

36

การส่งตรวจยีน HLA-B*5801
ก่อนการเริ่มใช้อัลโลพูรินอล
(HLA-B*5801 test before
starting allopurinol)

สิทธิชัย อุกฤษฏชน

ในปัจจุบันพบว่าการส่งตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนเริ่มใช้ allopurinol กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทย ตามแนวทางการรักษาโรคเกาต์ซึ่งจัดทำขึ้นโดยวิทยาลัยอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา⁽¹⁾ (2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout) โดยแนวทางการรักษานี้มีเหตุผลและเนื้อหาสาระที่สำคัญคือ

- HLA-B*5801 allele เพิ่มความเสี่ยงของการแพ้ allopurinol (allopurinol hypersensitivity)
- พบความชุกของยีน HLA-B*5801 มากที่สุดในประชากรเชื้อสาย จีนฮั่น (Han Chinese) เกาหลี และไทย (ร้อยละ 7.4) โดยมีความชุกของยีนน้อยในประชากรชาวอเมริกันเชื้อสายแอฟริกา (ร้อยละ 3.8) และมีความชุกของยีนนี้น้อยมากในประชากร ผิวดำและเชื้อสายสเปน (ร้อยละ 0.7)

- จากการศึกษา การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effective analysis) ของการส่งตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนเริ่มใช้ allopurinol ในคนเชื้อสายเอเชีย และ แอฟริกา ที่ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าให้ผลคุ้มค่ากับค่าใช้จ่ายที่เสียไป โดยมีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) น้อยกว่า 109,000 เหรียญสหรัฐต่อหนึ่งปีสุขภาพ (quality adjusted life-year, QALY) ที่เพิ่มขึ้น (QALY gain)

สำหรับบทความนี้จะมาวิเคราะห์เกี่ยวกับการส่งตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนเริ่มใช้ allopurinol ในคนไทยโดยอาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่จนถึงปัจจุบัน

ขอบเขตการแพ้ allopurinol (Spectrum of allopurinol hypersensitivity)

สามารถแบ่งกลุ่มอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่แพ้ allopurinol ได้เป็น 3 กลุ่มหลัก⁽²⁾ คือ

1. Allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS) ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ ไข้ ตับอักเสบ ภาวะไตวาย เม็ดเลือดขาวในเลือดสูงขึ้น และ อีโอซิโนฟิลในเลือดสูง (eosinophilia) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย⁽³⁾ ตามตารางที่ 1

2. Allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions (SCARs)

2.1 Allopurinol-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ลักษณะของผื่นแพ้ยาที่พบได้แก่ maculopapular, urticaria, lichenoid, pustular เป็นต้น

2.2 Allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome (SJS/TEN) ลักษณะของผื่นแพ้ยาเป็นชนิด bullous, epidermal necrosis เยื่ออักเสบที่ ตา ปาก และ อวัยวะเพศ

3. Maculopapular eruption

โดยผู้ป่วยที่แพ้ allopurinol อาจมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับกลุ่มอาการใดกลุ่มอาการหนึ่งหรือเข้าได้กับ 2 กลุ่มอาการ เช่น ผู้ป่วยอาจมีผื่นที่เข้าได้กับ SJS/TEN ร่วมกับมีไข้ และตับอักเสบ ซึ่งเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย allopurinol hypersensitivity syndrome ผู้ป่วยที่แพ้ allopurinol มากกว่าร้อยละ 90 จะมีอาการและอาการแสดงหลังได้รับยาเป็นระยะเวลา 8-9 สัปดาห์⁽⁴⁾

ตารางที่ 1. เกณฑ์การวินิจฉัย allopurinol hypersensitivity syndrome ประกอบด้วย

1. ประวัติการกิน allopurinol
2. ไม่มีประวัติการได้รับยาอื่นที่ทำให้เกิดอาการแพ้
3. มีลักษณะทางคลินิก
3.1 อย่างน้อย 2 ข้อของเกณฑ์หลัก (major criteria) ดังต่อไปนี้ 3.1.1 มีการทำงานของไตลดลง 3.1.2 มีตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatocellular injury) 3.1.3 มีผื่นลักษณะ toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme หรือ diffuse maculopapular หรือ exfoliative dermatitis หรือ 3.2 เกณฑ์หลัก 1 ข้อ และเกณฑ์รอง (minor criteria) ต่อไปอย่างน้อย 1 ข้อ 3.2.1 ไข้ 3.2.2 อีโอซิโนฟิลในเลือดสูง (eosinophilia) 3.2.3 เม็ดเลือดขาวในเลือดสูง (leukocytosis)

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด AHS/allopurinol-induced SCARs

จากการศึกษาพบว่า สามารถแบ่งปัจจัยเสี่ยงของการเกิด AHS/allopurinol-induced SCARs ได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

- 1. ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถแก้ไขได้ (nonmodifiable risk factors)
- 2. ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถแก้ไขได้ (modifiable risk factors)

ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถแก้ไขได้

- **อายุ** จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด AHS/allopurinol-induced SCARs^(5, 6)

- **เชื้อชาติ** พบว่า ผู้ป่วยผิวดำ ชาวเอเชีย ชาวพื้นเมืองฮาวายและหมู่เกาะแปซิฟิก ในประเทศสหรัฐอเมริกาจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจาก allopurinol-induced SCARs เป็น 3-6 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยชาวผิวขาวและชาวสเปน⁽⁶⁾

- **ยีน HLA-B*5801** จากการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อถัก (meta-analysis) พบว่า ผู้ป่วยที่มียีนนี้จะเพิ่มความเสี่ยงของ allopurinol-induced SCARs เป็น 90 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มียีนนี้⁽⁷⁾

- **โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease)** จากการศึกษา^(5, 8) พบว่า ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด AHS/allopurinol-induced SCARs และเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตจาก AHS เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง โดยพบว่าผู้ป่วย allopurinol-induced SJS/TEN ที่เสียชีวิตจะมีระดับ oxypurinol ในพลาสมาสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เสียชีวิต⁽⁸⁾ จากข้อมูลข้างต้นผู้เชี่ยวชาญได้ตั้งสมมติฐานไว้ว่า ผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลงจะสามารถขับ oxypurinol ซึ่งเป็น metabolite ของ allopurinol ได้ลดลงทำให้มีระดับของ oxypurinol ในร่างกายสูงกว่าคนปกติ ซึ่ง ระดับ oxypurinol ที่สูงขึ้นนี้อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญของการแพ้ allopurinol

ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถแก้ไขได้

- **ผู้ที่มีกรดยูริกในเลือดสูงที่ไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricemia)** มีงานวิจัยชนิดการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) เพื่อศึกษาการแพ้ allopurinol⁽⁴⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่แพ้ allopurinol ร้อยละ 45 อยู่ในกลุ่ม asymptomatic hyperuricemia คือไม่มีข้อบ่งชี้ของการใช้ allopurinol และจากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการแพ้ allopurinol ที่ประเทศไต้หวันโดยอาศัยฐานข้อมูลสุขภาพระดับชาติ⁽⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม asymptomatic hyperuricemia เพิ่มความเสี่ยงของการแพ้ allopurinol เป็น 2 เท่า

- **ยาขับปัสสาวะ (diuretics)** จากงานวิจัยชนิดการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อศึกษาการแพ้ allopurinol⁽⁴⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่แพ้ allopurinol มีถึงร้อยละ 45 ได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย และมีการศึกษา⁽⁹⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ furosemide จะมีระดับ oxypurinol สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ furosemide ซึ่งระดับ oxypurinol ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการแพ้ allopurinol ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น แต่จากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการแพ้ allopurinol ที่ประเทศไต้หวันโดยอาศัยฐานข้อมูลสุขภาพระดับชาติ⁽⁵⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ hydrochlorothiazide ไม่ได้เพิ่มปัจจัยเสี่ยงของการแพ้ allopurinol ในการศึกษาไม่ได้พูดถึงผลของการได้รับ furosemide

- **ขนาดของ allopurinol ที่เริ่มใช้ (Allopurinol starting dose)** มีการศึกษา⁽¹⁰⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ allopurinol ในขนาดสูงจะเพิ่มความเสี่ยงของการแพ้ allopurinol เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เริ่มใช้ allopurinol ในขนาดต่ำคือ 1.5 mg/estimated GFR (mg/mL/minute)

ระบาดวิทยาของ allopurinol-induced SCARs ในประเทศไทย

จากการศึกษาความชุกและอัตราการตายจาก allopurinol-induced SCARs (SJS/TEN) ที่โรงพยาบาลศิริราช รวบรวมข้อมูล 5 ปี ตั้งแต่ พ.ศ. 2546-2550⁽¹¹⁾ พบว่า allopurinol เป็นยาลำดับที่ 5 ที่ทำให้เกิด SCARs มากที่สุดโดยมีความชุก คิดเป็นร้อยละ 0.2 แต่ allopurinol จัดเป็นยาที่มีอัตราการตายจาก SCARs สูงที่สุด (ตาย 4 ราย จากผู้ป่วย SCAR 20 ราย)

มีการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของ allopurinol-induced SCARs ในประเทศไทย⁽¹²⁾ พบว่า เพศหญิง และการตรวจพบยีน HLA-B*5801 จะเพิ่มความเสี่ยง เป็น 4.6 และ 228 เท่า ตามลำดับ แต่ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยง (แต่ถ้าวิเคราะห์แบบ univariate analysis จัดเป็นปัจจัยเสี่ยง)

ระบาดวิทยาของยีน HLA-B*5801 ในคนไทย

จากการศึกษาพบความถี่ของลักษณะปรากฏ (phenotype frequency) ของยีน HLA-B*5801 ในประชากรไทย เป็นร้อยละ 12-16 ขึ้นอยู่กับถิ่นที่อยู่ของประชากรที่ศึกษา⁽¹³⁾ เมื่อไม่นานมานี้ได้มีการศึกษา HLA-allele ในประชากรไทยที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด จากภาคกลาง ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคใต้ และกรุงเทพฯ⁽¹⁴⁾ พบ phenotype frequency ของยีน HLA-B*5801 ในประชากรไทยร้อยละ 12.3

ยีน HLA-B*5801 และความเสี่ยงของการเกิด allopurinol-induced SCARs ในประเทศไทย

ได้มีการศึกษาถึงความเสี่ยงของยีน HLA-B*5801 ต่อการเกิด allopurinol-induced SCARs ในประเทศไทย จนถึงปัจจุบันมีทั้งหมด 3 การศึกษา ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2. แสดงการศึกษาความเสี่ยงของยีน HLA-B*5801 ต่อการเกิด allopurinol-induced SCARs ในประเทศไทย

Year of publication	Population	No of case / control	Odds ratio (95% confidence interval)	Sensitivity/ Specificity %	%PPV/NPV (Prevalence 0.21%)
2009 ⁽¹⁵⁾	72 gout and 9 hyperuricemia	27 SJS/TEN / 54	348.3 (19.2-6336.9)	100/87	1.52/100
2016 ⁽¹⁶⁾	23 gout and 7 hyperuricemia*	30 SJS/TEN/ DRESS/ 100	696.0 (74.8-6475.0)	100/96 for SJS/TEN 100/96 for DRESS	4.9/100
2017 ⁽¹²⁾	Not available	86 SJS/TEN/ DRESS/ 182	212.1 (61.5-731.8) SJS/TEN 163.6 (47.1-567.4) DRESS 293.0 (17.1-5029.2)	96.5/88.4 for SCAR 95.5/88.4 for SJS/TEN 100/88.4 for DRESS	1.7/99.9

* เฉพาะกลุ่มที่แพ้ allopurinol ไม่มีข้อมูลในกลุ่มควบคุม (ไม่แพ้ allopurinol)

PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value

จากข้อมูลทั้ง 3 การศึกษาจะเห็นว่า ผู้ป่วยไทยที่มียีน HLA-B*5801 จะมีความเสี่ยงของการเกิด allopurinol-induced SCARs เป็น 200-690 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มียีนนี้ โดยยีนนี้มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในการวินิจฉัยสูงมาก คือ ร้อยละ 96 ถึง 100 และ ร้อยละ 87 ถึง 96 ตามลำดับ แต่เมื่อพิจารณาถึงการนำยีนนี้มาใช้ในทางเวชปฏิบัติทั่วไปซึ่งมีความชุกของการแพ้ยาต่ำมาก คือร้อยละ 0.2 ตามที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นจะพบว่า ยีนนี้มีค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) ต่ำมากคือ ร้อยละ 1.5 ถึง 4.9 ในขณะที่ค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) มีค่าสูงมากคือ ร้อยละ 100 นั่นคือในกรณีที่ผลการตรวจยีน HLA-B*5801 ให้ผลบวก โอกาสที่จะเกิด allopurinol-induced SCARs มีเพียงไม่ถึงร้อยละ 5

ทั้ง 3 การศึกษาในตารางที่ 2 นี้ยังมีข้อบกพร่องที่สำคัญคือ ผู้วิจัยได้เพิ่ม ความชุกของการเกิด allopurinol-induced SCARs ในงานวิจัยทั้ง 3 เป็นร้อยละ 23 ถึง 33 เนื่องจากผู้วิจัยใช้จำนวนของกลุ่มควบคุม (ผู้ป่วยที่ไม่แพ้) น้อยเกินไปอย่างมาก ซึ่งจะเห็นได้จากค่า 95% confidence interval ของ odds ratio ในแต่ละการศึกษาที่มีความกว้างมาก ถ้ามีการเพิ่มสัดส่วนของกลุ่มควบคุมให้เหมาะสมกว่านี้ จะพบว่า ผู้ป่วยที่ไม่แพ้ allopurinol จะมีโอกาสพบยีนนี้ได้มากขึ้น ซึ่งจะทำให้ค่าความจำเพาะของการตรวจพบยีนนี้ ลดลง ซึ่งจะส่งผลให้ค่าทำนายผลลบลดลงด้วย

ยีน HLA-B*5801 มีกลไกทำให้เกิด allopurinol-induced SCARs ได้อย่างไร

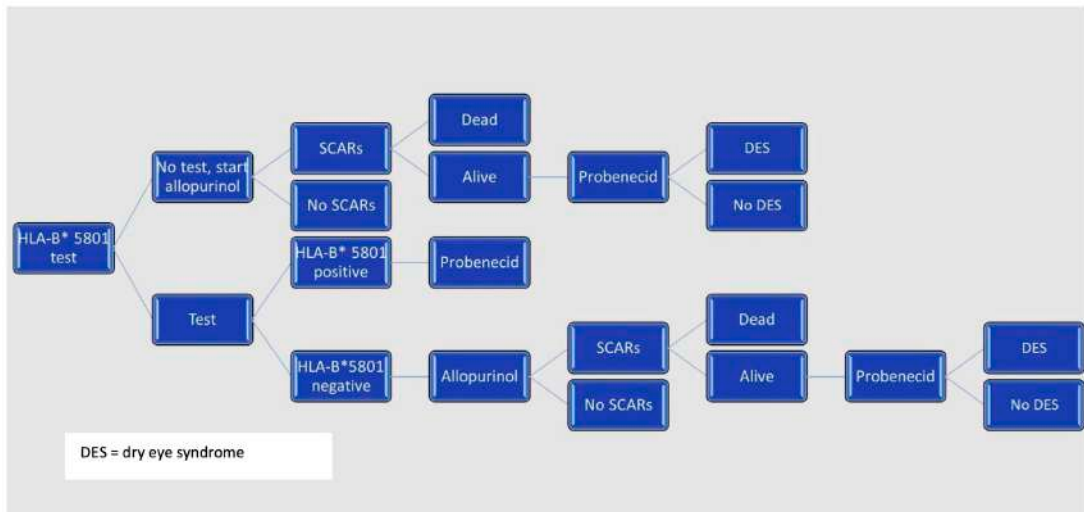
allopurinol เมื่อเข้าสู่ร่างกาย จะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วโดย xanthine oxidase เป็น oxypurinol ซึ่งยังมีฤทธิ์ลดกรดยูริกแต่มีครึ่งชีวิตในร่างกายที่นานกว่า allopurinol จากการศึกษา⁽¹⁷⁾ พบว่า T cell ของผู้ป่วยที่แพ้ allopurinol จะมีปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้น ต่อ oxypurinol ตามความเข้มข้นของ oxypurinol ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงว่าความเข้มข้นของยาในร่างกายเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดอาการแพ้ ซึ่งตรงกับที่มีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ allopurinol ในขนาดสูงจะเพิ่มความเสี่ยงของการแพ้ allopurinol เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เริ่มใช้ allopurinol ในขนาดต่ำ⁽¹⁰⁾ และในการศึกษานี้⁽¹⁷⁾ ยังพบว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ T cell ต่อ oxypurinol ของผู้ป่วยที่มียีน HLA-B*5801 จะสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มียีนนี้ และ T cell ที่มีปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ oxypurinol จะไม่ตอบสนองต่อ allopurinol

ได้มีการศึกษาต่อมา⁽¹⁸⁾ พบว่า บนโมเลกุลของ HLA-B*5801 นั้น มีกรดอะมิโน arginine ตำแหน่งที่ 97 ซึ่งอยู่ระหว่าง E และ C pocket กรดอะมิโนตำแหน่งนี้น่าจะเป็นตำแหน่งสำคัญที่ใช้จับกับโมเลกุล oxypurinol เพื่อนำเสนอต่อ T cell

การตรวจคัดกรองยีน HLA-B*5801 ก่อนการใช้ allopurinol ควรทำในผู้ป่วยทุกรายหรือไม่ เพื่อป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง

ในปัจจุบันที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ค่าใช้จ่ายสำหรับการตรวจยีน HLA-B*5801 มีราคาแพง ครั้งละ 1,000 บาท และจากหลักฐานที่กล่าวมาข้างต้นจะพบว่า ค่าทำนายผลบวกของการตรวจพบยีนนี้มีค่าต่ำ

คือร้อยละ 1.5 ถึง 4.9 แต่เมื่อมีอาการแพ้ที่รุนแรงเกิดขึ้นจะมีอัตราการตายและความพิการสูง ดังนั้นจึงเกิดคำถามขึ้นว่า ถ้ามีการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*5801 ก่อนการใช้ allopurinol ในผู้ป่วยทุกรายจะคุ้มกับค่าใช้จ่ายที่ต้องเสียไปหรือไม่ จึงได้มีการศึกษาการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effective analysis) ของการส่งตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนการใช้ allopurinol ในประเทศไทย⁽¹⁹⁾ โดยการศึกษาที่ใช้แบบจำลองตามแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1. แสดงแบบจำลองการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการส่งตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนการใช้ allopurinol

จากผลการศึกษาพบว่า การตรวจคัดกรองยีน HLA-B*5801 ก่อนการใช้ allopurinol ในคนไทย ให้ผลคุ้มค่ากับค่าใช้จ่ายที่เสียไป โดยมีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เท่ากับ 156,937.04 บาทต่อหนึ่งปีสุขภาพ (quality adjusted life-year, QALY) ที่เพิ่มขึ้น (QALY gain) ซึ่งน้อยกว่า 1.2 เท่าของ รายได้ประชาชาติเฉลี่ยต่อคน (Gross National Income per capita) ในขณะนั้น (ซึ่งเท่ากับ 160,000 บาท) แต่การศึกษานี้ ยังมีข้อบกพร่องบางอย่างที่ต้องนำมาพิจารณา ก่อนนำการศึกษานี้มาอ้างอิงเพื่อนำมากำหนดนโยบายในระดับประเทศ คือ

1. การศึกษาใช้ค่าทำนายผลบวกและค่าทำนายผลลบของยีน HLA-B*5801 จากการศึกษาก่อนหน้านี้⁽¹⁵⁾ ที่ยังมีข้อบกพร่องดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น

2. การเลือกใช้ probenecid เมื่อตรวจพบยีนให้ผลบวก หรือเมื่อเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง แต่ในทางปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยโรคเกาต์อยู่จำนวนหนึ่งที่มีโรคไตเรื้อรังและมีอัตราการกรอง (eGFR) น้อยกว่า 50-60 ml/min ซึ่งไม่สามารถใช้ยา probenecid ได้เนื่องจากยาจะไม่ออกฤทธิ์ และแพทย์รุ่นใหม่ส่วนใหญ่ไม่มีความคุ้นเคยกับการใช้ยา probenecid มีแนวโน้มจะเปลี่ยนไปใช้ยา febuxostat ซึ่งมีราคาแพงกว่า เมื่อตรวจพบยีนให้ผลบวก หรือเมื่อเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง ประเด็นนี้ผู้ศึกษาวิจัยไม่ได้นำมาพิจารณา

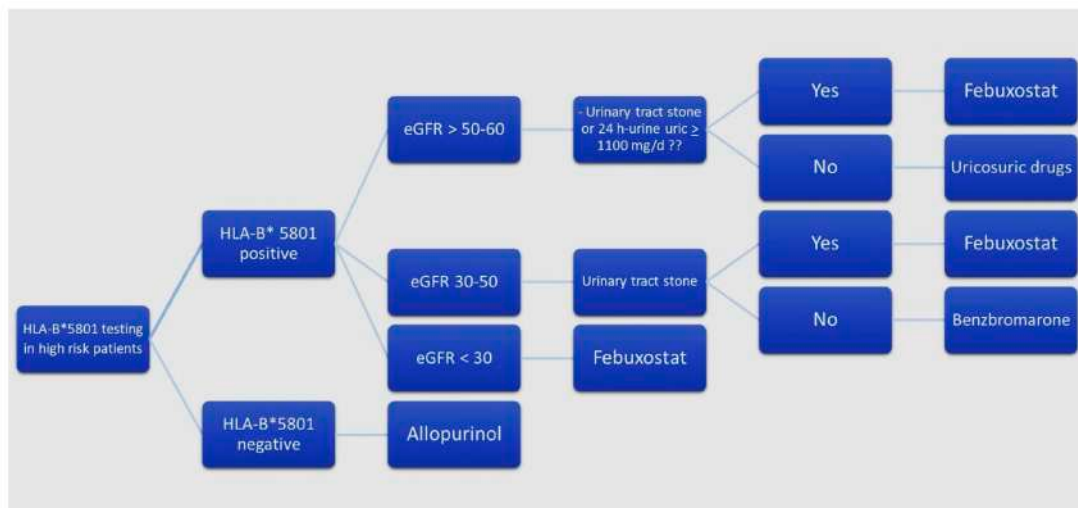
3. คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง ผู้ศึกษาใช้ค่าคุณภาพชีวิตของคนอายุ 30 ปี แต่ผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงที่มีรายงานในประเทศไทยจากการศึกษาทั้ง 3 การศึกษาดังกล่าวข้างต้น มีอายุเฉลี่ย 60 ปี

ผู้ป่วยประเภทใดควรส่งตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนการเริ่มใช้ allopurinol

เนื่องจากการส่งตรวจยีน HLA-B*5801 มีค่าใช้จ่ายสูง และเมื่อตรวจพบยีนนี้ให้ผลบวก แต่มีค่าทำนายผลบวกต่ำดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น เพราะฉะนั้นทำอย่างไรจึงจะเพิ่มค่าทำนายผลบวกของยีนนี้ ในหลักการทางสถิติการจะเพิ่มค่าทำนายผลบวกของการตรวจวินิจฉัยโรค (diagnostic test) ทำได้โดยเพิ่มความชุกของโรคนั้น การที่จะเพิ่มความชุกของโรคทำได้โดยการตรวจคัดกรองโดยใช้ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของการเกิดโรคนั้น กล่าวโดยสรุปคือ ควรส่งตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนการเริ่มใช้ allopurinol ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงเพื่อเพิ่มค่าทำนายผลบวกของการตรวจยีนนี้

เมื่อตรวจพบยีน HLA-B*5801 ควรเปลี่ยนไปใช้ยาลดกรดยูริกอะไร

กลุ่มแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในประเทศไทยและต่างประเทศ ยังไม่ได้ให้แนวทางการเลือกยาลดกรดยูริกเมื่อตรวจพบยีน HLA-B*5801 เนื่องจาก febuxostat เป็นยาที่มีราคาแพง ไม่สามารถเลือกใช้ได้ในผู้ป่วยทุกคนที่ตรวจพบยีนนี้ จากคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาลดกรดยูริกแต่ละประเภท ประเด็นที่ควรนำมาพิจารณาก่อนในการเลือกชนิดของยาลดกรดยูริกคือ ค่าการทำงานของไตหรืออัตราการกรองของไต เพราะยาในกลุ่มที่ขับกรดยูริกทางปัสสาวะ (uricosuric drugs) จะไม่ออกฤทธิ์เมื่ออัตราการกรองของไตต่ำ ประเด็นต่อมาคือประวัตินิวในทางเดินปัสสาวะ ควรหลีกเลี่ยงยาขับกรดยูริกทางปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีประวัตินิวในทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากยาในกลุ่มนี้จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดนิวเพิ่มขึ้น [ไม่ใช่ข้อห้ามที่สมบูรณ์ (absolute contraindication)] มีการศึกษาในอดีต⁽²⁰⁾ พบว่าผู้ป่วยโรคเกาต์ปฐมภูมิ (primary gout) จะมีโอกาสเสี่ยงของการเกิดนิวกรดยูริกมากขึ้นอย่างมาก เมื่อระดับกรดยูริกในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมากกว่า 1,100 มิลลิกรัม เมื่อนำประเด็นต่าง ๆ เหล่านี้มาพิจารณาสามารถเขียนแผนภูมิการเลือกใช้ยาลดกรดยูริกเมื่อตรวจพบยีน HLA-B*5801 ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2



แผนภูมิที่ 2. แสดงแนวทางการเลือกใช้ยาลดกรดยูริกเมื่อตรวจพบยีน HLA-B*5801

กล่าวโดยสรุป มีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิด allopurinol-induced SCARs HLA-B*5801 เป็นปัจจัยที่สำคัญของการแพ้ยีน แต่ไม่ใช่เป็นเพียงปัจจัยเสี่ยงอย่างเดียว ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่สำคัญคือ ผู้สูงอายุ โรคไตเรื้อรัง asymptomatic hyperuricemia การส่งตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนการเริ่มใช้ allopurinol คงไม่สามารถส่งตรวจได้ในผู้ป่วยทุกรายเนื่องจากมีราคาแพง และค่าทำนายผลบวกต่ำ ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาในประเทศไทยพบว่า การตรวจคัดกรองยีน HLA-B*5801 ก่อนการใช้ allopurinol ในผู้ป่วยทุกรายจะคุ้มกับค่าใช้จ่ายที่ต้องเสียไป แต่การศึกษานี้ยังมีข้อบกพร่องอยู่จำเป็นต้องมีการศึกษาการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการส่งตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนการใช้ allopurinol เพิ่มเติมในอนาคต แพทย์ผู้รักษาควรเลือกส่งตรวจยีนนี้ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างเพื่อเพิ่มค่าทำนายผลบวกให้สูงขึ้น ในปัจจุบัน กลุ่มแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในประเทศไทยยังไม่ได้กำหนดแนวทางการส่งตรวจยีนนี้ก่อนการเริ่ม allopurinol และเมื่อตรวจพบยีนนี้แล้ว จะเลือกใช้ยาลดกรดยูริกอะไร ยาลดกรดยูริกที่ควรเลือกใช้ควรคำนึงถึงหลักเภสัชวิทยาของยาแต่ละชนิดร่วมกับราคาตามเศรษฐกิจของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:879-95.
2. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:235-42.
3. Gutierrez-Macias A, Lizaralde-Palacios E, Martinez-Odriozola P, Miguel-De la Villa F. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ.* 2005;331:623-4.
4. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannagara DR, Smith MW, Wang N, Roberts DM, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug Saf.* 2013;36:953-80.

5. Yang CY, Chen CH, Deng ST, Huang CS, Lin YJ, Chen YJ, et al. Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1550-7.
6. Keller SF, Lu N, Blumenthal KG, Rai SK, Yokose C, Choi JWW, et al. Racial/ethnic variation and risk factors for allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1187-93.
7. Wu R, Cheng YJ, Zhu LL, Yu L, Zhao XK, Jia M, et al. Impact of HLA-B*58:01 allele and allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: evidence from 21 pharmacogenetic studies. *Oncotarget.* 2016;7:81870-9.
8. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, Juo CG, Graham GG, Lee MH, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2157-64.
9. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, et al. Furosemide increases plasma oxypurinol without lowering serum urate--a complex drug interaction: implications for clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1670-6.
10. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2529-36.
11. Limkobpaiboon S, Panomvana Na Ayudhya D, Dhana N, Jongjarearnprasert K. Prevalence and mortality rate of severe cutaneous adverse reactions at Siriraj Hospital. *Chula Med J.* 2010;54:467-77.
12. Saksit N, Tassaneeyakul W, Nakkam N, Konyoung P, Khunarkornsiri U, Chumworathayi P, et al. Risk factors of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27:255-63.
13. Allele*Frequencies in Worldwide Populations. B*58:01 Thailand [Available from: http://www.allelefrequencies.net/hla6006a.asp?hla_locus_type=Classical&hla_locus=&hla_allele1=B*58%3A01&hla_allele2=B*58%3A01&hla_selection=&hla_pop_selection=&hla_population=&hla_country=Thailand&hla_dataset=&hla_region=&hla_ethnic=&hla_study=&hla_order=order_1&hla_sample_size_pattern=equal&hla_sample_size=&hla_sample_year_pattern=equal&hla_sample_year=&hla_level_pattern=equal&hla_level=&standard=a&hla_show=].
14. Satapornpong P, Jinda P, Jantararoungtong T, Koomdee N, Chaichan C, Pratoomwun J, et al. Genetic Diversity of HLA Class I and Class II Alleles in Thai Populations: Contribution to Genotype-Guided Therapeutics. *Front Pharmacol.* 2020;11:78.
15. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19:704-9.
16. Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, Puangpetch A, Koomdee N, Satapornpong P, et al. HLA-B (*) 58:01 for Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Interpretation in Thailand. *Front Pharmacol.* 2016;7:186.
17. Yun J, Mattsson J, Schnyder K, Fontana S, Largiader CR, Pichler WJ, et al. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1246-55.
18. Lin CH, Chen JK, Ko TM, Wei CY, Wu JY, Chung WH, et al. Immunologic basis for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: HLA-B*58:01-restricted activation of drug-specific T cells and molecular interaction. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1063-5 e5.
19. Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness analysis of HLA-B*5801 testing in preventing allopurinol-induced SJS/TEN in Thai population. *PLoS One.* 2014;9:e94294.
20. Yu T, Gutman AB. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med.* 1967;67:1133-48.