Contact dermatitis to budesonide nasal spray

Vich Tampanya MD,

Porntip Puvabanditsin MD.

ABSTRACT:

TAMPANYA V, PUVABANDITSIN P. CONTACT DERMATITIS TO BUDESONIDE NASAL SPRAY. THAI J DERMATOL 2002; 18:.25-31.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

A female 48 year old presented with acute eczema on the upper lip just below the nostrils after budesonide nasal spray application for 3 weeks. Patch testing showed budesonide allergy. Due to previous usage of triamcinolone acetonide and hydrocortisone during the last 5 years, the patch testing with 1% triamcinolone acetonide and 1% hydrocortisone in alcohol were done. The results revealed negative findings. Intradermal skin test with 1% triamcinolone acetonide and 1% hydrocortisone in aqueous solution was also negative. These findings confirmed that this patient had primary sensitization to budesonide nasal spray.

Key words: budesonide, contact dermatitis, cross-reaction

บทคัดย่อ:

วิชช ธรรมปัญญา พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน การแพ้สัมผัสผิวหนังจากยาพ่นจมูกบูเดซโซไนด์ วารสารโรคผิวหนัง 2545; 18: 25-31.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยหญิงอายุ 35 ปี มีผื่นเหนือริมฝีปากใต้ช่องจมูกหลังจากใช้ยาพ่นจมูก budesonide นาน 3 สัปดาห์ ผลทดสอบ patch test ในผลบวกต่อ budesonide และเนื่องจากผู้ป่วยเคยมีประวัติการใช้ยา triamcinolone acetonide และ hydrocortisone เฉพาะที่ เมื่อ 5 ปีและ 3 ปี ตามลำดับ จึงทำการทดสอบ patch test ด้วย triamcinolone acetonide และ hydrocortisone ร้อยละ 1 ในแอลกอฮอล์ ให้ผลลบและทดสอบด้วยการฉีด triamcinolone acetonide และ hydrocortisone ร้อยละ 1 เข้าในชั้นผิวหนังก็ได้ผลลบเช่นกัน จึงสรุปว่าผู้ป่วยรายนี้แพ้ budesonide จากการใช้ยาพ่นจมูก

คำสำคัญ: บูเดสไซไนด์, ผื่นแพ้สัมผัส, การแพ้ข้ามกลุ่ม

ยากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์[1,2] มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ กดการทำงานของภูมิต้านทานและลดการแบ่งตัวของเซลล์ แต่ยานี้จะมีผลข้างเคียงสูงถ้ามีปริมาณของยาสูงในกระแสโลหิต ในปี ค.ศ.1952 Sulzberger [3] ได้ค้นพบว่ายากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์คือยา hydrocortisone (Compound F) สามารถผสมเป็นยาทาเฉพาะที่เพื่อรักษาผื่นผิวหนังได้ผลดีและลดผลข้างเคียงจากการรับประทานยาได้ ยาทาชนิดนี้จึงเป็นที่นิยมใช้กันแพร่หลายและมีการพัฒนายากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์หลากหลายโดยการเปลี่ยนโครงสร้างของยาให้มีกลุ่ม halogen เพิ่มขึ้น และการพัฒนาอนุพันธ์ของยาช่วยให้ประสิทธิภาพของยาเฉพาะที่สูงแต่ลดการดูดซึมของยามีการปรับปรุงเนื้อยาให้เหมาะสมกับลักษณะผื่นและบริเวณผิวหนังที่ใช้ทา การใช้ยาทาจึงเพิ่มขึ้นและใช้กันอย่างฟุ่มเฟือย ในปี ค.ศ. 1959[4] และปี ค.ศ.1960[5] มีรายงานการแพ้ยา hydrocortisone และการแพ้ยา[6] กลุ่มกลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์ก็มีรายงานเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากราคาของยาในปัจจุบันถูกลงมากปริมาณยาที่ใช้ จึงมีเพิ่มขึ้นมากการแพ้ก็เพิ่มขึ้นเช่นกันในคลินิกทดสอบภูมิแพ้ patch test หลายแห่งจึงเพิ่มยากลุ่มนี้ในชุดทดสอบ patch test มาตรฐาน[7] เพราะพบว่าในผู้ป่วยหลายรายมีการแพ้ยากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์ที่ใช้รักษาผื่นแพ้และผู้ป่วยบางรายแพ้ยากลุ่มนี้หลายตัวพร้อมกัน ซึ่งอาจเกิดจากการใช้ยาหลายขนานในระยะเวลานาน[8] หรือการแพ้อาจเกิดจากการแพ้ข้ามกลุ่ม (cross sensitization) มีรายงานการจัดการแบ่งได้แบ่งกลุ่มยากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์ซึ่งจะมีการแพ้ร่วมกันได้เป็น 4 กลุ่ม ตามลักษณะโครงสร้างของยากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์ ซึ่งมีองค์ประกอบเป็นวง 4 วงต่อกัน คือ A B C และ D เป็นยากลุ่ม A, B, C หรือ D ยาในแต่ละกลุ่ม

จะมีการแพ้แตกต่างกันพบว่าในกลุ่ม A และ B จะมีอุบัติการณ์การแพ้สูงและมีการแพ้ข้ามกลุ่มกันมากกว่ากลุ่ม C และ D

ยากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์ เป็นยารักษาโรคภูมิแพ้ได้ดีที่สุด แพทย์ผิวหนังใช้กันมานานกว่า 50 ปีในปัจจุบันมีการพัฒนายานี้เป็นยาเฉพาะที่เพื่อรักษาโรคในสาขาวิชาอื่นๆ เช่น ยา beclomethasone dipropionate ผสมในยาพ่นเข้าหลอดลมรักษาหอบหืดซึ่งก็เป็นที่นิยมใช้กันนานกว่า 20 ปี ยาหลายขนานได้พัฒนาเพื่อรักษาภูมิแพ้ในโพรงจมูก[9,10] (allergic rhinitis) เช่น fluticasone propionate,[11] budesonide,[12,13,14] triamcinolone acetonide[15] และ flunisolide[16] ยากลุ่มนี้จะลดอาการแพ้ในโพรงจมูก[17] ได้ดีมากออกฤทธิ์เร็วกว่าและดีกว่ายารับประทาน antihistamine ไม่มีผลข้างเคียงอาการง่วงหรือทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึ่งพบได้จากการใช้ยา anti histamine โดยค่าใช้จ่ายจะใกล้เคียงกัน เนื่องจากอุบัติการณ์โรคภูมิแพ้โพรงจมูกพบเพิ่มขึ้น[18] การใช้ยากลุ่มนี้ก็เพิ่มขึ้นตามมา ยากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์เฉพาะ[19] ที่ได้ก่อให้เกิดปัญหาเมื่อใช้ทารักษาโรคผิวหนังคงจะก่อให้เกิดปัญหาเมื่อนำไปใช้ในหลอดลมหรือโพรงจมูกเช่นกัน ในระยะ 20 ปี ที่ผ่านมามีรายงานการแพ้สัมผัสจากยาพ่นจมูกหลายรายงานโดยเฉพาะยา budesonide[19,20,21,22] เพราะยากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์ชนิดนี้สามารถแตกตัวเป็นสารก่อภูมิแพ้ได้ง่ายกว่ายาชนิดอื่นแต่กลับนิยมมาผสมในยาพ่นจมูกและพ่นรักษาหอบหืด การใช้ budesonide รักษาผิวหนังเคยมีปัญหาการแพ้สัมผัสยาสูงกว่ายาตัวอื่นและ budesonide มักเกิดการแพ้ข้ามกลุ่มยากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์[23] ตัวอื่นด้วย จึงไม่นิยมใช้เป็นยาทารักษาโรคผิวหนังเมื่อยานี้นำไปใช้รักษาโรคอื่นก็คงจะเกิดปัญหาการพ้ได้ ดังนั้นในการทดสอบ patch test[24] แพทย์ผิวหนังจะต้องแปรผลอย่างรอบคอบเพราะผื่นผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นอาจไม่เกี่ยวข้องกับผลการทดสอบ patch test และถ้าจำเป็นต้องใช้ยาทาควรเลือกใช้ยาทากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์ ซึ่งไม่มีการแพ้ข้ามกลุ่ม

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงอายุ 48 ปี เป็นโรคแพ้อากาศนาน 3 ปี รักษาด้วยยารับประทาน antihistamine และยาลดบวม decongestant มาตลอด จนกระทั่ง 2 เดือนก่อนได้มาตรวจรักษาคลินิกภูมิแพ้แผนกโสตศอนาสิก แพทย์ได้สั่งยาพ่นจมูก Rhinocort® (budesonide) พ่นวันละ 2 ครั้ง อาการคัดจมูกลดลงแต่เกิดอาการคันและผื่นบริเวณผิวหนังเหนือริมฝีปากใต้ช่องจมูกหลังจากใช้ยาพ่นจมูกนาน 2 สัปดาห์ จึงมาปรึกษาแพทย์ผิวหนัง

การตรวจผิวหนังพบผื่นคันเป็น ill-define erythematous plaque with vesicular border รอบช่องจมูกและเหนือริมฝีปากบน หลังจากแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาพ่นจมูกผื่นหายได้เองจึงได้ทดสอบ patch test ด้วยสารทดสอบชุดมาตรฐานและ 1% budesonide และ 0.1% tixocortol pivalate ใน petrolatum ของบริษัท Chemotechnique Diagnostics และน้ำยาพ่นจมูก Rhinocort® (budesonide) โดยใช้แผ่นทดสอบ Finn chamber ปิดสารทดสอบนาน 48 ชั่วโมงและอ่านผลโดยใช้มาตรฐาน International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) ใน 48 และ 96 ชั่วโมง พบการแพ้ nickel, chromium, cobalt, PPD,

budesonide, trixocortal pivalate และ Rhinocort® (ตารางที่ 1) จึงวินิจฉัยว่าผื่นคันรอบจมูกครั้งนี้เป็นการแพ้สัมผัส budesonide

ตารางที่ 1 ผลการตรวจ patch testing ด้วยสารมาตรฐานของบริษัท Chemotechnique Diagnostics

สารทดสอบ	อ่านผล	
	48 ชั่วโมง	96 ชั่วโมง
Nickel sulfate 2.5% in petrolatum	++	++
Potassium dichromate 0.5% in petrolatum	++	++
Cobalt chloride 1% in petrolatum	++	++
4-Phenylenediamine base 1.0% in petrolatum	++	++
Budesonide 0.1% in petrolatum	++	++
Tixocortal pivalate 0.1% in petrolatum	+	+
Rhinocorte nasal spray as is	++	++

เนื่องจากประวัติในอดีตผู้ป่วยเคยได้รับยา triamcinolone acetonide (Kenacort A) ฉีดรักษาพังผืดฝ่าเท้า (plantar fasciitis) 1 ครั้ง เมื่อวันที่ 13 กุมภาพันธ์ 2539 เคยทายา 0.1% triamcinolone acetonide รักษาผื่นแพ้บริเวณขาหนีบ 1 สัปดาห์ และต่อด้วยยาทา hydrocortisone อีก 1 สัปดาห์ เมื่อวันที่ 31 ตุลาคม 2539 และเมื่อวันที่ 20 มกราคม 2540 ได้ใช้ยาทา triamcinolone acetonide ร้อยละ 0.1 ทาผื่นคันบริเวณแขนนาน 1 สัปดาห์ ส่วนการแพ้ยาพ่นจมูก budesonide เกิดเมื่อวันที่ 12 ธันวาคม 2544 ผู้รายงานจึงทดสอบ patch test และ intradermal test เพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยแยกโรคว่าการแพ้ยา budesonide เป็นการแพ้ข้ามกลุ่ม (cross-sensitization) กับยา triamcinsolone acetonide หรือ hydrocortisone ซึ่งเคยใช้หรือไม่ การทดสอบ patch test ทำโดยผสมยา triamcinolone acetonide และ hydrocortisone ในแอลกอฮอล์ (ตารางที่ 2) ซึ่งมีรายงานว่าการผสมในแอลกอฮอล์จะให้ผลบวกสูงกว่าการผสมใน petrolatum ได้อ่านผลใน 48 และ 96 ชั่วโมง และ 5 วัน ผลการทดสอบเป็นลบ จึงทดสอบต่อด้วย intradermal 1% triamcinolone acetonide และ 1% hydrocortisone ละลายในน้ำฉีดเข้าในชั้นผิวหนังบริเวณท้องแขนอ่านผลใน 48, 96 ชั่วโมง และ 5 วัน ซึ่งก็ให้ผลการทดสอบเป็นลบ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 ผลการทดสอบ patch testing ด้วย triamcinolone acetonide และ hydrocortisone

สารทดสอบ	อ่านผล		
	48 ชั่วโมง	96 ชั่วโมง	5 วัน
Triamcinolone acetonide 1 % in alcohol	-	-	-
Hydrocortisone 1% in alcohol	-	-	-

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบ intradermal test

สารทดสอบ	อ่านผล		
	48 ชั่วโมง	96 ชั่วโมง	5 วัน
Triamcirnlone acetonide 1 % Aqueous (Kenacort A® 10 mg/ml)	-	-	-
Hydrocortisone1% Aqueous (Solu-cortef®)	-	-	-

วิจารณ์

ผลการทดสอบผู้ป่วยรายนี้พบให้ผลบวกต่อโลหะ นิเกิ้ล, โครเมี่ยมและโคบอลต์ แพ้สีย้อมผมและแพ้ budesonide, trixocortal pivalate และยาพ่นจมูก Rhinocort® เมื่อหยุดยาพ่นจมูกผื่นยุบหายไป ผื่นแพ้ที่เกิดขึ้นครั้งนี้น่าจะเกิดจากการแพ้ budesonide และเพื่อแยกว่าการแพ้ budesonide เป็นการแพ้จากการใช้ยาพ่นจมูกหรือเป็นการแพ้ข้ามกลุ่มยาซึ่งเคยใช้ในอดีตคือ triamcinolone acetonide และ hydrocortisone จึงได้ทำการทดสอบ patch testing และ intradermal test เพิ่มเติม พบว่าให้ผลลบทั้งหมด การแพ้จึงควรเป็น primary sensitization จากยาพ่นจมูก เนื่องจากการแพ้เกิดหลังใช้ยา 2 สัปดาห์ ซึ่งก็เป็นระยะเวลากระตุ้นภูมิ เมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้ครั้งแรก ซึ่งจะสนับสนุนว่าการแพ้ยาพ่นจมูกนี้เป็นการแพ้ครั้งแรกไม่ใช่เป็นการแพ้ข้ามกลุ่มกับยาที่เคยใช้

การทดสอบ patch testing ด้วยยาคอร์ติโคสตีรอยด์ ยังอยู่ในระหว่างการพัฒนาหาตัวยาแม่แบบ[24] (corticosteroid markers) เพราะยากลุ่มนี้มีหลากหลายไม่สามารถนำมาทดสอบได้หมด ถ้าสามารถหาตัวยาซึ่งมีความไวต่อยาหลายชนิดจะช่วยให้การทดสอบสะดวกขึ้น ตัวยาซึ่งถือว่าเป็น makers ในปัจจุบันคือ budesonide, tixocortol pivalate และ hydrocortisone 17 butyrate แต่ก็ยังไม่ครอบคลุมการแพ้ยาคอร์ติโคสตีรอยด์ทั้งหมด นอกจากตัวยาคอร์ติโคสตีรอยด์จะมีหลายหลากโครงสร้างทำให้การทดสอบทำได้ไม่ครบยังพบการใช้ปริมาณสารที่ใช้ทดสอบก็ยังไม่มีมาตรฐานและชนิดของตัวยาพื้นฐานและระยะเวลาการอ่านผลก็มีรายงานแตก

ต่างกันไม่แน่นอน แต่ในกรณีสงสัยการแพ้ยากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์ แนะนำให้ทดสอบด้วยยาแม่แบบ 3 ชนิด ดังกล่าว และเมื่อได้ผลบวกจึงทดสอบด้วยตัวยาในแต่ละกลุ่มต่อไป โดยการทดสอบอาจต้องใช้ยาพื้นฐานต่างกันเพื่อให้ได้ผลทดสอบสูงสุดและการทดสอบ inradermal test ซึ่งให้ผลแน่นอนกว่าจะทำในกรณีผลทดสอบอื่นให้ผลลบแต่ยังสงสัยว่าผื่นเกิดจากการแพ้กลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์เพราะการทดสอบด้วยการฉีดยาเป็นวิธีการรุนแรงและเกิดผลข้างเคียงสูงกว่า

สรุป การแพ้ยากลูโคคอร์ติโคสตีรอยด์ชนิดใช้เฉพาะที่ คงจะเป็นปัญหาเพิ่มขึ้นเพราะการใช้ยามีมากขึ้นเนื่องจากยามีประสิทธิภาพสูงราคาย่อมเยาว์และมีใช้ในแพทย์เฉพาะทางหลายสาขา ยานี้ซึ่งเคยเป็นยารักษาโรคผิวหนังมานานกว่าครึ่งศตวรรษในปัจจุบันกำลังกลายเป็นยาหลักสำหรับรักษาภูมิแพ้อากาศและหอบหืด ปัญหาการแพ้ยากลุ่มนี้คงจะเพิ่มขึ้น ดังนั้นการแปรผล patch testing จำเป็นต้องคำนึงว่ายานี้ใช้รักษาโรคในอวัยวะอื่นๆ ผื่นแพ้ของผู้ป่วยอาจไม่เกี่ยวข้องหรือไม่สอดคล้องกับผลการทดสอบ patch testing ก็ได้

References

1. Griffilhs WAD, Wilkinson JD. Topical therapy In: Texbook of Dermatology 6th edition, Champion RH, et al, eds. Blackwell Science Ltd 1998: 3547-54.
2. Baumann L, Kerdel F. Topical glucocorticoids In: Fitzpatricks Dermatology in General Medicine 5th edition. Fitzpatrick TB, et al, eds 1999: 2713-7.
3. Sulzberger MB. Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. J Invest Dermatol 1952; 19: 101-2.
4. Burckhardt W. Kontaktekzem durch Hydrocortison. Hautarzt 1959; 10:42-3.
5. Church R. Sensitivity to hydrocortisone acetate ointment. Br J Dermatol 1960; 72: 341-3.
6. Alani MD. Alani SD. Allergic contact dermatitis to corticosteroids. Ann Allergy 1972; 30:158.
7. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH. Screening for corticosteroid contact sensitivity. Contact Dermatitis 1995; 33: 149-51.
8. Wilkinson SM. Cortieosteroid cross-reactions: an alternative view. Contact dermatitis 2000; 42: 59-63.
9. Calderon-Zapata MA, Davies RJ. Treatment and management of allergic rhinitis. In: Kay AB, ed. Allergy and allergic diseases. Oxford: Blackwell 1997.
10. International Rhinitis Management Working Group. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. Allergy 1994; 49: 1-34.
11. Van Bavel J, Findlay SR, Hampel FC, Jr Martin BG, Ratner P, Field E. Intranasal fluticasone propionate is more effective than terfenadine tablets for seasonal allergic rhinitis. Arch Intern Med 1994; 154: 2699-704.
12. Munch EP, Soborg M, Norreslet TT, Mygind N. A comparative study of dexchlorpheniramine maleate sustained release tablets and budesonide nasal spray in seasonal allergic rhinitis. Allergy 1983; 38: 517-24.
13. Bunnag C, Jareoncharsri P, Wong EC. A double-blind comparison of nasal budesonide and oral astemizole for the treatment of perennial rhinitits. Allergy 1992; 47: 313-17.
14. Simpson RJ. Budesonide and terfenadine, separately and in combination, in the treatment of hay fever. Ann Allergy 1994; 73; 497-502.
15. Bernstein DI, Creticos PS, Busse WW, Cohen R, Graft DF, Howland WC. Comparison of triamcinolone acetonide in the treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunal 1996; 97: 749-55.
16. Dickson DJ, Cruickshank JM. Comparison of flunisolide nasal spray and terfenadine tablets in hay fever. Br J Clin Pract 1984; 38: 416-20.
17. Weiner JM. Intranasal corticosteroids versus oral H_1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 1998; 317: 1624-9.
18. Hopper T, Jenkin M, Carlin C, Giles G. Increase in the self-reported prevalence of asthma and hay fever in adults over the past generation. Aust J Pub Health 1995; 19: 120-4.
19. Goossens A, Matura M. Corticosteroids. In: Adams RM (ed.). Occupational Skin Disease, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders 1999: 389-94.
20. Meding B, Dahlberg E. Contact allergy to budesonide in nasal spray. Contact Dermatitis 1986; 14; 253-4.
21. Gamboa PM, Jauregui I, Antepara I. Contact dermatits from budesonide in a nasal spray without cross-reactivity to amcinonide. Contact Dermatitis 1991; 24: 227-8.

22. Faria A, Marote J, de Freitas C. Contact allergy to budesonide in an oral spray. Contact Dermatitis 1992; 27: 57.

23. Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity among different steroids. Arch Dermatol 1995; 131-31-7.

24. Isaksson M, Bruze M. Is contact allergy to budesonide clinically relevant. Contact Dermatitis 2000; 42: 24.

25. Isaksson M, Andersen KE, Brandao FM et al. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. Contact Dermatitis 2000; 42: 27-35.