

Tuberculin Purified Protein Derivative (Tuberculin PPD)

Tuberculin Purified Protein Derivative (Tuberculin PPD)

รูปแบบ Injection

ปรากฏอยู่ในหมวดยากลุ่มที่ 5 Infections

5.1 Antibacterial drugs

5.1.9 Antituberculous drugs

บัญชี ก

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

ยา Tuberculin Purified Protein Derivative (Tuberculin PPD) รูปแบบ injection เป็นสารวินิจฉัยที่มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรค *Mycobacterium tuberculosis* ทั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่มีความเสี่ยงสูง⁽¹⁾ อีกทั้งจัดเป็นรายการยาจำเป็น (essential medicine) ใน WHO Model list of Essential Medicine 2010 ทั้งนี้ Tuberculin PPD เป็นสารที่มีราคาไม่แพงและมีการใช้อย่างกว้างขวางในต่างประเทศ⁽²⁻⁵⁾ และจัดเป็น "gold standard" สำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรค *Mycobacterium tuberculosis*⁽²⁾ และนอกจากนี้แนวทางการวินิจฉัยและรักษาวัณโรคในประเทศไทย 2543⁽⁶⁾ มีการวินิจฉัยทางคลินิกโดยใช้ ปฏิกริยา ทูเบอร์คูลินเป็นหนึ่งในเกณฑ์ร่วมกับอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับวัณโรค

ข้อมูลเพิ่มเติม : ราคา TUBERCULIN TEST VIAL 10 IU (0.1 ML) = 22 บาท/vial (1 dose)

ราคา TUBERCULIN TEST VIAL 100 IU /ML (1 ML) = 110 บาท/vial (10 doses)

จากข้อมูลทั้งหมด คณะอนุกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงมีมติรับยา Tuberculin Purified Protein Derivative (Tuberculin PPD) รูปแบบ Injection เข้าอยู่ในบัญชี ก

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

ประเด็นการพิจารณา

มีการเสนอยา Tuberculin Purified Protein Derivative (Tuberculin PPD) รูปแบบ injection ไว้ในบัญชี ก เหตุผล เนื่องจากเป็นยาที่มีความจำเป็นในการวินิจฉัยโรค Tuberculosis (TB) นอกจากนี้ยาดังกล่าวถูกจัดเป็นรายการยาจำเป็น (essential medicine) ใน WHO Model list of Essential Medicine 2010

ข้อมูลที่ใช้ในการพิจารณา

ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลเกี่ยวกับแนวทางการวินิจฉัยและแนวทางการรักษาวัณโรค ทั้งในไทยและต่างประเทศ รวมทั้งฐานข้อมูลจากแหล่งอ้างอิงอื่น ดังนี้

1. ข้อมูลจากแนวทางการวินิจฉัยและรักษาวัณโรคในประเทศไทย; สมาคมปราชญ์วัณโรคแห่งประเทศไทย ร่วมกับ กรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข และสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย⁽⁶⁾

2. ข้อมูลจาก MD consult⁽⁷⁾

3. ข้อมูลจาก WHO Technical Report Series (UNEDITED REPORT -- 05 May 2011)⁽²⁾: UNEDITED REPORT OF THE 18th EXPERT COMMITTEE ON THE SELECTION AND USE OF ESSENTIAL MEDICINES
4. ข้อมูลจาก WHO Tuberculosis Diagnostics Workshop⁽⁶⁾ : – Product Development Guidelines –
5. ข้อมูลจาก Micromedex 2012⁽¹⁾
6. ข้อมูลจาก BNF No. 63 (March 2012) และ BNF⁽³⁾ for Children 2011–2012
7. ข้อมูลจาก MARTINDALE 2011⁽⁴⁾
8. ข้อมูลจาก CDC 2010⁽⁵⁾ : Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection — United States, 2010

ส่วนที่ 3 ข้อมูลเชิงวิชาการ

1. ข้อมูลจากแนวทางการวินิจฉัยและรักษาวัณโรคในประเทศไทย; สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยร่วมกับ กรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข และสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย⁽⁶⁾

การวินิจฉัย

วัณโรคในเด็ก (Tuberculosis in Children)

วัณโรคในเด็กนั้น วินิจฉัยได้ยากกว่าผู้ใหญ่ เพราะโอกาสจะตรวจพบเชื้อวัณโรคมีน้อย ดังนั้น การวินิจฉัยส่วนใหญ่จึงต้องใช้อาการทางคลินิก การติดตามผลการรักษาก็ต้องใช้อาการและอาการแสดงเป็นเครื่องบ่งชี้ ในเด็กทารกเมื่อได้รับเชื้อวัณโรคมีโอกาสเป็นวัณโรคชนิดแพร่กระจายได้มาก จึงต้องให้การรักษาทันที ตั้งแต่วินิจฉัยเบื้องต้นด้วยยาที่มีประสิทธิภาพสูง รอยแผลวัณโรคในปอดมักพบร่วมกับต่อมน้ำเหลืองที่ซั้วปอดโตเสมอ ไม่ค่อยพบรอยแผลชนิดมีโพรงแผล (cavity)

1. การวินิจฉัยทางคลินิก ใช้ 1.1 ร่วมกับข้ออื่นอีกอย่างน้อย 2 ข้อ ได้แก่

1.1 อาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับวัณโรค

1.2 ปฏิกิริยาทูเบอร์คูลิน 10 มม. (ยกเว้นในรายที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือรายที่สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคปอด ใช้เส้นผ่าศูนย์กลาง 5 มม.) ในรายที่ได้รับวัคซีน บีซีจี มาแล้วเมื่อได้รับเชื้อวัณโรคเพิ่มเติมมักจะมีปฏิกิริยา 15 มม.)

1.3 ภาพรังสีทรวงอก มีความผิดปกติเข้าได้กับวัณโรค รูปแบบมีได้ตั้งแต่ต่อมน้ำเหลืองที่ซั้วปอดโตอย่างเดียว หรือมีแผลในเนื้อปอดร่วมด้วยหรือมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือเป็นชนิด military ฯลฯ ควรถ่ายภาพรังสีทรวงอกทั้งด้านหน้าและด้านหลัง

1.4 ประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยที่กำลังเป็นวัณโรคปอด โดยเฉพาะชนิดเสมหะย่อยพบเชื้อ

1.5 การวินิจฉัยแยกโรคที่คล้ายคลึงอื่นๆออกไป

2. การวินิจฉัยยืนยันทางห้องปฏิบัติการ

ถ้ามีอาการแสดงเข้าได้กับวัณโรค ร่วมกับตรวจได้เชื้อวัณโรคจากการย้อมหรือเพาะเชื้อ ถือว่าเป็น definite diagnosis เชื้อวัณโรคอาจได้จากการย้อมหรือเพาะเชื้อจากเสมหะ น้ำเยื่อหุ้มปอด น้ำไขสันหลัง น้ำย่อยจากกระเพาะ ฯลฯ ในสถาบันที่สามารถเพาะเชื้อได้ พบว่าจะได้เชื้อวัณโรคประมาณร้อยละ 10-20 เท่านั้น การตรวจชิ้นเนื้อทางกล้องจุลทรรศน์ ใช้ในรายที่การวินิจฉัยไม่ชัดเจน เช่น วัณโรคต่อมน้ำเหลืองบางราย วัณโรคเยื่อหุ้มปอดบางราย รวมทั้งวัณโรคปอดบางราย ฯลฯ การใช้เทคนิคใหม่ในการวินิจฉัย ทางห้องปฏิบัติการ (new laboratory techniques) เช่น การตรวจหา antigen, antibody, radiometric assay, polymerase chain reaction ฯลฯ ยังมีข้อจำกัดซึ่งต้องการการพัฒนาอีกมาก จึงยังไม่เหมาะสมจะนำมาใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป

สรุป

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาวัณโรคในประเทศไทย 2543 มีการวินิจฉัยโดยมีเกณฑ์การแปลผล ดังนี้ ปฏิกริยาทูเบอร์-คูลิน 10 มม. (ยกเว้นในรายที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือรายที่สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคปอด ใช้เส้นผ่าศูนย์กลาง 5 มม.) ในรายที่ได้รับวัคซีน บีซีจี มาแล้วเมื่อได้รับเชื้อวัณโรคเพิ่มเติมมักจะมีปฏิกริยา 15 มม.) ซึ่งในผู้ที่เคยได้รับการฉีดวัคซีน BCG มาก่อนนั้น ในช่วง 15 ปีหลังการฉีดวัคซีน BCG จะให้ผลไม่แตกต่างจากผู้ที่ไม่เคยฉีดวัคซีน BCG มาก่อน และสูตรยาป้องกันการติดเชื้อวัณโรคที่แนะนำ คือ Isoniazid (INH) 300 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 9 เดือน

2. ข้อมูลจาก MD consult⁽⁷⁾

Tuberculin Purified Protein Derivative, PPD

- For tuberculosis diagnosis (e.g., diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) or tuberculosis (TB) disease):

An induration of ≥ 5 mm is considered positive for:

- HIV-positive persons.
- Persons who have had recent contact with tuberculosis (TB) patients.
- Persons with fibrotic changes on chest X-ray consistent with old healed TB.
- Patients with organ transplants and other immunosuppressed individuals (e.g., receiving equivalent of prednisone ≥ 15 mg/day for ≥ 1 month).

An induration of ≥ 10 mm is considered positive for:

- Recent arrivals to the US (< 5 years) from high-prevalence countries.
- Illicit users of injectable drugs.
- Residents and employees of high-risk congregate settings (e.g., prisons, jails, nursing homes, long-term care facilities, hospitals and other health care facilities, residential facilities for AIDS patients, and homeless shelters).
- Mycobacteriology laboratory personnel.
- Persons with high-risk clinical conditions [e.g., diabetes mellitus, silicosis, high-dose corticosteroid therapy, other immunosuppressive therapy, cancer, hematologic diseases (e.g., leukemia and Hodgkin's disease), end-stage renal disease, intestinal bypass or gastrectomy, low body weight ($\leq 10\%$ ideal body weight)].
- Children < 4 years or children and adolescents exposed to adults in high-risk categories.

An induration of ≥ 15 mm is considered positive for:

- Persons with no known risk factors for TB.

สรุป

ข้อมูลจาก MD consult แสดงถึงข้อบ่งชี้และรายละเอียดของการวินิจฉัย Tuberculosis จากการใช้ Tuberculin PPD

3. ข้อมูลจาก WHO Technical Report Series (UNEDITED REPORT -- 05 May 2011)⁽²⁾: UNEDITED REPORT OF THE 18th EXPERT COMMITTEE ON THE SELECTION AND USE OF ESSENTIAL MEDICINES

เป็นข้อมูลจากการประชุมเมื่อวันที่ 21 – 25 มีนาคม พ.ศ. 2554 ที่ผ่านมา เป็นรายงานบัญชียาหลักของ WHO (WHO Model List of Essential Medicines; EML and WHO Model List of Essential Medicines for Children; EMLc) ที่มีการทบทวนและปรับปรุงให้ทันสมัยขึ้น โดย Tuberculin PPD เป็นหนึ่งในรายชื่อยาจำเป็น ซึ่งอยู่ในกลุ่ม Diagnostic agents ของกลุ่ม Immunologicals ดังข้อความด้านล่าง

19. IMMUNOLOGICALS	
19.1 Diagnostic agents	
All tuberculins should comply with the WHO Requirements for Tuberculins (Revised 1985). WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-sixth report. (WHO Technical Report Series, No. 745, 1987, Annex 1).	
tuberculin, purified protein derivative (PPD)	Injection.

4. ข้อมูลจาก WHO Tuberculosis Diagnostics Workshop⁽⁸⁾ : – Product Development Guidelines –

เป็นข้อมูลจากการประชุมหรือเกี่ยวกับการพัฒนาแนวทางการวินิจฉัย Tuberculosis ในประเทศที่มีรายได้ต่ำ โดยมีข้อความเกี่ยวกับ Tuberculin PPD ในข้อมูลนี้อยู่หลายประเด็น หนึ่งในเนื้อหาที่ยืนยันการใช้ยานี้ในปัจจุบันอยู่ มีข้อความดังนี้

Brennan noted that the purified protein derivative (PPD) skin test is the only currently available method for screening populations at risk for infection with M. tuberculosis. It is inexpensive, familiar to health care workers and requires 2 visits. It measures cell-mediated rather than humoral immune responses and is widely recognized as the universal "gold standard" method to detect tuberculous infection. PPD skin tests can be difficult to interpret in many instances. These include individuals recently vaccinated with BCG and those living in areas where infection with cross reactive environmental mycobacteria is frequent. Such persons may react with PPD in the absence of infection with M. tuberculosis. Alternatively, persons who are actually infected may not react to PPD.

สรุป
Tuberculin PPD skin test เป็นวิธีการเดียวที่มีอยู่ในปัจจุบันการตรวจคัดกรองสำหรับประชากรที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรค เป็นวิธีที่ไม่แพงและคุ้นเคยกับบุคลากรสาธารณสุข และเป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวางในระดับสากลว่าเป็น "Gold standard" ของวิธีการในการตรวจสอบการติดเชื้อวัณโรค

5. ข้อมูลจาก Micromedex 2012⁽¹⁾

TUBERCULIN

Tuberculosis; Diagnosis

FDA Labeled Indication

1) Overview

FDA Approval: Adult, yes; Pediatric, yes

Efficacy: Adult, Effective; Pediatric, Effective

Recommendation: Adult, Class I; Pediatric, Class I

Strength of Evidence: Adult, Category B; Pediatric, Category B

2) Summary:

Tuberculin Purified Protein Derivative (PPD) is indicated as a diagnostic aid in detecting infection with *Mycobacterium tuberculosis* in persons at increased risk of developing active disease

Place In Therapy

A) Tuberculin skin tests, PPD (purified protein derivative), PPD multiple puncture device, and OLD tuberculin multiple puncture device may be used for mass screening of apparently healthy individuals for *Mycobacterium tuberculosis*. Additionally, intradermal PPD aqueous solution may be used as an aid in the diagnosis of tuberculosis. Tuberculin skin tests may also be used in conjunction with other antigens in the assessment of cell-mediated immunity or anergy.

สรุป

Tuberculin PPD ในข้อบ่งใช้ที่เกี่ยวข้องคือ ใช้สำหรับการวินิจฉัยต่อการติดเชื้อวัณโรค ได้รับอนุมัติโดย US FDA ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ได้รับการประเมินว่ามีประสิทธิภาพ และแนะนำให้ใช้กับผู้ป่วยทุกราย โดยมีหลักฐานในระดับ B

6. ข้อมูลจาก BNF No. 63 (March 2012) และ BNF⁽³⁾ for Children 2011–2012

Diagnostic agents

The *Mantoux test* is recommended for tuberculin skin testing, but no licensed preparation is currently available. Guidance for healthcare professionals is available at www.dh.gov.uk/immunisation.

In the Mantoux test, the diagnostic dose is administered by intradermal injection of Tuberculin Purified Protein Derivative (PPD). The *Heaf test* (involving the use of multiple-puncture apparatus) is no longer available.

Note

Response to tuberculin may be suppressed by live viral vaccines, viral infection, sarcoidosis, corticosteroid therapy, or immunosuppression due to disease or treatment. Tuberculin testing should not be carried out within 4 weeks of receiving a live viral vaccine.

Two interferon gamma release assay (IGRA) tests are also available as an aid in the diagnosis of tuberculosis infection: *QuantiFERON® TB Gold* and *T-SPOT®.TB*. Both tests measure T-cell mediated immune response to synthetic antigens.

For further information on the use of interferon gamma release assay tests for tuberculosis, see www.hpa.org.uk.

Tuberculin Purified Protein Derivative (Tuberculin PPD)

Injection, heat-treated products of growth and lysis of appropriate *Mycobacterium* spp. 20 units/mL (2 units/0.1-mL dose) (for routine use), 1.5-mL vial; 100 units/ mL (10 units/0.1-mL dose), 1.5-mL vial

Dose

by **intradermal injection**, for Mantoux test, 2 units (0.1 mL of 20 units/mL strength) for routine Mantoux test; if first test is negative and a further test is considered appropriate 10 units (0.1 mL of 100 units/mL strength) Available from ImmForm (SSI brand)

Note

The strength of tuberculin PPD in this product may be different to the strengths of products used previously for the Mantoux test; care is required to select the correct strength

สรุป

Mantoux test หรือ tuberculin skin ที่แนะนำคือ Tuberculin Purified Protein Derivative (PPD) ซึ่งเข้าได้ผิวหนัง ส่วนการทดสอบอื่น ๆ นั้นยังอาจใช้ไม่ได้ชัดเจนเพียงพอนัก โดยมีการระบุปัจจัยเสี่ยงในการเกิดผลการทดสอบที่คาดเคลื่อน ขนาดยาที่ใช้ และคำแนะนำอื่น ๆ ในแหล่งข้อมูลนี้ด้วย

7. ข้อมูลจาก MARTINDALE 2011⁽⁴⁾

Uses and Administration

- Tuberculin skin tests are used to detect tuberculo-protein hypersensitivity when BCG vaccination is being considered or as an aid to diagnosis of tuberculosis. A person showing a specific sensitivity to tuberculin is considered to have been infected with the tubercle bacillus, though the infection may be inactive. Tuberculin for sensitivity testing is given by intradermal injection as in the Mantoux test. Multiple-puncture devices such as the Heaf test or tine tests have also been used, although they are no longer available in the UK.
- In the UK, it is recommended that tuberculin testing should always be performed when BCG vaccination is being considered, and the Mantoux test is recommended. For a routine Mantoux test, a diluted solution (2TU/0.1mL) of tuberculin purified protein derivative (PPD) is given by intradermal injection and the reaction, which is graded by the transverse diameter of the area of induration, read 48 to 72 hours later. A retest with a stronger solution (10TU/0.1mL) of PPD may be considered if the results of the initial test are unclear.

สรุป

ข้อมูลจาก Martindale เป็นข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของยาแต่ละตัว โดยในสหราชอาณาจักรแนะนำให้มีการทดสอบ tuberculin ก่อนที่จะมีการพิจารณาฉีด BCG vaccine

8. ข้อมูลจาก CDC 2010⁽⁵⁾ : Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2010

An IGRA may be used in place of (but not in addition to) a • TST in all situations in which CDC recommends tuberculin skin testing as an aid in diagnosing *M. tuberculosis* infection, with preferences and special considerations noted below. Despite the indication of a preference in these instances, use of the alternative test (FDA-approved IGRA or TST) is acceptable medical and public health practice.

สรุป

ข้อมูลนี้เป็นการกล่าวถึงการทดสอบการติดเชื้อวัณโรคใหม่เรียกว่า Interferon Gamma Release Assays: IRGA ที่อาจใช้แทนที่ Tuberculin skin test; TST แต่ในขณะนี้ CDC ยังคงแนะนำให้ใช้ TST เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรคในทุกสถานการณ์อยู่

เอกสารอ้างอิง

1. Drugdex Drug Evaluations. [cited 2012 Feb 21]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
2. WHO Technical Report Series (UNEDITED REPORT -- 05 May 2011). REPORT OF THE 18th EXPERT COMMITTEE ON THE SELECTION AND USE OF ESSENTIAL MEDICINES, 21 to 25 March 2011 Accra, Ghana.
3. Martin J, Claase L, Jordan B, Macfarlane C, Patterson A, Ryan R, et al. BNF for children [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2012; cited 2012 March 1]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
4. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. [cited 2012 Feb 21]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
5. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2010 : department of health and human services; Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2010; 55 (RR5):1-25.
6. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาวัณโรคในประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 2 (ฉบับปรับปรุง), กรุงเทพฯ; สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์, 2543.
7. MD consult:Drugs:Medication ; [cited 2012 Mar 7]; Available from: <http://www.mdconsult.com/php/323568216-163/homepage>.
8. The WHO/NTB Tuberculosis Diagnostics Workshop, – Product Development Guidelines –, Cleveland, Ohio, 27 July, 1997.