

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5480141

ชื่อโครงการ: การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรคกับ

ผลการรักษาหายขาด

ชื่อนักวิจัย: ดร.วิลาวณีย์ ทองเรือง ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

E-mail Address: wilawan.t@psu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: วันที่ 15 มิถุนายน พ.ศ. 2554 ถึง วันที่ 14 มิถุนายน พ.ศ. 2556 (2 ปี)

วัตถุประสงค์: 1) ศึกษาอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (ผื่นแพ้ยา) จากยาด้านวัณโรค; 2) ศึกษาลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ยา; 3) เปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากผื่นแพ้ยาระหว่างวิธีการจัดการแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงน้อยและรุนแรงปานกลาง; 4) ศึกษาวิธีการจัดการของแพทย์ในผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง; 5) ศึกษาผลการให้ยากลับเข้าไปใหม่; 6) เปรียบเทียบผลการรักษาวัณโรคระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการในแต่ละวิธีในผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงน้อยและรุนแรงปานกลาง; 7) เปรียบเทียบผลการรักษาวัณโรคระหว่างผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดผื่นแพ้ยาและไม่เกิดผื่นแพ้ยา

วิธีการศึกษา: ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการรักษาในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาด้านวัณโรครุ่นที่ 1 เกสซอร์ได้แนะนำความรู้เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดได้ระหว่างการรักษา โดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังและแนะนำให้ผู้ป่วยกลับมาโรงพยาบาลทันทีเมื่อพบอาการผิดปกติ หลังจากนั้นเกสซอร์หรือเจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคได้ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่อาจเกิดขึ้นตั้งแต่วันแรกที่ได้รับยา โดยติดตามทุกวันในช่วง 2 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นติดตามทุกสัปดาห์จนครบการรักษาระยะเข้มข้น เมื่อพบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังระหว่างการรักษา แพทย์เป็นผู้วินิจฉัยยืนยันว่าอาการไม่พึงประสงค์นั้นเกิดจากยาด้านวัณโรคและรักษาอาการไม่พึงประสงค์นั้น เกสซอร์บันทึกข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ ความรุนแรงของอาการ วิธีการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ และผลการรักษาวัณโรค

ผลการศึกษา: ระยะเวลาทั้งหมดที่ติดตามผู้ป่วยวัณโรค 700 คน จนครบการรักษาระยะเข้มข้นคือ 34,146 วัน พบผู้ป่วยผื่นแพ้ยาจำนวน 121 คน คิดเป็น cumulative incidence ร้อยละ 17.3 (95% CI 14.3-20.6) และ incidence density เท่ากับ 3.5 คน ต่อ 1000 person-day (95% CI 2.9-4.2 คน ต่อ 1000 person-day) และ เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อจนครบการรักษาวัณโรค พบว่ามีผู้ป่วยผื่นแพ้ยาเพิ่มอีก 2 คน รวมเป็นผู้ป่วยทั้งสิ้นที่เกิดผื่นแพ้ยาจำนวน 123 คน คิดเป็น cumulative incidence ร้อยละ 17.6 (95% CI 14.6-21.0) ระดับความรุนแรงน้อย (ร้อยละ 55.3) ระดับความรุนแรงปานกลาง (ร้อยละ 39.0) และ ระดับความรุนแรงมาก (ร้อยละ 5.7)

ชนิดของผื่นได้แก่ คันโดยไม่มีผื่น (ร้อยละ 55.3), maculopapular rash (ร้อยละ 26.8), erythematous rash (ร้อยละ 10.3), urticaria (ร้อยละ 3.3), Stevens-Johnson Syndrome (ร้อยละ 3.3), erythematous papule (ร้อยละ 0.8) ระยะเวลาเฉลี่ยหลังจากได้รับยาจนเกิดผื่นแพ้ยาเท่ากับ 11.7 ± 14.5 วัน วิธีการจัดการผื่นแพ้ยามี 2 วิธีคือ หยุดยาด้านวัณโรคโดยได้รับยาบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ จำนวน 108 คน (ร้อยละ 87.8) และ ไม่หยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 15 คน (ร้อยละ 12.2) ผลการจัดการอาการผื่นแพ้ยาสำหรับผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงน้อยจำนวน 68 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการโดยไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค ($n=67$) หายจากอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 66 คน (ร้อยละ 98.5) ส่วนผู้ป่วย 1 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคนั้น มีอาการดีขึ้น ผลการจัดการอาการผื่นแพ้ยาสำหรับผู้ที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงปานกลาง 48 คน ผู้ที่ไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค ($n=39$) หายจากอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 38 คน (ร้อยละ 97.4) ส่วนผู้ป่วย 9 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคนั้น ทั้ง 9 คน (ร้อยละ 100.0) หายจากอาการไม่พึงประสงค์ ผลการจัดการอาการผื่นแพ้ยาสำหรับผู้ที่เกิดผื่นชนิดรุนแรงมากจำนวน 7 คน พบว่าผู้ที่ไม่ได้หยุดยารักษาวัณโรค ($n=2$) ทุกคนหายจากอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 100.0) และผู้ที่หยุดยาด้านวัณโรคทั้ง 5 คนนั้น หายจากอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 100.0) เช่นกัน ในกลุ่มผู้ป่วย 8 คนที่หยุดยาด้านวัณโรคและมีข้อมูลการให้ยากลับเข้าไปใหม่ ผู้ป่วย 1 คนได้รับยาด้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ทุกชนิดพร้อมกัน และ ผู้ป่วย 7 คนได้รับยาด้านวัณโรคกลับเข้าไปใหม่ที่ละชนิด (โดยค่อยๆเพิ่มขนาดยา 5 คน และให้ขนาดยาปกติ 2 คน) โดยยาที่เริ่มให้กลับเข้าไปใหม่เป็นชนิดแรกคือ isoniazid 5 คน, rifampicin 1 คน และ ethambutol 1 คน ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 123 คน มีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 75.6 น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งมีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 76.1 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.911$) ผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยการไม่หยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 103 คน มีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 86.4 ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยการหยุดยาด้านวัณโรคจำนวน 11 คน ซึ่งมีผลการรักษาเป็นรักษาสำเร็จร้อยละ 36.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.000$)

สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา: ผื่นแพ้ยาสามารถพบได้ระหว่างการรักษาวัณโรค ผื่นแพ้ยาส่วนใหญ่ที่พบเป็นผื่นชนิดรุนแรงน้อยและปานกลาง ซึ่งสามารถรักษาโดยไม่ต้องหยุดยาด้านวัณโรค แต่ต้องติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด สำหรับผื่นชนิดรุนแรงมากอาจต้องหยุดยาด้านวัณโรคเพื่อรักษาผื่น นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาผื่นแพ้ยาโดยการไม่หยุดยาด้านวัณโรคจะมีโอกาสรักษาสำเร็จมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการหยุดยาด้านวัณโรค อย่างไรก็ตามมีปัจจัยอื่นอีกมากที่มีผลต่อผลการรักษาวัณโรค สำหรับการให้ยากลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยที่หยุดยารักษาวัณโรค ควรให้กลับเข้าไปที่ละชนิดเนื่องจากทำให้ระบบยาที่เป็นสาเหตุและสามารถเลือกสูตรยาที่เหมาะสมสำหรับรักษาวัณโรคต่อไป โดยลำดับยาที่ให้อาจเริ่มต้นด้วยยาชนิดใดก่อนก็ได้ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่า ยาด้านวัณโรคชนิดใดเป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยามากที่สุด

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต: ควรแยกศึกษาผื่นแพ้ยาแต่ละชนิด เนื่องจากผื่นแต่ละชนิดมีลักษณะทางคลินิกและวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงมากมีอุบัติการณ์ต่ำมาก นอกจากนี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ต้องหยุดยาเพื่อรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้น ซึ่งทำให้มีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับการศึกษาวิธีการให้ยากลับเข้าไปใหม่และยาที่เป็นสาเหตุ ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวิธีการจัดการผื่นแพ้ยา จะต้องการจำนวนผู้ป่วยวัณโรคจำนวนมาก ซึ่งจำเป็นต้องทำในโรงพยาบาลหลายแห่งพร้อมกัน โดยเฉพาะโรงพยาบาลขนาดใหญ่ เพื่อให้ได้จำนวนตัวอย่างมากพอที่จะตอบคำถามวิจัยได้ นอกจากนี้จะต้องใช้ระยะเวลาในการดำเนินการวิจัยเป็นระยะเวลานานมากกว่า 2 ปี เพื่อติดตามผลการรักษาวัณโรคในผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาและต้องหยุดการรักษาวัณโรค เนื่องจากต้องใช้สูตรยาที่ไม่ใช่สูตรยามาตรฐานและต้องใช้ยาด้านวัณโรคติดต่อกันเป็นเวลานานอย่างน้อย 1 ปี

คำหลัก: ยาด้านวัณโรค อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง อุตบัติการณ์ ลักษณะทางคลินิก วิธีการรักษา

Abstract

Project Code: MRG5480141

Project Title: The effect of management of antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reactions on patients' cure rate

Investigator: Ms. Wilawan Thongraung, Department of clinical pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University

E-mail Address: wilawan.t@psu.ac.th

Project Period: June 15, 2011 to June 14, 2013

Objectives: 1). To study the incidence of antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reactions (antiTB-CADR); 2). To study the clinical characteristics (type, severity, onset) of antiTB-CADR; 3). To compare the outcome of different management methods for mild and moderate antiTB-CADR; 4) To study management methods for severe antiTB-CADR; 5) To study the rechallenge methods for severe antiTB-CADR; 6). To compare TB treatment outcome between different methods for mild and moderate antiTB-CADR; 7). To compare tuberculosis (TB) treatment outcome between patients with and without antiTB-CADR

Methodology: This was a prospective study conducted in 17 hospitals of 5 provinces of lower southern Thailand. New cases of tuberculosis patients aged not less than 18 years treated with first-line antituberculosis drugs were included. Patients were excluded if 1) they had abnormal skin conditions such as itching and/or rash before they started the treatment, and 2) they could not communicate in Thai. Antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reaction (antiTB-CADR) was defined as a skin reaction such as rash and/or itching occurring during the treatment without other causes. At diagnosis, patients were informed about antiTB-CADR and to visit their attending physicians immediately if they experienced any cutaneous ADR. Moreover, they were followed up everyday within the first two week, then every week until the end of intensive phase. Clinical presentations associated with antiTB-CADR, including type, onset, and severity, were recorded. Additionally, antiTB-CADR management methods and their outcomes and TB treatment outcome were also documented.

Results: Of the 700 TB patients included, the total followed up time for all patients until the end of intensive phase was 34,146 days and 121 patients experienced antiTB-

CADRs resulting in the cumulative incidence of 17.3% (95% CI 14.3% to 20.6%) and the incidence density of 3.5 patients per 1000 person-days (95% CI 2.9 to 4.2 patients per 1000 person-days). After the end of TB treatment, the number of patients who had antiTB-CADRs was increased to 123 patients. This caused the cumulative incidence of 17.6% (95% CI 14.6% to 21.0%) for all treatment period. The mean time since starting anti-TB drugs until cutaneous ADRs occurred was 11.7 ± 14.5 day (range 1-88 days). Of 123 patients with CADR, 55.3% of patients had only itching and 44.7% had both itching and rash. Types of rash were maculopapular rash (28.6%), erythematous rash (10.3%), urticaria (3.3%), Stevens-Johnson Syndrome (3.3%), erythematous papule (0.8%). Of 123 patients with anti-TB-induced CADR, 55.3% were mild, 39.0% were moderate, and 5.7% were severe CADR. For 68 patients with mild CADR, 67 patients continued TB treatment. Of these, 66 patients (98.5%) cured their CADR. Among a patient with mild CADR and ceased TB treatment, his pruritus was resolved. (12.2%) patients stopped their treatment. For 48 patients with moderate CADR, 39 patients continued TB treatment. Of these, 38 patients (97.4%) resolved their rash compared with 9 patients who had moderate CADR and ceased TB treatment, all of their CADR were cured. For 9 patients with severe CADR, 7 patients discontinued TB treatment and 2 patients continued their treatment, all of them (100.0%) were resolved their CADR symptoms. Of 7 patients who were rechallenged with antituberculosis drugs, 5 patients started with isoniazid, 2 patients started with rifampicin and 1 patient used ethambutol as the first agents. Among 123 patients with CADR, 75.6% were successful treatment compared with 76.1 % of patients not having CADR who were successful treatment ($p=0.911$). Of 103 patients who continued TB treatment, 86.4% were successful treatment compared with 36.3 % of 11 patients with discontinuation of antituberculosis drugs who were successful treatment ($p=0.000$).

Conclusion and discussion: Antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reactions were common. However, most of them were mild or moderate CADR which no need to discontinue TB treatment but were closely monitored, In contrast to severe antiTB-CADR, cessation of TB treatment should be considered. To identify the causative and select the most appropriate further regimen, antituberculosis drug should be reintroduced by sequential method.

Keywords: Antituberculosis drugs, cutaneous adverse drug reactions (CADR), incidence, characteristic, management