

ผลการทดสอบ drug provocation tests (DPTs) ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา

ธารินี สหจารุพัฒน์*

บทนำ : การวินิจฉัยแพ้ยามักอาศัยประวัติโดยไม่มีการประเมินการวินิจฉัยเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามหลายการศึกษาระบุว่า การอาศัยประวัติเพียงอย่างเดียวไม่น่าเชื่อถือ แม้ว่าการทำ drug provocation test (DPT) จะเป็นมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัย แต่ก็มีรายงานเกี่ยวกับ drug provocation tests (DPTs) น้อยมากในประเทศไทย ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาเพื่อนำเสนอผลลัพธ์ของ DPTs ในผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยว่าแพ้ยา

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาอัตราการแพ้ยาจริงในผู้ป่วยที่เกิดผื่นขณะรักษาด้วยยาชนิดต่างๆ

วิธีการศึกษา : เป็นการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วยที่สงสัยว่าแพ้ยาระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2560 - กันยายน 2563 ที่คลินิกโรคภูมิแพ้ในเด็กโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ผู้ป่วยทุกรายได้รับการสัมภาษณ์ข้อมูลทางประชากรศาสตร์และประวัติแพ้ยาโดยละเอียด นักมาทำการทดสอบผิวหนังโดยใช้ความเข้มข้นยามาตรฐาน และถ้าผลทดสอบทางผิวหนังเป็นลบหรือไม่มีนัยยามาตรฐานที่ใช้ในการทดสอบต่อยานั้นๆ ก็จะทำการทดสอบด้วยการทำ DPTs โดยใช้ขนาดยาที่ปรับตามอายุ น้ำหนัก

ผลการศึกษา : ทำการทดสอบผิวหนัง 27 ครั้งและ DPTs 43 ครั้งในผู้ป่วย 44 คน (หญิง 27 คน ชาย 17 คน) อายุเฉลี่ยคือ 10 ปี ไม่แพ้ยา 39 คน (88.6%) และมีเพียง 5 คน (11.4%) ได้รับการยืนยันว่าแพ้ยาจริง โดย 1 ใน 5 คนที่แพ้ยา (20%) ได้รับการยืนยันโดยการทดสอบทางผิวหนังเป็นบวกต่อยา ceftriaxone ที่เหลืออีก 4 คน (80%) ได้รับการยืนยันโดยการทำ DPT และไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดการแพ้ชนิด systemic reaction จากการทดสอบด้วยวิธี skin prick test (SPT) และ intradermal test (IDT) ผู้ป่วย 4 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยา พบว่าแพ้ยา NSAID (n=1) และ cefotaxime (n=1) โดยเกิดผื่นลมพิษหลังการทดสอบแพ้ยา omeprazole (n=1) เกิดผื่นชนิด fix drug eruption พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่เกิดการแพ้รุนแรงชนิด anaphylaxis ต่อยา L-Asparaginase (n=1) โดยได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วและตอบสนองดีหลังให้ยา epinephrine เข้ากล้ามเนื้อ และ antihistamine ทางหลอดเลือดดำในทันที ผู้ป่วยรายนี้ปลอดภัยดี

สรุป : หลังการทดสอบแพ้ยาครบพบว่าผู้ป่วยเพียง 5 คน (11.4%) มีภาวะแพ้ยาจริง ดังนั้นการทดสอบทางภูมิคุ้มโนวิทยาและขั้นตอนการทำ DPT ในผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยว่าแพ้ยามีความสำคัญทั้งในการสร้างการวินิจฉัยที่ถูกต้องและเพื่อลดการหยุดยาคายาชนิดนั้นๆ โดยไม่จำเป็น

คำสำคัญ : การแพ้ยา การทดสอบทางผิวหนัง การทำ drug provocation test ผื่นแพ้

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

บทนำ

การใช้ยาเป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย ในปัจจุบันความก้าวหน้าทางการแพทย์ทำให้มีการคิดค้นผลิตยาใหม่ๆเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเพื่อใช้ในการรักษาโรค อุบัติการณ์ในการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse reaction to drug) จึงเพิ่มขึ้น และเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วย (Morbidity) และเสียชีวิต (Mortality) ได้

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา หมายถึงปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่เจตนา (unintended response) เกิดขึ้นในขนาดยาที่ใช้ในการรักษา (appropriate dose) และเกิดในระยะเวลาที่พอเหมาะหลังจากผู้ป่วยได้รับยา แบ่งได้ 2 ชนิด คือ ปฏิกิริยาที่คาดเดาได้ (predictable reaction, type A reaction) พบได้ร้อยละ 80 ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาทั้งหมด และปฏิกิริยาที่ไม่สามารถคาดเดาได้ (un-predictable reaction, type B reaction) พบร้อยละ 10-15 ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาทั้งหมด โดย type B reaction เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่สัมพันธ์กับขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ (dose independent) และไม่สัมพันธ์กับคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (pharmacologic action) ของยาแต่ละชนิด โดยการแพ้ที่เกิดขึ้นจากกลไกของภูมิคุ้มกัน เรียกว่า drug allergy or drug hypersensitivity¹⁻⁴ พบเพียงร้อยละ 6-10 ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาทั้งหมด ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยจำนวนไม่มากที่แพ้จากกลไกของภูมิคุ้มกัน³ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาพบได้กว่าร้อยละ 7 ของประชากรทั่วไป⁵ สามารถพบได้ร้อยละ 17-25 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานอกโรงพยาบาล^{6,7} และร้อยละ 15.1 ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน⁸ และเป็นปฏิกิริยาที่รุนแรงจนถึงแก่ชีวิตร้อยละ 0.1⁹ อาการที่พบได้บ่อยที่สุดเป็นอาการทางผิวหนัง ได้แก่ ผื่นแบบ maculopapular และผื่นลมพิษ⁴ เป็นต้น ยาที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ ampicillin, amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, cephalosporin และ non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)⁴ นอกจากนี้แพ้ยายังเป็นสาเหตุของการแพ้รุนแรง (anaphylaxis) ได้ ในประเทศไทย

การศึกษาการเกิด anaphylaxis ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษารูปแบบผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลศิริราช พบว่ายาเป็นสาเหตุของการเกิด anaphylaxis ได้ถึงร้อยละ 50 โดยยาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม penicillin และ cephalosporin¹⁰

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยเด็กอายุ 0-15 ปี โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชตั้งแต่ปี 2561-2563 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยาและน่าจะแพ้ยาพบว่ามีร้อยละ 30 ของผู้ป่วยเด็กทั้งหมด ยาที่เป็นสาเหตุและพบบ่อยได้แก่ amoxicillin, ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid, ceftriaxone และยาในกลุ่ม NSAIDs เป็นต้น โดยพบว่า amoxicillin เป็นยาที่ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้มากที่สุด ในเด็กที่มีอาการผื่นร่วมกับมีไข้พบว่าสาเหตุมักเกิดจากการติดเชื้อมากกว่าแพ้ยา โดยผื่นอาจเป็นได้ทั้ง maculopapular rash และ urticaria โดยโรคที่เป็นสาเหตุให้เกิดไข้และผื่นได้บ่อยในเด็ก เช่น viral exanthema, viral induced urticaria, mycoplasma infection, diarrhea และ urinary tract infection เป็นต้น ดังนั้นเมื่อมีการจ่ายยาปฏิชีวนะ เช่น amoxicillin และ ceftriaxone ในการรักษาไข้ เมื่อเกิดผื่นขึ้นทำให้วินิจฉัยผิดพลาดได้ว่าอาจเกิดจากการแพ้ยา ส่งผลให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาค้นนั้นๆ ไปตลอดชีวิตก่อให้เกิดความกังวล ต้องใช้ยากลับอื่นแทน ทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษามากขึ้น¹¹⁻¹³

ดังนั้นการวินิจฉัยแพ้ยาส่วนใหญ่อาศัยประวัติอย่างเดียวทำให้ได้รับรายงานแพ้ยาที่คลาดเคลื่อนและขาดความน่าเชื่อถือ เช่น การศึกษาของ Caubet JC และคณะ¹⁴ ที่ศึกษาการแพ้ยาเพนิซิลลินในเด็กพบว่า เมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มนี้มาทดสอบแพ้ยา พบอัตราการแพ้ยาจริงแค่ร้อยละ 6.8 สอดคล้องกับการศึกษาของ Hershkovich J และคณะ¹⁵ ที่พบอัตราการแพ้ยาจริงเพียงร้อยละ 6 และการศึกษาของ Park MA และคณะ¹⁶ พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา penicillin ร้อยละ 80 มีการทดสอบทางผิวหนังเป็นลบต่อ penicillin และไม่แพ้ penicillin ดังนั้นการใช้ประวัติเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในการวินิจฉัยแพ้ยาในเด็ก เพราะมีแนวโน้มที่จะวินิจฉัยการ

แพ้ยามากกว่าความเป็นจริง อาจทำให้ต้องเปลี่ยนมาใช้ยาที่มีราคาสูง มีประสิทธิภาพต่ำกว่า และอาจมีผลข้างเคียงมากกว่ายาตัวแรกได้²

คำแนะนำการวินิจฉัยแพ้ยาใน standard guidelines ทั้ง the American practice parameter¹⁷ และ The European Network for Drug Allergy (ENDA) guidelines¹⁸⁻²⁰ ได้แนะนำแนวทางในการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยแพ้ยาด้วยการทดสอบทางผิวหนัง (skin test)^{3, 24-26} และทดสอบด้วยวิธีการรับประทานหรือฉีด (drug oral challenge test or drug provocation test)²¹⁻²³ ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาอัตราการแพ้ยาจริงในผู้ป่วยที่เกิดผื่นขณะรักษาด้วยยาชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ซึ่งอาจมีผลช่วยยืนยันการวินิจฉัยอัตราการแพ้ยาจริง เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยการใช้วิธีการทดสอบทางผิวหนัง ทดสอบด้วยวิธีการรับประทานหรือฉีดยา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอัตราการแพ้ยาจริงในผู้ป่วยที่เกิดผื่นขณะรักษาด้วยยาชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยค้นหาข้อมูลผู้ป่วยเด็กอายุ 0 - 15 ปี ที่มีประวัติการเกิดผื่นขณะได้รับยา จากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช และได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยา ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2561 - 30 กันยายน 2563

วิธีการเก็บข้อมูล

1. คัดเลือกกลุ่มประชากรจากฐานข้อมูลระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล เป็นผู้ป่วยเด็กอายุ 0 - 15 ปี ที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน 2561 - 30 กันยายน 2563 และได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยา

2. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลเวชระเบียนไม่สมบูรณ์จะถูกตัดออกจากการศึกษา

3. ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาดังต่อไปนี้ ได้แก่ anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), exfoliative dermatitis, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) และ penicillin-induced hemolytic anemia or thrombocytopenia จะถูกตัดออกจากการศึกษา

4. ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการซักประวัติการแพ้ยาใหม่อีกครั้งและบันทึกตาม standard ENDA guidelines

5. ประวัติแพ้ยาในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการคัดเลือกรับการวินิจฉัยนี้ เป็นผื่นแพ้แบบ maculopapular rash หรือ urticaria-like exanthema without systemic reaction

6. ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการทดสอบแพ้ยาทางผิวหนังด้วยความเข้มข้นมาตรฐานของยาแต่ละชนิดดังนี้

ขั้นที่ 1 ตรวจทดสอบทางผิวหนังโดยการสะกิด (skin prick test, SPT) โดยใช้ความเข้มข้นมาตรฐานประกอบด้วย penicillin G (25,000 u/ml), ampicillin (25mg/ml), amoxicillin-clavulanic acid (25mg/ml of amoxicillin) และ ceftriaxone (10 mg/ml) อ่านผลทดสอบที่ 15 นาที หากให้ผลทดสอบเป็นลบ คือ ขนาดรอยนูนน้อยกว่า 3 มิลลิเมตร จะพิจารณาทำ intradermal test (IDT) ต่อไป โดยฉีดสารทดสอบปริมาณ 0.02 มิลลิลิตรของ 1:10 dilution and undiluted drug เข้าในชั้นผิวหนังบริเวณท้องแขน (forearm) แล้วอ่านผลที่ 20 นาที และ 72 ชั่วโมงหลังการทดสอบ แปลผลเป็นบวกเมื่อรอยนูนมากกว่า 4 มิลลิเมตร ซึ่งจะทำให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยแพ้ยา และหยุดการทดสอบในขั้นต่อไป ทั้ง SPT และ IDT ใช้ น้ำเกลือเป็น negative control และใช้ histamine เข้มข้น 1 มก./มล. เป็น positive control

ขั้นที่ 2 กลุ่มที่ผลการทดสอบทางผิวหนังเป็นลบทั้ง SPT และ IDT จะทำการทดสอบด้วยวิธีการรับประทานหรือฉีด (drug provocation test, DPT) ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายในการวินิจฉัยแพ้ยา โดยขนาดยาที่ใช้ในการทดสอบแพ้ยา จะคำนวณตามน้ำหนักและแบ่งย่อยเป็น

4 ครั้ง เริ่มต้นจากขนาดยาที่มีโอกาสแพ้รุนแรงน้อย คือ 1/100 ของขนาดยาที่ใช้ในการรักษา (therapeutic dose) และเพิ่มขนาดจนถึง therapeutic dose แต่ละครึ่งห่างกัน ทุก 30 นาที รวม 4 ครั้ง และสังเกตอาการหลังการทดสอบ ที่โรงพยาบาลอย่างน้อย 2 ชั่วโมง ถ้าไม่มีอาการแพ้ จะให้ผู้ป่วยกลับไปรับประทานยาต่อที่บ้านจนครบ 7 วัน และโทรติดตามอาการที่ 3, 5 และ 7 วันหลังทดสอบ

การแปลผล

ให้การวินิจฉัยว่าแพ้ยาเมื่อผลทดสอบดังต่อไปนี้

1. ผล skin prick test หรือ ผล intradermal test เป็นบวก
2. ในกลุ่มที่ผลการทดสอบทางผิวหนังเป็นลบ เมื่อทดสอบต่อด้วยวิธีการรับประทานหรือฉีด (drug provocation test) หากมีอาการผิดปกติ เช่น ผื่นลมพิษ หรือ maculopapular exanthema จะให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยแพ้ยาและแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาชนิดนั้น

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

1. เก็บข้อมูลและบันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Epidata
2. ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive) ในข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ อายุที่เริ่มแพ้ยา รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ จำนวนผู้ป่วยแพ้ยา ชนิดของยาที่แพ้ รายงานผลเป็นร้อยละ (%)

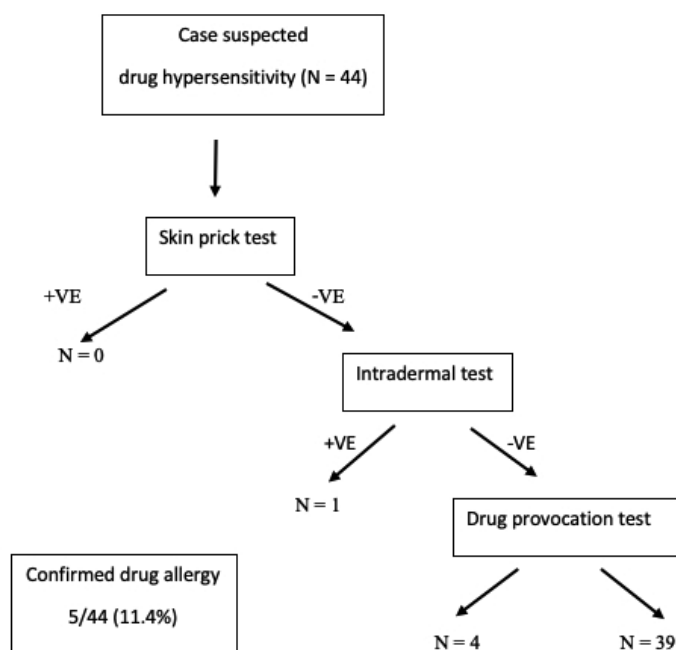
ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยเด็กทั้งหมด 44 คน เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย และข้อมูลครบถ้วนในการเข้ารับการทดสอบแพ้ยา อายุเฉลี่ย 10 ปี เริ่มมีประวัติการแพ้ยาที่อายุเฉลี่ย 1.5 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยประวัติการแพ้ที่พบมากที่สุดคือ maculopapular rash รองลงมาเป็น urticaria-like exanthema, unspecified rash, angioedema, fixed drug eruption ตามลำดับ ผลดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของเด็กที่มีประวัติแพ้ยา

ลักษณะทั่วไป	จำนวนผู้ป่วย (คน)
จำนวน	44
อายุ (ปี), ค่า median	6-14 (10)
อายุที่เริ่มมีผื่นแพ้ยา (ปี)	0.8-10 (1.5)
เพศหญิง (%)	27 (61.4)
ลักษณะผื่นแพ้ยา	
Urticaria (%)	13 (29.5)
Maculopapular rash (%)	20 (45.5)
Rash, unspecified (%)	8 (18.2)
Angioedema, (%)	2 (4.5)
Fix drug eruption, (%)	1 (2.3)
โรคประจำตัว	
Allergic rhinitis, AR (%)	8 (18.2)
Controlled asthma (%)	1 (2.3)
Chronic lung disease (%)	1 (2.3)
Leukemia (%)	6 (13.6)
Thalassemia (%)	2 (4.5)
No underlying disease (%)	26 (59.1)

ผู้ป่วยเด็ก 27 คน จากทั้งหมด 44 คน ได้รับการตรวจทดสอบทางผิวหนัง พบว่า 5 คน (11.4%) ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยาจริง (true drug hypersensitivity) ดังรูปที่ 1 และตารางที่ 2 แสดงคุณลักษณะของเด็กที่ผลทดสอบพบว่าแพ้ยาชนิดต่างๆ



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงลำดับขั้นตอนการทดสอบผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา

ตารางที่ 2 คุณลักษณะของเด็กที่ผลทดสอบพบว่าแพ้ยาชนิดต่างๆ

Age at time of evaluation, y	Sex	Time to evaluation, y	Initial reaction	Time to onset, h	Culprit drug	Dose at positive test	Challenge reaction
9	M	1	Urticaria	1	Cefotaxime	DPT: Full dose	Urticaria at 2 hours
8	F	0.5	Urticaria	0.5	Ceftriaxone	IDT Ceftriaxone (25 mg/ml)	Positive IDT at 20 minutes
14	F	4	Fixed drug	21	Omeprazole	DPT: Full dose	Fix drug eruption at 40 hours
7	F	2	Urticaria	0.5	Ibuprofen	DPT: 1/10 of full dose	Urticaria at 30 minutes
10	M	0.25	Urticaria	0.5	L-Asparaginase	DPT: 1/10 of full dose	Anaphylaxis at 45 minutes

ตารางที่ 3 แสดงประวัติการเกิดผื่นในเด็กหลังได้รับยาที่สงสัยว่าแพ้ยาตาม European Network of Drug Allergy (ENDA) โดยจำแนกชนิดของ drug hypersensitivity ตาม onset of reaction เป็น 2 กลุ่ม คือ การแพ้ยาแบบเฉียบพลัน (immediate reaction) หมายถึงมีอาการแสดงภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ได้แก่ ผื่นลมพิษ (urticaria), การบวมใต้ผิวหนังและเยื่อเมือก (angioedema), wheezing, อาการท้องเสีย, เวียนศีรษะ

และความดันโลหิตตก เป็นต้น และการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน (nonimmediate reaction) หมายถึงมีอาการแสดงหลังจากได้รับยามากกว่า 1 ชั่วโมง เช่น ผื่นลมพิษที่เกิดขึ้นช้า (delayed-appearing urticaria), MP rash, angioedema, fixed drug eruption และ unspecified rash พบว่าผู้ป่วยเด็ก 38 คน (86.4%) มีประวัติการแพ้ยาแบบ Nonimmediate reaction

ตารางที่ 3 จำแนก drug hypersensitivity เป็น immediate and nonimmediate reactions โดยอาศัยประวัติการเกิดผื่นในเด็กหลังได้รับยาที่สงสัยว่าแพ้

ประวัติแพ้ยาชนิดต่าง ๆ (%)	Immediate reaction* n=6 (%)	Nonimmediate reaction** n=38 (%)	Total (n=44)
Penicillin	2 (33.3)	19 (50)	21
NSAID/ Acetaminophen	1 (16.7)	3 (7.9)	4
Macrolides	0 (0)	4 (10.5)	4
Cephalosporin	2 (33.3)	4 (10.5)	6
Metronidazole	0 (0)	2 (5.3)	2
Omeprazole	0 (0)	1 (2.6)	1
L-Asparaginase	1 (16.7)	5 (13.2)	6

*onset ≤ 1 hr after administration (urticaria, angioedema, unspecified rash, anaphylaxis) **onset > 1 hr after administration (MP rash, urticaria, angioedema, fixed drug eruption, unspecified rash)

ตารางที่ 4 แสดงผลการทดสอบแพ้ยาด้วยวิธี skin test และ drug provocation test ในผู้ป่วย 44 คนที่มีประวัติแพ้ยาชนิดต่างๆ พบว่าผู้ป่วยเด็ก 5 คน (11.4%) ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยาจริง (true drug hypersensitivity) โดยมี 1 คน (20%) แพ้ยา ceftriaxone จากการทดสอบผลเป็นบวกด้วยวิธี intradermal test และไม่มีผู้ป่วยรายใดมี systemic reaction จากการทดสอบแพ้ยาด้วยวิธี skin test และ intradermal test และผู้ป่วยที่เหลืออีก 4 คน (80%) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยาด้วยวิธี drug provocation test พบว่า 2 ราย เกิดผื่นลมพิษจากยา Ibuprofen 1 คน และ cefotaxime 1 คน ผื่นชนิด fixed drug eruption จากแพ้ยา omeprazole 1 คน และรายสุดท้ายหลังฉีดยา L-Asparaginase จนถึง full dose แล้วเกิดอาการแพ้ชนิด anaphylaxis

ตารางที่ 4 แสดงผลการทดสอบแพ้ยาด้วยวิธี skin test และ drug provocation test ในผู้ป่วย 44 คนที่มีประวัติแพ้ยาชนิดต่างๆ

Drug n (%)	Skin test (n=27)		Drug provocation test (n=43)	
	positive	negative	positive	negative
Penicillin	0(0)	21(100)	0(0)	21(100)
NSAID/ Acetaminophen	-	-	1(25)****	3(75)
Macrolides	-	-	0(0)	4(100)
Cephalosporin	1(16.7)***	5(83.3)	1(20)****	4(80)
Metronidazole	-	-	0(0)	2(100)
Omeprazole	-	-	1(100)****	0(0)
L-Asparaginase	-	-	1(16.7)*****	5(83.3)
Total	1(3.7)	26(96.3)	4(9.3)	39(90.7)

***positive response skin test to ceftriaxone

****positive provocation test confirmed ibuprofen and cefotaxime hypersensitivity with an induced urticarial rash

****positive provocation test confirmed omeprazole hypersensitivity with fixed drug eruption

*****positive provocation test L-Asparaginase hypersensitivity with an induced anaphylaxis

วิจารณ์

สำหรับงานวิจัยนี้พบว่าประวัติแพ้ยาในเด็กส่วนใหญ่ยังคงเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillin เช่น amoxicillin, ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid รองลงมาเป็น cephalosporin และตามด้วยยากลุ่มอื่น ได้แก่ NSAIDs, L-Asparaginase และยากลุ่ม macrolides ในอดีตการจะทดสอบแพ้ยา penicillin ต้องใช้น้ำยาทดสอบที่ได้มาตรฐานทั้งหมด 6 ชนิดประกอบด้วย benzyl penicilloyl polylysine (Pre-Pen), penicilloyl-polylysine (PPL), minor determinant mixture (MDM), penicillin G, ampicillin และ amoxicillin-clavulanic acid พบว่าการทดสอบทางผิวหนังที่เป็นบวกต่อ major และ minor determinant ของ penicillin มี positive predictive value (PPV) ต่อภาวะ immediate hypersensitivity reaction อย่างน้อยร้อยละ 50 และถ้าผลการทดสอบทางผิวหนังต่อ major และ minor determinant ของ penicillin เป็นลบ ผู้ป่วยร้อยละ 97-99

จะไม่เกิดอาการแพ้แบบ immediate reaction หลังได้รับยานั้น (negative predictive value, NPV เท่ากับร้อยละ 97-99)¹⁶ สอดคล้องกับการศึกษาของ Bousquet et al²⁷ พบว่าถ้าใช้น้ำยาทดสอบที่ประกอบด้วย PPL, MDM, penicillin G, amoxicillin, ampicillin และ ยา β -lactam อื่นร่วม จะมีค่า NPV ร้อยละ 92 แต่เนื่องจาก Pre-pen , MDM และ PPL เป็นน้ำยาทดสอบผิวหนังที่นำเข้าจากต่างประเทศและไม่ได้มีจำหน่ายทั่วไป ทำให้มีข้อจำกัดในการวิจัยครั้งนี้ ทางผู้วิจัยจึงมีการปรับวิธีการในการทดสอบแพ้ยาโดยอ้างอิงการศึกษาของ Wiparat Manuyakorn และคณะ²⁸ ที่ศึกษาเรื่อง Skin testing with β -lactam antibiotics for diagnosis of β -lactam hypersensitivity in children พบว่า การใช้ยาทดสอบที่ประกอบด้วย penicillin G, ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid และยา β -lactam อื่นที่สงสัยว่าแพ้ ร่วมกับการทำ oral challenge test 7 วัน พบว่า มีค่า NPV ถึงร้อยละ 91.2 นอกจากยา penicillin แล้วการทดสอบทางผิวหนังต่อยา cephalosporin และ carbapenem แม้พบว่าข้อมูลด้าน NPV และ PPV ยังมีน้อยมากอย่างไรก็ตามทางผู้วิจัยได้ทำการทดสอบทางผิวหนังต่อยา cephalosporin ก่อน เพื่อช่วยในการประเมินความเสี่ยงของการเกิด immediate reaction ได้ ดังนั้นจะมีผู้ป่วยเด็ก 27 คน (61.4%) ที่มีประวัติแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam และ cephalosporin สามารถทดสอบทางผิวหนังด้วยน้ำยามาตรฐานก่อนตามงานวิจัยของ Wiparat Manuyakorn และคณะ ถ้าผลเป็นบวกสามารถวินิจฉัยว่าแพ้ยาได้เลย แต่ถ้าผลเป็นลบต้องนำไปทดสอบด้วยวิธี drug provocation test ตาม protocol ต่อไป

เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยร้อยละ 86.4 มีประวัติการแพ้แบบ nonimmediate reaction โดยร้อยละ 50 เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam ที่เหลือเป็นยากกลุ่มอื่น ร่วมกับผื่นส่วนใหญ่เป็นชนิด MP rash และ urticaria ผลทดสอบทางผิวหนังต่อ β -lactam ในประวัติการแพ้แบบ nonimmediate reaction พบว่าเป็นลบทุกคน (negative DPT 100%) สรุปคือไม่แพ้ยากกลุ่ม penicillin ขณะที่อีก 2 คน มีประวัติแพ้แบบ immediate reaction ต่อ penicillin

ผล skin test เป็นลบ ทำ DPT ต่อ พบว่าผลเป็นลบคือ ไม่แพ้ penicillin ดังนั้นงานวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Caubet CJ และคณะ¹⁴ ที่ศึกษาการแพ้ยาเพนนิซิลลินในเด็กที่มาด้วย delayed-onset urticarial or maculopapular rashes อาจไม่จำเป็นต้องมีการทดสอบทางผิวหนังก่อนทำ oral challenge tests, OCTs และการอาศัยประวัติแพ้ยาอย่างเดียวไม่สามารถวินิจฉัยแพ้ยาจริงๆ ได้ ซึ่งทางผู้วิจัยมีความสนใจในการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมในครั้งต่อไป ในขณะที่ยากกลุ่ม cephalosporin พบว่า skin test เป็นบวกร้อยละ 16.7 ส่วนกลุ่มที่ skin test เป็นลบร้อยละ 83.3 พบว่าเมื่อทำ DPT ต่อมีผลเป็นบวกร้อยละ 20 ดังนั้น DPT ยังคงเป็น gold standard ในการวินิจฉัยแพ้ยาจริง และจากการศึกษานี้ไม่พบ systemic reaction จากการทดสอบทางผิวหนังแสดงให้เห็นว่าเป็นวิธีที่ปลอดภัย

ส่วนยาชนิดอื่นที่ไม่สามารถทดสอบแพ้ยาทางผิวหนัง เนื่องจากยังไม่มี standard concentration หมายถึงความเข้มข้นยาที่ไม่ระคายเคืองผิวหนัง (non-irritating concentration) ในการทดสอบ สามารถทดสอบด้วยวิธี drug provocation test หรือ graded challenge ได้โดยไม่ต้องทดสอบทางผิวหนัง²⁷ การทดสอบนี้สามารถใช้ในกรณีที่มีความจำเป็นที่จะต้องให้ยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้มาก่อน แต่ประวัติที่ได้ไม่ชัดเจน ประเมินแล้วว่ามีโอกาสที่จะแพ้ยาจริงไม่มาก หรือโดยปกติยานั้นๆ ไม่น่าจะทำให้เกิดอาการตามประวัติที่ได้ ทำให้สามารถใช้ในการพิสูจน์ว่าผู้ป่วยแพ้ยาจริงหรือไม่ และถือเป็น gold standard ในการวินิจฉัย drug hypersensitivity โดยจะต้องไม่มีข้อห้ามในการทดสอบ โดย DPT protocols ของยา NSAIDs/acetaminophen, macrolides, metronidazole, omeprazole, L-Asparaginase ใช้หลักการเดียวกันกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam แต่ไม่ต้องทดสอบทางผิวหนังก่อน การศึกษานี้มีทั้งหมด 17 คน โดยพบว่ามีเพียง 3 คน (17.6%) ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยา และพบว่ามีผู้ป่วยเพียง 1 คนเท่านั้นที่มีภาวะ anaphylaxis หลังทดสอบด้วยการทำ DPT ต่อยา L-Asparaginase เมื่อฉีดยาถึง full dose แล้วคือ มีอาการอาเจียน 1 ครั้งร่วมกับเกิดผื่นลมพิษ ให้การ

รักษาด้วยยาฉีด intramuscular epinephrine ในทันที ร่วมกับ intravenous antihistamine หลังให้การรักษา ผู้ป่วยที่แพ้ L-Asparaginase รายนี้ปลอดภัยดี ดังนั้น การทดสอบทางภูมิคุ้มกันวิทยา ร่วมกับการทำ DPT ใน การศึกษานี้มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการ วินิจฉัยแพ้ยา

สรุป

งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าการทดสอบแพ้ยาด้วยวิธี skin test และ drug provocation test ในผู้ป่วยเด็ก 44 คน ที่มีประวัติแพ้ยาชนิดต่างๆ พบว่ามีเพียง 5 คน (11.4%) ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยาจริง (true drug hypersensitivity) ที่เหลือสามารถกลับไปใช้ยาได้อย่างปลอดภัย ดังนั้น การใช้ประวัติอย่างเดียวน่าเชื่อถือ อาจไม่เพียงพอ ในการวินิจฉัยการแพ้ยา เพราะมีแนวโน้มที่การวินิจฉัย การแพ้ยามากกว่าความเป็นจริง

เอกสารอ้างอิง

1. Boguniewicz M, Leung DYM. Adverse reactions to drugs. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stand BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Inc.; 2007:990-3.
2. Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in Allergy: 1-drug allergy/hypersensitivity. Allergy. 2008; 63:616-9.
3. DesWarte RD, Patterson R. Drug allergy. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, editors. Allergic Diseases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:317-412.
4. Ceilic G, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, editors. Middleton's allergy, principles & practice. 7th ed. China: Elsevier Inc.; 2009:1205-26.
5. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, et al. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. Clin Exp Allergy 2004; 34:1597-601
6. Solensky R. Drug hypersensitivity. Med Clin North Am 2006; 90: 233-60
7. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. N Engl J Med 2003; 348:1556-664.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279:1200-5.
9. Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. JAMA. 1977; 237:879-81.
10. Jirapongsananuruk O, Bunsawansong W, Piyphanee N, Visitsunthorn N, Thongngarm T, Vichyanond P. Features of patients with anaphylaxis admitted to a university hospital. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007; 98:157-62.
11. Picard M, Begin P, Bouchard H, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary care academic hospital. J Allergy Clin Immunol: In practice 2013; 1:252-7.
12. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of betalactam allergies selection and costs of antibiotics for patients with a reported betalactam allergy. Arch Fam Med 2009; 9:722-6.
13. Sade K, Holtzer I, Levo Y, et al. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin allergic patients in internal medicine wards of general tertiary care hospital. Clin Exp Allergy 2003; 33:501-6.
14. Caubet CJ, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann AP. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:218-22.

15. Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, et al. Betalactam allergy and resensitization in children with suspected betalactam allergy. *Clinical Experimental Allergy* 2009; 39:726-30.
16. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80:405-10.
17. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Immunol* 2010; 105:1-78.
18. Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
19. Sagar PS and Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy* 2013; 3:115-9.
20. Caubet CJ, Kaiser L, Lemarêtre B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann AP. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:218-22.
21. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58:85-63.
22. Bousquet P-J, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, et al. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008; 14:2792-802.
23. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59:1153-60.
24. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Demoly P, DeWeck A. Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37:166-7.
25. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008; 14:2778-91.
26. Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2:3-12.
27. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38:185-90.
28. Manuyakorn W, Singvijarn P, Benjaponpitak S, et al. Skin testing with β -lactam antibiotics for diagnosis of β -lactam hypersensitivity in children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34:242-7.

Results of Drug Provocation Tests in Patients with a History of Drug Hypersensitivity Reactions

Tharinee Sahajarupat*, Division of Allergy and Immunology

**Department of pediatrics, Maharaj Hospital, Nakhon si thammarat, Thailand.*

Background : The diagnosis of drug hypersensitivity is often based upon history without further diagnostic evaluation. However, several studies indicated that history alone is unreliable. Although drug provocation testing (DPT) is the gold standard for a diagnosis there are very few reports of DPTs in Thailand. The purpose of this study was to present the results of DPT in patients with suspected drug hypersensitivity.

Objective : To evaluate drug hypersensitivity in patient who had history of any drug hypersensitivity reactions

Methods : Retrospective chart review of patients with suspected drug hypersensitivity between November 2017 and September 2020 at the Pediatric Allergy Clinic of Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital. All patients were interviewed for demographic data and a detailed clinical history of any drug hypersensitivity reactions. Performed skin testing using well-established concentrations. DPTs were administered when skin tests were negative or not validated with culprit drugs using age/weight-adjusted drug doses.

Results : We performed 27 skin tests and 43 DPTs in 44 patients (27 females, 17 males). The mean age was 10 years. Drug hypersensitivity was excluded in 39 of 44 patients (88.6%) by tolerated challenge tests. Five children (11.4%) were confirmed to have true drug hypersensitivity. One (20%) of them was confirmed by an intradermal test, based on a positive response to ceftriaxone. Four (80%) cases were confirmed by a drug provocation test. There was no systemic reaction occurring after the skin prick test and intradermal tests. Four patients were diagnosed as drug hypersensitivity, based on positive provocation test confirmed NSAID hypersensitivity (n=1) and cefotaxime (n=1) with and induced urticarial rash, a positive provocation test confirmed omeprazole hypersensitivity (n=1) with fixed drug eruption. Anaphylaxis occurred in only one patient who had a positive provocation test confirmed L-Asparaginase hypersensitivity (n=1) and he responded well to treatments that included intramuscular epinephrine and intravenous antihistamine.

Conclusion : After complete evaluation few patients (11.4%) have true drug hypersensitivity. Allergologic testing and DPT procedure in patients with a history of suspected drug hypersensitivity are of importance both to establish a correct diagnosis and to improve unjustified withholding of a drug.

Keywords: Drug allergy, skin test, drug provocation test, skin rash