

# Trelagliptin (DPP-IV inhibitors) induced Angioedema: รายงานกรณีศึกษาและการทบทวนวรรณกรรม

วสุรัตน์ สังวรรณ ภ.บ.\*, สุพัตรา สังวรรณ ภ.ม.\*

## บทคัดย่อ

อาการบวมใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยาในกลุ่ม dipeptidyl peptidase-IV inhibitors (DPP-IV inhibitors) ได้แก่ sitagliptin, alogliptin, vildagliptin และ trelagliptin เป็นต้น ซึ่งในปัจจุบันมีการใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยอาการไม่พึงประสงค์นี้พบได้ไม่บ่อย แต่รุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา และหยุดยาที่เป็นสาเหตุโดยเร็ว ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการไม่แน่นอน ไม่สามารถคาดการณ์ได้ ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์ควรเฝ้าระวังและให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยเพื่อสังเกตอาการของตนเองในเบื้องต้น

โดยในบทความนี้เป็นรายงานผู้ป่วยชายไทย อายุ 60 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น cutaneous plasmacytoma ปัจจุบันได้รับสูตรการรักษาสูตร VRd และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ปัจจุบันได้รับการรักษาเป็น glimepiride และ trelagliptin ครั้งนี้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาเรื่องตาบวม ร่วมกับผื่นคันตามร่างกาย และมีความผิดปกติของระบบเลือด แพทย์เฉพาะทางผิวหนังและแพทย์เฉพาะทางภูมิคุ้มกัน ร่วมกันวินิจฉัยว่าเป็น trelagliptin induced angioedema และ lenalidomide, fluconazole และ co-trimoxazole induced early Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) จึงพิจารณาหยุดยาที่สงสัยทั้งหมด และให้การรักษาด้วย prednisolone, bilastine และ triamcinolone cream จนอาการหายเป็นปกติ

คำสำคัญ : trelagliptin, DPP-IV inhibitors, angioedema, บวม

# Trelagliptin (DPP-IV inhibitors) induced Angioedema: A Case Report and Literature Review

Wasurat Sungworn Pharm.D\*, Supattra Sungworn M.Pharm\*

## Abstract

Angioedema is an adverse drug reaction can cause from dipeptidyl peptidase IV inhibitors (DPP-IV inhibitors) including sitagliptin, alogliptin, vildagliptin and trelagliptin. DPP-IV inhibitors used to improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus. This adverse reaction is rare but severe and can be life-threatening therefore need to be treated and discontinued suspected drug as soon as possible. Onset of the symptom is uncertain and unpredictable so physician should monitor and provide information for their patients.

This article report about patient 60-year-old male who was diagnosed with cutaneous plasmacytoma. He was treated with VRd regimen for cutaneous plasmacytoma. Type 2 diabetes mellitus was treated with glimepiride and trelagliptin. He was admitted because of angioedema with generalized pruritus rash and abnormal complete blood count. Dermatologist and immunologist were also involved in diagnosis with trelagliptin induced angioedema and lenalidomide, fluconazole and co-trimoxazole induced early Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

\* เภสัชกรชำนาญการพิเศษ หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

\* Adverse drug reaction unit, Department of Pharmacy, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University

(DRESS). Suspected drugs were discontinued and the patient was treated with prednisolone, bilastine and triamcinolone cream until his symptoms was recovered fully.

**Keywords :** trelagliptin, DPP-IV inhibitors, angioedema, edema

## บทนำ

Trelagliptin เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV inhibitors) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายฮอร์โมนที่มีบทบาทต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือดอินครีติน (incretin) โดยฮอร์โมน 2 ชนิดที่สำคัญในกลุ่มนี้ได้แก่ glucagon like peptide-1 (GLP-1) และ gastric inhibitory polypeptide (GIP) โดยฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน ลดการหลั่ง glucagon ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ทำให้ร่างกายเปลี่ยนไกลโคเจนมาเป็นน้ำตาลในกระแสเลือด และชะลอการบีบตัวของกระเพาะเพื่อให้อาหารเข้าสู่ลำไส้เล็กได้ช้ากว่าปกติ โดยรวมทำให้สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้<sup>1</sup> หลังจากมีการนำยาในกลุ่ม DPP-IV inhibitors มาใช้ทางคลินิก พบรายงานการเกิดภาวะแองจิโออีดีมา (angioedema) ซึ่งมีอาการบวมได้ขึ้นผิวหนังที่อวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ ริมฝีปาก ตา หลอดลม หรือกล่องเสียง เป็นต้น โดยเป็นภาวะที่อันตรายถึงชีวิตได้<sup>2,3</sup>

## อุบัติการณ์

อุบัติการณ์การเกิด angioedema จาก DPP-IV inhibitors ยังไม่แน่ชัด แต่มีการศึกษาของ Noguchi และคณะ<sup>4</sup> ที่ทำการศึกษาระยะที่ 3 รูปแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial phase III) เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิด angioedema ของยา vildagliptin เทียบกับยาเบาหวานกลุ่มอื่น ๆ และยาหลอก พบรายงานการเกิด angioedema 19 ราย จาก 8,553 ราย และ 8 รายจาก

5,368 ราย ตามลำดับ ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากพิจารณาในกลุ่มที่มีการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors ร่วมด้วย พบว่า การใช้ยา vildagliptin เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด angioedema อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=9.29, 95%CI 1.22-70.70, P<0.05) โดยสัมพันธ์กับการได้ยา vildagliptin ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ไม่พบในขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีข้อจำกัดของการศึกษา คือ ผู้ป่วยมีการได้รับยาในกลุ่ม ACE inhibitors มาก่อนที่จะทำการสุ่มแบ่งกลุ่มการศึกษา และระยะเวลาในการศึกษาค่อนข้างสั้นคือ 24-52 สัปดาห์ ไม่สามารถบอกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาวได้ รวมถึงเป็นการศึกษาเฉพาะในยา vildagliptin จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าการเกิด angioedema เกิดเฉพาะในยา vildagliptin หรือทั้งกลุ่มยา DPP-IV inhibitors<sup>5</sup> นอกจากนี้ยังพบรายงานเป็นกรณีศึกษา (case report) จากฐานข้อมูลของ USFDA 10 รายงาน จากยา sitagliptin ภายในระยะเวลา 10 เดือน หลังยาถูกนำมาใช้ทางคลินิก และพบรายงานจากฐานข้อมูลของ French national center of pharmacovigilance เกี่ยวกับการเกิด angioedema จากกลุ่มยา DPP-IV inhibitors ได้แก่ sitagliptin 6 ราย vildagliptin 3 ราย และ saxagliptin 1 ราย<sup>2</sup>

## ยาในกลุ่ม DPP-IV inhibitors

DPP-IV inhibitors เป็นกลุ่มยาที่ยับยั้งเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายฮอร์โมน incretins ได้แก่ glucagon like peptide-1 (GLP-1) และ gastric inhibitory polypeptide (GIP) โดยฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน เมื่อมีปริมาณ GLP-1 และ GIP เพิ่มขึ้น ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น จึงเพิ่มการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน ลดการหลั่ง glucagon และชะลอการบีบตัวของกระเพาะเพื่อให้อาหารเข้าสู่ลำไส้เล็กได้ช้ากว่าปกติ ทำให้สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้<sup>1</sup> จึงนำมาใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยยาตัวแรกที่องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) อนุมัติให้นำมาใช้ในปี ค.ศ. 2006 คือ sitagliptin ตามมาด้วย saxagliptin ในปี ค.ศ. 2009 และมียาในกลุ่มอีกหลายตัวที่ได้รับการอนุมัติให้นำมาใช้ทางคลินิกถัดไป ได้แก่ alogliptin, linagliptin, vildagliptin, gemigliptin และ trelagliptin<sup>6</sup>

Trelagliptin เป็น DPP-IV inhibitors ที่มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์นาน สามารถให้ในรูปแบบรับประทาน

สัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ ยานี้ถูกพัฒนามาจากโครงสร้างทางเคมีของยา alogliptin โดยการเพิ่มหมู่ฟลูออรีน (fluorine) ในโครงสร้างวงแหวนเบนซีน (benzene ring)<sup>7</sup> ทำให้ยามีความจำเพาะต่อการจับเอนไซม์ DPP-IV ที่สูงขึ้น และยังยับยั้งเอนไซม์ DPP-IV ได้มากขึ้น<sup>8</sup> ซึ่งพบว่าค่าความเข้มข้นของยาที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ DPP-IV ได้ร้อยละ 50 ของ trelagliptin, alogliptin และ sitagliptin เท่ากับ 1.3, 5.3 และ 16.0 นาโนโมลต่อลิตร ตามลำดับ<sup>9</sup>

### กลไกการเกิด angioedema จากยาในกลุ่ม DPP-IV inhibitors

กลไกการเกิด angioedema จาก DPP-IV inhibitors สามารถเป็นได้ทั้งแบบผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (allergic angioedema) และไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (non-allergic angioedema) โดยกรณีเกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน จะเกิดจากการกระตุ้นอิมมูโนโกลบูลินอี (Immunoglobulin E; IgE) ที่อยู่บนผิวของมาสต์เซลล์ (mast cell) ส่งผลให้เกิดการหลั่งฮิสตามีน (histamine) ทำให้มีอาการบวมบริเวณเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น ริมฝีปาก ตา เป็นต้น โดยมักเกิดแบบเฉียบพลัน และมักมีผื่นลมพิษร่วมด้วย ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮิสตามีน (antihistamine) อีพิเนฟริน (epinephrine) และยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid)<sup>9,10</sup> อาการหายเร็วภายใน 24 ชั่วโมง ส่วนกรณีไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน เกิดจากการที่ยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ DPP-IV ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ทำลายสารประกอบเปปไทด์ (peptides) bradykinin และ substance P และเมื่อร่างกายเกิดการสะสมของสารเหล่านี้เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะ bradykinin ที่เพิ่มขึ้นสามารถออกฤทธิ์ที่หลอดเลือดโดยตรง จึงส่งผลเพิ่มการซึมผ่านและการขยายตัวของผนังหลอดเลือด เพิ่มการไหลของโปรตีนและพลาสมา (plasma) ออกนอกหลอดเลือด ทำให้เกิดอาการบวมในชั้นใต้ผิวหนังได้<sup>11</sup> โดยระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการจะช้ากว่าแบบรูปแบบ angioedema ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน อาจใช้เวลานานเป็นหลายชั่วโมงถึงหลายวัน โดยจากการทบทวนวรรณกรรมของ Nicoletta Cassano<sup>5</sup> พบว่า DPP-IV inhibitors ทำให้เกิด angioedema ได้ในช่วง 2 สัปดาห์ ถึง 5 ปี ตั้งแต่เริ่มได้รับยา และมักพบเฉพาะอาการบวมใต้ชั้นผิวหนังเท่านั้น ไม่พบผื่นร่วมด้วย แต่อาจพบอาการปวดท้องได้ ซึ่งเกิดจากการหลั่งโพรสตาแกลนดิน (prostaglandin) นั้นเอง<sup>12</sup> และมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮิสตามีนหรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ อาการจะดีขึ้นหลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุ โดยอาจใช้เวลานานหลายวันกว่าอาการจะดีขึ้น<sup>9</sup> การวินิจฉัยแยกกลไกของการเกิด angioedema ให้พิจารณาตรวจระดับฮิสตามีนหรือเอน

ไซม์ทริปเลสซึ่งหลั่งจากมาสต์เซลล์ในกระแสเลือด หากมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นแสดงว่าเป็นการเกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน<sup>13</sup>

### ปัจจัยเสี่ยง

จากการศึกษาของ Beaudouin และคณะ<sup>2</sup> พบว่า การได้รับยาในกลุ่ม ACE inhibitors ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ ACE ส่งผลให้กระบวนการเมตาบอลิซึม bradykinin และ substance P เกิดผ่านเอนไซม์ aminopeptidase P (APP), Carboxypeptidase N (CPN), dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) เป็นหลัก โดยพบว่าคนที่ผู้ป่วยเคยเกิด angioedema จาก ACE inhibitors หรือเคยได้รับยากลับ ACE inhibitors มาก่อน จะทำให้มีปริมาณของเอนไซม์ ACE, APP และ CPN ลดลงร้อยละ 17, 42 และ 64 ตามลำดับ เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี ดังนั้นจะเกิดการสะสมของ bradykinin และ substance P เพิ่มขึ้น จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด angioedema จากการใช้ยาในกลุ่ม DPP-IV inhibitors และ ACE inhibitors ได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Woodard-Grice และคณะ<sup>14</sup> ที่พบว่าการทำงานของเอนไซม์ APP ในเพศชายลดลงมากกว่าเพศหญิงในผู้ป่วยที่เคยเกิด angioedema จาก ACE inhibitors มาก่อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=2.17, 95%CI 1.09-4.32, P=0.03) ดังนั้นเพศชายจึงมีความเสี่ยงที่จะเกิด angioedema ซ้ำจากการใช้ยา DPP-IV inhibitors และ ACE inhibitors มากกว่าเพศหญิง

### รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 60 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น cutaneous plasmacytoma ปัจจุบันได้รับสูตรการรักษาสูตร VRd และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ปัจจุบันได้รับการรักษาเป็น glicemipiride และ trelagliptin ครั้งนี้มีการผื่นคันที่ลำคอ และตามวมทั้งสองข้าง เมื่อ 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล

### ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต

ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น cutaneous plasmacytoma เมื่อ มิถุนายน 2563 รับการรักษาโดยการผ่าตัด gastrectomy เมื่อ สิงหาคม 2563 และปัจจุบันได้รับสูตรการรักษาสูตร VRd ประกอบด้วย

- bortezomib 0.1 mg iv
  - lenalidomide 25 mg 1x1 po pc
  - dexamethasone 4 mg 5 tab x 2 ทุกวันจันทร์
- ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณปี 2559 ปัจจุบันได้รับการรักษาเป็น

● glicemipiride 2 mg 1x1 po ac เริ่มยาเมื่อ 14 พฤศจิกายน 2559

● trelagliptin 100 mg 1 tab สัปดาห์ละครั้ง เริ่มยาเมื่อ 15 ตุลาคม 2563

ปฏิเสธการใช้อาหารเสริม สมุนไพร หรือยาอื่นนอกโรงพยาบาล

**ประวัติการแพ้ยาหรืออาหาร**

ปฏิเสธประวัติแพ้ยาและอาหาร

**ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน**

11/11/64 เริ่มมีผื่นคันที่ลำคอ และหลัง เป็นลักษณะตุ่มเล็ก ๆ สีแดง ไม่มีตาบวม ไม่มีแผลในปาก หรืออาการไข้

13/11/64 เริ่มมีตาช้ำบวม ไม่มีปากบวม หรือหายใจหอบเหนื่อย ผื่นเป็นพอ ๆ เดิม

14/11/64 ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน แนะนำให้หยุดยาทั้งหมดและให้การรักษาคือ fexofenadine 180 mg 1x1 pc

15/11/64 อาการตาบวมมากขึ้นทั้งสองข้าง ผื่นกระจายตามตัวมากขึ้น จึงมาโรงพยาบาล ได้รับการตรวจโดยแพทย์เฉพาะทางผิวหนังและภูมิคุ้มกันวิทยา

**ผลการตรวจร่างกาย**

Vital sign: temp 37 C, pulse 80/min, blood pressure 106/67 mmHg, respiratory rate 20/min SpO2 RA 100%  
Skin: multiple discrete erythematous blanchable papules at neck, back, abdomen and confluent to plaque at upper chest

Eyes/ENT: bilateral eyelid edema, no lip edema

Heart: normal S1 S2, no murmur

Lung: clear

Abdomen: soft, no hepatosplenomegaly, midline surgical scar

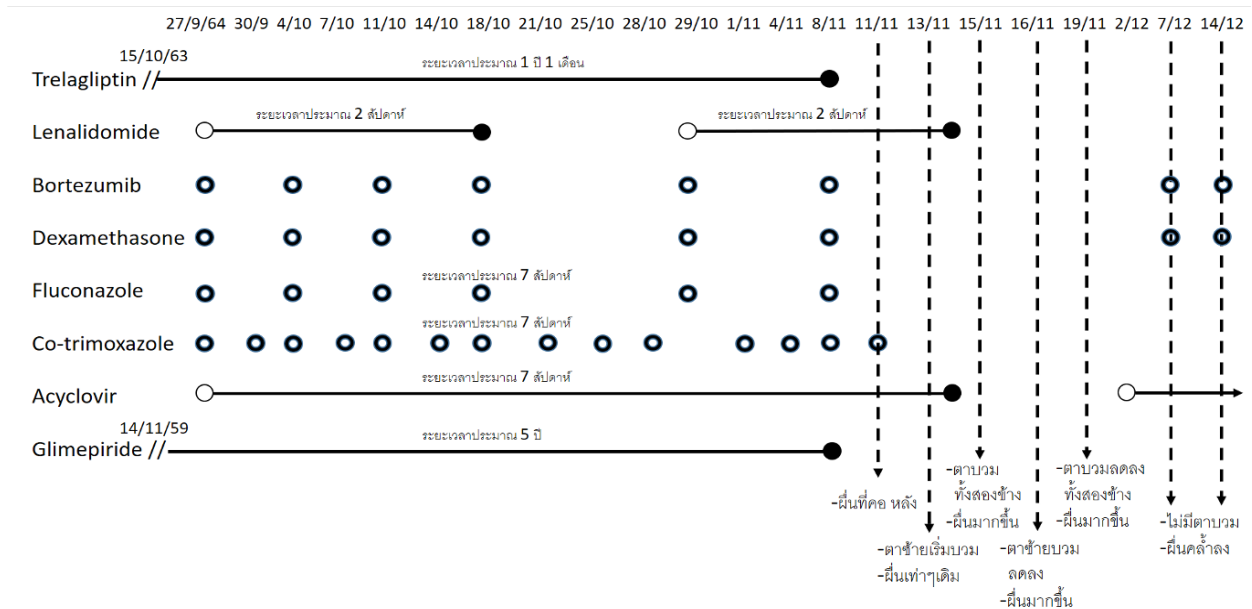
**ตารางที่ 1** ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC	11/10/64	25/10/64	15/11/64	19/11/64	29/11/64	11/1/65	8/2/65
Hemoglobin (12.7-16.9) g/dL	11.8	12.5	12.6	10.9	11.6	11.4	11.1
Hematocrit (40.3-51.9) %	36.8	38	37.9	33.5	35.2	36.8	34.5
MCV (80.6-98.8)	92	93	93	96.5	95	97	92
MCH (25.8-33.1)	30	30	31	31.4	31	31	32
WBC (4.5-11.3) x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	5.3	4.2	6.2	5.2	9.7	4	5.4
%Neutrophil (59-69)	69	62.5	62.9	43.4	85.4	56.5	64.9
Absolute Neutrophil Count (ANC) (x10 <sup>3</sup> /uL)	3.65	2.63	3.9	2.27	8.24	2.27	3.48
%Lymphocyte (34-42)	17.6	26	23	36.4	9.6	32.6	20.5
%Eosinophil (0-5)	1.5	1	6.4	10.1	0.3	0.7	3
Atypical lymphocytes (0)	-	-	-	6.1	-	-	-
Platelet (160-356) x10 <sup>3</sup> /uL	126	137	90	162	190	142	128
Red cell count (4.2-6.1) x10 <sup>6</sup> /uL	3.99	4.11	4.06	3.47	3.70	3.78	3.76

Blood Chemistry	27/9/64	11/10/64	25/10/64	15/11/64	16/11/64	19/11/64	22/11/64	29/11/64	7/12/64
BUN (8-23) mg/dL	16.3	11.6	16.6	9.3	-	7.7	9.9	17.9	12.9
Creatinine (0.67-1.17) mg/dL	1.13	1.13	1.16	0.89	-	1.07	0.94	1.03	1.07
eGFR (MDRD)	70.26	70.26	68.06	92.93	-	75.05	87.77	78.58	75.05
Albumin (3.5-5.2) g/dL	4.4	3.9	3.8	3.5	-	4.9	5.4	6.4	6.8
Total bilirubin (0.0-1.2) mg/dL	0.40	0.61	0.36	0.41	0.38	0.30	0.18	0.54	0.4

Blood Chemistry	27/9/ 64	11/10/ 64	25/10/ 64	15/11/ 64	16/11/ 64	19/11/ 64	22/11/ 64	29/11/ 64	7/12/ 64
D.bilirubin (0-0.3) mg/dL	0.17	0.25	0.16	0.14	0.16	0.13	0.11	0.24	0.2
AST (0-40) U/L	20	18	16	16	11	16	16	12	24
ALT (0-41) U/L	30	26	19	20	19	17	19	18	28
Alkaline phosphatase (40-129) U/L	108	76	79	47	-	55	61	84	90
Na <sup>+</sup> (136-145) mmol/L	140	140	140	139	-	-	141	140	139
Cl <sup>-</sup> (98-107) mmol/L	101	102	106	104	-	-	106	100	102
K <sup>+</sup> (3.4-4.5) mmol/L	4.1	4	4.8	3.6	-	-	4	4.5	4.9
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (22-29) mmol/L	26	29	29	25	-	-	24	28	26

## Timeline



รูปที่ 1 ระยะเวลาของการได้รับยากับการเกิดอาการ angioedema และ early DRESS

หมายเหตุ: ○ หมายถึง ให้ยา 1 dose, ◯ หมายถึง เริ่มได้รับยา, ● หมายถึง หยุดได้รับยา

## ประเมินลักษณะปฏิกิริยาและสาเหตุจากยา

Angioedema สามารถเกิดได้ทั้งแบบผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (allergic angioedema) และไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (non-allergic angioedema) โดยกรณีที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน จะเกิดจากการกระตุ้นอิมมูโนโกลบูลินอี (Immunoglobulin E; IgE) ที่อยู่บนผิวของมาสต์เซลล์ (mast cell) เกิดการหลั่งฮิสตามีน (histamine) ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ มักมีระยะเวลาในการแสดงอาการหลังเริ่มใช้ยาประมาณ 1-3 สัปดาห์ กรณีได้ยา

ครั้งแรก หรืออาจแสดงอาการอย่างรวดเร็วภายในไม่กี่นาทีถึงชั่วโมง หากเคยได้รับยาเหล่านั้นมาก่อน<sup>15</sup> เมื่อพิจารณาจากผู้ป่วยได้รับก่อนเกิดอาการทุกตัวเป็นยาที่ได้รับมานานมากกว่า 6 สัปดาห์ จึงคิดถึงสาเหตุจากกรณีเกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตาม หากพิจารณากรณีที่ไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน ยาที่รายงานสามารถทำให้เกิด angioedema ได้คือ trelagliptin ซึ่งยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ DPP-IV มีผลให้เกิดการสะสมของ bradykinin และ substance P จนเกิดเป็นการ

บวมใต้ชั้นผิวหนัง ซึ่งจากข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมที่กล่าวข้างต้น สามารถพบการเกิด angioedema หลังเริ่มใช้ยาได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์ ถึง 5 ปี และมักพบเฉพาะอาการบวมใต้ชั้นผิวหนังเท่านั้น ไม่พบผื่นลมพิษร่วมด้วย จึงเป็นปัจจัยสนับสนุนให้สงสัยว่า trelagliptin ทำให้เกิด angioedema ในผู้ป่วยรายนี้

ต่อมาได้มีการตรวจพบการเพิ่มสูงขึ้นของ eosinophil หรือ atypical lymphocyte ร่วมกับผู้ป่วยมีอาการผื่นมาก่อนหน้านี้ จึงสงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะ DRESS ร่วมด้วย ซึ่ง DRESS เป็นกลุ่มอาการที่มีอาการแสดงของผื่นรูปแบบต่าง ๆ ร่วมกับอาการไข้ และอาการผิดปกติของอวัยวะในต่าง ๆ เช่น ตับ ไต หรือ ระบบเม็ดเลือด ปฏิกิริยานี้จะเกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน จากการกระตุ้น T-cell lymphocytes ซึ่งมักใช้ระยะเวลากระตุ้นประมาณ 2 ถึง 6 สัปดาห์ โดยสามารถวินิจฉัยแยกจาก cutaneous plasmacytoma ซึ่งเป็นโรคเดิมของผู้ป่วยได้ เนื่องจาก cutaneous plasmacytoma มักไม่พบการเพิ่มสูงขึ้นของ eosinophil หรือ atypical lymphocyte<sup>16,17</sup> อีกทั้งค่าที่เพิ่มสูงขึ้นนั้น เกิดขึ้นเฉพาะหลังได้รับยาที่สงสัย และกลับสู่ค่าปกติเมื่อหยุดยาที่สงสัย

เมื่อทำการหยุดยาที่สงสัยทั้งหมด และให้การรักษาด้วย prednisolone 5 mg รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 2 ครั้ง, bilastine 20 mg รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับทา 0.1% triamcinolone cream วันละ 2 ครั้ง บริเวณที่มีผื่น 19/11/64 ตาทั้งสองข้างบวมลดลง ผื่นแดงที่คอจางลงเล็กน้อย แต่ผื่นที่ลำตัวและขาเพิ่มมากขึ้น แพทย์เฉพาะทางผิวหนังทำ skin biopsy บริเวณ left upper thigh พบ lichenoid interface dermatitis with lymphocyte and eosinophil infiltration and focal parakeratosis, differential diagnosis includes lichenoid drug reaction and pityriasis chronica จากนั้นผื่นค่อย ๆ ลดลง ค่า eosinophil และ atypical lymphocyte กลับสู่ค่าปกติในระยะเวลาประมาณ 2 ถึง 3 สัปดาห์

ทางผู้ประเมินและแพทย์เฉพาะทางผิวหนังและภูมิคุ้มกันวิทยา มีความเห็นไปในทางเดียวกันว่า อาการ angioedema ของผู้ป่วยรายนี้ น่าจะไม่ใช่อาการร่วมของ DRESS เนื่องจากการดำเนินของอาการแพ้เป็นไปในทิศทางตรงข้ามกัน โดยอาการบวมของผู้ป่วยดีขึ้น และเริ่มยุบบวมลงตั้งแต่วันที่ 16/11/64 ในขณะที่ผื่นยังเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ จนถึง 22/11/64 กว่าที่จะค่อย ๆ ยุบลงจนหายสนิท

ซึ่งเมื่อพิจารณา timeline ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเกิดอาการ DRESS พบว่า lenalidomide, fluconazole และ co-trimoxazole เป็นยาที่ได้รับในช่วงที่ระยะเวลาเข้าได้กับการเกิดอาการ จึงอาจเป็นสาเหตุของ early DRESS ในผู้ป่วยรายนี้ได้ ขณะที่ bortezomib, acyclovir และ dexamethasone

ผู้ป่วยกลับมารับยาต่อ แต่ไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ จึงสงสัยว่าจะเป็นสาเหตุของ DRESS น้อย

อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดในการวินิจฉัยสาเหตุของอาการแพ้ในผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันที่ชัดเจน เช่น การตรวจ Lymphocyte Transformation Test (LTT) เป็นการตรวจวัดการเพิ่มจำนวนของ T lymphocyte เมื่อถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนหรือยาที่จำเพาะ หรือการตรวจ drug-specific interferon-gamma releasing cells โดยใช้ enzyme-linked immunospot assay (ELISpot) ซึ่งทั้ง 2 วิธี เป็นการทดสอบในหลอดทดลอง (In vitro) พิจารณาทำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการแพ้ยา ไม่สามารถทดสอบทางผิวหนังได้ หรือผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยาที่มีอาการรุนแรง

ภายหลังจากหยุดยาที่สงสัยทุกชนิดแล้ว อาการบวมและผื่น รวมถึงค่าผิดปกติต่าง ๆ ทางห้องปฏิบัติการได้กลับสู่ภาวะปกติ ดังนั้น ภาวะ angioedema ในผู้ป่วยรายนี้จึงน่าจะมีสาเหตุมาจาก trelagliptin และภาวะ early DRESS น่าจะมีสาเหตุมาจาก lenalidomide, fluconazole และ co-trimoxazole โดยผลประเมิน Naranjo algorithm เข้าได้กับ probable สำหรับ trelagliptin induced angioedema และ possible สำหรับ lenalidomide, fluconazole และ co-trimoxazole induced early DRESS

**ตารางที่ 2** แสดงผลการประเมินความสัมพันธ์ของยากับอาการไม่พึงประสงค์ angioedema โดยใช้ Naranjo's algorithm

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	trelagliptin
1. เคยมีสรุปรายงานการเกิดปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	+1
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากการได้รับยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	+2
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาด้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	+1

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	treaglipitin
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อเริ่มให้ยาใหม่	+2	-1	0	0
5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	+2
6. ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	0
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด(หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	0
8. ปฏิกริยารุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลง เมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม(objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	+1
รวม				+7

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

### สรุป

ผู้ป่วยรายนี้พบ angioedema ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์จาก treaglipitin และ early DRESS อาการไม่พึงประสงค์จาก lenalidomide, fluconazole และ co-trimoxazole ทางเภสัชกรจึงได้มีการบันทึกประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวลงในระบบแจ้งเตือนอาการไม่พึงประสงค์จากการขอโรงพยาบาล และออกบัตรเตือนเรื่องยาแก่ผู้ป่วย โดยได้แนะนำแพทย์ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม DPP-IV

inhibitors และ ACE inhibitors ทุกชนิด เนื่องจากอาจทำให้เกิด angioedema แบบไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกันได้เช่นกัน และหากมีความจำเป็นต้องใช้ยา lenalidomide, fluconazole และ co-trimoxazole พิจารณาปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อทำการทดสอบทางห้องปฏิบัติการหรือทำ desensitization ต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

- Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2009;54(3): 516-23.
- Beaudouin E, Defendi F, Picaud J, Drouet C, Ponard D, Moneret-Vautrin DA. Latrogenic angioedema associated with ACEi, sitagliptin, and deficiency of 3 enzymes catabolizing bradykinin. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014;46(3):119-22.
- Gülbahar O. Angioedema without wheals: a clinical update. *Balkan Med J*. 2021;38(2):73-81.
- Noguchi Y, Murayama A, Esaki H, Sugioka M, Koyama A, Tachi T, et al. Angioedema caused by drugs that prevent the degradation of vasoactive peptides: a pharmacovigilance database study. *J Clin Med*. 2021;10-9.
- Cassano N, Nettis E, Di Leo E, Ambrogio F, Vena GA, Foti C. Angioedema associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Clin Mol Allergy*. 2021;19(1):24-36.
- Byrd JS, Minor DS, Elsayed R, Marshall GD. DPP-4 inhibitors and angioedema: a cause for concern? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(5): 436-8.
- Kaku K. First novel once-weekly DPP-4 inhibitor, treaglipitin, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(16):2539-47.
- Grimshaw CE, Jennings A, Kamran R, Ueno H, Nishigaki N, Kosaka T, et al. Treaglipitin (SYR-472, Zafatek), novel once-weekly treatment for type 2 diabetes, inhibits dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) via a non-covalent mechanism. *PLoS One*. 2016;11(6):1-14.

9. Kalambay J, Ghazanfar H, Martes Pena KA, Munshi RA, Zhang G, Patel JY. Pathogenesis of drug induced non-allergic angioedema: a review of unusual etiologies. *Cureus*. 2017;9(8):1-8.
  10. Schnyder B, Brockow K. Pathogenesis of drug allergy—current concepts and recent insights. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(9):1376-83.
  11. Hermanrud T, Bygum A, Rasmussen ER. Recurrent angioedema associated with pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase IV. *BMJ Case Rep*. 2017;1-4.
  12. Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL, Stevens C, Bousvaros A. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1):71-80.
  13. Ejikeme C, Nwachukwu C, Viechweg JL, Ejikeme I, Brescia M. DPP-IV inhibitor-associated angioedema in patient with known history of ACE inhibitor angioedema. *J Investig Med*. 2021;9:1-3.
  14. Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB, Stone ER, Simmons WH, Brown NJ. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(9):532-6.
  15. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician*. 2003;68(9):1781-90.
  16. Ballester-Martínez MA, González-García C, Fleta-Asín B, Burdaspa-Moratilla A, Santón-Roldán A, Jiménez-Gómez N, et al. Cutaneous nodules as a diagnostic clue in multiple myeloma. *Am J Dermatopathol*. 2013;35(3):377-80.
  17. Yoo J, Jo M, Kim MS, Jue MS, Park HJ, Choi KH. Cutaneous plasmacytoma: metastasis of multiple myeloma at the fracture site. *Ann Dermatol*. 2017;29(4):483-6.
-