

แนวทางในการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*1502 ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยา carbamazepine

โดย สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

Carbamazepine เป็นยาที่ใช้เป็นอันดับต้นๆ ในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก รวมทั้งอาการปวดจากเส้นประสาทสมองและโรค bipolar disorder แต่พบว่ายา carbamazepine มีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคืออาการผื่นแพ้ยารุนแรงแบบ Stevens-Johnson syndrome(SJS) และtoxic epidermal necrolysis(TEN) ที่พบไม่บ่อยแต่ทำให้เกิดความพิการรุนแรงเช่น ตาบอด และมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 10-30

ปัจจุบันมีความก้าวหน้าทางเภสัชพันธุศาสตร์ช่วยให้พบลักษณะทางพันธุกรรมของมนุษย์ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการแพ้ยาบางชนิด ทำให้สามารถคัดกรองกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการแพ้ยากลุ่มนั้นๆได้ เช่นเดียวกับการศึกษาที่พบว่ามีความสัมพันธ์ของผู้ป่วยที่มีอาการผื่นแพ้ยาแบบSJS/TEN จากการใช้ยา carbamazepine กับการมียีน HLA-B*1502 สูงถึงร้อยละ86.1(1)หรืออาจกล่าวได้ว่าผู้ที่มี gene HLA-B*1502 จะมีความเสี่ยงที่จะเกิดผื่นแพ้ยาแบบ SJS/TEN จากยา carbamazepine มากกว่าผู้ไม่มียีนนี้55 เท่า โดยที่ยีน HLA-B*1502 นั้นพบค่อนข้างจำเพาะในกลุ่มเชื้อชาติเอเชีย ได้แก่ จีน ไต้หวัน มาเลเซีย อินโดนีเซีย สิงคโปร์ และไทย ที่พบว่ามียีนนี้ราวร้อยละ8.4-14(1)ของกลุ่มประชากร ดังนั้นการตรวจคัดกรองหา ยีนHLA-B*1502 จึงเป็นวิธีการสำคัญในการลดความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงจากการใช้ยา carbamazepine โดยเฉพาะกลุ่มคนที่มีความเสี่ยงสูง

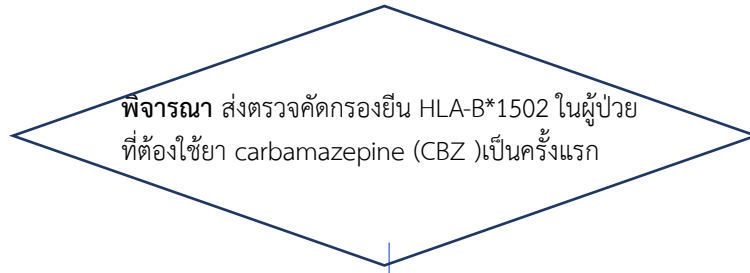
FDA ได้มีข้อเสนอแนะให้ส่งตรวจคัดกรองยีน HLA-B*1502 ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงอันได้แก่กลุ่มเชื้อชาติเอเชีย ทุกรายก่อนการเริ่มใช้ยา carbamazepine เพื่อลดการเกิดอาการผื่นแพ้ยารุนแรงแบบSJS/TENและผู้ที่มียีน HLA-B*1502 ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา carbamazepine และให้เลือกใช้ยากลุ่มอื่นแทน นอกจากนั้นยังควรระมัดระวังในการใช้ยา oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbitol และ lamotrigine ด้วย เพราะอาจมีการแพ้ยาข้ามกลุ่ม (cross-reactivity)ได้

สถานที่ในการส่งตรวจคัดกรองยีน HLA-B*1502นั้นมีหลายแห่ง ได้แก่สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ จำนวน 9แห่ง และในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยต่างๆ(2)

หลังจากส่งตรวจเลือดผู้ป่วยที่ต้องการให้ยา carbamazepine แล้ว โดยทั่วไปผลการตรวจจะได้ประมาณ 1 สัปดาห์ ซึ่งระหว่างนั้นควรพิจารณาถึงความเสี่ยงของผู้ป่วยช่วงที่รอผลการตรวจเลือด ในกรณีที่ไม่ได้ยากันชักเลยว่าจะมีโอกาสชักซ้ำรุนแรงหรือไม่ ถ้ามี ควรพิจารณาให้ยากันชักอื่นแทน แต่ถ้าไม่มีความเสี่ยงสูง อาจรอผลการตรวจเลือด ถ้าผลเป็นnegative ค่อยเริ่มยา carbamazepine อย่างไรก็ตามแนวทางปฏิบัติในการเริ่มยากันชักไม่ว่าชนิดใดเป็นครั้งแรกทุกครั้ง ต้องให้คำแนะนำถึงโอกาสในการแพ้ยา และถึงแม้ผล HLA-B*1502 จะเป็น negative ก็ยังคงต้องอธิบายถึงผื่นที่อาจเกิดขึ้นได้แม้จะไม่ใช่ผื่นชนิดรุนแรงหลังเริ่มยา carbamazepine ทุกครั้ง

เมื่อผลการตรวจเลือด HLA-B*1502 **positive**มีแนวทางการจัดการผลตรวจดังนี้

1. แพทย์ที่ทราบผลตรวจ **ไม่**ให้ยา carbamazepine และ แจ้งผู้ป่วยถึงโอกาสการเกิดแพ้ยา และ ให้บัตรเตือนระวังการใช้ยา
2. โรงพยาบาลควรจัดระบบการเตือนระวังการใช้ยา carbamazepine ในผู้ป่วยที่มีผล HLA-B*1502 positive เช่น ห้อยยา ระบบการส่งยา ระบบเวชระเบียนการเตือนแพ้ยา (ตัวอย่างดังภาพ)



เจ้าหน้าที่เทคนิคการแพทย์ แจ้งผล
การตรวจกรณี HLA-B*1502
positive แก่ผู้เกี่ยวข้อง OPD/IPD
เพื่อแจ้งแพทย์เจ้าของไข้ต่อไป

HLA-B* 1502 **negative**

- สังพบเภสัชกร ทุกรายเมื่อผู้ป่วยได้รับ ยา CBZ เป็นครั้งแรก เพื่อรับคำแนะนำเรื่อง ผลข้างเคียงและอาการผื่นแพ้ยา ที่ยังอาจพบได้แม้ ผล ยีน HLAB*1502 เป็น negative

HLA-B*1502 **positive-ระบุ ผล หน้าเวชระเบียน**

- พบแพทย์ทุกราย เพื่อรับคำแนะนำและ รับประทานประจำตัว*ที่ระบุ เป็นผู้มี ความเสี่ยงสูงในการเกิดผื่นแพ้ยาแบบ SJS/TEN จากการใช้ยา CBZ
- **กรณีผู้ป่วยไม่เคยได้รับยา CBZ มาก่อนควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา CBZ**
- **กรณีผู้ป่วยเคยได้รับยา CBZ มาแล้วนานกว่า 3 เดือนโดยไม่เคยมี ผลข้างเคียงใดๆ**ไม่ต้องหยุดยา ควรติดตามอาการและเฝ้าระวัง ผลข้างเคียงจากยา
- ควรระมัดระวังในการใช้ยากันชักบางชนิดที่อาจมีอาการแพ้ยาข้ามกลุ่ม

*บัตรประจำตัว ระบุ ชื่อ นามสกุลผู้ป่วย ผลตรวจ HLA-B*1502 และคำแนะนำดังนี้ (ออกโดยหน่วยงานของโรงพยาบาล)

1. หลีกเลี่ยงการใช้ยา carbamazepine
2. ควร ระมัดระวังในการใช้ยา oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine ที่อาจเกิด cross-reactivity

ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับยา carbamazepine มาก่อนและไม่แพ้ยาโดยไม่เคยตรวจ HLA-B*1502 ไม่จำเป็นต้องตรวจยีนนี้

หากในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา carbamazepine มาก่อนและไม่มีอาการแพ้ยามานานกว่า 3 เดือน(3) และได้รับการตรวจ HLA-B*1502 ในภายหลัง ถ้าพบว่าผล positive แพทย์สามารถให้ยา carbamazepine ต่อไปได้ และเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยา แต่ไม่ต้องหยุดยา เนื่องจากผู้ป่วยอาจจัดอยู่ในกลุ่ม HLA-B*1502 positive แต่ไม่แพ้ยา carbamazepine มีข้อมูลของ Chung et al.(4) ซึ่งคาดการณ์ว่ามี incidence ของการ เกิด carbamazepine-SJS/TEN ในกลุ่มผู้ป่วยชาวไต้หวันที่ได้รับ carbamazepine ใหม่ รวบรวมร้อยละ 0.25 และพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 3 ที่พบว่ามียีน HLA-B*1502 แต่ไม่มีอาการแพ้ยา (false-positive rate 3%, 98.3% sensitivity และ 97% specificity, 7.7% positive predictive value และ 100% negative predictive value)

References

1. พญ.กาญจนา อ้นวงศ์ บรรณาธิการ.แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชัก สำหรับแพทย์ทั่วไป ปี พศ 2559
2. ภญ วรัญญา รัตนวิภาพงษ์. เกสซ์พันธุศาสตร์:ถอดรหัสปัญหาแพ้ยารุนแรงในคนไทย.โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ.ปีที่ 1 ฉบับที่ 4 เดือนสิงหาคม 2556
3. Laura Dean. Carbamazepine Therapy and HLA genotypes. Medical Genetics Summaries(Internet)2015 Oct 14
4. P Brent Ferrell Jr, Howard L McLeod. Carbamazepine, HLAB*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendation. Pharmacogenomics 2008. October;9(10):1543-1546
5. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. Clinical pharmacology and therapeutics.2013;94(3):324-8(3)
6. Lochareonkul C, Loplumert J, Limoti C. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLAB*1502 allele in Thai population. Epilepsia.2008;49(12):2087-91
7. Recommendations for HLAB*1502 genotype testing prior to initiation of carbamazepine in new patients.29 Aug 2013. Available from:<http://www.hsa.gov.sg>