

กรณีศึกษา: การเกิด Acute Generalized Exanthematous Pustulosis ที่ระยะการเกิดล่าช้า
ในผู้ที่ได้รับยาคลินดามัยซินชนิดรับประทาน
และได้รับการยืนยันด้วยการทำทดสอบที่ผิวหนังด้วยแผ่นแปะ
A Case Report: Delayed-onset Acute Generalized Exanthematous Pustulosis
from Oral clindamycin Confirmed by Patch Testing

นิพนธ์ปริทัศน์

วสุรัตน์ สังวรณ, ชลิสรา วีระพงษ์ และ สุพัตรา สังวรณ*
หน่วยแพทย์, ฝ่ายเภสัชกรรม, โรงพยาบาลศิริราช, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล,
กรุงเทพฯ

* Corresponding author: jip.spt@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2566;18(3):333-338.

Review Article

Wasurat Sungworn, Chalisa Veerapong and Supattra Sungworn*

Adverse drug reaction unit, Pharmacy Services, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol
University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author: jip.spt@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2022;18(3):333-338.

บทคัดย่อ

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs) ที่มีลักษณะผื่นตุ่มหนองปราศจากเชื้อ (sterile pustule) และไม่ขึ้นตามรูขุมขน (non-follicular) ร่วมกับอาการอื่น เช่น ไข้ เยื่อบุผิวหนังอักเสบ ความผิดปกติของระบบเลือด หรืออวัยวะภายในต่างๆ โดยมีสาเหตุจากยามากถึงร้อยละ 90 โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ ระยะเวลาก่อเกิดอาการมักพบในช่วง 1 - 2 วันแรกหลังเริ่มยา กรณีศึกษานี้เป็นผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 51 ปี ได้รับการรักษาด้วย clindamycin และ etoricoxib หลังทำหัตถการด้วยวิธี electrocauterization เมื่อรับประทานยาครบกำหนดการเวลารักษา จากนั้น 4 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีไข้ และผื่นแดงบริเวณข้อพับขา ก่อนลามมากขึ้นเป็นตุ่มหนองทั่วร่างกาย ร่วมกับความผิดปกติของระบบเลือดและอวัยวะภายใน แพทย์เฉพาะทางผิวหนังและเภสัชกรร่วมวินิจฉัยว่าเป็น AGEP จาก clindamycin และ etoricoxib หลังอาการหายเป็นปกติได้มีการตรวจยืนยันด้วยการทำทดสอบที่ผิวหนังด้วยแผ่นแปะ (patch test) พบว่าให้ผลบวกต่อ clindamycin

คำสำคัญ: คลินดามัยซิน, ผื่นตุ่มหนองแบบเฉียบพลัน, ระยะการเกิดล่าช้า, การทดสอบที่ผิวหนังด้วยแผ่นแปะ

Editorial note

Manuscript received in original form: March 1, 2023;

Revised: March 11, 2023;

Accepted in final form: June 2, 2023;

Published online: June 30, 2023.

Abstract

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) is a severe cutaneous adverse reaction with clinical manifestations characterized by the development of numerous non-follicular sterile pustules with other symptoms such as fever, mucosal involvement, abnormal hematologic system or internal organ. In approximately 90 percent of cases is caused by drugs, most common antibiotics. The reaction develops within 1-2 days after initiation of suspected drug. In this case, a Thai woman 51 years old was treated by clindamycin and etoricoxib after electrocauterization. The patients finished of five days of both drugs. Four days later, she had a fever and erythematous rash at leg fold which spreaded and became pustule all over her body. Abnormal hematologic system and internal organ were involved. Dermatologist and pharmacist diagnosed AGEP associaie with clindamycin and etoricoxib. After she resolved from the AGEP reaction, patch test was confirmed positive for clindamycin.

Keywords: clindamycin, acute generalized exanthematous pustulosis, delayed-onset, patch test

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

บทนำ

Clindamycin เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม lincosamide ถูกพัฒนาขึ้นเมื่อปี 1966 มีกลไกออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์แบคทีเรียที่ระดับ 50s ribosome สามารถครอบคลุมเชื้อประเภท staphylococci, streptococci, pneumococci, anaerobic bacteria, chlamydia trachomatis และ protozoa โดยอาการไม่พึงประสงค์จาก clindamycin พบได้ตั้งแต่อาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร จนถึงอาการแพ้ยา เช่น ผื่นชนิดต่าง ๆ เป็นต้น¹

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ที่พบได้ยากราวหนึ่งถึงห้าต่อประชากรหนึ่งล้านคนต่อปี และจัดเป็นผื่นที่รุนแรงโดยมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าร้อยละ 5 ลักษณะอาการเป็นผื่นตุ่มหนองปราศจากเชื้อ (sterile pustule) และไม่ขึ้นตามรูขุมขน (non-

follicular) ร่วมกับอาการอื่น เช่น ไข้ เยื่อบุผิวหนังอักเสบ ความผิดปกติของระบบเลือด หรืออวัยวะภายในต่าง ๆ เป็นต้น เมื่อหยุดยาหรือกำจัดสาเหตุออกไปมักหายภายใน 15 วัน โดยเกิดการหลุดลอกบริเวณที่เป็นตุ่มหนอง² AGEP มีสาเหตุจากยาที่มากถึงร้อยละ 90 ส่วนสาเหตุอื่น ๆ ที่มีรายงาน ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรียไวรัส ปรสิต แมลงกัด หรือโลหะหนักบางชนิด³ ระยะเวลาก่อเกิดอาการมักพบในช่วง 1 - 2 วันแรกหลังเริ่มยา โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ ขณะที่บางกลุ่มยาพบว่าระยะเวลาก่อเกิดอาการได้นานถึง 10-22 วัน² และจากรายงานกรณีศึกษาเกี่ยวกับการเกิด AGEP จากยา Clindamycin ที่ผ่านมามีระยะเวลาเกิดอาการอยู่ที่ 1 - 8 วัน⁴ ทำให้ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่ากรณีศึกษาที่จะนำเสนอต่อไปนี้มีควมน่าสนใจอย่างยิ่ง เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้เกิด อาการ AGEP

หลังรับประทาน clindamycin หมดไปแล้วถึง 4 วัน และมีการตรวจยืนยันด้วยวิธี patch test

พยาธิกำเนิด

การศึกษาในปัจจุบันเชื่อว่า AGEP จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ประเภท T-cell-mediated delayed-type hypersensitivity reaction เมื่อร่างกายได้รับยาหรือสิ่งกระตุ้นจะถูก antigen-presenting cells (APCs) นำไปกระตุ้นการทำงานของ CD4+ และ CD8+ T cell ซึ่งจำเพาะต่อยาหรือสิ่งกระตุ้นชนิดนั้น ๆ ให้เกิดจากแบ่งตัวและเคลื่อนตัวมาที่ผิวหนังชั้น dermis และ epidermis จากนั้นจะหลั่งสารที่ชื่อ perforin/granzyme B และ Fas ligand ก่อให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อเป็นโพรงหรือตุ่มน้ำ และสาร interleukin (IL)-8 ทำหน้าที่เหนี่ยวนำ neutrophil ปริมาณมากไปยังโพรงหรือตุ่มน้ำเหล่านั้น กลายเป็นตุ่มหนองซึ่งเป็นอาการแสดงสำคัญของ AGEP²

อาการแสดงทางคลินิก

AGEP มีลักษณะเป็นผื่นตุ่มหนองขนาดเล็กจำนวนมากที่ปราศจากเชื้อ (sterile pustule) ขึ้นด้านบนผื่นแดง โดยไม่ขึ้นตามรูขุมขน (non-follicular) พบบ่อยบริเวณที่เป็นรอยพับต่าง ๆ เช่น รักแร้ ขาหนีบ ใต้ราวนม หรือข้อพับต่าง ๆ ก่อนจะลามไปตามร่างกายอย่างรวดเร็ว เมื่อหยุดยาหรือสิ่งที่ เป็นสาเหตุ ผื่นจะหายอย่างรวดเร็วไม่เกิน 15 วัน โดยมักพบการหลุดลอกบริเวณที่เคยเป็นตุ่มหนองเดิม อาการแสดงร่วมอื่น ๆ ที่บ่งชี้ถึงภาวะการอักเสบ ได้แก่ ไข้ (≥ 38 องศาเซลเซียส) การเพิ่มขึ้นของ C-Reactive Protein (CRP) เยื่อบุผิวหนังอักเสบพบได้น้อยกว่าร้อยละ 20 ความผิดปกติของระบบเลือด (leukocytosis, neutrophilia, eosinophilia) ความผิดปกติของอวัยวะภายในต่าง ๆ พบได้ร้อยละ 15 - 20 ส่วนใหญ่ผิดปกติที่ตับ ไต และทางเดินหายใจ^{2,3}

การวินิจฉัย AGEP และการวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัย AGEP ปัจจุบันอาศัยข้อมูลจากอาการแสดงทางคลินิกและเนื้อเยื่อวิทยา โดยการศึกษาของ Sidoroff และคณะ ได้ทำการพัฒนาเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยของกลุ่ม EuroSCAR ที่ประเมินจากอาการแสดงทางคลินิก ลักษณะผื่น และเนื้อเยื่อวิทยา^{2,3} แสดงดังตารางที่ 1

สำหรับโรคที่มีความคล้ายคลึงกับ AGEP มากที่สุด คือ pustular psoriasis ข้อแตกต่างคือ pustular psoriasis อาการจะไม่ดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัย และมักพบในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรค psoriasis มาก่อน นอกจากนี้ยังมีโรคหรือภาวะอื่น ๆ ที่คล้ายกับ AGEP ได้แก่ เช่น subcorneal pustular dermatosis, Sweet's syndrome, bacterial และ fungal folliculitis (candidiasis), bullous

impetigo, staphylococcal scalded skin syndrome, pustular vasculitis และ varicella รวมถึงผื่นแพ้ยาชนิดอื่น ๆ เช่น Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) เป็นต้น³

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัย AGEP ของกลุ่ม EuroSCAR⁶

Morphology	score
Pustule	
Typical*	+2
Compatible**	+1
Insufficient***	0
Erythema	
Typical	+2
Compatible	+1
Insufficient	0
Distribution/pattern	
Typical	+2
Compatible	+1
Insufficient	0
Postpustular desquamation	
Yes	+1
No/insufficient	0
Course	
Mucosal involvement	
Yes	-2
No	0
Acute onset (≤ 10 days)	
Yes	0
No	-2
Resolution (≤ 15 days)	
Yes	0
No	-4
Fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	
Yes	+1
No	0
Neutrophil count ($\geq 7000/\text{mm}^3$)	
Yes	+1
No	0
Histology	
Other disease	-10
Not representative/no histology	0
Exocytosis of PNN	+1
Subcorneal and/or intraepidermal <i>non</i> spongiform or NOS pustule(s) with papillary edema or subcorneal and/or intraepidermal <i>spongiform</i> or NOS pustule(s) without papillary edema (NOS = not otherwise specified)	+2
<i>Spongiform</i> subcorneal and/or intraepidermal pustule(s) with papillary edema	+3

การแปลผล: คะแนน ≤ 0 : ไม่ใช่ AGEP, 1 - 4 อาจไม่ใช่, 5 - 7 น่าจะใช่, 8 - 12 ใช่แน่นอน

* Typical: ลักษณะดังกล่าวเป็นไปตามอาการแสดงที่พบใน AGEP

** Compatible: ลักษณะดังกล่าวไม่ไปตามอาการแสดงที่พบใน AGEP แต่ไม่มีภาวะอื่นที่สงสัย

*** Insufficient: ลักษณะดังกล่าวไม่สามารถประเมินได้ (ส่วนใหญ่มีกึ่งจากการที่ผู้ป่วยมาพบในระยะสุดท้ายของผื่น หรือผู้ป่วยไม่ชัดเจน)

แนวทางการรักษา

แนะนำให้รับหยุดยาหรือสาเหตุที่น่าสงสัยเป็นอันดับแรก อาการตุ่มหนองจะเริ่มหลุดลอกและหายได้อย่างรวดเร็ว และให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการของผู้ป่วย เช่น การให้ยา ลดไข้ ยา anti-histamine หรือ ยา topical steroids สำหรับ systemic corticosteroid อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตามการศึกษาในปัจจุบันยังมีข้อมูลจำกัดในเรื่องประโยชน์ด้านการลดระยะการนอนโรงพยาบาล^{2,5}

รายงานผู้ป่วย

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 51 ปี

อาการสำคัญ: ไข้ ผื่นตุ่มหนองทั่วตัว 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติความเจ็บป่วยและการใช้ยา: 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มารับการรักษา Condyloma accuminata ด้วยวิธี electrocauterization และได้รับยา clindamycin 300 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหาร เข้า กลางวัน เย็น และ etoricoxib 90 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้าทันที เป็นระยะเวลา 5 วัน หลังจากรับประทานยาจนหมดได้ 4 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีผื่นแดงบริเวณข้อพับขา ร่วมกับไข้ และผื่นได้ลามมากขึ้นทั่วร่างกายและเริ่มมีตุ่มหนอง จนมาโรงพยาบาล

มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคโลหิตจาง โรคไตเรื้อรังระยะที่ 2 โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (รักษาโดยการควบคุมอาหาร) และภาวะติดเชื้อ Mycobacterium fortuitum

ยาที่ได้รับก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

Clindamycin 300 mg 1x3 po pc

Etoricoxib 90 mg 1x1 po pc

Clofazimine 50 mg 2x1 po pc

Azithromycin 250 mg 2x1 po ac

Amlodipine 5 mg 1x1 po pc

Levofloxacin 500 mg 1.5x1 po pc (วันเว้นวัน)

Ferrous fumarate 200 mg 1x3 po pc

Folic acid 5 mg 1x1 po pc

NaHCO₃ 300 mg 3x3 po pc

ผลการตรวจร่างกาย

สัญญาณชีพแรกเริ่ม: T 37 °C, PR 118/min, RR 32/min, BP 136/54 mmHg, SpO₂ 96%

Physical examination: multiple discrete non-follicular tiny pustules on both axilla, abdomen, back and both thighs, no mucosal involvement

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (skin biopsy): subcorneal pustule with superficial perivascular infiltration by lymphocyte, neutrophil and dusts with extravasated red blood cell

การวินิจฉัย: Acute generalized exanthematous pustulosis

การรักษาด้วยยาที่ผู้ป่วยได้รับ:

Cream base ทาผิว bid

5% urea cream + 0.02% triamcinolone cream ทาผื่น bid

Cetirizine 10 mg 1x1 po pc

รายการยากลับบ้านที่ผู้ป่วยได้รับ

Cream base ทาผิว bid

5% urea cream + 0.02% triamcinolone cream ทาผื่น bid

Clofazimine 50 mg 2x1 po pc

Azithromycin 250 mg 2x1 po ac

Amlodipine 5 mg 1x1 po pc

Levofloxacin 500 mg 1.5x1 po pc AD

Ferrous fumarate 200 mg 1x3 po pc

Folic acid 5mg 1x1 po pc

NaHCO₃ 300 mg 3x3 po pc

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง (ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลวันที่ 9 มกราคม 2566)

	ค่าปกติ	26/9/65	10/1/66	13/1/66	16/1/66	6/2/66
C-Reactive Protein	<5 mg/dl	6.96	265	283.9	59.2	3.54
Blood Urea Nitrogen	6-20 mg/dl	24.9	31.5	24.2	17.4	36.4
Serum creatinine	0.51-0.95 mg/dl	1.47	1.73	1.18	1.12	1.75
Aspartate transaminase	0-32 U/L	30	17	19	39	20
Alanine transaminase	0-33 U/L	36	22	14	16	17
Alkaline phosphatase	35-104 U/L	109	436	182	155	79
White Blood Cell count	4400-10300 ul	7590	21640	19070	8470	7560
Neutrophil count	1800-6800 ul	4340	18290	13250	4880	4860
Eosinophil count	30-470 ul	1380	840	1310	950	1530

อภิปรายกรณีศึกษา

จากผลการตรวจร่างกายของแพทย์เฉพาะทางผิวหนัง พบลักษณะผื่นตุ่มหนองขนาดเล็ก ไม่ขึ้นตามรูขุมขน (multiple discrete non-follicular tiny pustules) กระจายตามร่างกาย ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ได้แก่ C-Reactive Protein เท่ากับ 265 mg/dl, leukocytosis (WBC เท่ากับ 18290 u/l), neutrophilia (neutrophil count เท่ากับ 18290 u/l) ผู้ป่วยจึง

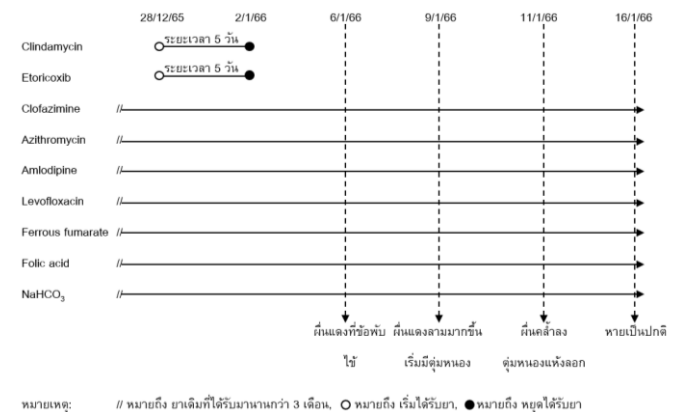
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AGEP โดยวินิจฉัยแยกออกจากโรค pustular psoriasis จากประวัติที่ผู้ป่วยไม่เคยเป็น psoriasis มาก่อน และแยกออกจากภาวะการติดเชื้อต่าง ๆ โดยการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องพบว่าให้ผลลบทั้งหมด นอกจากนี้แพทย์เฉพาะทางผิวหนังยังทำการผ่าตัดชิ้นเนื้อทางผิวหนัง (skin biopsy) พบว่ามีลักษณะ subcorneal pustule with superficial perivascular infiltration by lymphocyte, neutrophil and dusts with extravasated red blood cell ซึ่งเป็นการยืนยันถึง AGEP เมื่อนำข้อมูลไปประเมินตามเกณฑ์ของ EuroSCAR ให้ผลการประเมินเท่ากับ 10 (definite AGEP) แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัย AGEP ของกลุ่ม EuroSCAR⁶ ในผู้ป่วยรายนี้

Morphology	score
Pustule	
Typical*	+2
Erythema	
Typical	+2
Distribution/pattern	
Typical	+2
Postpustular desquamation	
Yes	+1
Course	
Mucosal involvement	
No	0
Acute onset (≤ 10 days)	
Yes	0
Resolution (≤ 15 days)	
Yes	0
Fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	
No	0
Neutrophil count ($\geq 7000/\text{mm}^3$)	
Yes	+1
Histology	
Subcorneal and/ or intraepidermal non spongiform or NOS pustule(s) with papillary edema or subcorneal and/ or intraepidermal spongiform or NOS pustule(s) without papillary edema (NOS = not otherwise specified)	+2
รวมคะแนน	10

ทางเภสัชกรจึงทบทวนประวัติยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเกิด AGEP ได้เป็น timeline ดังรูปที่ 1 ซึ่งหากพิจารณาระยะเวลาการเกิด AGEP จากกรณีศึกษาที่ผ่านมาตามที่กล่าวไว้ข้างต้น ไม่พบว่ามียาใดที่สัมพันธ์กับการเกิด AGEP ชัดเจน กล่าวคือ clofazimine, azithromycin, amlodipine, levofloxacin, ferrous fumarate, folic acid และ NaHCO_3 เป็นยาเดิมที่ผู้ป่วยรับประทานมาหลายปีแล้ว ขณะที่ยาใหม่ clindamycin และ etoricoxib ผู้ป่วยรับประทานยาหมดไปก่อนมีผื่นขึ้นถึง 4 วัน ไม่ตรงกับรายงานกรณีศึกษาที่ผ่านมาที่มักเกิดระหว่างใช้ยา 1 - 22 วัน² แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากไม่มีสาเหตุอื่นที่น่าจะเป็นสาเหตุของ AGEP ได้ นอกจาก clindamycin และ etoricoxib ทางแพทย์เฉพาะทางผิวหนังและเภสัชกรจึงมีความเห็นว่าควรตัดประวัติแพ้ยา clindamycin และ etoricoxib ทำให้เกิด AGEP เอาไว้ก่อน หลังจากให้การรักษาแบบ

ระดับประคองตามอาการ ผื่นตุ่มหนองเริ่มแห้งลอกและหายเป็นผื่นปกติ โดยใช้เวลา 10 วันหลังจากวันที่ผื่นขึ้นวันแรก



หมายเหตุ: // หมายถึง ยาเดิมที่ได้รับมานานกว่า 3 เดือน, ○ หมายถึง เริ่มได้รับยา, ● หมายถึง หยุดได้รับยา

รูปที่ 1 แสดง timeline ความสัมพันธ์ของยาที่ผู้ป่วยได้รับการเกิด AGEP

แพทย์เฉพาะทางผิวหนังได้ทดสอบเพื่อยืนยันสาเหตุของ AGEP ในครั้งนี้ ด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent spot (ELISpot) ซึ่งเป็นหนึ่งในวิธีการทดสอบในหลอดทดลอง (in vitro) เกี่ยวกับการแพ้ยา พบว่าให้ผลลบต่อทั้ง clindamycin และ etoricoxib อย่างไรก็ตามการทดสอบด้วยวิธี ELISpot มีความไวอยู่ที่ร้อยละ 52⁷ ดังนั้นการที่ผลการทดสอบเป็นลบไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยไม่ได้แพ้ยาจริง จึงได้ทำการทดสอบที่ผิวหนังด้วยวิธี patch test หลังการผู้ป่วยหายจากอาการแพ้ยาประมาณ 10 สัปดาห์ ตามการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งได้มีการแนะนำช่วงเวลาที่เหมาะสมที่การทำ patch test ในช่วงหลังหายจากอาการแพ้ยาไปแล้วไม่น้อยกว่า 4 - 6 สัปดาห์ แต่ไม่เกิน 1 ปี^{2,3} หลังจากการทดสอบพบว่าให้ผลบวกต่อ clindamycin ในขณะที่ etoricoxib ให้ผลเป็นลบ แสดงดังตารางที่ 3 อย่างไรก็ตาม patch test มีความไวอยู่ที่ร้อยละ 50 - 58^{2,3} ดังนั้นการที่ผลการทดสอบต่อ etoricoxib เป็นลบ ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยไม่ได้แพ้ยาจริง ทางเภสัชกรจึงยังคงตัดประวัติแพ้ยา clindamycin และ etoricoxib ทำให้เกิด AGEP เอาไว้ในระบบแจ้งเตือนแพ้ยาของโรงพยาบาล โดยให้ผลการประเมิน Naranjo's algorithm ของ clindamycin และ etoricoxib เป็น possible ดังตารางที่ 4 และออกบัตรเตือนอาการไม่พึงประสงค์จากยา clindamycin และ etoricoxib ให้แก่ผู้ป่วยเพื่อป้องกันการแพ้ซ้ำในอนาคต

ตารางที่ 3 แสดงความเข้มข้นของยา และผลการทดสอบ patch test

สารที่ทดสอบ	ระยะเวลาที่อ่านผล		Clinically relevant
	48 ชั่วโมง	96 ชั่วโมง	
Clindamycin 30% in petrolatum	+1	0	Yes
Clindamycin 30% in aqueous	+1	+1	Yes
etoricoxib 30% in petrolatum	0	0	-
etoricoxib 30% in aqueous	0	0	-

ตารางที่ 4 แสดงผลการประเมิน Naranjo's algorithm ของ clindamycin และ etoricoxib ในการเกิด AGEP

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	clindamycin	etoricoxib
1. เคยมีสรุปรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่รุนแรงหรือไม่	+1	0	0	+1	+1
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นหลังจากการได้รับยาที่คิดว่า เป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	+2	+2
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	+1	+1
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อเริ่มให้ยาใหม่	+2	-1	0	0	0
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	-1	-1
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	0	0
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	0	0
8. ปฏิกิริยารุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0	0
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันมาก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	+1	+1
รวม				4	4

>9 = Definite ADR, 5-8 = Probable ADR, 1-4 = Possible ADR, 0 = Doubtful ADR

ปัจจุบันยังไม่พบรายการกรณีศึกษาเกี่ยวกับการเกิด AGEP หลังหยุดยาที่เป็นสาเหตุไปแล้วเป็นระยะเวลาสั้น พบเพียงรายการกรณีศึกษาของ Maurer BS และคณะ⁸ และ Haraszti และคณะ⁹ เกี่ยวกับการเกิด AGEP ที่มีระยะเวลาการเกิดล่าช้าไปกว่าระยะเวลาปกติจากยา hydroxychloroquine และ cefepime ตามลำดับ โดยได้มีการตั้งสมมติฐานว่าอาจเกิดจากปัจจัยเรื่องอายุที่มากขึ้น หรือภาวะการติดเชื้อ เช่น Coronavirus disease 2019 (COVID-19) ทำให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อสาเหตุของ AGEP ต่ำลง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกรณีศึกษานี้ไม่ใช่ผู้ป่วยสูงอายุ และไม่มีภาวะติดเชื้อ COVID-19 ดังนั้นการอธิบายสาเหตุของระยะเวลาการเกิด AGEP แบบล่าช้า จึงจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเมื่อมีรายงานกรณีศึกษาในลักษณะนี้เพิ่มมากขึ้น

ส่วน etoricoxib กรณีที่ต้องการทดสอบยืนยันการแพ้ยาต่อไปจากการศึกษาของ Groot และคณะ³ กล่าวไว้ว่าหากผล patch test ให้ผลเป็นลบ อาจพิจารณาทดสอบด้วยวิธีการทดสอบที่ผิวหนังด้วยการฉีดใต้ผิวหนัง (intradermal test; IDT) หรือ วิธีการทดสอบที่ผิวหนังด้วยการสีกัดผิวหนัง (skin prick test; SPT) เป็นลำดับถัดไป อย่างไรก็ตามการทดสอบแบบ IDT และ SPT ในผู้ป่วย

AGEP ยังไม่มีการศึกษาในประชาชนขนาดใหญ่มากพอ รวมถึงต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญระดับสูงในการทดสอบ ทางผู้เขียนเห็นว่ายังไม่จำเป็นในผู้ป่วยรายนี้ ส่วนการใช้ยาในกลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ตัวอื่น ๆ ในอนาคต อาจพิจารณาส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางภูมิแพ้เพื่อทดสอบยาปลอดภัยต่อไป

สรุป

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง ลักษณะอาการเป็นผื่นตุ่มหนองที่ปราศจากเชื้อ ไม่ขึ้นตามรูขุมขน ร่วมกับอาการอื่น เช่น ไข้ เยื่อบุผิวหนังอักเสบ ความผิดปกติของระบบเลือดหรืออวัยวะภายในต่าง ๆ สาเหตุจากยาที่มากถึงร้อยละ 90 มักพบในช่วง 1 - 2 วันแรกหลังเริ่มยาโดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ การวินิจฉัยสาเหตุของ AGEP จึงเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อให้การรักษาได้อย่างทันที่ และป้องกันการเกิดซ้ำ แต่บางครั้งอาจพบว่ามียะเวลากการเกิดได้ล่าช้ากว่าปกติ ดังเช่นรายงานกรณีนี้ เกสชกร ปฏิบัติงานด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยา มีบทบาทสำคัญในการร่วมประเมินสาเหตุร่วมกับสหสาขาวิชาชีพ การป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาซ้ำด้วยการบันทึกประวัติแพ้ยาทั้งในระบบโรงพยาบาลและออกบัตรเตือนเรื่องยา ให้คำแนะนำข้อปฏิบัติตัวเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากยาแก่ผู้ป่วย รวมไปถึงรายการกรณีศึกษาที่น่าสนใจเพื่อเป็นแหล่งสืบค้นข้อมูลในการปฏิบัติงานด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อไปในอนาคต

References

- Smieja M. Current indications for the use of clindamycin: A critical review. *Can J Infect Dis* 1998;9(1):22-28.
- Parisi R, Shah H, Navarini AA, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: Clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol* 2023;1-19.
- de Groot AC. Results of patch testing in acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature review. *Contact Derm* 2022;87(2):119-141.
- Aiempanakit K, Apinatriyo B. Clindamycin-induced acute generalized exanthematous pustulosis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(21):1-3.
- Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: Pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Sci* 2016;17(8):1-9.
- Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28(3):113-119.
- Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19(4):283-293.

8. Fernandez J, Gonzalez-Estrada A, editors. A Delayed Presentation of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP). *Int J Clin Med* 2015;11-13.
9. Haraszi S, Sendil S, Jensen N. Delayed presentation of acute generalized exanthematous pustulosis following treatment with cefepime in a patient with COVID-19 without the use of hydroxychloroquine. *Am J Case Rep* 2020;21:e926901. (doi: 10.12659/AJCR.926901)