

# อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยา efavirenz ซ้ำซ้อนในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่เกิดผื่นแพ้ยาเริ่มแรกจาก nevirapine ในโรงพยาบาลฉะเชิงเทรา

โอกาส ตันเจริญ

หน่วยโรคผิวหนัง กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลฉะเชิงเทรา

## บทคัดย่อ

การศึกษาแบบติดตามกลุ่มย้อนหลังโดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลฉะเชิงเทราและได้รับการวินิจฉัยว่ามีผื่นแพ้ยา nevirapine ซึ่งต่อมาได้รับการเปลี่ยนยาเป็น efavirenz ณ ช่วงเวลาระหว่าง สิงหาคม 2545 ถึง ตุลาคม 2551 ผู้ป่วยดังกล่าวจะได้รับการเฝ้าระวังอาการเรื่องผื่นแพ้ที่ได้รับยา efavirenz ไปแล้วอีก ไม่น้อยกว่า 3 เดือน จุดมุ่งหมายเพื่อดูอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นแพ้ซ้ำซ้อนของ efavirenz และวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดผื่นแพ้ดังกล่าว โดยครอบคลุมข้อมูลตั้งแต่อายุ เพศ ค่า CD4 เริ่มต้น ค่า alanine aminotransferase เริ่มต้น โรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่มีมาแต่ก่อน ร่วมกับชนิดของยาที่เคยใช้รักษาโรคดังกล่าวแล้วเกิดการแพ้ ระดับความรุนแรงของผื่นแพ้ยา nevirapine ที่เกิดขึ้น และท้ายสุดชนิดยาหลักที่ใช้ควบคุมโรคติดเชื้อฉวยโอกาสซึ่งผู้ป่วยได้รับพร้อมกับยา nevirapine ข้อมูลที่ได้นี้จะนำมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเป้าหมายซึ่งเกิดผื่นแพ้ยา efavirenz เป็นกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุม ซึ่งไม่เกิดผื่นแพ้ดังกล่าว ในการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินมีทั้งหมด 67 ราย (ผู้ชาย 56.7%) โดยมีค่าเฉลี่ยมัธยฐานของอายุเท่ากับ 37 ปี และมีค่ามัธยฐาน (และช่วงพิสัย interquartile range) ของค่า CD4 cell count เท่ากับ 70 (17-209) cells/ $\mu$ L ในจำนวนนี้พบผู้ป่วยกลุ่มศึกษา คือกลุ่มที่มีผื่นแพ้ยา EFV จำนวน 5 ราย (คิดเป็นอุบัติการณ์ของการเกิดผื่น 7.46%) และพบมีจำนวนรายย่อย 3 ราย ในกลุ่มนี้ที่จำเป็นต้องหยุดใช้ยา efavirenz ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างสองกลุ่ม พบว่ามีข้อมูลพื้นฐานที่ทำการศึกษาใกล้เคียงกันและโดยรวมไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดผื่นแพ้ยา efavirenz ซ้ำซ้อน จากข้อมูลดังกล่าว ยกเว้นพบภาวะ eosinophilia จากผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งมีผื่นแบบกระจายลูกกลมร่วมกับมีอาการอื่นนอกเหนือจากผื่นและตรวจเลือดเจอค่า eosinophil count สูงมากโดยเฉพาะอย่างยิ่ง มากกว่า 1,500 cells/ $\mu$ L ในการศึกษาครั้งนี้ พบค่ามัธยฐาน (และช่วงพิสัย interquartile range) ของช่วงเวลาระหว่างหยุดยา nevirapine จนถึงเริ่มยา efavirenz เท่ากับ 10 (8-20 วัน) ในกลุ่มศึกษา และ 12 (7-20 วัน) ในกลุ่มควบคุม (p 0.74) และสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยา nevirapine ระดับรุนแรง เมื่อนำมาเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มทั้งสอง พบว่ามีแนวโน้มของสัดส่วนใกล้เคียงกัน (40% vs. 50%; OR 0.67; 95% CI 0.10-4.27; p 0.51) จากข้อมูลที่ได้พบว่าจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มีค่า CD4 < 250 cells/ $\mu$ L ในโรงพยาบาลฉะเชิงเทราหลังจากใช้ยา nevirapine แล้วเกิดผื่นแพ้ยา พบว่าส่วนใหญ่ (92.54%) สามารถเปลี่ยนมาใช้ยา efavirenz แทนได้ ยกเว้นมีข้อควรระวังกรณีมีผื่นแบบกระจายลูกกลมร่วมกับมีอาการอื่นนอกเหนือจากผื่นและพบผลตรวจ eosinophil count สูง > 1500 cells/ $\mu$ L ก็ไม่ควรใช้ยา efavirenz อีกต่อไป

**คำสำคัญ:** efavirenz, HIV, อุบัติการณ์, nevirapine, ผื่นแพ้ยา, ปัจจัยเสี่ยง

## บทนำ

นับตั้งแต่มีการค้นพบวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคเอดส์ด้วยสูตรยารวมแบบ Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ตั้งแต่ ค.ศ. 1998<sup>(1-3)</sup> และนำมาใช้ในการรักษากันเป็นที่แพร่หลาย คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ก็ดีขึ้นมาก<sup>(4)</sup> โดยพบว่า จำนวนไวรัส HIV ในเลือดลดลงจนเกือบวัดไม่ได้<sup>(5)</sup> และภาวะภูมิคุ้มกัน (CD4) ก็สูงจนไม่ต้องกลัวโรคติดเชื้อฉวยโอกาสอีกต่อไป แต่วิธีดังกล่าวมีข้อแม้คือ ต้องรู้จักใช้สูตรยารวมที่พิสูจน์แล้วว่ามีความปลอดภัย ผู้ป่วยก็ต้องกินยาประจำอย่างต่อเนื่อง (adherence)<sup>(6,7)</sup> ต้องมีระบบที่มาช่วยให้ได้ยาในราคาที่ถูกลง หรือฟรี และต้องมีสูตรยาทางเลือกให้ผู้ป่วยได้ใช้ กรณีมีการแพ้ยาหรือดื้อยาเกิดขึ้น

ในประเทศไทย ได้แก้ปัญหาดังกล่าวข้างต้น โดยการสนับสนุนของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช) และกรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุขได้จัดทำ guideline การเลือกวิธีการรักษา<sup>(8)</sup> และจัดหาสูตรยาพื้นฐานสำหรับผู้ป่วยใหม่ทุกราย โดยองค์การเภสัชกรรม เป็นผู้ผลิต ซึ่งสูตรยาหลักจะประกอบด้วย ยากลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI) 2 ชนิด ร่วมกับยากลุ่ม Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) อีก 1 ชนิด ซึ่งสูตรนี้มีผู้วิจัยแล้วว่าใช้ได้ผลดี<sup>(9-12)</sup> จากสูตรยาหลักนี้จะแบ่งย่อยออกได้อีกเป็น 2 สูตร ตามจำนวนชนิดของยา NNRTI ที่มีในประเทศไทย คือ nevirapine และ efavirenz โดยแบ่งออกได้เป็นสูตร 1 ประกอบด้วย ยา stavudine (D4T), lamivudine (3TC) และ nevirapine (NVP) ซึ่งยาสูตรนี้มีจำหน่ายทั้งแบบแยกเม็ด และแบบรวมเม็ด (โดยใช้ชื่อ GPO VirS) โดยมีเหตุผลเพื่อลดต้นทุนการผลิตและเพิ่ม adherence ของผู้ป่วยในการกินยา และสูตร 2 ประกอบด้วย D4T, 3TC และ efavirenz (EFV) สูตรนี้มีแต่แบบแยกเม็ด ไม่มีแบบรวมเม็ด เพราะ EFV กินวันละครั้ง ก่อนนอน แตกต่างจากยาอื่นที่กินเช้าเย็น กรณีกินยา 2 สูตรแรก ดังกล่าวไม่ได้ เนื่องจากมีปัญหา แพ้ยาหรือพบเชื้อดื้อต่อยา NVT

และ EFV ก็จะมีสูตรที่ 3 เป็นทางเลือกคือ ใช้ยากลุ่ม Pretease Inhibitor (PI) มาแทนที่กลุ่ม NNRTI ซึ่งสูตรนี้ประกอบด้วย D4T, 3TC, indinavir และ ritonavir โดยปกติ ขั้นตอนการรักษาจะเริ่มจากยาสูตร 1 ก่อนเสมอ ด้วยเหตุผลดังกล่าวข้างต้นแต่อาจให้ด้วยความระมัดระวังหรือชะลอการเริ่มใช้ยาไปก่อนกรณีผู้ป่วยรายนั้นมีความเสี่ยงในการแพ้ยา NVP<sup>(8)</sup> เช่น พบค่า liver enzyme ขึ้นสูงผิดปกติก่อนเริ่มให้ยา หรือมีค่า baseline CD4 >250 cells/ $\mu$ L ในผู้ป่วยที่เป็นผู้หญิง<sup>(13)</sup>

เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร 1 จะมีโอกาสแพ้ NVP โดยจะมีอาการทางผิวหนังมากกว่าระบบอื่น คือ พบได้ถึงร้อยละ 17-48<sup>(14,15)</sup> และมักจะเกิดในช่วง 6 สัปดาห์แรก<sup>(16)</sup> หลังได้รับยา NVP โดยลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ NVP ประกอบไปด้วยผื่นหลายระดับตั้งแต่ mild and transient erythema ซึ่งอาจหายเองหรือหายได้ด้วยยา antihistamine จนถึงผื่นที่ยังคงลุกลามแม้ให้ยาบรรเทาอาการดังกล่าว ซึ่งผื่นกลุ่มหลังนี้<sup>(17-20)</sup> ได้แก่ extensive maculopapular rash or urticaria, angioedema, serum sickness-like reaction, hypersensitivity syndrome, Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) โดยเรียงลำดับตามความรุนแรง ผู้ป่วยที่มีผื่นในกลุ่มหลังนี้มักจะจำเป็นต้องเปลี่ยนยาจากสูตร 1 เป็นสูตร 2 หรือข้ามไปสูตร 3 เลย เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ NVP แต่การใช้ยาสูตร 2 จะสะดวกกว่า การใช้ยาสูตร 3 เพราะกินยาน้อยชนิดกว่า ไม่ต้องแช่ตู้เย็นตลอด (ยา ritonavir) ไม่มีผลข้างเคียงในการเกิดนิ้วหรือไตวาย (ยา indinavir) และที่สำคัญมีราคาถูกกว่ากันพอสมควร

อย่างไรก็ตามพบว่า EFV ก็ทำให้เกิดผื่นได้ร้อยละ 5-26 เมื่อใช้ครั้งแรก<sup>(21,22)</sup> และมีร้อยละ 0.14 เกิดผื่นแพ้แบบ SJS<sup>(23)</sup> ซึ่งแม้ว่าจะพบน้อยกว่า NVP แต่ก็มีความกังวลว่า จะมีการแพ้ยาแบบข้ามชนิดกัน กับ NVP หรือไม่ เพราะเป็นยาในกลุ่มเดียวกัน เนื่องจากเคยมีรายงานการเกิดแพ้ยาแบบข้ามชนิดกันมาแล้ว ระหว่างยาอีกตัวในกลุ่ม NNRTI คือ delavirdine<sup>(24)</sup> (ซึ่งไม่มีใน

ประเทศไทย) กับ NVP แต่รายงานการศึกษาเฉพาะกรณีแพ้ยาข้ามชนิดกัน ระหว่าง NVP กับ EFV ในต่างประเทศยังมีค่อนข้างน้อย โดยพบมีเพียง small cases report<sup>(25-27)</sup> ที่รายงานว่าอาจใช้ EFV แทนกันได้ โดยไม่มีผื่นแพ้ยาข้ามชนิดกันเกิดขึ้น โดยอธิบายว่าเนื่องจากยา 2 ตัวนี้มี chemical structure ย่อยต่างกันโดย NVP จัดอยู่ในกลุ่มย่อย Dipyridodiasepinone ขณะที่ EFV จัดอยู่ในกลุ่มย่อย Trifluoroderivate

เนื่องจากโรงพยาบาลฉะเชิงเทราเปิดคลินิกเฉพาะโรคผู้ติดเชื้อ HIV มานานพอสมควร (ปี 45 - ปัจจุบัน) และลงทะเบียนผู้ป่วยทุกรายเพื่อดูอาการแพ้ยา ผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยา NVP หลังจากกินยาแก้แพ้ไป 5 วันแล้วไม่ดีขึ้นแพทย์มักหยุดยา NVP เลย และรักษาจนผื่นดีขึ้นแล้วเปลี่ยนให้เป็นยาสูตร 2 ที่มียา EFV เกือบทุกราย เพราะเนื่องจากเกรงว่าจะเป็นผื่นรุนแรงขึ้น จนทำให้ผู้ป่วยหยุดยาเองหรือขาดการติดต่อไป ทำให้มีอัตราของการเปลี่ยนไปใช้ยาสูตร 2 สูงมาก ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยา EFV กรณีที่ใช้เป็นสูตรทางเลือกดังกล่าวในระยะยาวโดยจะรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดเพื่อดูทั้ง incidence ของการเกิดผื่นแพ้ EFV ชนิดซ้ำซ้อนรวมทั้ง risk factor ที่เกี่ยวข้อง โดยเชื่อว่าข้อมูลนี้จะเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้อ้างอิงหรือนำผู้ป่วยเมื่อเกิดกรณีมีผื่นแพ้ยา NVP แล้วจำเป็นต้องเลือกยาสูตรใหม่ว่าควรจะตัดสินใจเลือกยาสูตรใดต่อไป

### วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบติดตามผู้ป่วยย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยของคลินิกเฉพาะโรคผู้ติดเชื้อ HIV ในโรงพยาบาลเมืองฉะเชิงเทรา และได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการฝ่ายจริยธรรมเกี่ยวกับการวิจัยของโรงพยาบาล ระยะเวลาที่ศึกษานับตั้งแต่วันแรกที่เปิดดำเนินการ (1 สิงหาคม 2545) ถึง 31 ตุลาคม 2551 เลือกเวชระเบียนที่ศึกษา ตามเกณฑ์คัดเข้าที่กำหนด (inclusion criteria)

ดังนี้

1. อายุ > 15 ปี ไม่ได้ตั้งครรภ์ และไม่เคยได้รับยาสูตร HAART มาก่อน
2. ผู้ป่วยต้องได้รับยาสูตร 1 (D4T, 3TC, NVP) ก่อนมีผื่นขึ้น ต่อมาถ้าหยุด NVP แล้วผื่นต้องยุบลง ในขณะที่ยังคงมียา D4T, 3TC กินต่อไป หลังจากผื่นยุบลงแล้วจึงเริ่มให้ EFV แทน NVP และ follow up อาการหลังจากนั้น อีกไม่น้อยกว่า 3 เดือน

ผู้ป่วยที่ผ่านการประเมินดังกล่าวข้างต้นแล้วจะถูกจัดแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีผื่นแพ้ EFV เป็นกลุ่มศึกษา และกลุ่มที่ไม่มีผื่นแพ้ EFV ซึ่งจัดเป็นกลุ่มควบคุม เมื่อรวมจำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมาแล้ว จะนำมาคำนวณวิเคราะห์ทางสถิติ เปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องครอบคลุมตั้งแต่ เพศ อายุ น้ำหนัก จำนวน CD4 count เริ่มแรก ค่า enzyme ตับ (ชนิด alanine aminotransferase) เริ่มแรก, โรคติดเชื้อฉวยโอกาส ที่มีมาแต่ก่อน ชนิดของยารักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่เคยใช้แล้วแพ้ รวมถึงชนิดของยาหลักที่ใช้ควบคุมโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ได้พร้อมกับยา NVP และระดับความรุนแรงของผื่นแพ้ยา NVP โดยจัดลำดับความรุนแรงของผื่นดังนี้

- ระดับ 1 local erythema (มักเป็น transient และได้ยา antihistamine จะหายได้เอง)
- ระดับ 2 diffuse MP (maculopapular) rash or urticaria
- ระดับ 3 ผื่นระดับ 1 หรือ 2 ร่วมกับไข้หรือร่วมกับ severe reaction อื่น ๆ เช่น hepatitis, serum sickness - like reaction, DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) ซึ่งเป็นกลุ่มอาการของ drug hypersensitivity syndrome ซึ่งมีลักษณะสำคัญประกอบด้วย ผื่นร่วมกับ systemic reaction และมีค่า eosinophil (total blood eosinophil count) สูงเกิน 1500 cells/ $\mu$ L<sup>(28)</sup>, หรือเป็นผื่นชนิด Stevens- Johnson syndrome (SJS)
- ระดับ 4 Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) ซึ่งเป็นผื่นชนิดรุนแรงที่สุดลักษณะคล้าย thermal burn

ศึกษาอุบัติการณ์ (incidence) ของการเกิดผื่นแพ้ยา EFV ซ้ำซ้อน หลังจากเกิดผื่นแพ้ยา NVP มาก่อนแล้ว โดยเริ่มนับผู้ป่วยจากวันเริ่มเปิดทำการของคลินิก เฉพาะโรคผู้ติดเชื้อ HIV เป็นต้นไป และ possible risk factor โดยดูจากปัจจัยที่เกี่ยวข้องเท่าที่ทำได้ เพราะข้อจำกัดของห้องปฏิบัติการ เช่น หากจะตรวจ CD4 และ HIV Viral load ต้องส่งไปตรวจนอกโรงพยาบาล จึงส่งตรวจเฉพาะที่จำเป็น สำหรับการวิเคราะห์ทางสถิติในการศึกษาครั้งนี้จะกำหนดลักษณะพื้นฐานของกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุม (control) ด้วยค่าเฉลี่ยมัธยฐานกับ interquartile range (IQR) และ frequency (%) เป็นส่วนใหญ่ ส่วนการวิเคราะห์ทางสถิติอื่น ๆ จะวิเคราะห์โดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป และกำหนดระดับนัยสำคัญที่  $p < 0.05$  โดยใช้วิธีการทดสอบทางสถิติคือ Fisher's exact test

### ผลการศึกษา

พบว่าผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยา NVP ทั้งหมด 74 ราย แต่มีผู้ป่วยที่แพ้ยารุนแรงร่วมกับเกิด sepsis เสียชีวิต 3 ราย และมีผู้ป่วยที่ขาดการ follow up ในระยะแรก โดยยังไม่ทันได้เปลี่ยนยาเป็น EFV เพราะเกิดการขาดแคลนยา EFV ในช่วงนั้นอีก 4 รายจึงเหลือผู้ป่วยที่ได้รับยา EFV นำเข้าสู่การประเมินได้ทั้งสิ้น 67 ราย และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ทุกรายสามารถมารับการตรวจได้อย่างต่อเนื่องโดยไม่มีรายใดขาด follow up เลย จากข้อมูลเบื้องต้นของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 67 รายนี้พบว่ามีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 37 ปี (IQR 34-42) มีสัดส่วนผู้ชาย 38 ราย (56.7%) ผู้หญิง 29 ราย (43.3%) และค่ามัธยฐานของ CD4 count เริ่มแรกเท่ากับ 70 cells/ $\mu$ L (IQR 17-209) ส่วนรายละเอียดค่าพื้นฐานอื่น ๆ ดังปรากฏในตารางที่ 1

จากตารางที่ 1 พบข้อมูลที่น่าสนใจคือ จากผู้ป่วยทั้งหมด 67 รายพบมีผื่นแพ้ยา NVP รุนแรงระดับ SJS 5 ราย (7.46%) ในผู้ป่วยเหล่านี้ ทุกรายได้รับการรักษาด้วย steroid และเริ่มให้ยา EFV หลังจากผื่นหาย

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง ที่มี Nevirapine rash (n = 67 ราย)

อายุ (ปี) [median (IQR)]	37 (34-42)
เพศ [ราย (%)]	
ชาย	38 (56.7)
หญิง	29 (43.3)
น้ำหนัก (กก.) [median (IQR)]	54 (49-60)
ค่า CD4 เริ่มต้น (cells/ $\mu$ L)	
CD4 count (cells/ $\mu$ L) [median (IQR)] (n = 67 ราย)	70 (17- 209)
CD4 percentage [median (IQR)] (n = 64 ราย)	4 (1.52-11.9)
ค่า ALT เริ่มต้น (U/L) [median (IQR)] (n = 58 ราย)	27 (15-46)
โรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่มีก่อนเริ่มรักษา [ราย (%)]	
TB (Tuberculosis)	20 (29.8)
PCP (Pneumocystis pneumonia)	32 (47.7)
Cryptococcosis	7 (10.4)
Others	4 (5.9)
ชนิดของยารักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่เคยใช้แล้วแพ้ [ราย (%)]	
cotrimoxazole	10 (14.9)
fluconazole	1 (1.5)
ยา TB	2 (3.0)
ระดับความรุนแรงของ NVP rash [ราย (%)]	
ระดับ 2 (only rash)	34 (50.7)
ระดับ 3 (rash with systemic symptom)	33 (49.3)
- rash with fever	24
- SJS และ SJS + DRESS Syndrome	4 และ 1
- rash with hepatitis	4
ยาหลักที่ใช้ควบคุมโรคติดเชื้อฉวยโอกาส* และได้พร้อมกับ NVP [ราย (%)]	
cotrimoxazole	45 (67.1)
fluconazole	48 (71.6)
dapsone	9 (13.4)
isoniazid	7 (10.4)
rifampicin	7 (10.4)

Note 1) คำย่อ ALT = Alanine amino transferase; IQR = Inter quartile range SJS = Stevens-Johnson syndrome; DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom

2) ยาหลักที่ใช้ควบคุมโรคติดเชื้อฉวยโอกาส\* จะนับรวมทุกกรณีที่ได้รับยา ทั้งแบบ full dose (เพื่อการรักษา) หรือแบบ low dose (เพื่อการป้องกัน)

ติแล้ว ซึ่งปรกติใช้เวลาในช่วงนี้ (washout period) ประมาณ 2 สัปดาห์ แต่มี 1 รายในจำนวนนี้ที่มีผื่นหายช้าเกิน 2 สัปดาห์ และแพทย์ผู้รักษาได้ตัดสินใจให้ยา EFV ในสัปดาห์ที่ 3 ร่วมกับหยุดยาสตีรอยด์ หลังจากนั้น 5 วัน ผู้ป่วยกลับมาใหม่ด้วยเรื่องผื่นแดงลอกทั้งตัว (ลักษณะ exfoliative dermatitis) ร่วมกับมีอาการเจ็บทางผิวหนัง ทำให้ต้องรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล แพทย์ที่รักษาได้ให้หยุดยา EFV และเพิ่มสตีรอยด์เข้าไปใหม่จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ผลตรวจ complete blood count ในผู้ป่วยรายนี้มีจำนวน eosinophil สูงมาก ถึง ร้อยละ 30 (นับ eosinophil count ได้ 3600 cells/ $\mu$ L) ร่วมกับมีความผิดปกติของ liver function test จึงสรุปว่าผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็นการแพ้ยา NVP (ยาตัวแรก) แบบ DRESS syndrome<sup>(20,28)</sup> ซึ่งการแพ้ยาแบบนี้จะมีลักษณะสำคัญทางการดำเนินโรค คือจะมี delay onset ของการเกิดผื่นหลังจากเริ่มได้รับยาที่แพ้เป็นครั้งแรกไปแล้ว 2-6 สัปดาห์ (ผู้ป่วยรายนี้เกิดผื่นหลังได้ยา 2 สัปดาห์) ร่วมกับมี delay recovery ของผื่นซึ่งใช้เวลานาน 1-2 เดือน แม้ได้รับการรักษาด้วยสตีรอยด์ (ผู้ป่วยรายนี้ใช้เวลา 2 เดือน ผื่นจึงหายหมด) ซึ่งปรกติ DRESS syndrome มักพบในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มยากันชักหรือกลุ่มซัลฟา ซึ่งจะต้องหยุดยาทั้งกลุ่มใน class เดียวกัน เพราะมีโอกาสที่จะเกิดการแพ้ยาแบบ cross allergy ระหว่างยาใน class เดียวกันสูงมาก ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ต้องหยุดยา EFV เพราะอยู่ใน class เดียวกับ NVP (คือ NNRTI) แม้จะยังไม่แน่ใจว่าผื่นที่เห่อขึ้นครั้งที่ 2 จะเป็นจากการได้ยา EFV เพิ่มใหม่ หรือเกิดจากการหยุดยาสตีรอยด์ ซึ่งก็มีโอกาสจะเป็นไปได้ทั้ง 2 แบบ แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า มีเพียงผู้ป่วยรายนี้รายเดียวที่กิน EFV ต่อไปไม่ได้ ส่วนผู้ป่วยที่เป็น SJS ที่เหลืออีก 4 รายไม่พบว่ามีจำนวน eosinophil สูงผิดปกติดังกล่าวและ สามารถเปลี่ยนไปกิน EFV ได้โดยไม่มีผื่นเกิดขึ้นภายหลัง

ส่วนผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษา (ผู้ป่วยที่มี EFV rash) และกลุ่มควบคุม (ผู้ป่วยที่ไม่มี EFV

rash) จะปรากฏในตารางที่ 2 โดยพบว่า มีผู้ป่วยที่มี EFV rash ทั้งหมด 5 ราย (คิดเป็น 7.46%) ดังมีรายละเอียด 1 ราย ช้างต้นส่วนที่เหลืออีก 4 ราย พบว่ามี EFV rash ระดับที่ไม่รุนแรงคือ ระดับ 2 และระดับ 1 อย่างละ 2 ราย โดยในจำนวนนี้พบว่ามีเพียง 1 ราย (ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มี EFV rash ระดับ 2) ที่เกิดตามหลังผื่น NVP rash ระดับ 3 (ผื่นร่วมกับไข้) ส่วนที่เหลืออีก 3 ราย เกิดตามหลัง ผื่น NVP rash แคร่ระดับ 2 และไม่พบมีผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา ที่เกิดตามหลังผื่น NVP rash ระดับ 3 ที่มีตัวอักษรร่วมด้วยเลย โดยมีผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา 2 ราย (เฉพาะผู้ป่วยที่มี EFV rash ระดับ 1) ที่สามารถกินยา EFV ต่อไปได้ ส่วนผู้ป่วยที่เหลือต้องเปลี่ยนยาจากสูตร 2 เป็นสูตร 3 (ที่มี indinavir และ ritonavir) ทั้ง 3 ราย และไม่พบผื่นเกิดตามมาอีกเลย

จากการคำนวณทางสถิติพบค่า baseline characteristics ของทั้งกลุ่มศึกษา และควบคุม มีลักษณะไม่แตกต่างกัน ( $p > 0.05$  โดย Fisher's exact test) ดังแสดงในตารางที่ 2 และค่า median time (IQR) นับจากช่วงหยุดยา NVP ถึงช่วงให้ยา EFV ของแต่ละกลุ่มก็ใกล้เคียงกันคือ กลุ่ม A เท่ากับ 10 (8-20) วัน และกลุ่ม B เท่ากับ 12 (7-20) วัน ( $p = 0.74$ ) สำหรับการวิเคราะห์แบบ univariate analysis ไม่พบ risk factors ที่เกี่ยวข้องกับการเกิด EFV rash ในแต่ละตัวแปรที่ทำการศึกษา

## วิจารณ์

เนื่องจากการศึกษาย้อนหลังทำให้อาจมีจุดอ่อนในเรื่องของความละเอียดของข้อมูล แต่จากการทบทวนข้อมูลใน เวชระเบียนผู้ป่วยของคลินิกเฉพาะโรคผู้ติดเชื้อ HIV พบว่า มีความละเอียดของข้อมูลมากพอสมควร ซึ่งเกิดจากการช่วยเหลือกันเป็นทีมแบบสหวิชาชีพ ทั้งแพทย์ พยาบาลและเภสัชกร ในการให้ความสำคัญกับการเฝ้าระวังการเกิดแพ้ยา โดยมีรายละเอียดของผู้ป่วยทุกราย หลังจากได้รับการ ลงทะเบียนแล้วทำให้ข้อมูลที่ได้ มีลักษณะคล้ายกับข้อมูลที่ได้จาก

**ตารางที่ 2** เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มศึกษา (ผู้ป่วยมี EFV rash ซ้ำซ้อน) และ กลุ่มควบคุมเพื่อดู risk factor ของค่าตัวแปรพื้นฐานที่เลือกทำการศึกษา

	กลุ่มศึกษา (EFV rash) (n = 5 ราย)	กลุ่มควบคุม (No EFV rash) (n = 62 ราย)	p - value	OR (95% CI)
อายุ (ปี) [median (IQR)]	35 (32.5 - 42.5)	37.5 (33.7 - 42)	-	
เพศ [ราย (%)]			0.645	0.481 (0.07-3.09)
ชาย	2 (40)	36 (58)		
หญิง	3 (60)	26 (42)		
ค่า CD4 เริ่มต้น (cells/ $\mu$ L) [ราย (%)]			0.64	0.45 (0.07-2.89)
≥ 50	2 (40)	15 (28.3)		
< 50	3 (60)	38 (71.7)		
ค่า ALT (U/L) เริ่มต้น [ราย (%)]			0.59	2.09 (0.32-13.7)
≥ 45 (abnormal)	2 (40)	15 (24.2)	} n = 53	
< 45 (normal)	3 (60)	47 (75.8)		
โรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่มีแต่ก่อน [ราย (%)]			0.186	0.25 (0.04-1.74)
มี	3 (60)	53 (85.5)		
ไม่มี	2 (40)	9 (14.5)		
ชนิดของยารักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่เคยใช้แล้วแพ้ [ราย (%)]				
cotrimoxazole	0	10 (16.1)	-	
fluconazole	0	1 (1.6)	-	
ยา TB	0	2 (3.2)	-	
ระดับความรุนแรงของ NVP rash [ราย (%)]			0.51	0.67 (0.10-4.27)
ระดับ 3	2 (40)	31 (50)		
ระดับ 2	3 (60)	31 (50)		
ยาหลักที่ใช้ควบคุมโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและได้พร้อมกับยา NVP [ราย (%)]				
cotrimoxazole	3 (60)	42 (67.7)	-	
fluconazole	3 (60)	45 (72.6)	-	
isoniazid	0	7 (11.3)	-	
rifampicin	0	7 (11.3)	-	
dapsone	0	9 (14.5)	-	

Note คำย่อ 1) OR = Odds Ratio, 95% CI = 95% Confidence Interval

ALT = Alanine aminotransferase

2) n = 58\* อ้างอิงมาจากตารางที่ 1

การทำ prospective cohort study แต่วิธีการนี้มีประโยชน์ที่ไม่ต้องใช้เวลาศึกษานานเกินไป โดยใช้ข้อมูลในอดีตมาช่วยในการศึกษาหาอุบัติการณ์<sup>(29)</sup> ของการเกิดผื่นแพ้ยากรณีที่เกิดผื่นแพ้ยานี้ มีโอกาสเกิดขึ้นได้น้อย ดังเช่น ผลของการศึกษาครั้งนี้ก็พบอุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยา EFV ซึ่งเกิดตามหลังการเกิดผื่นแพ้ยา NVP มาแล้วแค่ร้อยละ 7.46 และวิธีการแบบนี้ก็เคยมีผู้ศึกษามาก่อนแล้วโดย วีรวัดณ์ มโนสุทธิ และคณะ<sup>(30)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบเดียวกัน ในโรงพยาบาลบาราคนราดอร์ โดยศึกษาย้อนหลังระหว่าง มิ.ย. 2506 - ม.ค. 2508 ก็พบอุบัติการณ์ใกล้เคียงกันคือร้อยละ 8.22 ดังมีรายละเอียดเปรียบเทียบข้อมูลอื่นในตารางที่ 3 และ 4

จากข้อมูลเปรียบเทียบของโรงพยาบาลทั้ง 2 แห่ง จะพบลักษณะที่มีส่วนคล้ายกัน คือ อุบัติการณ์ของการเกิด 2<sup>nd</sup> EFV rash ใกล้เคียงกัน (7.46% และ 8.22%) และไม่พบ risk ของการเกิด 2<sup>nd</sup> EFV rash (จาก

ตัวแปรเท่าที่ศึกษาได้) แต่มีส่วนที่ต่างกันเล็กน้อย คือ ข้อมูลเบื้องต้นของโรงพยาบาลละเซิงเทรา ไม่พบความเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีผื่น NVP rash ชนิดรุนแรงที่จะทำให้เกิดมี EFV rash มากขึ้น โดยดูจาก Odds ratio 0.67 (แต่อย่างไรก็ตามสุดท้ายเมื่อคำนวณค่า 95% CI ผลก็สรุปได้ว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) และผู้ป่วยที่แพ้ยา EFV แม้เกิดผื่นขึ้น ก็เป็นผื่นระดับที่ไม่รุนแรง โดยพบผื่นระดับ 1 ถึงร้อยละ 40 (2 ใน 5 ราย) ซึ่งยังคงกินยา EFV ต่อไปได้ โดยผื่นค่อย ๆ หายไปเอง ส่วนผู้ป่วยที่แพ้ยา (3 ใน 5 ราย) ก็ไม่พบผื่นที่เป็นรุนแรงระดับ SJS หรือ TEN เลย โดยผื่นที่พบระดับรุนแรงที่สุดคือ exfoliative dermatitis ซึ่งพบ 1 ราย

เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยที่แพ้ยา EFV แบบ exfoliative dermatitis รายดังกล่าวนี้ มีสาเหตุเริ่มแรกมาจากการแพ้ยา NVP โดยมีผื่นเริ่มแรกแบบ erythema multiforme (พบ target lesions) แล้วต่อมากกระจาย

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิด NVP rash ระหว่างโรงพยาบาลละเซิงเทรา และโรงพยาบาลบาราคนราดอร์

	โรงพยาบาลละเซิงเทรา (n = 67 ราย)	โรงพยาบาลบาราคนราดอร์ (n = 122 ราย)
อายุ (ปี) [ median (IQR)]	37.0 (34.0-42.0)	37.0 (34.0-42.2)
เพศ [ราย (%)]		
ชาย	38 (56.7)	64 (52.5)
หญิง	29 (43.3)	58 (47.5)
น้ำหนัก (กก.) [median (IQR)]	54.0(49-60)	53.0 (47.2-59.0)
ค่า CD4 count เริ่มต้น (cells/ $\mu$ L)	70 (17-209)	55 (20-167)
[median (IQR)]	(n = 67)	(n = 112)
ค่า ALT เริ่มต้น (U/L)	27(15-46)	23 (14-16)
[median (IQR)]	(n = 58)	(n = 39)
ระดับความรุนแรงของ NVP rash [ราย (%)]		
ระดับ 2 $\rightarrow$ only rash	34 (50.7)	76 (62.3)
ระดับ 3 $\rightarrow$ rash with systemic symptom	33 (49.3)	46 (37.7)
ชนิดผื่นระดับรุนแรงที่สุด (ราย)	SJS (5)	SJS (8)

Note คำย่อ ALT = Alanine aminotransferase; IQR = Interquartile range  
SJS = Stevens-Johnson syndrome

**ตารางที่ 4** เปรียบเทียบผลการศึกษของผู้ป่วยที่เกิด EFV rash ตามหลัง NVP rash ในโรงพยาบาลละเชิงเทรา และโรงพยาบาล บำราศนคราตุร

	โรงพยาบาลละเชิงเทรา	โรงพยาบาลบำราศนคราตุร
จำนวนผู้ป่วย (ราย) และอุบัติการณ์ของ 2 <sup>nd</sup> EFV rash (%)	5 (7.46) (n = 67)	10 (8.22) (n = 122)
Risk factor ของการเกิด 2 <sup>nd</sup> EFV rash	ไม่พบ	ไม่พบ
ค่าความเสี่ยง (เท่า) ของ severe 1 <sup>st</sup> NVP rash ต่อการเกิด 2 <sup>nd</sup> EFV rash [Risk หรือ Odds ratio (95% CI)]	0.67 (0.10-4.27)	2.08 (0.39-10.97)
ชนิดผื่นระดับรุนแรงที่สุดของ 2 <sup>nd</sup> EFV rash (ราย)	Exfoliative dermatitis (1)	SJS (1)
Risk factor ของการเกิดผื่นชนิดรุนแรงที่สุดของ 2 <sup>nd</sup> EFV rash	ผื่นร่วมกับ systemic symptom และมีค่า Eosinophil count สูงเกิน 1500 cells/ $\mu$ L (DRESS syndrome)	แพทย์ที่ใช้ในการรักษา โรคร่วม (โรคฉวยโอกาส) หลายชนิด

Note คำย่อ 1<sup>st</sup> (-) rash = first หรือ primary (-) rash  
 2<sup>nd</sup> (-) rash = secondary (-) rash  
 CI = Confidence Interval  
 DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom

ลูกกลม กลายเป็น SJS ร่วมกับการตรวจเลือดพบค่า eosinophil สูงถึง 3,600 cells/ $\mu$ L ประกอบกับมีผล liver function test ผิดปรกติจึงเข้าได้กับกลุ่มอาการ DRESS syndrome ซึ่งกลุ่มอาการนี้มีลักษณะสำคัญประกอบด้วย การพบผื่นแพ้ยาลักษณะเริ่มต้นจาก exanthematous rash ซึ่งเป็นได้หลายแบบ ก่อนที่จะแพร่กระจายลูกกลม ทั้งตัวร่วมกับอาการทาง systemic symptom และตรวจพบค่า eosinophil count > 1,500 cells/ $\mu$ L<sup>(28)</sup>

ดังนั้นจึงมีข้อควรระวังว่า ผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาแบบกระจายลูกกลมทุกรายไม่ว่าเกิดจาก แพ้ยา NVP หรือ EFV ก็ตาม ถ้าตรวจพบค่า eosinophil เริ่มสูงผิดปรกติร่วมกับเริ่มมีอาการทาง systemic symptom ควรนัดตรวจ CBC (complete blood count) บ่อยขึ้น และถ้ามีค่า eosinophil count สูงเกินระดับ 1,500 cells/ $\mu$ L ก็ควรหยุดยาดังกล่าวทันที

**ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่พบ คือ**

1. ไม่สามารถส่งตรวจ HIV viral load ตั้งแต่แรกเริ่มให้ยาต้าน HAART สูตร 1 ที่มี NVPได้เพราะข้อ

จำกัดเรื่องงบประมาณ ทำให้ขาดข้อมูลส่วนนี้ในการศึกษาเรื่อง risk factor ของการ เกิดผื่นแพ้ยาดังกล่าว

2. จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษาที่เกิดผื่นแพ้ EFV มีค่อนข้างน้อย (ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ตามจริง) ทำให้มีข้อจำกัดเมื่อนำมาคำนวณวิเคราะห์ทางสถิติ

3. ผู้ป่วยที่นำมาศึกษาส่วนใหญ่จะมี CD4 < 250 cells/ $\mu$ L ทำให้ผลการศึกษานี้จะนำไป ประยุกต์ ใช้ร่วมกับผู้ป่วยที่มี CD4 สูงกว่านี้ไม่ได้

4. ผู้ป่วย NVP rash ที่นำมาศึกษา ไม่พบผื่นรุนแรงระดับ TEN เลย จึงไม่ควรนำผลการศึกษานี้ไป ประยุกต์ ใช้ร่วมกับผู้ป่วยที่มีผื่นรุนแรงระดับ TEN เช่นกัน

**สรุป**

อุบัติการณ์ของการเกิด EFV rash หลังจากเกิด NVP rash มาแล้ว ในการศึกษาที่พบเพียง ร้อยละ 7.46 ซึ่ง แสดงว่า ร้อยละ 92.54 ของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ NPV มาแล้วจะสามารถ เปลี่ยนยาจาก NVP มาใช้ EFV แทน

ได้อย่างค่อนข้างปลอดภัย ดังนั้นยา EFV จึงเป็นตัวเลือกที่ดีที่จะใช้เป็นยาสำรองในผู้ป่วยกลุ่มที่มี CD4 < 250 cells/ $\mu$ L แล้วเกิดผื่นแพ้ NVP (และผื่นแพ้ดังกล่าวต้องไม่เป็นผื่นรุนแรงถึงระดับ TEN) แต่ในการศึกษานี้พบข้อควรระวัง กรณีมีผื่นแพ้ยาดังกล่าวแบบกระจาย ลุกลามร่วมกับเริ่มมีอาการทาง systemic symptom และตรวจเลือดพบค่า eosinophil สูง ถ้ามีค่า eosinophil สูงเกิน 1,500 cells/ $\mu$ L เมื่อใดก็ตาม ก็ไม่ควรใช้ยา EFV อีกต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นพ.วิรัตน์ โพคะรัตน์ศิริ ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยฉบับนี้และ ดร.สมใจ นกดี ที่ช่วยให้คำแนะนำเกี่ยวกับการคำนวณสถิติทางคอมพิวเตอร์ตลอดจนผู้มีส่วนร่วมอื่น ๆ ในแผนกอายุรกรรม แผนกเภสัชกรรม และคลินิกเฉพาะโรคผู้ติดเชื้อ HIV ที่ช่วยดูแลผู้ป่วยและมีส่วนทำให้การวิจัยฉบับนี้สำเร็จลงด้วยดี

### เอกสารอ้างอิง

1. Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. J Am Assoc 1998; 279:450-4.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet 1998; 352:1725-30.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. N Engl J Med 1998; 338:853-60.
4. Pezzotti P, Napoli PA, Acciai S, Boros S, Urciuoli R, Lazzeri V, et al. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. Tuscany AID Study Group. AIDS 1999; 13:249-55.
5. Sendi PP, Bucher HC, Craig BA, Pfluger D, Battegay M. Estimating AIDS-free survival in a severely immunosuppressed asymptomatic HIV-infected population in the era of antiretroviral triple combination therapy. Swiss HIV Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1999; 20:376-81.
6. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for Human Immunodeficiency Virus-infected persons in clinical trials. Clin Infect Dis 2002; 34:1115-21.
7. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and Highly Active Antiretroviral Therapy on survival in HIV-infected patients. J Acquir Immue Defic Syndr 2002; 30:105-10.
8. สมนึก สังฆานุภาพ, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, ถนอมศักดิ์ อเนกรณานนท์, นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล, ฤดีวิไล สามโกเศศ, ธิดาพร จิรวัฒน์ไพศาล. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยปีพ.ศ. 2549/2550. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; หน้า 28-86.
9. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004; 363:1253-63.
10. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in adults. Update recommendations of the international AIDS Society USA panel. JAMA 2000; 283:281-90.
11. Cozzu-Lepri A, Phillips AN, Monforte A, Piersantelli N, Orani A, Petrosillo N, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. J Infect Dis 2002; 185:1062-9.
12. Floridia M, Bucciardini R, Ricciardulli D, Fragola V, Pirillo MF, Weimer LE, et al. A randomized, double-blind trial on the use of a triple combination including nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase HIV inhibitor, in antiretroviral-naive patients with advanced disease. JAIDS 1999; 20:11-9.
13. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents; Version October 10, 2006. [Cited June 20, 2007] Available from URL <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultAdolescentGL.pdf>.
14. Barner A, Myers M. Nevirapine and rashes. Lancet 1998; 351:1133.
15. Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin M, Murphy R,

- Erice A, Spector SA, et al. High-dose of nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with HIV infection. *J Infect Dis* 1995; 171:537-45.
16. Pollard RB, Robinson P, Dransfield K. Safety profile of nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Ther* 1998; 20:1071-92.
17. Fagot JP, mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, Naldi L, Viboud C, Roujeau JC. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001; 15:1843-8.
18. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356:1423-30.
19. Metry DW, Lahart CJ, Farmer KL, Hebert AA. Stevens-Johnson syndrome caused by the antiretroviral drug nevirapine. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:354-7.
20. Bourezane Y, Salard D, Hoen B, Vandol S, Drobacheff C, Laurent R. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1321-2.
21. Ananworanich J, Moor Z, Siangphoe U, Chan J, Cardiello P, Duncombe C, et al. Incidence and risk factors for rash in Thai patients randomized to regimens with nevirapine, efavirenz or both drugs. *AIDS* 2005; 19:185-92.
22. Adkins JC, Noble S. Efavirenz. *Drugs* 1998; 56:1055-64.
23. Colebunders R, vanwolleghem T, Meurrens P, Moerman F. Efavirenz-associated Stevens-Johnson syndrome. *Infection* 2004; 32:306-7.
24. Ganger M, Arias G, O'Brien JG, Kemper CA. Frequency of cutaneous reactions on rechallenge with nevirapine and delavirdine. *Ann Pharmacother* 2000; 34:839-2.
25. Podzamczer D, Consiglio E, Ferrer E, Gudilo F. Efavirenz associated with corticosteroids reaction due to nevirapine. *AIDS* 2000; 14:331-2.
26. Soriano V, Dona C, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Is there cross-toxicity between nevirapine and efavirenz in subjects developing rash? *AIDS* 2000; 14:1672-3.
27. Clarke S, Harrington P, Barry M, Mulcahy F. The tolerability of efavirenz after nevirapine-related adverse events. *Clin Infect Dis* 2000; 31:806-7.
28. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15:250-7.
29. ภิรมย์ กมลรัตน์กุล, มนต์ชัย ชาลาประวรรตน์, ทวีสิน ต้นประยูร. หลักการทำวิจัยให้สำเร็จ. กรุงเทพมหานคร: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล; 2543. หน้า 63.
30. Manosuthi W, Thongyen S, Chumpathat N, Muangchana K, Sungkanuparph S. Incidence and risk factors of rash associated with efavirenz in HIV-infected patients with preceding nevirapine-associated rash. *HIV Med* 2006; 7:378-2.

**Abstract    Incidence and Possible Risk Factors of Rash Associated with Efavirenz in HIV - infected Patients with Preceding Nevirapine - associated Rash in Chachoengsao Hospital**  
**Opass Tancharoen**

Department of Medicine, Chachoengsao Hospital  
*Journal of Health Science* 2010; 19:205-15.

A retrospective cohort study was done by collecting data from medical records of HIV - infected patients diagnosed with nevirapine- associated rash who subsequently received efavirenz in Chachoengsao hospital between August 2002 and October 2008. Targeted patients were followed up for at least 3 months after receiving efavirenz. Incidence of secondary drug rash and also risk factors, including age, gender, baseline CD4 cells count and alanine aminotransferase, previous opportunistic infections and list of concurrent therapeutic drugs caused allergy, severity of nevirapine - associated rash and major concomitant anti-infective drugs, were studied and compared between those who had (experiment) and did not have (control) rash associated with efavirenz. Total of 67 patients (56.7% male) were included in the study with a median age of 37 years. Median (and inter quartile range) CD4 cell count was 70 (17-209) cells/ $\mu$ L. Of the 67 patients, 5 developed rash associated with efavirenz (7.46% incidence) and 3 of them required discontinuation of efavirenz. The baseline characteristics of the two groups: experiment (5 patients) and control (62 patients), were similar. None of the risk factors investigated was associated with developing rash associated with efavirenz, except for eosinophilia in one case who had widespread rash with systemic symptom and also very high eosinophil count, particularly more than 1,500 cells/ $\mu$ L. Median (and interquartile range) time from nevirapine discontinuation to efavirenz initiation was 10 (8-20) days in the experiment and 12 (7-20) days in the control (p 0.74). The preceding development of severe nevirapine-associated rash had a trend towards a similar rate in both groups (40% vs. 50%; OR 0.67; 95% CI 0.10-4.27; p 0.51). The majority (92.54%) of HIV-infected patients with CD4 counts < 250 cells/ $\mu$ L in Chachoengsao hospital who had preceding nevirapine-associated rash could tolerate efavirenz well. Efavirenz can be an option for subsequent use in these patients except for precaution in those who had widespread nevirapine-associated rash with systemic symptoms and eosinophilia, especially more than 1500 cells/ $\mu$ L.

**Key words:** efavirenz, HIV, incidence, nevirapine, rash, risk factor