยู่ 135/65 หมู่บ้านโนนฝืน ต. ป่าแดด อ. เมือง จ. เชียงใหม่ 50100

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2538 – 2541 ระดับมัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนอุดมดรุณี จังหวัดสุโขทัย

พ.ศ.2541 – 2544 ระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนยุพราชวิทยาลัย จังหวัดเชียงใหม่

พ.ศ.2544 – 2550 ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

พ.ศ. 2552 – 2555 วุฒิบัตรอายุรศาสตร์

ประสบการณ์การทำงาน

พ.ศ. 2550 – 2551 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศูนย์ลำปาง จังหวัดลำปาง

พ.ศ. 2551 – 2553 แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลศูนย์ลำปาง จังหวัดลำปาง

พ.ศ. 2553 – 2556 แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พ.ศ. 2556 – 2558 แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์