

แนวทางการกำกับการใช้ยา Voriconazole

เงื่อนไข invasive aspergillosis และ invasive fungal infection จากเชื้อ *Fusarium* spp.,
Scedosporium spp. (*Pseudallescheria*) และ *Trichosporon* spp.

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา Voriconazole ทั้งแบบยาฉีดและยากินจากหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา (post-authorization) โดยให้มีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาลที่สามารถสั่งใช้ยาไว้กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์ไว้ก่อน และลงทะเบียนผู้ป่วยที่ใช้ยากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่จะใช้ยา Voriconazole กับผู้ป่วย ระบบจะอนุมัติให้ผู้ป่วยได้รับยาก่อนการอนุมัติได้ไม่เกิน 14 วัน และแพทย์ผู้สั่งใช้ยาควรส่งแบบฟอร์มการขออนุมัติตั้งแต่วันที่เริ่มส่งจ่ายยากรณีที่มีระบบการอนุมัติการใช้ยาของหน่วยงานสิทธิประโยชน์ระยะเวลาที่อนุมัติในการใช้ยาครั้งแรก 14 วันและครั้งต่อไป ทุก 14 วันสำหรับผู้ป่วยใน และทุก 28 วันสำหรับผู้ป่วยนอกทั้งยาฉีดและยากิน กรณีที่ยังไม่มีระบบอนุมัติการใช้ยา Voriconazole ของหน่วยงานสิทธิประโยชน์ อนุมัติให้ผู้อำนวยการสถานพยาบาลเป็นผู้อนุมัติการใช้ยาแทน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาโรคประจำตัวของผู้ป่วย และ ปัญหาแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

- 3.1 เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในอนุสาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ หรืออนุสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ หรืออนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ หรืออนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคระบบการหายใจซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2
- 3.2 ในกรณีที่ไม่มีแพทย์ตามข้อ 3.1 ให้ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแต่งตั้งแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาสาขาอายุรศาสตร์ หรือสาขากุมารเวชศาสตร์ที่มีความรู้ความชำนาญในการใช้ยาดังกล่าวไม่เกิน 2 คน

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

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

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 กรณีได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค invasive aspergillosis ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 ตรวจพบเชื้อ อราแบบ dichotomous branching septate hyphae โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาหรือทางเซลล์วิทยาของสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อหรือการเจาะดูดจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ (sterile site) หรือจากการเจาะดูดตำแหน่งที่ติดเชื้อด้วยวิธีการ aseptiic technique (ดูหมายเหตุข้อ 8.1)

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.2.2 เพาะเชื้อขึ้นเชื้อรา *Aspergillus* spp. จากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อหรือการเจาะดูดจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ
- 4.2.3 มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด invasive fungal infection (**ดูหมายเหตุข้อ 8.2**) ร่วมกับอาการทางคลินิกที่เข้าได้โดยความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญร่วมกับข้อใดข้อหนึ่ง 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 ร่วมกับมีข้อห้ามในการเจาะ 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., *Scedosporium* (*Pseudallescheria*) spp. หรือ *Trichosporon* spp. (**ดูหมายเหตุข้อ 8.1**) ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- 4.3.1 ตรวจพบสายรา septate hyphae และมีการทำลายเนื้อเยื่อร่วมด้วยจากการตรวจทางพยาธิวิทยาหรือทางเซลล์วิทยาของสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อ หรือพบสายราจากการตรวจย้อมสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการเจาะดูดจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ (sterile site) หรือจากการเจาะดูดตำแหน่งที่ติดเชื้อด้วยวิธีการ aseptic technique และเพาะเชื้อขึ้น *Fusarium* spp., *Scedosporium* (*Pseudallescheria*) spp. หรือ *Trichosporon* spp.
- 4.3.2 เพาะเชื้อขึ้น *Fusarium* spp., *Scedosporium* (*Pseudallescheria*) spp. หรือ *Trichosporon* spp. จากเลือด

4.4 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่จะใช้ยากับผู้ป่วย[‡]

5. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการให้ยา

- 5.1 ให้ใช้ยาฉีดเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถกินหรือรับยาเข้าทางเดินอาหารได้ โดยใน 24 ชั่วโมงแรกแนะนำให้ใช้ยาในขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง หลังจากนั้นให้ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อสามารถเปลี่ยนเป็นยากินได้ จะต้องเปลี่ยนให้เร็วที่สุด
- 5.2 ให้ยา Voriconazole ทางปากในขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ในกรณีที่ให้ยากินแต่แรกโดยไม่ให้ยาฉีดก่อน แนะนำให้ขนาด 400 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงในวันแรก แล้วตามด้วย 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงในวันถัดไป ผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กิโลกรัม ให้ลดขนาดเหลือ 100 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง
- 5.3 สำหรับการให้ยาในเด็ก ในเด็กอายุ 2 – 11 ปี แนะนำให้ขนาด 9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ไม่เกิน 350 มิลลิกรัม) ทุก 12 ชั่วโมง ในเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป ให้ขนาดยาเดียวกันกับผู้ใหญ่
- 5.4 ผู้ป่วยที่มีโรคตับทำงานผิดปกติ ในระดับ Child Pugh class A-B ไม่ต้องปรับขนาดยา loading dose แต่ควรลดขนาดยา maintenance dose ลงครึ่งหนึ่ง ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ Child Pugh class C เนื่องจากไม่มีข้อมูล

[‡] โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

5.5 ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ และค่า creatinine clearance < 50 มิลลิลิตร/นาที ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยา Voriconazole แบบฉีด เนื่องจากมีการสะสมของ Cyclodextrin ที่อาจมีพิษต่อเซลล์ตับ แนะนำให้ใช้เป็นรูปกินแทน

5.6 อาจมีการปรับขนาดยา Voriconazole ตามระดับยาที่วัดได้ ตามความเหมาะสม

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ให้ประเมินผู้ป่วยภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับยาเปรียบเทียบกับก่อนให้ยา Voriconazole ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

6.1.1 อาการทางคลินิกขึ้นกับตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อที่ปอดจะประเมินเรื่อง ไอ เสมหะ การติดเชื้อที่ไซนัสจะประเมินเรื่องปวดบวมของโพรงไซนัส

6.1.2 รอยโรคในภาพรังสีขึ้นกับตำแหน่งที่ติดเชื้อ (พร้อมแนบหลักฐาน)

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

ให้ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ ของ Voriconazole ที่พบบ่อย ได้แก่

อาการไม่พึงประสงค์	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	การมองเห็นภาพหรือสับสนผิดปกติจนรบกวนการดำรงชีวิตประจำวัน	
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 สามารถขอใช้ยาต่อเนื่องได้ในกรณีที่อาการทางคลินิกดีขึ้น และ/หรือรอยโรคในภาพรังสีดีขึ้นแต่ยังไม่สมบูรณ์ตามเป้าหมาย ให้หยุดยา Voriconazole เมื่อเป็นไปตามเกณฑ์ข้อหนึ่งข้อใด ดังนี้

7.1 กรณีผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยสมบูรณ์ (อาการทางคลินิกหายไปและ/หรือรอยโรคหายไปหรือเหลือน้อยที่สุด) โดยทั่วไปประมาณ 4-12 สัปดาห์

7.2 หลังให้ยาไปแล้ว 14 วัน ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาซึ่งหมายถึงข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

7.2.1 อาการทางคลินิกรุนแรงมากขึ้น หรือภาพรังสีแสดงความผิดปกติมากขึ้นโดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น หรือผลเพาะเชื้อในเลือดหรือสิ่งส่งตรวจจากตำแหน่งปราศจากเชื้อขึ้นเชื้อต่อเนื่อง

7.2.2 ทราบว่าเชื้อดื้อต่อยา Voriconazole จากผลเพาะเชื้อ และมีอาการทางคลินิกรุนแรงมากขึ้น

- 7.3 ในกรณีวินิจฉัยโดยภาพรังสีปอดอย่างเดียวและผลการตรวจ 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 สามารถใช้ยาต้านเชื้อราชนิดอื่นในการรักษาได้ผลไม่แตกต่างกันหรือดีกว่า เช่น ดูจากผลเพาะเชื้อ
- 7.5 ไม่ใช่โรคติดเชื้อจาก *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium (Pseudallescheria)* spp. หรือ *Trichosporon* spp.
- 7.6 มีอาการไม่พึงประสงค์ จากยา Voriconazole ความรุนแรงระดับ 3-4
- 7.7 สถานะโรคเดิมของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

8. ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม

- 8.1 การตรวจย้อมพบสายเชื้อราให้มีการบันทึกผลวิธีการตรวจย้อมลักษณะของสายราเป็นหลักฐานในเวชระเบียนผู้ป่วยโดยเป็นรายงานจากห้องปฏิบัติการของสถานพยาบาล หรือเป็นการบันทึกในเวชระเบียนของแพทย์ที่มีคุณสมบัติในการสั่งใช้ยาตามข้อ 3
- 8.2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด invasive aspergillosis ได้แก่
- มี absolute neutrophil count < 500/mm³ นานกว่า 10 วัน นับจนถึงวันที่เริ่มเกิดโรคจากเชื้อรา นั้น หรือ
 - ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ allogeneic หรือ
 - ได้ Prednisolone มากกว่า 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน หรือยาสเตียรอยด์อื่น ๆ ในขนาดเทียบเท่า (equivalent dose) ติดต่อกันมานานกว่า 3 สัปดาห์ หรือ
 - ได้ยากดภูมิคุ้มกันอื่น (เช่น Cyclosporine, Alemtuzumab) ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา หรือ
 - มีโรคมุมคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิดอย่างรุนแรง
- 8.3 ในผู้ป่วยมะเร็งที่ยังต้องได้ยาเคมีบำบัดเป็นระยะ และหยุดยา Voriconazole เมื่อหมดข้อบ่งชี้ไปแล้ว ไม่ให้ใช้ Voriconazole เป็น secondary prophylaxis จนกว่าจะมีข้อบ่งชี้ในการรักษา
- 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 ที่ ตับ แนะนำให้เพิ่มขนาดยาฉีด Voriconazole เป็น 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และขนาดยากินเป็น 400 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และวัดระดับยา phenytoin
- 8.4.3 Voriconazole ยับยั้งการเผาผลาญอย่างต่อเนื่อง จึงแนะนำให้ลดขนาดยาดังกล่าวลง
- | ยา | คำแนะนำ |
|---------------|---|
| Tacrolimus | ลดขนาดยา Tacrolimus ลงหนึ่งในสามและติดตามวัดระดับยา |
| Cyclosporine | ลดขนาดยา Cyclosporine ลงครึ่งหนึ่งและติดตามวัดระดับยา |
| Omeprazole* | ลดขนาดยา Omeprazole ลงครึ่งหนึ่งและติดตามวัดระดับยา |
| Lansoprazole* | ยังไม่มีข้อมูลการปรับขนาดยา |

8.4.4 ยาต่อไปนี้อาจต้องลดขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกับ Voriconazole เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อกัน ตัวอย่างเช่น

- Warfarin*
- Statins**
- Benzodiazepines
- Calcium Channel Blockers**
- HIV protease inhibitors บางชนิด**

หมายเหตุ * หมายถึง มีการศึกษาทางคลินิก

** หมายถึง ผลในห้องทดลองบ่งชี้ว่าจะมีปฏิกิริยาต่อกัน