

แนวทางการกำกับการใช้ยา จ(2) Voriconazole
ข้อบ่งใช้ invasive aspergillosis และ invasive fungal infection จากเชื้อ *Fusarium* spp.,
***Scedosporium* spp. (*Pseudallescheria*)**

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

1.1 ขออนุมัติการใช้ยา voriconazole ทั้งแบบยาฉีดและยากินจากหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา (post-authorization) โดยให้มีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล ที่สามารถสั่งใช้ยาไว้กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์ไว้ก่อน และลงทะเบียนผู้ป่วยที่ใช้ยากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา

1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่จะใช้ยา voriconazole กับผู้ป่วย ระบบจะอนุมัติให้ผู้ป่วยได้รับยาก่อนการอนุมัติได้ไม่เกิน 14 วัน และแพทย์ผู้สั่งใช้ยาควรส่งแบบฟอร์มการขออนุมัติ ตั้งแต่วันที่เริ่มส่งจ่ายยา

กรณีที่มีระบบการอนุมัติการใช้ยาของหน่วยงานสิทธิประโยชน์ ระยะเวลาที่อนุมัติในการใช้ยาครั้งแรก 14 วันและครั้งต่อไป ทุก 14 วันสำหรับผู้ป่วยใน และทุก 28 วันสำหรับผู้ป่วยนอก ทั้งยาฉีดและยากิน

กรณีที่ยังไม่มีระบบอนุมัติการใช้ยา voriconazole ของหน่วยงานสิทธิประโยชน์ อนุมัติให้ผู้อำนวยการสถานพยาบาลเป็นผู้อนุมัติการใช้ยาแทน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาโรคประจำตัวของผู้ป่วย และ ปัญหาแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

3.1. เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในอนุสาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ หรืออนุสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ หรืออนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ หรืออนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคระบบการหายใจ ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

3.2. ในกรณีที่ไม่ใช่แพทย์ตามข้อ 3.1. ให้ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแต่งตั้งแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาสาขาอายุรศาสตร์ หรือสาขากุมารเวชศาสตร์ ที่มีความรู้ความชำนาญในการใช้ยาดังกล่าวเพิ่มเติมได้ไม่เกิน 2 คน

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา Voriconazole ในโรค invasive aspergillosis และ invasive fungal infection จากเชื้อ *Fusarium* spp. หรือ *Scedosporium* (*Pseudallescheria*) spp. โดยมีเกณฑ์ดังนี้

4.1. ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]

4.2. กรณีได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค invasive aspergillosis ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.2.1. ตรวจพบเชื้อรา แบบ dichotomous branching septate hyphae โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาหรือทางเซลล์วิทยาของสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อหรือการเจาะดูดจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ (sterile site) หรือจากการเจาะดูดตำแหน่งที่ติดเชื้อมีวิธีการ aseptic technique (ดูหมายเหตุข้อ 8.1)
- 4.2.2. เพาะเชื้อขึ้นเชื้อรา *Aspergillus* spp. จากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อหรือการเจาะดูดจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ
- 4.2.3. มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด invasive fungal infection (ดูหมายเหตุข้อ 8.2) ร่วมกับอาการทางคลินิกที่เข้าได้โดยความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้
- 1) ภาพ X-ray หรือ CT scan หรือ MRI ของปอดที่มีลักษณะเข้าได้กับ invasive pulmonary aspergillosis ได้แก่ พบเป็น cavity, wedged shaped infiltrate, tree in buds, nodule with halo sign, air crescent sign ร่วมกับมีข้อห้ามในการ เจาะ ดูด หรือตัดชิ้นเนื้อ มาตรวจย้อมและเพาะเชื้อ
 - 2) ตรวจพบ septate hyphae หรือเพาะเชื้อขึ้นเชื้อรา *Aspergillus* spp. จากสิ่งส่งตรวจที่เก็บด้วยวิธี aseptic technique ดังต่อไปนี้ ได้แก่ เสมหะจาก endotracheal aspirate, น้ำ bronchoalveolar lavage (BAL), สิ่งส่งตรวจจาก sinus aspirate หรือ fiberoptic endoscopy (ดูหมายเหตุข้อ 8.1)
 - 3) ผลตรวจ galactomannan ของเลือดให้ผลบวก (≥ 0.5) หรือ น้ำ BAL ให้ผลบวก (≥ 0.7)
- 4.3. กรณีได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น invasive fungal infection จากเชื้อ *Fusarium* spp., หรือ *Scedosporium (Pseudallescheria)* spp. ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- 4.3.1. ตรวจพบสายรา septate hyphae และมีการทำลายเนื้อเยื่อร่วมด้วยจากการตรวจทางพยาธิวิทยาหรือทางเซลล์วิทยาของสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อ หรือพบสายราจากการตรวจย้อมสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการเจาะดูดจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ (sterile site) หรือจากการเจาะดูดตำแหน่งที่ติดเชื้อมีวิธีการ aseptic technique และเพาะเชื้อขึ้น *Fusarium* spp, หรือ *Scedosporium (Pseudallescheria)* spp. (ดูหมายเหตุข้อ 8.1)
- 4.3.2. เพาะเชื้อขึ้น *Fusarium* spp. หรือ *Scedosporium (Pseudallescheria)* spp. จากเลือด
- 4.4. มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่จะใช้ยากับผู้ป่วย^{††}
- 5. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการให้ยา**
- 5.1 ให้ใช้ยาฉีดเฉพาะกรณีผู้ป่วยไม่สามารถกินหรือรับยาเข้าทางเดินอาหารได้ โดยใน 24 ชั่วโมงแรกแนะนำให้ใช้ยาในขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมง หลังจากนั้นให้ในขนาด 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมง เมื่อสามารถเปลี่ยนเป็นยากินได้ จะต้องเปลี่ยนให้เร็วที่สุด

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

- 5.2 ให้อาหาร voriconazole ทางปากในขนาด 200 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง ในกรณีที่ให้อาหารแต่แรกโดยไม่ให้อาหารชนิดก่อน แนะนำให้ขนาด 400 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมงในวันแรก แล้วตามด้วย 200 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมงในวันถัดไป ผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กิโลกรัมให้ลดขนาดเหลือ 100 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง
- 5.3 สำหรับการให้อาหารในเด็ก ในเด็กอายุ 2 – 11 ปี แนะนำให้ขนาด 9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ไม่เกิน 350 มิลลิกรัม) ทุก 12 ชั่วโมง ในเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป ให้ใช้ขนาดยาเดียวกันกับผู้ใหญ่
- 5.4 ผู้ป่วยที่มีโรคตับทำงานผิดปกติ ในระดับ Child Pugh class A-B ไม่ต้องปรับขนาดยา loading dose แต่ควรลดขนาดยา maintenance dose ลงครึ่งหนึ่ง ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ Child Pugh class C เนื่องจากไม่มีข้อมูล
- 5.5 ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ และค่า creatinine clearance < 50 มิลลิลิตร/นาที ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยา voriconazole แบบฉีด เนื่องจากมีการสะสมของ cyclodextrin ที่อาจมีพิษต่อเซลล์ตับ แนะนำให้ใช้เป็นรูปกินแทน

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ให้ประเมินผู้ป่วยภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับยา เปรียบเทียบกับก่อนให้อาหาร voriconazole ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

- 6.1.1 อาการทางคลินิก ขึ้นกับตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อที่ปอด จะประเมินเรื่องไอ เสมหะ การติดเชื้อที่ไซนัส จะประเมินเรื่องปวดบวมของโพรงไซนัส
- 6.1.2 รอยโรคในภาพรังสี ขึ้นกับตำแหน่งที่ติดเชื้อ (พร้อมแนบหลักฐาน)

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

ให้ติดตามผลข้างเคียงของ voriconazole ที่พบบ่อย ได้แก่

ผลข้างเคียง	พารามิเตอร์	ความรุนแรงระดับ 3	ความรุนแรงระดับ 4
ตับ	AST, ALT	สูงกว่าค่าปกติตัวบน (upper normal limit) 5-10 เท่า	สูงกว่าค่าปกติตัวบน (upper normal limit) มากกว่า 10 เท่า
	Total bilirubin	สูงกว่าค่าปกติตัวบน (upper normal limit) 2.6-5 เท่า	สูงกว่าค่าปกติตัวบน (upper normal limit) มากกว่า 5 เท่า
การมองเห็น	การมองเห็น	การมองเห็นภาพหรือสีผิดปกติจนรบกวนการดำรงชีวิตประจำวัน	
ผิวหนัง	ผื่นผิวหนัง	มีผื่นทั่วตัว และ บริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกายมี (1) ตุ่มน้ำพอง หรือ (2) แผลบริเวณเยื่อเมือก	ผู้ป่วยมีตุ่มน้ำพองกระจายหรือทั่วตัว หรือ Steven-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis

เอกสารอ้างอิง Division of Aids Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Version 1.0, December, 2004; Clarification August 2009

7. เกณฑ์การหยุดยา

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาครบ 2 สัปดาห์แล้ว สามารถขอใช้ยาต่อเนื่องได้ ในกรณีที่อาการทางคลินิกดีขึ้น และ/หรือรอยโรคในภาพรังสีดีขึ้นแต่ยังไม่สมบูรณ์ ตามเป้าหมาย

ให้หยุดยา voriconazole เมื่อเป็นไปตามเกณฑ์ข้อหนึ่งข้อใด ดังนี้

- 7.1 กรณีผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยสมบูรณ์ (อาการทางคลินิกหายไปและ/หรือรอยโรคหายไป หรือ เหลือน้อยที่สุด) โดยทั่วไปประมาณ 4-12 สัปดาห์
- 7.2 หลังให้ยาไปแล้ว 14 วัน ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาซึ่งหมายถึงข้อใดข้อหนึ่งดังนี้
 - 7.2.1 อาการทางคลินิกรุนแรงมากขึ้น หรือภาพรังสีแสดงความผิดปกติมากขึ้นโดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น หรือผลเพาะเชื้อในเลือดหรือสิ่งส่งตรวจจากตำแหน่งปราศจากเชื้อขึ้นเชื้อต่อเนื่อง
 - 7.2.2 ทราบว่าเชื้อต่ออายุ voriconazole จากผลเพาะเชื้อ
- 7.3 ในกรณีวินิจฉัยโดยภาพรังสีปอดอย่างเดียวและ ผลการตรวจ galactomannan เป็นลบ
 - 7.3.1 ถ้าไม่มีผลการตรวจ CT scan หรือ MRI ของปอด อนุญาตให้ยาได้ไม่เกิน 2 สัปดาห์
 - 7.3.2 ถ้ามีผลการตรวจ CT หรือ MRI ของปอดที่มีลักษณะเข้าได้กับ invasive aspergillosis (ได้แก่ พบเป็น cavity, wedged shaped infiltrate, tree in buds, nodule with halo sign, air crescent sign) อนุญาตให้ยาได้ต่อเนื่อง
- 7.4 สามารถใช้ยาด้านเชื้อราชนิดอื่นในการรักษาได้ผลไม่แตกต่างกันหรือดีกว่า เช่น ดูจากผลเพาะเชื้อ
- 7.5 ไม่ใช่โรคติดเชื้อจาก *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. หรือ *Scedosporium* (*Pseudallescheria*) spp.
- 7.6 มีผลข้างเคียงจากยา voriconazole ระดับ 3-4
- 7.7 สถานะโรคเดิมของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

8. ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม

8.1 การตรวจย้อมพบสายเชื้อราให้มีการบันทึกผลวิธีการตรวจย้อม ลักษณะของสายรา เป็นหลักฐานในเวชระเบียนผู้ป่วยโดยเป็นรายงานจากห้องปฏิบัติการของสถานพยาบาลหรือเป็นการบันทึกในเวชระเบียนของแพทย์ที่มีคุณสมบัติในการส่งใช้ยาตามข้อ 3

8.2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด invasive aspergillosis ได้แก่

- มี absolute neutrophil count $< 500/\text{mm}^3$ นานกว่า 10 วัน นับจนถึงวันที่เริ่มเกิดโรคจากเชื้อรา นั้น หรือ
- ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ allogeneic หรือ
- ได้ prednisolone มากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือยาสเตียรอยด์อื่นๆ ในขนาดเทียบเท่า (equivalent dose) ติดต่อกันมานานกว่า 3 สัปดาห์ หรือ
- ได้ยากดภูมิคุ้มกันอื่น (เช่น cyclosporine, alemtuzumab) ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา หรือ
- มีโรครภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิดอย่างรุนแรง

8.3 ในผู้ป่วยมะเร็งที่ยังต้องได้ยาเคมีบำบัดเป็นระยะ และหยุดยา voriconazole ไปแล้ว ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดแนะนำให้ amphotericin B 0.7 มิลลิกรัม/วัน หรือ itraconazole 400 มิลลิกรัม/วัน เมื่อผู้ป่วยมี absolute neutrophil (ANC) น้อยกว่า $500/\text{mm}^3$ และหยุดยาเมื่อ ANC มากกว่า $500/\text{mm}^3$

8.4 ปฏิกริยาต่อกันของยา voriconazole ต่อยาอื่นที่สำคัญได้แก่

8.4.1 ยาต่อไปนี้ห้ามใช้ (contraindicated) ร่วมกับ voriconazole:

terfenadine	pimozide	rifampin	long-acting barbiturates
astemizole	quinidine	rifabutin	ergot alkaloids
cisapride	sirolimus	carbamazepine	

8.4.2 Phenytoin จะเร่งการทำลายยา voriconazole ที่ตับ แนะนำให้เพิ่มขนาดยาฉีด voriconazole เป็น 5 มิลลิกรัมกิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมง และขนาดยากินเป็น 400 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง และวัดระดับยา phenytoin

8.4.3 Voriconazole ยับยั้งการเผาผลาญยาดังต่อไปนี้ จึงแนะนำให้ลดขนาดยาดังกล่าวลง

ยา	คำแนะนำ
tacrolimus	ลดขนาดยา tacrolimus ลงหนึ่งในสามและติดตามวัดระดับยา
cyclosporine	ลดขนาดยา cyclosporine ลงครึ่งหนึ่งและติดตามวัดระดับยา
omeprazole*	ลดขนาดยา omeprazole ลงครึ่งหนึ่งและติดตามวัดระดับยา
lansoprazole*	ยังไม่มีข้อมูลการปรับขนาดยา

8.4.4 ยาต่อไปนี้ อาจต้องลดขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกับ voriconazole เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อกัน

- warfarin*
- statins†
- benzodiazepines
- calcium channel blockers†
- HIV protease inhibitors (ยกเว้น indinavir)†

† ผลในห้องทดลองบ่งชี้ว่าจะมีปฏิกิริยาต่อกัน

* มีการศึกษาทางคลินิก