



ข่าวสารด้านยา และผลิตภัณฑ์สุขภาพ

MEDICINAL AND HEALTH PRODUCT BULLETIN

● ปีที่ 26 ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม-มีนาคม 2566

3-4

● WHO signal: tocilizumab กับ pancreatitis

5-7

● สรุปรายชื่อน้ำสนใจเดือนตุลาคม – ธันวาคม 2565

8-11

● Sudden sensorineural hearing loss after AstraZeneca COVID-19 vaccination

12-20

● งานวิจัยเรื่อง การศึกษาข้อมูลความปลอดภัย ยา erythropoietin จากฐานข้อมูล Thai Vigibase



บทบรรณาธิการ

สำหรับวารสารฉบับนี้ นับเป็นฉบับแรกของปี พุทธศักราช 2566 นี้ และแน่นอนในปีนี้ ยังคงมีเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับข่าวสารและผลิตภัณฑ์สุขภาพมานำเสนอให้ทุกท่านเช่นเคย เริ่มด้วยรายงานสัญญาณอันตรายจากองค์การอนามัยโลกเกี่ยวกับยา tocilizumab และการเกิด pancreatitis ซึ่งแม้ในประเทศไทยยังไม่พบรายงานอาการดังกล่าวแต่ยังคงเป็นสัญญาณอันตรายที่น่าจับตามอง ต่อด้วยสรุปข่าวที่น่าสนใจเกี่ยวกับความปลอดภัย ในรอบ 3 เดือนที่ผ่านมา สำหรับคอลัมน์กรณีศึกษาและสอบสวนโรคจะเป็นเรื่องเกี่ยวกับประสาทหูเสื่อมชนิดเฉียบพลัน (sudden sensorineural hearing loss: SSNHL) จากการได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 AstraZeneca (AZ) ซึ่งวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 นั้น เป็นวัคซีนที่ประชากรแทบทั้งหมดของประเทศได้รับกันมากกว่า 1 ครั้ง และมีหลายรูปแบบ อีกทั้งยังคงเป็นสิ่งที่ต้องได้รับเพื่อป้องกันโรคต่อไปในอนาคต จึงยังคงเป็นเรื่องที่ควรช่วยกันเฝ้าระวังความปลอดภัยต่อไป สำหรับเรื่องสุดท้ายเป็นงานวิจัยเกี่ยวกับการศึกษาข้อมูลความปลอดภัยยา erythropoietin จากฐานข้อมูล Thai Vigibase

สุดท้ายนี้กองบรรณาธิการหวังว่าผู้อ่านทุกท่านจะได้ประโยชน์จากบทความในวารสารฉบับนี้ และร่วมกันเป็นส่วนหนึ่งของการเฝ้าระวังและจัดการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคอย่างเข้มแข็งร่วมกับกลุ่มเฝ้าระวังความปลอดภัยและบริหารความเสี่ยงจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพเช่นนี้ต่อไป

กองบรรณาธิการ

วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารและให้ความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยเฉพาะข้อมูลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพและข้อมูลใหม่ๆ ที่เกี่ยวข้องให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ และสาธารณสุขเพื่อใช้ประโยชน์ทั่วไป

คณะที่ปรึกษา

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา
รองเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา (ทุกท่าน)
ผู้เชี่ยวชาญด้านพัฒนาระบบงานคุ้มครองผู้บริโภคในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น
ผู้อำนวยการกองยุทธศาสตร์และแผนงาน

กองบรรณาธิการ

- ภญ.พัทธริยา โภคะกุล
- ภญ.ศรินยา หนูทิม
- ภก.วิทยา ประชาเฉลิม
- ดร.ภญ.วัชร รุ่งอภิรมย์นันท์
- ภญ.ชลธิชา สอนสุภาพ
- ภญ.พิมพ์ภรณ์ สมกิตติธรรม
- ภญ.รัชณี มุงเมือง
- ภก.อานันท์ ตันจรรย์รัตน์
- ภญ.วริศรา ทิพย์คุณอก

กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

88/24 ถ.ติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000
โทร 0-2590-7288, 0-2590-7253, 0-2590-7307
โทรสาร 0-2591-8457

ท่านสามารถขอรับการสนับสนุนวัสดุจำเป็นสำหรับงานเฝ้าระวังฯ เช่น บัตรแพทย์ สติกเกอร์แพทย์ สมุดประจำตัว G-6-PD เป็นต้น



ที่อีเมล adr@fda.moph.go.th ฟรี!! ไม่มีค่าใช้จ่าย หรือดาวน์โหลดได้ที่

<https://hpcvth.fda.moph.go.th/category/doc-and-media-publish/media-support/>

สรุปรายงานเหตุการณ์
ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
ระหว่างปี พ.ศ.2527-2564

เข้าร่วมเครือข่าย
HPVC



WHO signal: tocilizumab กับ pancreatitis

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทนำ

WHO uppsala monitoring centre (WHO-UMC) รายงานการตรวจพบสัญญาณความเสี่ยงหรือ signal ของการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) จากการใช้ยา tocilizumab (TCZ) ซึ่งเป็นยาสำหรับรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือ rheumatoid arthritis (RA) รวมถึงโรคข้ออักเสบบางชนิด นอกจากนี้ยังกล่าวถึงการใช้สำหรับรักษาภาวะ cytokine release syndrome ที่เกิดจากการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ที่เซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอร์ริก (chimeric antigen receptor T-cell therapy) และเมื่อไม่นานมานี้มีการใช้ยา TCZ ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด 19 ที่มีอาการรุนแรง โดย Uppsala monitoring centre (UMC) ได้มีการวิเคราะห์รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยเฉพาะราย หรือ individual case safety report (ICSR) ในฐานข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (WHO VigiBase™) พบว่ามีรายงานการเกิด pancreatitis หรือ acute pancreatitis จากการใช้ยา TCZ จำนวน 202 ฉบับ (หลังจากตัดรายงานซ้ำออกคงเหลือ 189 ฉบับ) ค่า information component (IC) และ information component 025 (IC025) เท่ากับ 0.6 และ 0.4 ตามลำดับ ซึ่งจากรายงาน 189 ฉบับ พบว่าเป็นรายงานที่มีข้อมูลครบถ้วนสมบูรณ์ จำนวน 41 ฉบับ

รายงานจากฐานข้อมูล WHO VigiBase™(1)

จากการวิเคราะห์รายงานในฐานข้อมูล WHO VigiBase™ พบว่ามีรายงานการเกิด pancreatitis หรือ acute pancreatitis จากยา TCZ จำนวน 189 ฉบับ เมื่อนำมาวิเคราะห์ค่า IC และ IC025 พบว่ามีค่าเท่ากับ 0.6 และ 0.4 ตามลำดับ (189 observed และ 125 expected) ซึ่งแสดงถึงความไม่เป็นสัดส่วนของรายงานจากยาและเหตุการณ์ดังกล่าว จากรายงาน 189 ฉบับ มีการระบุว่ายา TCZ เป็นยาที่สงสัยเพียงรายการเดียว จำนวน 148 ฉบับ และเมื่อพิจารณาเฉพาะรายงานที่มีข้อมูลครบถ้วนสมบูรณ์

(ได้แก่ มีข้อมูลอายุ เพศ วันที่เริ่มใช้ยา การดำเนินการหลังจากเกิดเหตุการณ์ฯ วันที่เกิดเหตุการณ์ และผลลัพธ์ของเหตุการณ์ฯ) พบว่ามีจำนวน 41 ฉบับ โดยเป็นรายงานจาก 9 ประเทศ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (26 ฉบับ) พบการรายงานในผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 5 – 83 ปี (มัธยฐาน 54.5 ปี) มีรายงานที่ระบุอายุ TCZ เป็นยาที่สงสัยเพียงรายการเดียวจำนวน 31 ฉบับ มีข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (28 ฉบับ) ขนาดและวิธีใช้ยาพบว่ามีความหลากหลายขึ้นกับข้อบ่งใช้ และสถานะของผู้ป่วย ซึ่งส่วนใหญ่มีการใช้ยาในขนาด 162-167 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ในผู้ป่วย 10 ราย ขนาด 400-720 มิลลิกรัมต่อเดือน ในผู้ป่วย 7 ราย และ ขนาด 560-800 มิลลิกรัม (ไม่ทราบช่วงเวลา) ในผู้ป่วย 7 ราย เมื่อพิจารณาระยะเวลาตั้งแต่เริ่มใช้ยาจนเกิดเหตุการณ์ฯ พบว่าอยู่ในช่วง 1-8 ปี (มัธยฐาน 5 เดือน) ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบว่าผู้ป่วยหายเป็นปกติ อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย หรือหายโดยมีร่องรอยเดิม จำนวน 32 ราย ยังมีอาการอยู่ จำนวน 8 ราย และเสียชีวิต จำนวน 1 ราย (ข้อมูล ณ วันที่ 29 พฤศจิกายน 2563) พบรายงาน 28 ฉบับ ที่มีการระบุเหตุการณ์ pancreatitis หรือ acute pancreatitis 1 เหตุการณ์ สำหรับรายงานที่เหลือมีการระบุเหตุการณ์ร่วม เช่น abdominal pain diarrhea และ amylase increase



ข้อมูลประเทศไทย

TCZ ได้รับอนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาในประเทศไทย จำนวน 2 ตำรับ โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก (polyarticular juvenile idiopathic arthritis และ systemic juvenile idiopathic arthritis)² ฐานข้อมูล Thai Vigibase พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา TCZ จำนวน 44 ฉบับ (ข้อมูลตั้งแต่ 4 พฤศจิกายน 2553 – 14 เมษายน 2565) (ยาได้รับอนุมัติทะเบียนครั้งแรกปี พ.ศ. 2552) โดยไม่พบรายงานการเกิด pancreatitis หรือ acute pancreatitis³

เอกสารกำกับยาและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ข้อมูลเอกสารกำกับยาไม่มีการกล่าวถึง pancreatitis แต่มีการระบุว่ายาอาจทำให้เกิด hypertriglyceridemia ซึ่งอาการดังกล่าวอาจเป็นสาเหตุของการเกิด pancreatitis⁴ และจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่า Flaig และคณะ⁵ ได้รายงานว่ามีผู้ป่วยเพศชาย อายุ 40 ปี เกิด pancreatitis หลังจากรับประทานยา TCZ ไปแล้ว 2 สัปดาห์ หลังจากหยุดยาพบว่าอาการดีขึ้น Parekh และคณะ⁶ รายงานว่าพบอาการ acute necrotizing pancreatitis หลังจากรับประทานยา TCZ สำหรับรักษา RA นอกจากนี้ การศึกษาของ Takeuchi และคณะ⁷ พบการเกิด acute pancreatitis จากยา TCZ ในผู้ป่วย 1 ราย Alfreijat และคณะ⁸ รายงานว่าพบผู้ป่วยเพศชายอายุ 60 ปี เกิด severe hepatitis หลังจากรับประทานยา TCZ เป็นเวลา 3 เดือน และพบ mild pancreatitis ร่วมด้วย Flaig และคณะ⁵ ยังได้ทบทวนข้อมูลจากฐานข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของสหรัฐอเมริกา หรือ FAERS พบว่ามีรายงาน pancreatitis จาก TCZ จำนวน 74 ฉบับ และ acute pancreatitis จำนวน 52 ฉบับ และเมื่อไม่นานมานี้พบว่ามีการใช้ยาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ผู้เขียนจึงได้มีการวิเคราะห์ทางสถิติของรายงานในฐานข้อมูล FAERS เกี่ยวกับรายงาน hepatic reactions จากยา TCZ ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว และพบว่าค่า reporting odds ratios (RORs) มีนัยสำคัญทางสถิติ⁹ โดยพบรายงาน acute pancreatitis จำนวน 61 ฉบับ RORs 1.99, 95% CI 1.55-2.56 และพบรายงาน pancreatitis จำนวน 151 ฉบับ RORs 1.65, 95% CI 1.41-1.94 สำหรับรายงานอื่นๆ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโควิด 19 พบว่า Morrison และคณะ⁵ ได้รายงานการเกิด acute hypertriglyceridemia ในผู้ป่วยที่ได้รับยา TCZ จำนวน 2 ราย โดยผู้ป่วย 1 ในนั้นพบค่าทางห้องปฏิบัติการ serum amylase ที่สูงขึ้น

การเกิด pancreatitis เป็นเพียงสัญญาณที่เกิดจากการวิเคราะห์ข้อมูลรายงานในฐานข้อมูล WHO VigibaseTM และมีการแจ้งเตือนแก่ประเทศสมาชิก ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจเปลี่ยนแปลงได้เมื่อได้รับรายงานเพิ่ม ผู้ปฏิบัติงานควรระมัดระวังการนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพเผยแพร่ข้อมูลนี้เพื่อให้เกิดความตระหนักถึงความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังยาออกสู่ตลาดของยา tocilizumab และเป็นประโยชน์ต่อการปฏิบัติงานของบุคลากรทางการแพทย์เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Ian Boyd. Tocilizumab and pancreatitis. WHO Pharmaceuticals newsletter 2021;3:22-7.
2. กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา. Available at: https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx. Accessed February 10, 2023.
3. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. Available at: <https://hpcvth.fda.moph.go.th>. Accessed February 10, 2023.
4. Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for tocilizumab (RoActemra). Available from: RoActemra 20mg/ml Concentrate for Solution for Infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) (medicines.org.uk). Accessed: 17 December 2020.
5. Flaig T, Douros A, Bronder E, Klimpel A, Kreutz R, Garbe E. Tocilizumab-induced pancreatitis: case review and report of data from the FDA Adverse Event Reporting System. J Clin Pharm Ther. 2016;41:718-21.
6. Parekh PJ, Howerton D, Johnson DA. Not your everyday case of acute pancreatitis: a rare complication of a common diagnosis. ACG Case Rep J 2013;1:40-3.
7. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients - REACTION 52-week study. Rheumatology 2011;50:1908-15.
8. Alfreijat M, Habibi M, Bhatia P, Bhatia A. Severe hepatitis associated with tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2013;52:1340-1.
9. Gatti M, Fusaroli M, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F, Raschi E. Serious adverse events with tocilizumab: pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19. Br J Clin Pharmacol 2020; Epub ahead of print 8 July 2020. DOI: 10.1111/bcp.14459.
10. Morrison AR, Johnson JM, Ramesh M, Bradley P, Jennings J, Smith ZR. Acute hypertriglyceridaemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab. J Med Virol 2020;92:1791-2.



สรุปข้อมูลความปลอดภัย ของผลิตภัณฑ์สุขภาพ

ประจำเดือนตุลาคม – ธันวาคม 2565

ข่าวเกี่ยวกับการสื่อสารข้อมูลความปลอดภัยเครื่องมือแพทย์

1. Advia centaur® cp resolution - ca 19-9 bias between the advia centaur cp and the advia centaur XP/XPT

หน่วยงาน MHRA สหราชอาณาจักรได้แจ้งข้อมูลการสื่อสารความเสี่ยงของบริษัท siemens healthcare diagnostics inc. ว่าได้ดำเนินการปรับปรุงระบบการควบคุมคุณภาพของเครื่องมือแพทย์ Advia centaur® cp เพื่อให้ผลการทดสอบมีความสม่ำเสมอแม่นยำ และลดความแปรปรวนระหว่างรุ่นการผลิต สืบเนื่องจากการพบความความเบี่ยงเบนของผลการทดสอบ โดยจะเริ่มแก้ไขที่ผลิตภัณฑ์ Advia centaur ca 19-9, siemens material number (SMN) 10491379 และ 10491244 ในรุ่นที่ลงท้ายด้วย 516 ขึ้นไป

ข้อมูลประเทศไทย: พบการขึ้นทะเบียน Advia centaur ca 19-9 โดยบริษัท ซีเมนส์ เฮลท์แคร์ จำกัด โดยบริษัทได้ส่งแบบรายงานการดำเนินการแก้ไขเพื่อความปลอดภัยในการใช้เครื่องมือแพทย์ทั้งในประเทศและนอกประเทศ (FSCA) แล้ว แจ้งว่าไม่มีการขายผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย

Ref: <https://mhra-gov.filecamp.com/s/JxCTP0hUXx5NdKIN/d>

2. Convatec: aquacel koam adh ag 10X10cm (1X10) REF 420681

หน่วยงาน MHRA สหราชอาณาจักร ได้แจ้งข้อมูลการสื่อสารความเสี่ยงของบริษัท convatec ว่า aquacel® koam ag adhesive 10cm x 10cm (x 10 pack dressings) พบปัญหา contamination

ข้อมูลประเทศไทย: พบการขึ้นทะเบียน aquacel® koam ag adhesive 10x10 cm (1x10) โดยบริษัท คอนวาเทค (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัทได้ส่งแบบรายงาน FSCA แล้ว แจ้งว่าพบการจำหน่ายเครื่องมือในประเทศไทยจำนวน 40 ชิ้น และได้ดำเนินการเปลี่ยนแปลงแก้ไขผลิตภัณฑ์ที่ได้รับผลกระทบเรียบร้อยแล้ว

Ref: <https://mhra-gov.filecamp.com/s/QfOskH0KGs20DbwZ/d>

3. Medical device: product defect correction: sensis, sensis vibe hemo, sensis vibe combo with VD12A software

หน่วยงาน Therapeutic Goods Administration (TGA) ประเทศออสเตรเลีย แจ้งเตือนเรื่องความปลอดภัยเกี่ยวกับการทำงานผิดปกติของซอฟต์แวร์เครื่องมือแพทย์ sensis, sensis vibe hemo และ sensis vibe combo ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้วัดอัตราการหายใจ อัตราการไหลเวียนโลหิต ของบริษัท siemens healthcare pty ltd โดยพบว่าความบกพร่องดังกล่าวส่งผลต่อความล่าช้าในการแสดงผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

รายละเอียดผลิตภัณฑ์

product : sensis, sensis vibe hemo, sensis vibe combo with VD12A software

UDI-DI : 4056869010137, 4056869010199, 4056869010205

ARTG 273953

ข้อมูลประเทศไทย: พบการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์โดย บริษัท ซีเมนส์ เฮลท์แคร์ จำกัด โดยบริษัทฯ บริษัทได้ส่งแบบรายงาน FSCA แล้ว แจ้งว่าพบการจำหน่ายเครื่องมือแพทย์

sensis จำนวน 1 ชิ้น

sensis vibe hemo จำนวน 27 ชิ้น

sensis vibe combo จำนวน 1 ชิ้น

และได้ดำเนินการเปลี่ยนแปลงแก้ไขผลิตภัณฑ์ที่ได้รับผลกระทบเรียบร้อยแล้ว

Ref: <https://apps.tga.gov.au/Prod/sara/arn-detail.aspx?k=RC-2022->

RN-01459-1



ยา

1. Revisions of precautions: pemaflibrate, etc. posted

หน่วยงาน PMDA ประเทศญี่ปุ่น แจ้งการปรับปรุงข้อความคำเตือนของยา ดังต่อไปนี้

1.1 Preparations containing loxoprofen sodium hydrate (oral dosage form) เพิ่มข้อความ acute generalised exanthematous pustulosis ในหัวข้อ consultation และเพิ่มข้อความ “acute generalised exanthematous pustulosis” ในหัวข้อ clinically significant adverse reactions

ข้อมูลประเทศไทย: พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนยา loxoprofen 3 ตำรับ จากการสุ่มตรวจสอบเอกสารกำกับยา ยังไม่พบข้อความคำเตือนดังกล่าว ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase พบรายงานจากยา 557 ฉบับ โดยเป็นรายงานการเกิด acute generalised exanthematous pustulosis 1 ฉบับ (ข้อมูล ณ วันที่ 12 ต.ค. 2565)

1.2 Itraconazole (injections, oral solution, tablets และ capsules) ปรับข้อความ “การตรวจ blood electrolyte เป็นระยะ” ในหัวข้อ important precautions เป็น “ควรทำการทดสอบ โดยไม่ต้องคำนึงถึงเงื่อนไขของการใช้ยา” และเพิ่ม “hypokalaemia” ในหัวข้อ clinically significant adverse reactions

ข้อมูลประเทศไทย: พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนยา itraconazole 24 ตำรับ จากการสุ่มตรวจสอบเอกสารกำกับยา ยังพบข้อความคำเตือนเกี่ยวกับการเกิด hypokalemia ในส่วนของ post-marketing experience ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase พบรายงานจากยา 712 ฉบับ โดยเป็นรายงาน hypokalaemia จำนวน 1 ฉบับ (ข้อมูล ณ วันที่ 12 ต.ค. 2565)

1.3 Nivolumab, ipilimumab และ pembrolizumab เพิ่มข้อความในส่วน important precautions ได้แก่ “อาจพบภาวะม่านตาอักเสบ (uveitis) ควรมีการตรวจสอบความผิดปกติของดวงตาเป็นระยะ และให้ไปพบแพทย์ทันที หากสังเกตพบความผิดปกติของดวงตา” และเพิ่มข้อความ “ภาวะม่านตาอักเสบ” ในหัวข้อ clinically significant adverse reactions

ข้อมูลประเทศไทย: พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนยา nivolumab 1 ตำรับ ipilimumab 1 ตำรับ pembrolizumab 1 ตำรับ จากการสุ่มตรวจสอบเอกสารกำกับยา พบข้อความคำเตือนเกี่ยวกับการเกิด uveitis ในส่วนของ warnings and precautions ของยา nivolumab, ipilimumab และ pembrolizumab ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase พบรายงานจากยา nivolumab จำนวน 287 ฉบับ โดยไม่พบรายงานการเกิด uveitis พบรายงานจากยา ipilimumab จำนวน 24 ฉบับ โดยไม่พบรายงานการเกิด uveitis พบรายงานจากยา pembrolizumab จำนวน 573 ฉบับ พบรายงานการเกิด uveitis จำนวน 1 ฉบับ (ข้อมูล ณ วันที่ 12 ต.ค. 2565)

1.4 Methotrexate เพิ่มข้อความ “progressive multifocal leukoencephalopathy” ในหัวข้อ clinically significant adverse reactions sections

ข้อมูลประเทศไทย: พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาตำรับ methotrexate จำนวน 16 ตำรับ โดยพบการแจ้งเตือนเกี่ยวกับการเกิด brain disease เรียบร้อยแล้ว พบรายงานจากยา methotrexate จำนวน 841 ฉบับ โดยไม่พบรายงานการเกิด progressive multifocal leukoencephalopathy

1.5 Pemaflibrate

1) ตัดข้อความในส่วน contraindications ได้แก่ “ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตผิดปกติที่มีค่า serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 mg/dl หรือ creatinine clearance น้อยกว่า 40 ml/min [อาจพบ rhabdomyolysis]”

2) แก้ไขข้อความในส่วน precautions concerning dosage and administration จาก “ควรหยุดยาหากค่า serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 mg/dl และหากพบค่าที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 mg/dl แต่น้อยกว่า 2.5 mg/dl สามารถเริ่มให้ยาที่ขนาดต่ำ” เป็น “หากค่า eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m² สามารถเริ่มให้ยาที่ขนาดต่ำ นอกจากนี้ maximum daily dose ควรจำกัดที่ 0.2 mg”



3) แก้ไขข้อความในส่วน careful administration จาก “ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ที่มีค่า serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 mg/dl แต่น้อยกว่า 2.5 mg/dl หรือ ค่า creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 40 ml/min แต่น้อยกว่า 60 ml/min [อาจพบ Rhabdomyolysis]” เป็นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m² [อาจพบ Rhabdomyolysis] แก้ไขข้อความในส่วน important precautions จาก “ควรหยุดยาหากพบค่า serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 mg/dl และหากพบค่าที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 mg/dl แต่น้อยกว่า 2.5 mg/dl อาจพิจารณาให้ยาตามความเหมาะสม” เป็น “หากพบค่า eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m² อาจพิจารณาให้ยาตามความเหมาะสม”

ข้อมูลประเทศไทย: พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาตำรับ pemafibrate จำนวน 1 ตำรับ โดยยังไม่พบการเพิ่มข้อความคำเตือนดังกล่าว และนี้ไม่พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase

Ref: <https://www.pmda.go.jp/english/safety/info-services/drugs/revision-of-precautions/0010.html>

2. Peripheral neuropathy with supplementary vitamin B6 (pyridoxine)

หน่วยงาน TGA ประเทศออสเตรเลีย สื่อสารความเสี่ยงเกี่ยวกับการพบรายงานการเกิด peripheral neuropathy จากผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ vitamin B6 และได้กำหนดให้มีการเพิ่มข้อความคำเตือนเกี่ยวกับความเสี่ยงดังกล่าวในฉลากของผลิตภัณฑ์ที่มีปริมาณ vitamin B6 มากกว่า 10 mg (จากเดิมกำหนดให้ระบุเฉพาะในผลิตภัณฑ์ที่มีปริมาณ vitamin B6 มากกว่า 50 mg) นอกจากนี้ยังกำหนดให้ผลิตภัณฑ์ต้องไม่มีส่วนประกอบของวิตามิน B6 มากกว่า 100 mg ต่อวันสำหรับผู้ใหญ่ (ก่อนหน้านี้กำหนดไว้ที่ 200 mg) และจำกัดปริมาณต่อวันสำหรับเด็ก โดยขึ้นอยู่กับกลุ่มอายุ

ข้อมูลประเทศไทย: พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ vitamin B6 ทั้งที่เป็นยาและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยมีข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase พบรายงานการเกิด peripheral neuropathy จากผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ vitamin B6 จำนวน 4 ฉบับ (ข้อมูล ณ วันที่ 20 ตุลาคม 2565)

Ref: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/peripheral-neuropathy-supplementary-vitamin-b6-pyridoxine>

3. Prolia (denosumab) by Amgen: drug safety communication - FDA Investigating risk of severe hypocalcemia in patients on dialysis

หน่วยงาน US FDA แจ้งข้อมูลการสื่อสารความปลอดภัยของยา prolia (denosumab) ของบริษัท amgen ว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด severe hypocalcemia ซึ่งทำให้เกิดผลกระทบที่ร้ายแรง ในผู้ป่วยโรคไตที่ต้องฟอกเลือด

ข้อมูลประเทศไทย: พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนยา prolia (denosumab) โดยบริษัท แอมเจน (ประเทศไทย) จำกัด จากการสุ่มตรวจสอบเอกสารกำกับยาต่างประเทศพบว่ามีข้อความเตือนต่อการเกิด hypocalcemia ในผู้ป่วยโรคไตที่ต้องฟอกเลือด หัวข้อ use in specific populations เรียบร้อยแล้ว โดยข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase พบรายงานจากยา denosumab 92 ฉบับ โดยเป็นรายงานการเกิด hypocalcemia 5 ฉบับ (ข้อมูล ณ วันที่ 24 พ.ย. 2565)

Ref: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/prolia-denosumab-amgen-drug-safety-communication-fda-investigating-risk-severe-hypocalcemia-patients>



Sudden sensorineural hearing loss after AstraZeneca COVID-19 vaccination

ศุภาลิน มุกตวิชัย*

บทนำ

วัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 AstraZeneca (AZ) มีข้อบ่งใช้ในการสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการติดเชื้อโรคโควิด 19 ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี วัคซีน AZ เป็นวัคซีนที่ประกอบด้วย adenovirus ที่ถูกทำให้อ่อนแรงลงและไม่สามารถแบ่งตัวได้ (adenovirus vector) ที่มีการใส่สารพันธุกรรมของโปรตีนในส่วนหนาม (spike) ของไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งสามารถก่อโรคโควิด 19 ในมนุษย์ได้เข้าไปในโครงสร้าง หลังได้รับวัคซีน ร่างกายจะสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อยับยั้งไวรัส SARS-CoV-2¹

ประสาทหูเสื่อมชนิดเฉียบพลัน (sudden sensorineural hearing loss: SSNHL) เป็นภาวะฉุกเฉินของโรคหู ผู้ป่วยมักจะมาด้วยอาการแน่นหูเป็นอาการเริ่มแรกโดยไม่ทราบสาเหตุ แต่บางรายก็อาจมาด้วยอาการหูอื้อหรือมีเสียงดังในหู นอกจากนี้ยังอาจพบอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนร่วมด้วยได้ อุบัติการณ์ของโรคพบได้ประมาณ 1 ต่อ 10,000 คนต่อปี ซึ่งมักพบในคนอายุน้อย และวัยกลางคน และพบในผู้หญิงบ่อยพอ ๆ กับผู้ชาย สาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ vestibular schwannoma, stroke และ malignancy อย่างไรก็ตาม ในช่วงที่เพิ่งเริ่มมีอาการ มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10 ถึง 15 เท่านั้นที่สามารถหาสาเหตุของโรคได้ อีกร้อยละ 85 ถึง 90 ของผู้ป่วยเป็นแบบไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) จึงต้องมีการรักษาเบื้องต้นโดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุของโรคไปก่อน² โดยสาเหตุของกลุ่ม idiopathic ที่อาจเป็นได้นั้น ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส (viral infection) การลดลงของเลือดในหูชั้นใน (vascular causes) โรคกลุ่ม autoimmune ภาวะ labyrinthine membrane rupture หรือ เกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน²⁻⁴

การวินิจฉัย SSNHL ใช้การซักประวัติและตรวจร่างกายโดยเฉพาะ otoscopy เพื่อแยกโรค conductive hearing loss และส่งตรวจ audiogram เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค สำหรับการส่งตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ จะส่งเท่าที่จำเป็นเท่านั้น ได้แก่ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุที่จำเพาะต่อโรคที่สงสัย ส่งตรวจ CT scan ในกรณีที่มีผู้ป่วยมี focal neurological deficit, trauma หรือ chronic ear disease หรือส่งตรวจ MRI ในกรณีที่มีผลตรวจ auditory brainstem response (ABR) ผิดปกติหรือสงสัยพยาธิสภาพบริเวณตำแหน่ง retrocochlear สำหรับการรักษา SSNHL ที่ยังคงได้รับการยอมรับมากที่สุดในปัจจุบันคือการใช้ยาในกลุ่ม corticosteroid ชนิดรับประทาน²

จากการทบทวนวรรณกรรมในอดีต พบรายงานการเกิดภาวะ SSNHL จากวัคซีน AZ จำนวน 7 ราย เกิดขึ้นหลังฉีดเข็มที่ 2 5 ราย และเกิดขึ้นหลังฉีดเข็มแรก 2 ราย เริ่มมีอาการหลังได้รับวัคซีน 1-18 วัน ผู้ป่วยจำนวน 6 รายอาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยยา steroid แต่มี 1 รายที่อาการไม่ดีขึ้นเนื่องจากมารับการรักษาหลังจากเริ่มมีอาการแล้ว 2 เดือน⁵⁻⁷ โดยมีข้อสันนิษฐานว่า วัคซีน AZ อาจทำให้เกิดการสูญเสียการได้ยิน (hearing loss) โดยมีกลไกทำลายอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับการได้ยินภายในหูชั้นใน⁷ อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลในเอกสารกำกับยาของวัคซีน AZ ยังไม่มีรายงานถึงการเกิดอาการข้างเคียงดังกล่าว¹

*โรงพยาบาลคลองทอยโข่ง



รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 47 ปี น้ำหนัก 46 กิโลกรัม อาชีพรับจ้าง

อาการสำคัญ

หูอื้อข้างขวา ปวด การได้ยินลดลง

ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

- 4 เดือนก่อนมา หูอื้อทั้งสองข้าง มีอาการข้างขวามากกว่าข้างซ้าย การได้ยินลดลง ไม่มีน้ำหรือเลือดออกจากหู ไม่มีเวียนศีรษะ ตาลาย ปฏิเสธการเช็ดหูและการกระทบ มีอาการหลังฉีดวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 เข็มที่ 2 (AZ) 1 วัน หลังจากกักตัวเนื่องจากมีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยโควิดแบบเสี่ยงสูงครบ 14 วัน ผล swab เป็นลบทั้ง 2 ครั้ง จึงมารับรักษาที่โรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่ง
- 1 เดือนก่อนมา หูข้างซ้ายอาการดีขึ้น ได้ยินปกติ แต่หูข้างขวาอาการยังไม่ทุเลา ปวดมากขึ้น จึงมาที่โรงพยาบาลเดิม แพทย์พิจารณาส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางที่โรงพยาบาลศูนย์ มีการนัดทำ audiogram และติดตามอาการที่โรงพยาบาลศูนย์ในอีก 2 สัปดาห์
- 2 สัปดาห์ก่อนมา ผู้ป่วยพบแพทย์ตามนัดเพื่อทำ audiogram แพทย์วินิจฉัย right hearing loss with poor speech discrimination score (SDS) นัด 1 สัปดาห์เพื่อติดตามอาการและทำ ABR
- 1 สัปดาห์ก่อนมา ผู้ป่วยไปพบแพทย์ตามนัด จากผล ABR พบว่ามี cochlear lesion ที่หูทั้งสองข้าง และวินิจฉัย sensorineural hearing loss (SNHL)

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต

ตรวจพบก้อนที่เต้านมซ้าย ปวดบางครั้ง วินิจฉัย complicated cysts or fibroadenoma ตั้งแต่ปี 2563 แพทย์นัดติดตามอาการ ทำ ultrasound และ memogram ต่อเนื่องมาตลอดทุก 6 เดือน ถึง 1 ปี ที่โรงพยาบาลศูนย์ ไม่ได้เข้ารับการรักษ

ประวัติการใช้ยา

- 4 เดือนก่อนมา ฉีดวัคซีน AZ หลังฉีด 1 วัน เริ่มมีอาการหูอื้อ สามี่ชื้อยาหยอดหูไม่ทราบชื่อมาให้หยอด ประมาณ 2 วัน อาการไม่ดีขึ้นจึงหยุดยา หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ มาโรงพยาบาลได้รับยา dimenhydrinate 1x3 และ paracetamol 1xprn
- 1 เดือนก่อนมา รักษาที่โรงพยาบาลศูนย์ ได้รับยา boric acid 3% หยอดหู 1 หยด เข้า-เย็น, cetirizine 10 mg 1x1
- 2 สัปดาห์ก่อนมา ได้รับยา betahistine mesylate 6 mg 1x3, vitamin B complex 1x3 หลังกินยา 1 วัน มีอาการผื่นคัน จึงหยุดยาเอง
- 1 สัปดาห์ก่อนมา มีการประเมินจากโรงพยาบาลศูนย์ว่าแพ้ยา betahistine mesylate ไม่ได้รับยาอื่นใดเพิ่มเติมในครั้งนี้

ประวัติการแพ้ยา

แพ้ยา betahistine mesylate

ประวัติทางสังคม

ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มเหล้า ไม่เครียด นอนหลับดี

การตรวจร่างกาย

normal TM, EAC
audio : rt 62/62 SDS 40%, lt : normal

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

w/u blood for CBC : Hct 33, FBS 91, Choles 281, LDL 185, TG 136
TSH : pending, VDRL : non reactive

การวินิจฉัย

จากการตรวจร่างกาย ทำ audiogram และ ABR แพทย์วินิจฉัย SNHL โดยไม่ทราบสาเหตุ และมีอาการหลังการได้รับวัคซีน AZ 1 วัน

การรักษา

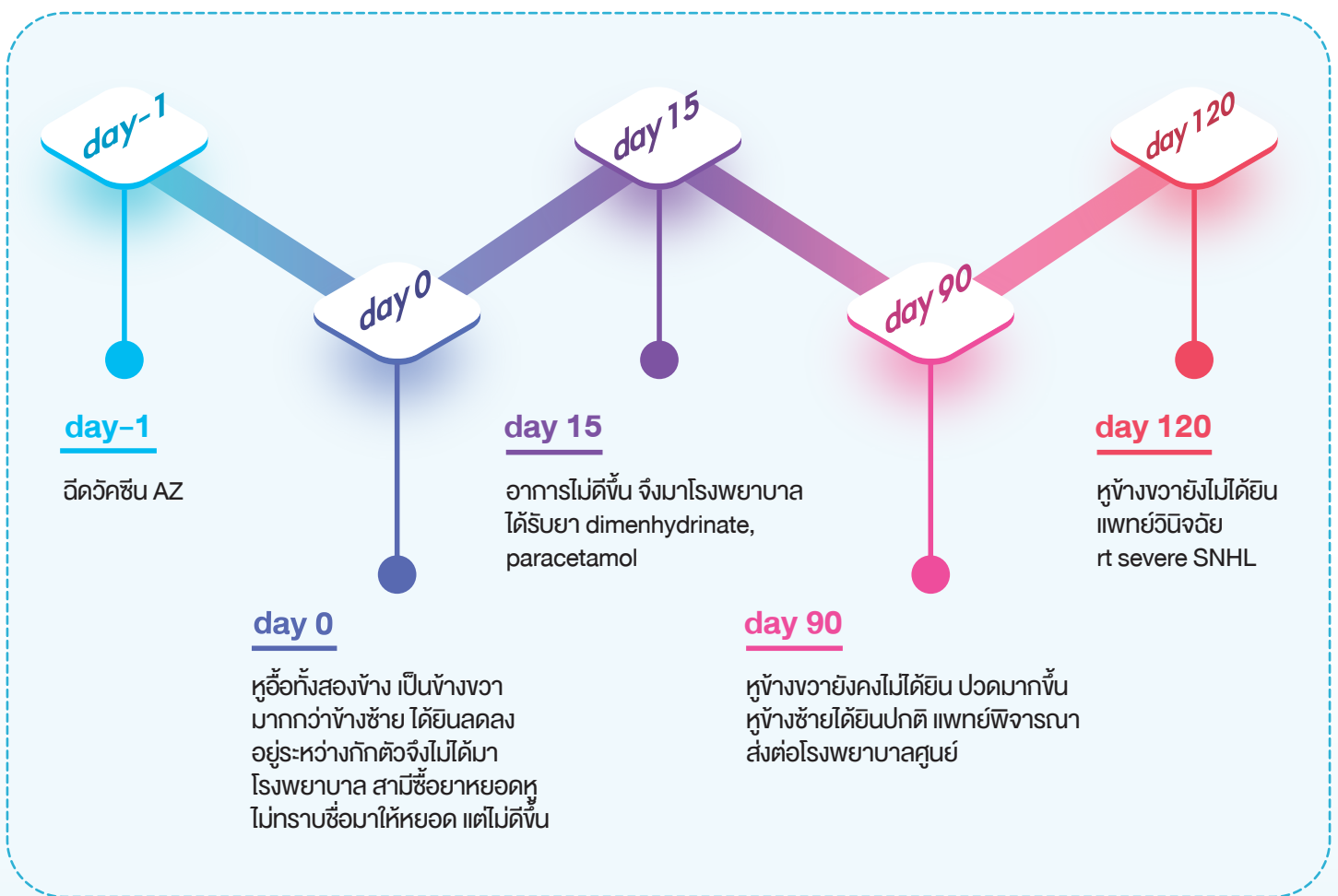
ให้คำแนะนำเรื่องการปฏิบัติตัว



การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

ผู้ป่วยมีอาการหูอื้อข้างขวา ปวด การได้ยินลดลง ได้มีการส่งต่อผู้ป่วยเพื่อรับการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย SNHL โดยไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งอาการปรากฏหลังได้รับวัคซีน AZ เพียง 1 วัน ผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติเกิดอาการเช่นนี้มาก่อน จากการทบทวนวรรณกรรมในอดีตพบรายงานการเกิดภาวะ tinnitus, SSNHL หลังได้รับวัคซีน AZ จำนวน 7 ราย⁵⁻⁷

ผู้ป่วยยังคงมีอาการตลอดระยะเวลา 4 เดือนที่ติดตาม จากประวัติแพทย์ยังไม่พบสาเหตุหรือปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 85 ถึง 90 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้เป็นแบบ idiopathic² ซึ่งสาเหตุที่เป็นได้นั้น ได้แก่ viral infection vascular causes โรคกลุ่ม autoimmune ภาวะ labyrinthine membrane rupture หรือหลายสาเหตุร่วมกัน²⁻⁴ ซึ่งอาจจะยังไม่สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยรายนี้ จากอุบัติการณ์ที่พบสามารถประเมิน Naranjo's algorithm ได้คะแนน 4 คะแนน ซึ่งอยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible)



แผนภาพ แสดงความสัมพันธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับการได้รับวัคซีน

ข้อสรุป/เสนอแนะ

ภาวะ SSNHL แม้จะมีอุบัติการณ์ต่ำ แต่หากเกิดขึ้นแล้วผู้ป่วยควรได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันที่ การรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสม จะช่วยให้การได้ยินและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น จากการทบทวนวรรณกรรมและกรณีผู้ป่วยที่พบ แสดงให้เห็นว่า ภาวะดังกล่าวอาจมีความสัมพันธ์กับการได้รับวัคซีน AZ ดังนั้น การรายงานในครั้งนี้อาจเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการเฝ้าระวังและควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างวัคซีน AZ กับภาวะ SSNHL ในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. PACKAGE LEAFLET COVID-19 Vaccine AstraZeneca [อินเทอร์เน็ต]. 2565 [เข้าถึงเมื่อ 21 พ.ค. 2565]. เข้าถึงได้จาก : https://www.fda.moph.go.th/Pages/covidvaccine/Package_Leaflet_EN.html
2. ภูรินท์ สุจิระกุล. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคประสาทหูเสื่อมชนิดเฉียบพลัน. ธรรมชาติศาสตร์เวชสาร 2559;3:489-497.
3. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. Trends Amplif 2011, 15:91-105.
4. Megighian D, Bolzan M, Barion U, Nicolai P. Epidemiological considerations in sudden hearing loss: a study of 183 cases. Arch Otorhinolaryngol 1986;243:250-2.
5. Tsetsos N, Poutoglidis A, Vlachtsis K, Kilmpasanis A, Gougousis S. Sudden sensorineural hearing loss following the second dose of COVID-19 vaccine. Cureus 2021 Aug 25;13(8):e17435.
6. Jeong J, Choi HS. Sudden sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. Int J Infect Dis 2021;113:341-43.
7. Medina MC, Gómez MR. Tinnitus, Sudden sensorineural hearing loss, and vestibular neuritis as complications of the Astra Zeneca COVID-19 vaccine. Cureus 2022 Jan 3;14(1):e20906.



งานวิจัยเรื่อง การศึกษาข้อมูลความปลอดภัย ยา erythropoietin จากฐานข้อมูล Thai Vigibase

ธินี มุงเมือง
ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ

บทคัดย่อ

Erythropoietin (EPO) เป็นฮอร์โมนที่กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง มีการผลิตใช้สำหรับภาวะเลือดจางจากโรคไตเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุอื่นที่รักษาได้ อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่อาจพบทำให้เกิดโลหิตจางอย่างรุนแรงและเสียชีวิตได้ คือ pure red cell aplasia (PRCA) ต่อมามีการเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติของภาวะดังกล่าว โดยเฉพาะประเทศไทย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลความปลอดภัยของยา และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด PRCA ของยา erythropoietin ชนิด alfa และ beta ในรูปแบบการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง (descriptive cross-sectional study) ประชากรคือรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา erythropoietin ชนิด alfa และ beta ทุกฉบับ ที่ได้รับบันทึกในฐานข้อมูล Thai Vigibase นับตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2537 ซึ่งเป็นปีได้รับรายงานฉบับแรก จนถึง พ.ศ. 2564 ใช้โปรแกรม excel บันทึกข้อมูลที่ได้รับ และใช้โปรแกรม statistical package for the social science (SPSS) วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยการเกิดภาวะ PRCA จากการใช้ยา erythropoietin ชนิด alfa และ beta ด้วยสถิติไค-สแควร์ ผลการศึกษาพบรายงานทั้งหมด 716 ฉบับ ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 54.7) อายุมากกว่า 60 ปี (ร้อยละ 42) ยาที่ได้รับรายงานส่วนใหญ่เป็น erythropoietin alfa (ร้อยละ 84.9) ในรูปแบบการบริหารแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (ร้อยละ 45.6) พบการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำนวน 1,578 เหตุการณ์ เป็นความผิดปกติของระบบเลือดและต่อมน้ำเหลืองมากที่สุด (ร้อยละ 38.5) PRCA เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีการรายงานมากที่สุด (ร้อยละ 29.1) เพศ อายุ โรคประจำตัว รูปแบบการบริหารยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ PRCA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปและข้อเสนอแนะ การใช้ ยา erythropoietin อาจทำให้เกิดภาวะ PRCA ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรง และอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) และผู้ที่เกี่ยวข้อง จึงควรส่งเสริมให้มีการเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัย การใช้ยาอย่างใกล้ชิด และรายงานเหตุการณ์ที่พบไปยัง อย. ด้วยข้อมูลที่ครบถ้วน เพื่อสามารถใช้ประโยชน์ในการตรวจจับสัญญาณอันตรายและกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ erythropoietin, pure red cell aplasia, ความปลอดภัย

บทนำ

Erythropoietin (EPO) เป็นฮอร์โมนชนิดหนึ่งทำหน้าที่กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงของเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) ปกติ EPO จะถูกสังเคราะห์ที่ไตประมาณร้อยละ 90 ต่อมาในปี พ.ศ.2436 มีวิธีการผลิต recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) และนำมาใช้ทางการแพทย์เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่ขาดฮอร์โมนชนิดนี้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย¹ ปัจจุบันมีการพัฒนายาขึ้นหลายชนิดโดยจะแตกต่างกันที่ glycosylation pattern ส่งผลต่อค่าครึ่งชีวิตและความห่างของการบริหารยาที่แตกต่างกัน แต่ไม่พบความแตกต่างต่อผลการรักษาทางคลินิก ยาดังกล่าว 2 ชนิด ได้แก่ erythropoietin alfa และ erythropoietin beta ได้รับการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2551 เป็นรายการยาในบัญชี จ(2) โดยมีเงื่อนไขให้ใช้สำหรับภาวะเลือดจางจากไตเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุอื่นที่รักษาได้ ซึ่งยากกลุ่มนี้ คือ ยาที่จำเป็นต้องใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือ เป็นยาที่ต้องอาศัยความรู้ ความชำนาญเฉพาะโรค หรือใช้เทคโนโลยีขั้นสูง และเป็นยาที่มีราคาสูง^{2,3}

ออย. ได้อนุมัติทะเบียนตำรับของยากกลุ่ม erythropoietin รวม 5 ชนิด จำนวน 19 ชื่อการค้า 73 ทะเบียนตำรับ (ข้อมูล ณ วันที่ 17 เมษายน 2566) โดยแบ่งเป็น 1) ชนิด alfa จำนวน 14 ชื่อการค้า 2) ชนิด beta จำนวน 1 ชื่อการค้า 3) ชนิด methoxy polyethylene glycol-epoetin beta จำนวน 1 ชื่อการค้า 4) ชนิด darbepoetin alfa จำนวน 1 ชื่อการค้า และ 5) ชนิด theta จำนวน 1 ชื่อการค้า⁴ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อยของยาในกลุ่มนี้ เช่น ผื่น คัน คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียน ใจปวดตามข้อ และไข้ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่อาจพบ ได้แก่ การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ความดันโลหิตสูง ผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis ภาวะเลือดจาง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ และภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง หรือ pure red cell aplasia (PRCA)⁵

Pure red cell aplasia (PRCA) เป็นภาวะที่ไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง ทำให้เกิดโลหิตจางอย่างรุนแรงและเสียชีวิตได้ เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น โรคภูมิคุ้มกันตนเอง การติดเชื้อ การใช้ยาบางชนิด รวมถึงการใช้ rHu-EPO ด้วย เรียกภาวะ anti-rEPO associated PRCA เกิดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับยาและเกิดการไม่ตอบสนองต่อยาอย่างเฉียบพลัน (loss of efficacy: LOE) ผ่านกลไกที่ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต้านต่อฮอร์โมน erythropoietin (anti-recombinant human erythropoietin antibody, anti-r-HuEpo) ทำให้ร่างกายไม่ตอบสนองต่อการฉีดฮอร์โมน จึงพบเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในกระแสเลือดต่ำ และตรวจไขกระดูกจะไม่พบเม็ดเลือดแดงต้นกำเนิดโดยที่เซลล์ชนิดอื่น ๆ ปกติ^{1,6}

ภาวะ anti-rEPO associated PRCA นั้นยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดที่แน่ชัด มีหลากหลายสมมุติฐาน ได้แก่ (1) Leachate therapy มีสมมุติฐานว่าภาวะ anti-rEPO associated PRCA เกิดจาก polysorbate 80 ที่เป็นสารรักษาสภาพ (preservative material) ทำปฏิกิริยากับจุกยางที่เข็มฉีดยาชนิด uncoated prefilled syringe ทำให้เกิดสารโมเลกุลอื่นที่คล้าย adjuvant ซึ่งภายหลังแก้ไขโดยเคลือบจุกยางด้วย teflon เป็น coated prefilled syringe⁷⁻¹⁰ (2) ปัจจัยการรักษาอุณหภูมิเย็นในการเก็บยา (cold chain) เนื่องจากยาที่เก็บในอุณหภูมิไม่เหมาะสมจะเกิดการเกาะกลุ่มกันของโปรตีน (protein aggregation) ทำให้เกิด immunogenicity¹¹ และ (3) ปัจจัยทางพันธุกรรม ผลการศึกษาพบว่า HLA DR B B1*09 มีความสัมพันธ์กับการเกิด anti-rEPO associated PRCA โดยการศึกษาในผู้ป่วยตะวันตกมี odd ratio เท่ากับ 10.8¹² ส่วนในประเทศไทยมี odd ratio เท่ากับ 2.89¹³

รายงานการศึกษาหลายการศึกษาก่อนหน้าซึ่งว่าการเกิด PRCA จากการใช้ยา erythropoietin พบน้อยมากหลังยาเริ่มใช้ในปี พ.ศ. 2532 และเริ่มพบรายงานที่เพิ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2541 และสูงสุดในช่วงปี พ.ศ. 2544-2546¹⁴⁻¹⁵ โดยพบอุบัติการณ์การเกิดอาการดังกล่าวที่ 46.1 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี⁹ ผลิตภัณฑ์ erythropoietin ชนิดหลักที่ทำให้เกิดอาการดังกล่าวได้แก่ชนิด alfa ในรูปแบบ uncoated prefilled syringe^{16,17} มักเกิดจากการบริหารรูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง^{16,18} ต่อมาปี พ.ศ. 2546 ผู้ผลิตแก้ไขรูปแบบผลิตภัณฑ์ตามสมมุติฐาน Leachate therapy เป็น coated prefilled syringe ในปี พ.ศ. 2549 พบอุบัติการณ์การเกิด PRCA ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์รูปแบบ uncoated prefilled syringe จาก 35.8 เป็น 14.0 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ในประชากรยุโรปและออสเตรเลีย อย่างไรก็ตามพบว่าอุบัติการณ์ดังกล่าวไม่ลดลงในประเทศไทย¹⁰ และผู้ป่วย PRCA บางรายเสียชีวิตเนื่องจากภาวะโลหิตจางที่รุนแรง¹⁹

สืบเนื่องจากปัญหาดังกล่าว ออย. จึงได้ทบทวนทะเบียนตำรับ erythropoietin กำหนดให้ผู้ได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา erythropoietin ชนิด alfa และ beta แก้ไขทะเบียนตำรับเพิ่มเติมข้อมูลเพื่อสนับสนุนความปลอดภัย และจัดทำแผนจัดการความเสี่ยง (risk management plan: RMP) ซึ่งครอบคลุมแผนการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (pharmacovigilance plan) และแผนลดความเสี่ยง (risk minimization plan) โดยมีเงื่อนไขกำหนดให้ผู้ประกอบการต้องจัดทำระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยเชิงรุก (active pharmacovigilance) และมาตรการเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง ผู้วิจัยในฐานะที่รับผิดชอบงานเฝ้าระวังความปลอดภัยทางด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพจึงมีความประสงค์ที่จะทำการศึกษารายงานผลความปลอดภัยยา erythropoietin ที่ได้รับรายงานในฐานข้อมูล Thai Vigibase เฉพาะชนิดที่ได้รับการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาความถี่และคุณลักษณะของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา erythropoietin ชนิด alfa และ beta
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ PRCA จากการใช้ยา erythropoietin ชนิด alfa และ beta

วิธีการศึกษา

การวิจัยเป็นการศึกษาเชิงพรรณนา แบบตัดขวาง (descriptive cross-sectional study) โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล Thai Vigibase ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ออย. ซึ่งเป็นฐานข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพระดับประเทศที่ได้รับรายงานจากโรงพยาบาล สถานบริการสาธารณสุขระดับต่าง ๆ ทั่วประเทศและผู้ประกอบการ

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ศึกษา คือ รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา erythropoietin ชนิด alfa และ beta ทุกฉบับ ที่ได้รับการบันทึกในฐานข้อมูล Thai Vigibase นับตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2537 ซึ่งเป็นปีที่ได้รับรายงานฉบับแรก จนถึง พ.ศ. 2564

การเก็บรวบรวมข้อมูลและเครื่องมือที่ใช้

เก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูล Thai Vigibase โดยดึงข้อมูลรายงานที่ระบุผลิตภัณฑ์ที่สงสัยว่าสัมพันธ์กับการเกิด AE คือ erythropoietin ชนิด alfa และ beta ในช่วงระหว่าง วันที่ 1 มกราคม 2527 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 เฉพาะตัวแปร เพศ อายุ โรคประจำตัว ประเภทรายงาน ยาที่ใช้ วิธีการบริหาร และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ แล้วบันทึกข้อมูลที่ได้ด้วยโปรแกรม excel Version 2305 Build 16.0.16501.20074

การวิเคราะห์ข้อมูล

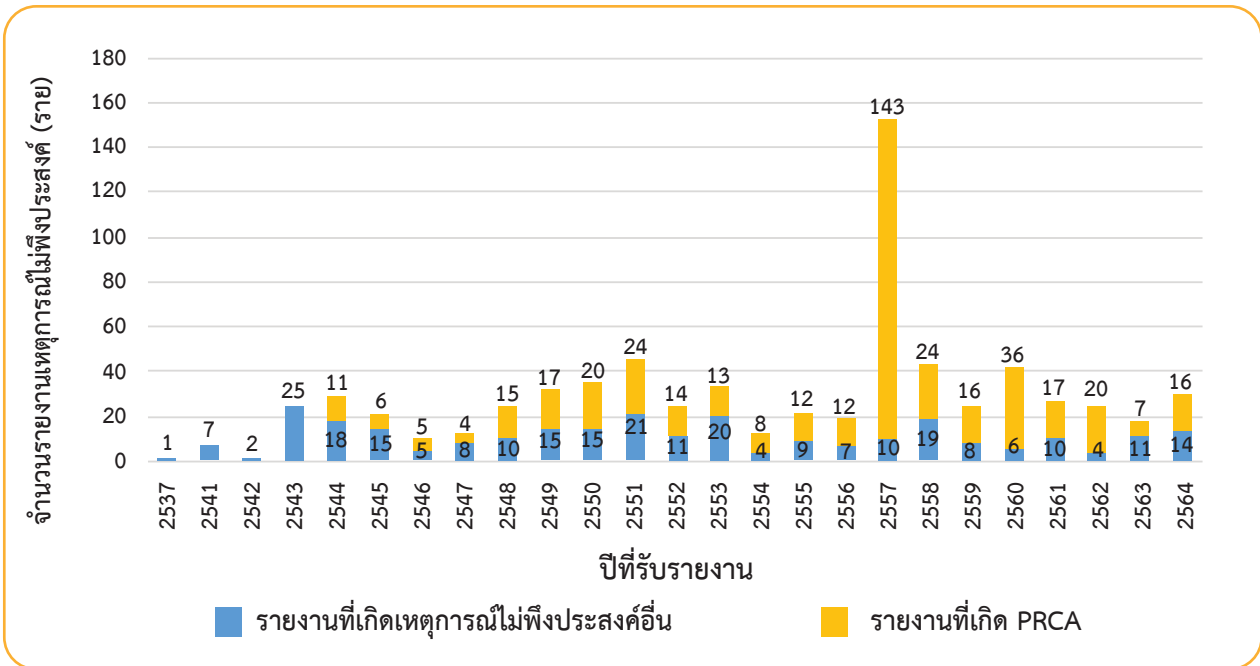
วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณด้วยสถิติเชิงพรรณนา และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่อการเกิดเหตุการณ์ด้วยโปรแกรม IBM statistical package for the social science (SPSS) statistics version 26 ดังนี้

1. วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ PRCA ด้วยวิธีการทดสอบด้วยสถิติไค-สแควร์ (Chi-Square Test)

ผลการศึกษา

ในช่วงเวลาที่ศึกษา ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ได้รับรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ erythropoietin ชนิด alfa และ beta และบันทึกในฐานข้อมูล Thai vigibase ทั้งหมด 716 ฉบับ พบรายงานการเกิด AE ฉบับแรกในปี พ.ศ.2537 แต่พบรายงานการเกิด PRCA ครั้งแรกในปี พ.ศ.2544 และพบรายงานมากที่สุดในปี พ.ศ.2557 จำนวน 153 ฉบับ โดยเป็นรายงานการเกิด PRCA จำนวน 143 ฉบับรายละเอียดดังแผนภูมิที่ 1





แผนภูมิที่ 1 จำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำแนกเป็นเกิดเหตุการณ์ PRCA และเกิดเหตุการณ์อื่น

รายงาน 716 ฉบับ ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเพศชาย (ร้อยละ 54.7) อายุมากกว่า 60 ปี (ร้อยละ 42.0) นอกจากโรคไตที่เป็นข้อบ่งชี้ของการใช้ยา โรคประจำตัวร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 35.8) รองลงมาคือโรคเบาหวาน (ร้อยละ 22.6) รายงานที่ได้รับเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 96.92) ผ่านการรายงานแบบ spontaneous report เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ฯ ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 53.8) จัดอยู่ในระดับร้ายแรง ส่งผลลัพธ์ (outcome) ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต 32 ราย (ร้อยละ 8.3) ยาที่สงสัยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 84.4) คือ erythropoietin alfa โดยร้อยละ 45.6 ระบุว่ามีการบริหารยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนร้อยละลักษณะผู้ป่วยและรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา erythropoietin

ลักษณะ (characteristics)	จำนวน (%) [n = 716]
เพศ	
ชาย	392 (54.7)
หญิง	298 (41.6)
ไม่ระบุ	26 (3.6)
อายุ ฐานนิยม (ต่ำสุด - สูงสุด)	
เด็ก (13 เดือน - 12 ปี)	2 (0.3)
วัยรุ่น (มากกว่า 12 ปี - 18 ปี)	8 (1.1)
ผู้ใหญ่ (มากกว่า 18 ปี - 60 ปี)	199 (27.8)
ผู้สูงอายุ (60 ปีขึ้นไป)	301 (42.0)
ไม่ระบุ	206 (28.8)
โรคประจำตัว (underlining diseases)	
โรคความดันโลหิตสูง	100 (35.8)
โรคเบาหวาน	63 (22.6)
โรคมะเร็ง	22 (7.9)
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	13 (4.7)
โรคเก๊าท์	7 (2.5)
โรคหัวใจทำงานผิดปกติ	7 (2.5)
อื่น ๆ	67 (24.0)

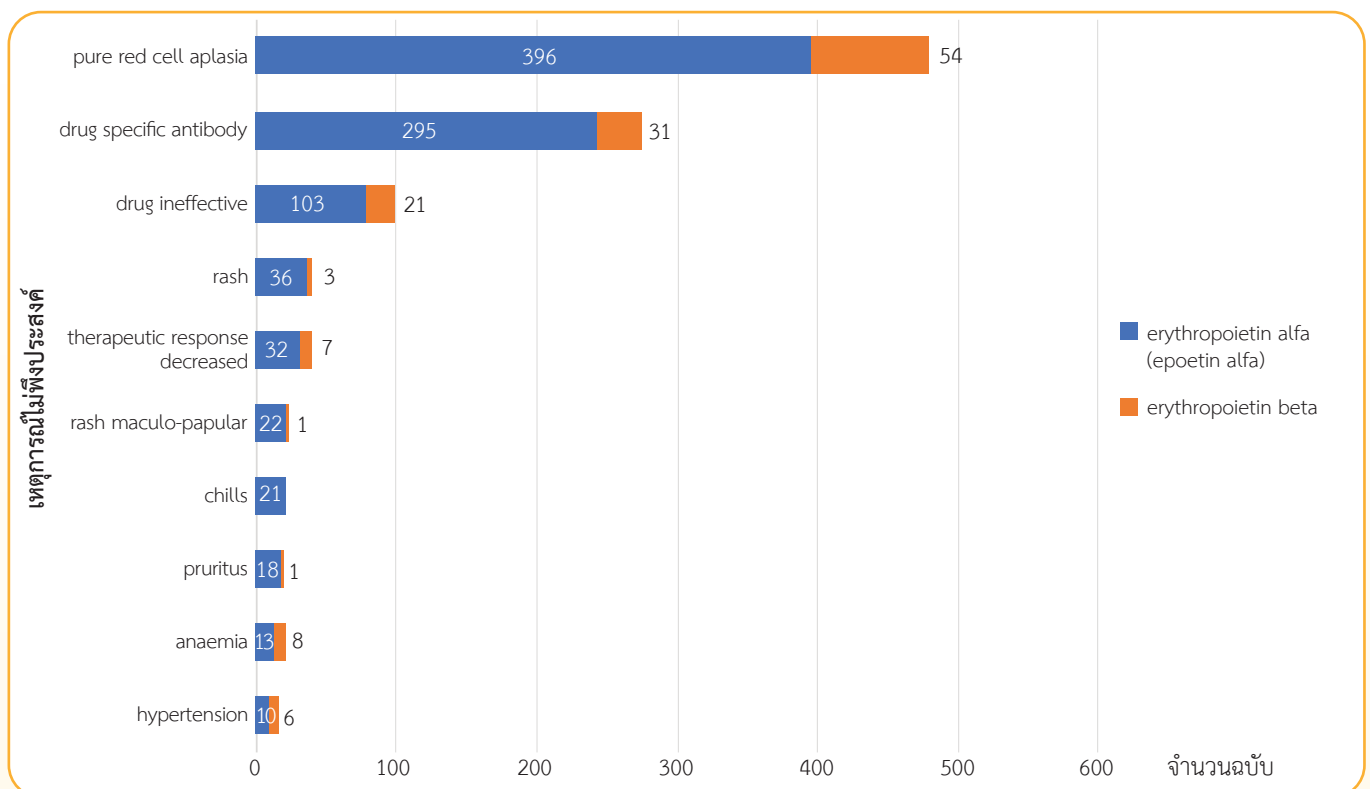
ลักษณะ (characteristics)	จำนวน (%) [n = 716]
ความร้ายแรงของอาการไม่พึงประสงค์ (seriousness of adverse drug reaction)	
ร้ายแรง (serious)	385 (53.8)
• มีความสำคัญทางการแพทย์	163 (42.3)
• ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล/ ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น	112 (29.4)
• อันตรายถึงชีวิต	35 (9.1)
• ทำให้เสียชีวิต	32 (8.3)
• ความพิการถาวร/ไร้ความสามารถ	1 (0.3)
• ไม่ระบุ	42 (10.9)
ไม่ร้ายแรง (non serious)	144 (20.1)
ไม่ระบุ	187 (26.1)
ผลลัพธ์ (outcome)	
ยังมีอาการอยู่	225 (31.4)
หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม	160 (22.3)
เสียชีวิต	32 (4.5)
อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย	27 (3.8)
หายโดยมีร่องรอยเดิม	26 (3.6)
ไม่สามารถติดตามผลได้	246 (34.4)
ยาที่สงสัย	
erythropoietin alfa	636 (84.4)
erythropoietin beta	118 (15.6)
ประเภทรายงาน (types of reports)	
spontaneous report	694 (96.9)
intensive monitoring	11 (1.5)
clinical trials	11 (1.5)
รูปแบบการบริหาร (route of administration)	
subcutaneous	344 (48.0)
intravenous	138 (19.3)
intramuscular	2 (0.3)
ไม่ระบุ	232 (32.4)

ในจำนวนรายงานทั้งหมด พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 161 ชนิด จำนวน 1,578 เหตุการณ์ (รายงาน 1 ฉบับ พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า 1 เหตุการณ์) เมื่อจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกาย พบความผิดปกติของระบบเลือดและต่อมน้ำเหลือง (blood and lymphatic system disorders) มากที่สุด (ร้อยละ 38.5) ตามด้วยระบบการสอบสวน (investigation) (ร้อยละ 23.1) ดังแสดงตามตารางที่ 2 โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง (pure red cell aplasia)

จำนวนถึง 440 เหตุการณ์ (ร้อยละ 29.1) รองลงมาคือ ยาจำเพาะกับแอนติบอดี (drug specific antibody) จำนวน 326 เหตุการณ์ (ร้อยละ 22) ยาขาดประสิทธิภาพในการรักษา (drug ineffective) จำนวน 124 เหตุการณ์ (ร้อยละ 8.4) รายละเอียดแสดงดังแผนภูมิที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนร้อยละจำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบ่งตามระบบอวัยวะและชนิดของยา

ระบบอวัยวะ	erythropoietin ชนิด alfa (%) [n = 1,337]	erythropoietin ชนิด beta (%) [n = 241]	รวม (%) [n = 1,578]
blood and lymphatic system disorders	503 (37.6)	105 (43.6)	608 (38.5)
investigations	337 (25.1)	36 (14.9)	373 (23.6)
general disorders and administration site conditions	214 (16.0)	40 (16.6)	254 (16.1)
skin and subcutaneous tissue disorders	119 (8.9)	9 (3.7)	128 (8.1)
infections and infestations	27 (1.6)	6 (3.7)	33 (2.1)
vascular disorders	22 (1.4)	10 (3.7)	32 (2.0)
cardiac disorders	19 (1.4)	8 (3.7)	27 (1.7)
nervous system disorders	19 (1.3)	7 (3.7)	26 (1.6)
gastrointestinal disorders	18 (0.7)	3 (3.7)	21 (1.3)
neoplasms benign, malignant and unspecified	9 (3.7)	3 (3.7)	12 (0.8)
อื่น ๆ	50 (4.3)	14 (3.7)	64 (4.1)



แผนภูมิที่ 2 จำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 10 อันดับแรก จำแนกตามชนิดของ erythropoietin

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ PRCA ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานมากที่สุด พบว่าปัจจัยด้าน เพศ อายุ โรคประจำตัว และรูปแบบการบริหาร มีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ PRCA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value =0.0) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงกับการเกิด PRCA กับการใช้ยา erythropoietin

ปัจจัยเสี่ยง	รายงานที่เกิด PRCA จำนวน (%) [n = 440]	รายงานที่ไม่เกิด PRCA จำนวน (%) [n = 276]	X ² (p-value)
เพศ			
ชาย	273 (69.6)	119 (30.4)	27.9 (0.0)*
หญิง	158 (53.0)	140 (47.0)	
ไม่ระบุ	9 (34.6)	17 (65.5)	
อายุ			
เด็ก (13 เดือน – 12 ปี)	1 (50)	1 (50)	28.7 (0.0)*
วัยรุ่น (มากกว่า 12 ปี – 18 ปี)	-	8 (100)	
ผู้ใหญ่ (มากกว่า 18 ปี – 60 ปี)	106 (53.3)	93 (46.7)	
ผู้สูงอายุ (60 ปีขึ้นไป)	184 (61.1)	117 (38.9)	
ไม่ระบุ	149 (72.3)	57 (27.7)	
โรคประจำตัวร่วม (underlining diseases)			
โรคความดันโลหิตสูง	66 (66)	34 (34)	28.3 (0.0)*
โรคเบาหวาน	38 (60.3)	25 (39.7)	
โรคมะเร็ง	7 (31.8)	15 (68.2)	
อื่น ๆ	84 (84.8)	15 (15.2)	
ยาที่สงสัย			
erythropoietin alfa	392 (61.6)	244 (38.4)	0.2 (0.6)
erythropoietin beta	70 (59.3)	48 (40.7)	
รูปแบบการบริหาร (route of administration)			
subcutaneous	246 (71.5)	98 (28.5)	68.9 (0.0)*
intravenous	26 (18.8)	112 (81.2)	
อื่น ๆ	168 (71.8)	66 (28.2)	

*พบค่านัยสำคัญทางสถิติ (<0.05 p)

อภิปรายผล

จากรายงานทั้งหมด 716 ฉบับที่ได้รับในฐานข้อมูล Thai Vigibase พบรายงานฉบับแรกในปี พ.ศ. 2537 แต่ภาวะ PRCA ได้รับรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ.2544 เป็นเวลาที่สอดคล้องกับการศึกษาของ Casadevall และคณะ¹⁵ ที่เริ่มพบอุบัติการณ์การเกิด PRCA สูงขึ้นผิดปกติในต่างประเทศ ผลิตภัณฑ์ที่สงสัยส่วนใหญ่เป็น erythropoietin ชนิด alfa รูปแบบการบริหาร คือ ยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลของการศึกษาของ McKoy และคณะ ที่พบชนิด alfa เป็นผลิตภัณฑ์หลักที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์^{16,17} มักเกิดจากการบริหารรูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง^{16,18} นอกจากนี้อาจเนื่องมาจากผลิตภัณฑ์ชนิด alfa มีการขึ้นทะเบียนตำรับมากกว่าชนิด beta ในประเทศไทย อีกทั้งรูปแบบการบริหารยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นหนึ่งรูปแบบที่แนะนำให้ใช้ในเอกสารกำกับยา ประกอบกับมีค่าครึ่งชีวิตสูงกว่ารูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดทำให้ลดจำนวนครั้งการบริหารยา และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้มากกว่า จึงนิยมใช้เป็นรูปแบบการบริหารหลัก^{27,28}

จากรายงานทั้งหมดพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งสิ้น 1,578 เหตุการณ์ เป็นรายงานในระบบเลือดและต่อมน้ำเหลืองมากที่สุด โดยพบเหตุการณ์ PRCA พบเป็นอันดับ 1 และ drug ineffective รองลงมาซึ่งอาจเกิดจากภาวะที่ไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง ส่งผลให้ยาไม่มีประสิทธิภาพในการทำหน้าที่กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงของเซลล์ต้นกำเนิด ทำให้เกิดการตอบสนองต่อยาลดลงได้ แม้เหตุการณ์ PRCA ที่พบมากที่สุดนั้น เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงที่สามารถพบได้น้อยจากการใช้ยา erythropoietin อย่างไรก็ตามจำนวนรายงานที่เพิ่มสูงขึ้นสอดคล้องกับการศึกษาของ Macdougall และคณะ¹⁰ ที่พบอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ PRCA ที่ยังคงสูงในประเทศไทย ภายหลังจากการพบอุบัติการณ์ที่ลดลงในต่างประเทศ

สำหรับด้านปัจจัยเสี่ยง พบว่าปัจจัยด้านเพศ อายุ โรคประจำตัว รูปแบบการบริหาร มีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ PRCA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งปัจจัยด้านเพศชาย และผู้สูงอายุ สอดคล้องกับการศึกษาของ Mandal และคณะ³¹ ปัจจัยด้านรูปแบบการบริหาร สอดคล้องกับการศึกษาของ McKoy และคณะ¹⁶ ขณะที่ปัจจัยด้านเพศชาย สูงอายุ และมีโรคประจำตัวเกี่ยวกับความดันโลหิตสูง สอดคล้องกับการศึกษาของ Kovesdy และคณะ³² ที่พบว่าปัจจัยดังกล่าวสัมพันธ์กับการดำเนินไปของโรคไต ซึ่งเป็นผู้ที่มีข้อบ่งใช้ในการใช้ยา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดในประเด็นจำนวนรายงานที่ได้รับอาจน้อยกว่าความเป็นจริงและไม่สามารถหาอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ เพราะรายงานส่วนใหญ่เป็นรูปแบบ spontaneous report ซึ่งเป็นการรายงานเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ฯ ไม่มีข้อมูลจำนวนผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ อีกทั้งจากการศึกษาก่อนหน้ารายงานรูปแบบดังกล่าวมักมีจำนวนรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริง³³⁻³⁵ ข้อมูลไม่ครบถ้วน เช่น ขาดข้อมูลด้านข้อบ่งใช้ของยา โรคประจำตัวร่วม ยาที่ใช้ร่วม ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ต่าง ๆ ซึ่งอาจเป็นส่วนหนึ่งของปัจจัยเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ อย่างไรก็ตามข้อมูลของการศึกษานี้สามารถบ่งชี้สถานการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา erythropoietin ชนิด alfa และ beta จากเวชปฏิบัติ (clinical practice) ของประเทศไทยในระดับหนึ่ง และนำไปใช้ประกอบการปรับปรุงระบบการดำเนินการเฝ้าระวังให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น และพิจารณากำหนดมาตรการเพื่อลดความเสี่ยง

สรุปและข้อเสนอแนะ

การใช้ยา erythropoietin มีโอกาสทำให้เกิด ภาวะ PRCA ที่เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรง และอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ดังนั้น ผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย ไม่ว่าจะเป็นผู้ประกอบการเจ้าของผลิตภัณฑ์ บุคลากรทางการแพทย์ ตลอดจน อย. จึงควรส่งเสริมให้มีการเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัยและรายงานเหตุการณ์ที่พบไปยัง อย. บันทึกในฐานข้อมูล Thai Vigibase เพื่อสามารถนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการตรวจจับสัญญาณอันตรายและกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาดังกล่าวได้อย่างทันต่อสถานการณ์ นอกจากนี้ เพื่อให้การดำเนินการดังกล่าวมีประสิทธิภาพ ข้อมูลที่รายงานควรมีความสมบูรณ์มากที่สุด ครอบคลุมทั้งทางด้าน โรคประจำตัว ยาที่ใช้ร่วม และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เอกสารอ้างอิง

1. เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์. ภาวะ pure red cell aplasia จาก Anti-r-HuEpo. *Chula Med J Vol* 2011;55 No.2:143-152.
2. Erythropoietin ชนิด alfa (erythropoietin alpha) ข้อบ่งใช้ตามบัญญัติหลักแห่งชาติ คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญญัติหลักแห่งชาติ บัญชี จ(2) [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 1 เม.ย. 2566]. เข้าถึงได้จาก: http://110.164.68.234/news_raja/uploaded/3Erythropoietinalfa.pdf.
3. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 942/2556 เรื่อง แก้ไขทะเบียน ตำรับยา erythropoietin ชนิด alfa และ beta. 2556. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 130 ตอนพิเศษ 159 ง. หน้า 53. ลงวันที่ 18 พฤศจิกายน 2556 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 8 ก.ย. 2564]. เข้าถึงได้จาก [https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared %20Documents/Law7.1-Order-Edit/56-942.pdf](https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law7.1-Order-Edit/56-942.pdf).
4. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2556 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 1 เม.ย. 2566]. เข้าถึงได้จาก https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx.
5. erythropoietin [Internet]. Merative Micromedex ®; [updated 2023; cited 2023 April 1]. Available from: [http:// https://www.micromedexsolutions.com](http://https://www.micromedexsolutions.com).
6. Praditpornsilpa K , Tiranathanagul K, Kupatawintu P, Jootar S, Intragumtornchai T, Tungsanga K. et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney International* (2011) 80, 88–9.
7. วราชัย เกร่งวีรัตน์ และ วิเชียร มงคลศิริตระกูล.ภาวะ Pure Red Cell Aplasia ที่เกิดจากภูมิ ต้านทานต่อErythropoietin ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2552; 19:35-42.
8. Sharma B, Bader F, Templeman T, Lisi P, Ryan M, Heavner GA. Technical investigations into the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with EPREX®. *Eur J Hosp Pharm* 2004; 5:86-91.
9. Boven K, Stryker S, Knight J, Thomas A, van Regenmortel M, Kemeny DM, Power D, Rossert J, Casadevall N. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int.* 2005 Jun; 67(6): 2346-53.
10. Macdougall IC, Casadevall N, Locatelli F, Combe C, London GM, Paolo SD, et al. Incidence of erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia: the Prospective Immunogenicity Surveillance Registry (PRIMS). *Nephrol Dial Transplant* 2015;30: 451–460.
11. Macdougall IC. Antibody-mediated pure red cell aplasia (Ab-positive PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: i9-i15.
12. Praditpornsilpa K, Kupatawintu P, Ugo V, Teyssandier I, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002 Feb 14;346(7):469-75.
13. Praditpornsilpa K, Kupatawintu P, Mongkonsritagoon W, Supasindh O, Jootar S, Intarakumthornchai T, et al. The association of anti-r-HuEpo-associated pure red cell aplasia with HLA-DRB1*09-DQB1*0309. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 May;24(5):1545-9.
14. KDIGO group 2012. Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;Supplements(2):279-335.
15. Casadevall N, Eckardt KU, Rossert J. Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(Suppl 1):S67–S69.
16. McKoy JM, Stonecash RE, Courmoyer D, Rossert J, Nissenson AR, Raisch DW, Casadevall N, Bennett CL. Erythropoietin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion.* 2008;48(8):1754–62.
17. Casadevall N. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dialysis Transplantation.* 2003; 18(Suppl 8):viii37–41.
18. วิไล บัณฑิตานุกูล. รายงานการพัฒนาระบบการกำกับดูแลยาชีววัตถุในประเทศไทย กรณีศึกษา erythropoietin. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2555.
19. Praditpornsilpa K. A Prospective, Immunogenicity Surveillance Registry of Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) With Subcutaneous Exposure in Thailand. Information from the National Library of Medicine. 2014.
20. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. กระทรวงสาธารณสุข. หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา Epoetin. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2556.
21. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 942/2556 เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta. ราชกิจจานุเบกษา. เล่ม 130 ตอนพิเศษ 159 ง. [เข้าถึงเมื่อ 16 เม.ย. 2566]. เข้าถึงได้จาก : <https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law7.1-Order-Edit/56-942.pdf>.
22. ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ. ฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพระดับประเทศ Thai vigibase. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. [เข้าถึงเมื่อ 16 เม.ย. 2566]. เข้าถึงได้จาก : https://privus.fda.moph.go.th/Frm_Group.aspx.
23. ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา. การแปลผลความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดด้วยตนเอง. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. [เข้าถึงเมื่อ 1 เม.ย. 2566]. เข้าถึงได้จาก : <http://www.tsh.or.th/Knowledge/Details/34>.
24. ลิขสิทธิ์ แสงรุ่งทอง, วัฒนะ อินทศิริพงษ์, สมชาย อินทศิริพงษ์. โรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่มีขนาดเม็ดเลือดแดงปกติ: รายงานผู้ป่วย. *Rama Med. January - March 2022; J Vol.45 No.1:58-64*.
25. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004;351:1403–1408.
26. Fotiou F, Aravind S, Wang PP, et al. Impact of illegal trade on the quality of epoetin alfa in Thailand. *Clin Ther.* 2009;31:336–346.
27. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med.* 1998 Aug 27;339(9):578-83.
28. Virof JS, Janin G, Guillaumie J, Michel P, Dubot P, Chevet D, et al. Must erythropoietin be injected by the subcutaneous route for every hemodialyzed patient?. *American Journal of Kidney Diseases* September. 1996; V 28(3): 400-408.
29. erythropoietin [Internet]. Merative Micromedex ®; [updated 2023; cited 2023 April 1]. Available from: [http:// https://www.micromedexsolutions.com](http://https://www.micromedexsolutions.com).
30. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังปี พ.ศ. 2564. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: บริษัท เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัลพับลิเคชัน จำกัด; 2564.
31. Mandal S, Shah R and Lowy P. A Rare Presentation of Parvovirus Induced Pure Red Cell Aplasia in Elderly Male With Inclusion Body Myositis. *Cureus* 12(12): e12095. doi:10.7759/cureus.12095.
32. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011).2022 Apr; 12(1): 7–11.
33. Hanratty R, Chonchol M, Havranek EP, Powers DJ, Dickinson LM, Ho PM, et al. Relationship between Blood Pressure and Incident Chronic Kidney Disease in Hypertensive Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Nov; 6(11): 2605–2611.
34. Katusiime B, Semakula D and Lubinga SJ. Adverse drug reaction reporting among health care workers at Mulago National Referral and Teaching hospital in Uganda. *Afr Health Sci.* 2015 Dec; 15(4): 1308–1317.
35. Sandberg A, Salminen V, Heinonen S and Sivén M. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions in Finland and Healthcare Professionals' Perspectives on How to Improve Reporting. *Healthcare* 2022, 10(6), 1015.