

แนวทางการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

The Management of Cytomegalovirus Infection in Post-kidney Transplant Patients

ณัฐวัฒน์ วาฉัตรพัฒน์, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: nuttawat.was@gmail.com

Nuttawat Waschatpat, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Corresponding author e-mail: nuttawat.was@gmail.com

ชนิดา อมรประภัสร์ชัย, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
e-mail: chanida.amo@gmail.com

Chanida Amonpapatthai, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: chanida.amo@gmail.com

บทคัดย่อ

การติดเชื้อ cytomegalovirus เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้อัตราการปฏิเสธไต อัตราความเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต รวมถึงปัจจุบันยังคงเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ดังนั้นการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ซึ่งประกอบด้วย การป้องกันการติดเชื้อและการรักษาการติดเชื้อ จึงมีความสำคัญที่จะช่วยลดอัตราการปฏิเสธไต อัตราความเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิต นอกจากนี้พบว่ายาที่เป็นทางเลือกแรกในการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดทั้งในเรื่องเชื้อดื้อยาและอาการไม่พึงประสงค์ของยา โดยเฉพาะภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ปัจจุบันจึงได้มีการศึกษาหาหนทางใหม่ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้นในการจัดการการติดเชื้อ บทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการสรุปแนวทางการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต และสรุปข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันของยาต้านไวรัสตัวใหม่สำหรับจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

Abstract

Cytomegalovirus infections is a cause of graft rejection, morbidity and mortality in post-kidney transplant patients. At present, it remains one of the most common complications affecting post-kidney transplant patients. Therefore, the management of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients, including prevention and treatment of the infection, is important to decrease graft rejection, morbidity and mortality. Moreover, at present, the first-line drugs for the management of cytomegalovirus infection have limitations, including drug resistance and adverse effects, especially neutropenia and thrombocytopenia, resulting in investigation of novel antiviral drugs for the management of cytomegalovirus infection. The aim of this article is to summarize studies on the management of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients and update the study of novel antiviral drugs for the management of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients.

รับบทความ: 2 กรกฎาคม 2566

แก้ไข: 4 ธันวาคม 2566

ตอบรับ: 19 มีนาคม 2567

คำสำคัญ: การติดเชื้อ cytomegalovirus; ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

Keyword: cytomegalovirus infection; post-kidney transplant patients

การอ้างอิงบทความ:

ณัฐวัฒน์ วาณิชตรพัฒน์, ชนิตา ออมประภัสร์ชัย. แนวทางการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):83-97.

Citation:

Waschatpat N, Amonpapatthai C. The Management of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):83-97.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. มีแนวทางในการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ประกอบด้วย การป้องกันการติดเชื้อและการรักษาการติดเชื้อ
2. สามารถสรุปข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันของยาต้านไวรัสตัวใหม่ ซึ่งเป็นทางเลือกในการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

บทนำ

การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เป็นหนึ่งในสาเหตุที่เพิ่มอัตราการปฏิเสธไต อัตราการเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิต^{1,2} ปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีประมาณร้อยละ 8-30 โดยส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต³

เชื้อ CMV เป็นเชื้อไวรัสในกลุ่ม Herpes จะแพร่เชื้อผ่านทางเลือด สารคัดหลั่งในร่างกาย และอวัยวะที่ได้จากการปลูกถ่าย (graft) หลังจากร่างกายได้รับเชื้อในครั้งแรกแล้ว เชื้อจะหลบซ่อนในเซลล์ต่าง ๆ ของร่างกายโดยไม่แสดงอาการใดๆ แต่ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือภูมิคุ้มกันต่ำลง เช่น ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น เชื้ออาจก่อให้เกิดโรคที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการติดเชื้อ CMV ที่รุนแรงตามมาได้ ซึ่งส่งผลทั้งทางตรง และทางอ้อม โดยผลทางตรงคือ เกิดกลุ่มอาการจากการติดเชื้อ CMV (cytomegalovirus syndrome) และอาจเกิดโรคที่เกิดจากเชื้อ CMV ลุกกลามเข้าไปในอวัยวะต่าง ๆ (cytomegalovirus tissue-invasive organ disease) เช่น โรคปอดอักเสบ ตับอักเสบ หรือมีการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น ส่วนผลทางอ้อมคือ การเพิ่มความเสี่ยงในการปฏิเสธไต และการติด-

เชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection) เช่น *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp. เป็นต้น¹

ดังนั้นการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจึงมีความสัมพันธ์ในการเพิ่มอัตราการปฏิเสธไต อัตราการเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิตได้ การมีความรู้และความเข้าใจถึงแนวทางการจัดการการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ จึงมีความสำคัญที่จะส่งผลให้การดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นไปได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

คำจำกัดความ^{1,4}

การติดเชื้อ CMV หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อ CMV โดยจะตรวจพบปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด และหลังการติดเชื้อจะตรวจพบ antibodies ของเชื้อในร่างกายผู้ป่วย

โรคที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการติดเชื้อ CMV หมายถึง การที่ติดเชื้อ CMV แล้วเกิด cytomegalovirus syndrome หรือเกิด tissue-invasive organ cytomegalovirus disease

Cytomegalovirus syndrome หมายถึง กลุ่มอาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV เช่น อาการไข้โดยไม่ทราบสา-

เหตุ ปวดเมื่อยร่างกาย ภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิว-
โทรฟิลต่ำ (neutropenia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (throm-
bocytopenia) การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ เป็นต้น

Tissue-invasive organ cytomegalovirus disease หมายถึง โรคที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV ใน
เลือด และมีการลุกลามเข้าไปที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น โรคปอด
อักเสบ ตับอักเสบ การอักเสบของระบบทางเดินอาหาร
จอประสาทตาอักเสบ เป็นต้น โดยจะมีอาการที่สัมพันธ์
กับความผิดปกติของการทำงานของอวัยวะที่ถูกลุกลาม
เช่น อาการท้องเสีย อุจจาระเป็นเลือด การเพิ่มขึ้นของ
เอนไซม์ตับ เป็นต้น ร่วมกับการตรวจพบการเปลี่ยน-
แปลงของโครงสร้างของเซลล์ (cytopathic change)
หรือ antibodies ของเชื้อ CMV ในเนื้อเยื่อของอวัยวะที่
ถูกลุกลาม

การวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV¹

การวินิจฉัยการติดเชื้อ cytomegalovirus พิจาร-
ณาจากอาการทางคลินิก ได้แก่ กลุ่มอาการจากการติด-
เชื้อ cytomegalovirus และอาการที่เกิดจากเชื้อ CMV
ลุกลามเข้าไปในอวัยวะต่าง ๆ เช่น อาการท้องเสีย อุจจา-
ระเป็นเลือด การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ เป็นต้น ร่วมกับ
การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่ช่วยในการวินิจฉัย
การติดเชื้อ CMV

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แนะนำในปัจจุบัน
เพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV ได้แก่ การตรวจหาปริมาณ
เชื้อ CMV ในเลือดโดยวิธี quantitative nucleic acid
amplification (QNAT) โดยแต่ละสถานบริการตรวจจะ
มีการกำหนดค่าของปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดแตกต่างกัน
ในการกำหนดว่าปริมาณเชื่อน้อยกว่าเท่าไรแสดงว่าไม่
พบเชื้อ ซึ่งขึ้นกับเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจ
เช่น บางสถานบริการตรวจในประเทศไทยจะกำหนด
ปริมาณเชื้อ CMV เท่ากับ 150 copies/mL ถ้ามีปริมาณ
น้อยกว่า 150 copies/mL แสดงว่าไม่พบเชื้อ CMV ใน
เลือด เป็นต้น

สำหรับการวินิจฉัยโรคที่เกิดจากเชื้อ CMV ลุกลาม
เข้าไปในอวัยวะต่าง ๆ พิจารณาจากอาการที่เกิดจากเชื้อ

CMV ลุกลามเข้าไปในอวัยวะต่าง ๆ ร่วมกับการตรวจ
ทางห้องปฏิบัติการโดยใช้วิธี immunohistochemistry
ในตัวอย่างของเนื้อเยื่อของอวัยวะนั้นเพื่อระบุว่ามีการ
เปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของเซลล์ (cytopathic
change) หรือ antibodies ของเชื้อ CMV หรือไม่

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ
CMV ในกรณีต่อไปนี้^{3,5}

1. การได้รับไตจากผู้บริจาค (donor) ที่ติดเชื้อ
CMV โดยผู้รับการปลูกถ่ายไต (recipient) ไม่เคยติดเชื้อ
CMV มาก่อน (donor seropositive/recipient sero-
negative, cytomegalovirus IgG D+/R-) เป็นปัจจัยที่
เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อได้ประมาณร้อยละ 50
2. การได้รับยากลุ่ม lymphocyte-depleting
agents เช่น anti-thymocyte globulin (ATG), anti-
CD3 antibody (OKT3), anti-CD52 antibody (alem-
tuzumab) เป็นต้น
3. มีประวัติการเกิดการปฏิเสธไตอย่างเฉียบพลัน
(acute graft rejection)

การป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

การติดเชื้อ CMV พบได้บ่อยในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ ดังนั้นการ
ให้การป้องกันการติดเชื้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยปลูก-
ถ่ายไตจึงมีความสำคัญในการช่วยลดโอกาสการติดเชื้อ
CMV ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ โดยการป้องกันมี 2 วิธี ดังนี้^{1,2}

1. **Universal prophylaxis** คือ การป้องกันโดย
การให้ยาต้านไวรัสภายใน 7-10 วันหลังได้รับการปลูก-
ถ่ายไต และให้ยาต่อเนื่องประมาณ 3-6 เดือน วิธีนี้แนะ-
นำให้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงจะติดเชื้อ CMV
ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- และผู้-
ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม lymphocyte-depleting agents
ยาที่แนะนำเป็นอันดับแรก ได้แก่ valganciclovir
รูปแบบรับประทาน และ ganciclovir รูปแบบรับ-
ประทานหรือรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สำหรับยาทาง

เลือกได้แก่ valganciclovir รูปแบบรับประทาน โดยขนาดยาสำหรับการป้องกันการติดเชื้อ CMV แสดงในตารางที่ 1 และ 2

จากการศึกษาของ Paya C และคณะ⁴ ในปี พ.ศ. 2547 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ valganciclovir รูปแบบรับประทาน และ ganciclovir รูปแบบรับประทานในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- เป็นการศึกษาแบบ randomized, prospective, double-blind, double dummy โดยศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตประมาณร้อยละ 30) ที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- จำนวน 364 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 239 ราย ได้รับ valganciclovir 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และกลุ่มที่สองจำนวน 125 ราย ได้รับ ganciclovir รูปแบบรับประทาน 1,000 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ทั้ง 2 กลุ่มเริ่มได้รับยาภายใน 10 วันหลังการปลูกถ่ายไต และได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 100 วัน พบร้อยละของการเกิด cytomegalovirus disease ณ 6 และ 12 เดือนหลังได้รับปลูกถ่ายไตไม่แตกต่างกันโดยคิดเป็นร้อยละ 12.1 และ 15.2 ของผู้ป่วยตามลำดับ (95% CI; -0.042, 0.110) ณ 6 เดือน และคิดเป็นร้อยละ 17.2 และ 18.4 ของผู้ป่วยตามลำดับ (95% CI; -0.068, 0.098) ณ 12 เดือน สำหรับความปลอดภัยกลุ่มที่ได้รับ valganciclovir พบภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ ganciclovir คิดเป็นร้อยละ 8.2 และ 3.2 ของผู้ป่วยตามลำดับ

เนื่องจาก valganciclovir รูปแบบรับประทาน มี bioavailability ค่อนข้างสูง (ร้อยละ 60)⁶ จึงใช้จำนวนเม็ดยาต่อวันน้อยกว่า ganciclovir รูปแบบรับประทาน รวมถึงในประเทศไทย ganciclovir มีแต่รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทำให้ valganciclovir มีความสะดวกต่อผู้ป่วยในการใช้ยามากกว่า ganciclovir ดังนั้น จึงนิยมใช้ valganciclovir มากกว่า ganciclovir สำหรับ universal prophylaxis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R-

การศึกษาของ Humar และคณะ⁷ ในปี พ.ศ. 2553 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ valganciclovir รูปแบบรับประทานเป็นเวลา 200 วัน เทียบกับการให้ valganciclovir รูปแบบรับประทานเป็นเวลา 100 วันในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- การศึกษานี้เป็น multicenter, randomized, double-blind โดยศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- จำนวน 318 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 155 รายได้รับ valganciclovir ในขนาด 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 200 วัน และกลุ่มที่สองจำนวน 163 ราย ได้รับ valganciclovir ในขนาด 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 100 วัน พบร้อยละของการเกิด cytomegalovirus disease ณ 12 เดือนหลังปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเป็นเวลา 200 วัน ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเป็นเวลา 100 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 16.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 36.8, p -value < 0.0001) สำหรับความปลอดภัย พบว่าร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาของทั้ง 2 กลุ่มเกิดไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการให้ valganciclovir ในกรณี universal prophylaxis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- จึงแนะนำให้ยาเป็นเวลา 200 วัน เพื่อลดโอกาสในการเกิด late onset cytomegalovirus disease

สำหรับกรณีที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี IgG D+/R+ และได้รับยากลุ่ม lymphocyte-depleting agent เช่น anti-thymocyte globulin (ATG) แนะนำให้ได้รับ universal prophylaxis ด้วย valganciclovir รูปแบบรับประทาน หรือ ganciclovir รูปแบบรับประทานหรือรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยแนะนำให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 เดือนหลังได้รับการปลูกถ่ายไตเช่นกัน²

2. Preemptive therapy คือ การป้องกันโดยการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น

การตรวจติดตามปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดทุกสัปดาห์ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังได้รับการปลูกถ่ายไต ในกรณีที่ตรวจพบปริมาณเชื้อ CMV ในเลือด

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์และขนาดยาของ ganciclovir, valganciclovir และ valacyclovir เพื่อป้องกันและรักษาการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต^{6,8,9}

| ชื่อยา (รูปแบบผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย) | กลไกการออกฤทธิ์ | ขนาดยาที่ใช้ป้องกัน | ขนาดยาที่ใช้รักษา | อาการไม่พึงประสงค์ |
|--|--|--|--|--|
| Ganciclovir (รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 500 มิลลิกรัม/vial) | ยับยั้งการสร้าง viral DNA โดยยับยั้งการจับของ deoxyguanosine triphosphate กับ DNA polymerase | ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง | ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง | <ul style="list-style-type: none"> อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 10): ภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ไม่แนะนำให้ใช้ หรือ ให้หยุดใช้เมื่อ ANC น้อยกว่า 500 เซลล์/ลูกบาศก์เมตร หรือจำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยกว่า 25,000 เซลล์/ลูกบาศก์เมตร |
| Valganciclovir (รูปแบบรับประทาน ขนาด 450 มิลลิกรัม) | เปลี่ยนเป็น ganciclovir แล้วออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง viral DNA | รับประทาน 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง | รับประทาน 900 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง | <ul style="list-style-type: none"> อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 10): ภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ไม่แนะนำให้ใช้ หรือ ให้หยุดใช้เมื่อ ANC น้อยกว่า 500 เซลล์/ลูกบาศก์เมตร หรือจำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยกว่า 25,000 เซลล์/ลูกบาศก์เมตร |
| Valacyclovir (รูปแบบรับประทาน ขนาด 500 และ 1,000 มิลลิกรัม) | เปลี่ยนเป็น acyclovir แล้วออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง และการแบ่งตัวของ viral DNA | รับประทาน 2,000 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง | ไม่แนะนำ | <ul style="list-style-type: none"> อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 10): ภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ปวดท้อง ปวดศีรษะ |

ANC = absolute neutrophil count

ตารางที่ 2 การปรับขนาด ganciclovir, valganciclovir และ valacyclovir ตามการทำงานของไต^{6,8,9}

| รายการยา | การปรับขนาดตาม creatinine clearance (มิลลิตร/นาที) | | | |
|---|--|--|---|--|
| | ≥70 | 50-70 | 25-50 | 10-25 |
| Ganciclovir รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ | | | | |
| ขนาดสำหรับป้องกัน | 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง | 2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง | 1.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง | 0.625 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง |
| ขนาดสำหรับรักษา | 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง | 2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง | 2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง | 1.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง |
| | ≥60 | 40-60 | 25-40 | 10-25 |
| Valganciclovir รูปแบบรับประทาน | | | | |
| ขนาดสำหรับป้องกัน | 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง | 450 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง | 450 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง | 450 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง |
| ขนาดสำหรับรักษา | 900 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง | 450 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง | 450 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง | 450 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง |
| Valacyclovir รูปแบบรับประทาน | | | | |
| ขนาดสำหรับป้องกัน | 2,000 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง | 2,000 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง | 1,500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง | 1,500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง |
| | ≥60 | 40-60 | 25-40 | 10-25 |
| | <10 หรือ hemodialysis | | | <10 หรือ hemodialysis |

มากกว่าค่าที่กำหนดไว้ แนะนำให้การรักษาด้วย valganciclovir รูปแบบรับประทาน หรือ ganciclovir รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในขนาดยาสำหรับการรักษาการติดเชื้อ^{1,2} (ตารางที่ 1 และ 2)

การป้องกันการติดเชื้อ CMV ทั้ง 2 วิธีมีข้อดีและข้อเสียที่แตกต่างกัน ดังนั้นการเลือกวิธีการป้องกันการติดเชื้อ CMV ขึ้นกับแพทย์พิจารณาว่าวิธีใดเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งความแตกต่างในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ทั้ง 2 วิธี สรุปดังแสดงในตารางที่ 3

การรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

เมื่อผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ CMV ให้ปฏิบัติตามแนวทางการจัดการการติดเชื้อ CMV ของ Kotton และคณะ² ฉบับปี พ.ศ. 2566 แนะนำให้เลือกใช้ยา ganciclovir ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นอันดับแรกกรณีติดเชื้อ CMV ระดับความรุนแรงมาก หรือเป็นอันตรายต่อชีวิต¹⁰ หรือเป็นผู้ป่วยที่มีปัญหาการดูดซึมยา และเลือกใช้ valganciclovir กรณีติดเชื้อ CMV ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง¹¹ โดยขนาดยาสำหรับ

การรักษาของ ganciclovir ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ valganciclovir แสดงในตารางที่ 1 และ 2

จากการศึกษาของ Asberg A และคณะ¹¹ ในปี พ.ศ. 2552 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ valganciclovir รูปแบบรับประทาน และ ganciclovir รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในการรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่มีการติดเชื้อ CMV ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง เป็นการศึกษาแบบ multi-center, randomized, open-label, parallel-group, double-blind โดยศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตประมาณร้อยละ 70) ที่ติดเชื้อ CMV ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางจำนวน 321 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ valganciclovir รูปแบบรับประทานจำนวน 164 ราย และกลุ่มที่ได้รับ ganciclovir รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำจำนวน 157 ราย ทั้ง 2 กลุ่มได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน 21 วัน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีร้อยละของการเกิดซ้ำของ cytomegalovirus disease ณ วันที่ 21 หลังได้รับยาไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 15.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 14.6, *p*-value

ตารางที่ 3 ข้อดีและข้อเสียของการป้องกันการติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ด้วยวิธี universal prophylaxis และ preemptive therapy^{1,2}

| วิธีการป้องกันการติดเชื้อ | ข้อดี | ข้อเสีย |
|---------------------------|---|---|
| Universal prophylaxis | <ul style="list-style-type: none"> มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิด early CMV disease ได้มากกว่า มีข้อมูลที่ชัดเจนมากกว่าในการช่วยลดผลทางอ้อมของการติดเชื้อ CMV เช่น การปฏิเสธไต การติดเชื้อฉวยโอกาส เป็นต้น | <ul style="list-style-type: none"> เพิ่มโอกาสเกิด late-onset CMV disease เพิ่มค่าใช้จ่ายจากการใช้ยา เพิ่มโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และการดื้อยาของยาต้านไวรัสที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อ |
| Preemptive therapy | <ul style="list-style-type: none"> มีโอกาสดังกล่าวเกิด late-onset CMV disease น้อยกว่า ประหยัดค่าใช้จ่ายด้านยา ลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ลดโอกาสในการเกิดเชื้อดื้อยา | <ul style="list-style-type: none"> ข้อมูลเกี่ยวกับการลดผลทางอ้อมของการติดเชื้อ CMV ยังมีอยู่อย่างจำกัด เช่น การลดโอกาสการเกิดการปฏิเสธไตที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV เพิ่มค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ |

= 0.89) และร้อยละของการเกิดซ้ำของการมีปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดมากกว่า 600 copies/mL ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 30 เปรียบเทียบกับร้อยละ 29.1, p -value = 0.77) นอกจากนี้พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อ ganciclovir หรือยา valganciclovir ณ วันที่ 49 หลังได้รับยาไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 3.6 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2.3, p -value = 0.51) สำหรับความปลอดภัยพบว่าร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงแนะนำให้เลือกใช้ valganciclovir สำหรับการรักษาการติดเชื้อ CMV ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางมากกว่า ganciclovir เนื่องจาก valganciclovir เป็นรูปแบบยารับประทาน ส่งผลให้มีความสะดวกในการบริหารยาและลดระยะเวลาการรับการรักษาที่โรงพยาบาล

ส่วนระยะเวลาในการให้ยารักษาขึ้นกับอาการทางคลินิกและปริมาณเชื้อ CMV ในเลือด แนะนำให้มีการตรวจติดตามปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดทุกสัปดาห์และให้ยารักษาเป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์จนกระทั่งไม่มีอาการของโรคและปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดต่ำกว่าระดับที่กำหนดอย่างน้อย 2 ครั้งต่อเนื่องกัน เนื่องจากการศึกษาของ Boivin G และคณะ¹² ในปี พ.ศ. 2552 ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ติดเชื้อ CMV จำนวน 275 ราย พบว่าการที่ยังคงมีปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดมากกว่า 600 copies/mL เป็นระยะเวลานานกว่า 21 วันหลังได้รับ ganciclovir รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือ valganciclovir รูปแบบรับประทานในขนาดยาสำหรับการรักษา จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อของเชื้อ CMV ณ วันที่ 49 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.022)

ส่วนยาที่เป็นทางเลือกในการรักษาการติดเชื้อ CMV ได้แก่ foscarnet และ cidofovir โดยขนาดยาสำหรับการรักษาการติดเชื้อ CMV แสดงในตารางที่ 4 แต่ยาทั้งคู่ถูกขจัดออกทางไตและทำให้เกิดพิษต่อไต ดังนั้นจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต โดยขนาดยาที่ปรับตามการทำงานของไตแสดงในตารางที่ 5 และ 6

การติดเชื้อ cytomegalovirus ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และการดื้อยา

ถึงแม้ปัจจุบันอุบัติการณ์การดื้อยา ganciclovir และ valganciclovir ของเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบได้น้อยโดยพบต่ำกว่าร้อยละ 3 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- ที่ได้รับการป้องกันการติดเชื้อด้วย ganciclovir หรือ valganciclovir เป็นระยะเวลา 100-200 วันหลังได้รับการปลูกถ่ายไต⁷ แต่การดื้อยาของเชื้อ CMV มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิต อัตราการเจ็บป่วย และอัตราการปฏิเสธไตของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต รวมถึงปัจจุบันมียาที่เป็นทางเลือกค่อนข้างน้อยที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับการรักษาการติดเชื้อ CMV ที่ดื้อยา² ดังนั้นจึงยังต้องมีการศึกษาเพื่อหาวิธีใหม่ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้นในการจัดการการติดเชื้อ CMV ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และการดื้อยา

ปัจจัยเสี่ยงของการไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือมีการดื้อยาของเชื้อ CMV ประกอบด้วย การที่ผู้ป่วยมี cytomegalovirus IgG D+/R- การได้รับยาในขนาดที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาและการได้รับยาด้านไวรัสเป็นระยะเวลานาน เช่น การได้รับ ganciclovir ต่อเนื่องเป็นเวลานานอย่างน้อย 5 เดือน เป็นต้น¹⁵

โดยนิยามของการติดเชื้อ CMV ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและการดื้อยาของเชื้อ สามารถสรุปได้ดังนี้^{15,16}

การติดเชื้อ CMV ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory cytomegalovirus infection) หมายถึง การที่มีการลดลงน้อยกว่าร้อยละ 90 หรือมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเชื้อ CMV ในเลือด หลังจากได้รับยาด้านไวรัสอย่างน้อย 2 สัปดาห์ โดยการดื้อยาเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เชื้อไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้

การดื้อยา (drug resistance) หมายถึง การที่เชื้อมีการเปลี่ยนแปลงในระดับพันธุกรรมทำให้เกิดการลดความไวต่อการออกฤทธิ์ของยาด้านไวรัสอย่างน้อย 1 ชนิด โดยกลไกการดื้อยาของเชื้อ CMV ต่อ ganciclovir และ valganciclovir มีหลายกลไก เช่น การเกิด mutation ที่ยีนตำแหน่ง UL97 หรือ UL54 ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการ

ตารางที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์และขนาดยาของ foscarnet และ cidofovir เพื่อรักษาการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต^{13,14}

| ชื่อยา (รูปแบบผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย) | กลไกการออกฤทธิ์ | ขนาดยาที่ใช้รักษา | อาการไม่พึงประสงค์ |
|--|--|--|--|
| Foscarnet (รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 6000 มิลลิกรัม/vial) | เป็น pyrophosphate analoge จะไปยับยั้งการสร้าง viral DNA และ RNA | - ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง หรือ 90 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง | อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 10): พิษต่อไต คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ |
| Cidofovir (รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 375 มิลลิกรัม/vial) | ลดอัตราการสร้าง viral DNA โดยแทรกแซงกระบวนการการสร้างสาย DNA | - ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากรับ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ - ให้ probenecid ร่วมกับ cidofovir เพื่อป้องกันพิษต่อไต โดยรับประทาน 2,000 มิลลิกรัม ก่อนให้ยา cidofovir 3 ชั่วโมง จากนั้นให้ 1,000 มิลลิกรัม หลังให้ยา cidofovir 2 และ 8 ชั่วโมง ตามลำดับ | อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 10): พิษต่อไต ภาวะที่มีโปรตีนในปัสสาวะมาก ภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ |

ตารางที่ 5 การปรับขนาดยา foscarnet ตามการทำงานของไต¹³

| การปรับขนาดยาตาม creatinine clearance (มิลลิตร/นาที/กิโลกรัม) | | | | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------|
| >1.4 | 1-1.4 | 0.8-1 | 0.6-0.8 | 0.5-0.6 | 0.4-0.5 | <0.4 |
| กรณีขนาดยา 60 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง | 45 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง | 50 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง | 40 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง | 60 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง | 50 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง | ไม่แนะนำให้ใช้ |
| กรณีขนาดยา 90 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง | 70 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง | 50 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง | 80 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง | 60 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง | 50 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง | ไม่แนะนำให้ใช้ |

มก. = มิลลิกรัม กก. = กิโลกรัม

ตารางที่ 6 การปรับขนาดยา cidofovir ตามการทำงานของไต¹⁴

| การปรับขนาดยาตาม creatinine clearance (มิลลิตร/นาที/กิโลกรัม) | | | | | | |
|---|-----------|-----------|-------------|-----------|-------------|-------------|
| >1.3 | 1-1.2 | 0.8-0.9 | 0.7 | 0.5-0.6 | 0.4 | 0.2-0.3 |
| 5 มก./กก. | 4 มก./กก. | 3 มก./กก. | 2.5 มก./กก. | 2 มก./กก. | 1.5 มก./กก. | 1 มก./กก. |
| | | | | | | 0.5 มก./กก. |

มก. = มิลลิกรัม กก. = กิโลกรัม
ให้ cidofovir ร่วมกับ probenecid

เกิด phosphorylation ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน ganciclovir และ valganciclovir ไปเป็น active form ได้¹⁷ เป็นต้น ซึ่งควรทดสอบการดื้อยาเมื่อมีปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดสูงกว่าปริมาณที่กำหนดหลังจากได้รับการรักษาด้วย ganciclovir หรือ valganciclovir เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และอาจทำการวินิจฉัยการดื้อยาเพิ่มเติมโดยการส่งตรวจ genetic resistant test เพื่อตรวจสอบว่ามีการเกิด mutation ของยีนตำแหน่ง UL97 และ UL54 หรือไม่²

ในปี พ.ศ. 2566 Kotton และคณะ² ได้แนะนำแนวทางการรักษาการติดเชื้อ CMV ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือดื้อต่อ ganciclovir หรือ valganciclovir ดังนี้

1. ลดขนาดของยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเฉพาะยา mycophenolic acid (ถ้าสามารถทำได้)
2. กรณีเกิดการติดเชื้อ CMV ที่ดื้อต่อ ganciclovir หรือ valganciclovir ในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง แนะนำให้ปรับยารักษาเป็น ganciclovir ฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาดสูง (10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง)
3. กรณีเกิดการติดเชื้อ CMV ที่ดื้อต่อ ganciclovir หรือ valganciclovir ในระดับความรุนแรงมาก หรือเป็นอันตรายต่อชีวิต แนะนำให้เปลี่ยนเป็น foscarnet หรือให้ foscarnet ร่วมกับ ganciclovir โดยขนาดยาสำหรับการรักษาของ foscarnet แสดงในตารางที่ 4 และ 5 แต่สิ่งที่ต้องระมัดระวังในการใช้ foscarnet คือ ยามีพิษต่อไตโดยทำให้เกิด acute tubular necrosis และภาวะไตวายเฉียบพลันได้ รวมถึงกรณีการดื้อยาของเชื้อที่เกิดจากการ mutation ที่ยีนตำแหน่ง UL54 อาจทำให้ดื้อต่อ foscarnet ได้เช่นกัน โดยยาที่เป็นทางเลือกกรณีที่เชื้อ CMV ดื้อต่อ ganciclovir และ foscarnet คือ cidofovir แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อกรณีนี้ และยาทำให้เกิดพิษต่อไตเช่นเดียวกัน โดยทำให้เกิด Fanconi syndrome และภาวะไตวายเฉียบพลัน จึงมีความจำเป็นต้องให้ cidofovir ร่วมกับ probenecid เพื่อป้องกันพิษต่อไตจาก

cidofovir สำหรับขนาดยาสำหรับการรักษาของ cidofovir แสดงในตารางที่ 4 และ 6

4. หลังจากได้รับผล genetic resistant test ปรับยาที่ใช้ในการรักษาให้เหมาะสมกับผลที่ได้

ยาใหม่สำหรับการป้องกันและการรักษาการติดเชื้อ cytomegalovirus

ปัจจุบันยาที่แนะนำเป็นอันดับแรกในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV² ได้แก่ ganciclovir หรือ valganciclovir ถึงแม้ยาทั้งคู่จะมีประสิทธิภาพในการป้องกันและการรักษาการติดเชื้อ แต่ในด้านความปลอดภัยทั้ง valganciclovir และ ganciclovir สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการกดไขกระดูกได้มากกว่าร้อยละ 10^{6,8} ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และ/หรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำ จึงมีความจำเป็นต้องมีการติดตามและปรับขนาดยาตามจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count; ANC) และจำนวนเกล็ดเลือด (platelet count) ซึ่งแสดงในตารางที่ 1 โดยการปรับลดขนาดยา หรือการหยุดใช้ยาก่อนครบระยะเวลาการรักษา ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการดื้อยาของเชื้อ CMV ได้นอกจากนี้ยาที่เป็นทางเลือกในการรักษาการติดเชื้อทั้ง foscarnet และ cidofovir ยังมีข้อจำกัดในด้านประสิทธิภาพและสามารถทำให้เกิดพิษต่อไตได้ ดังนั้นปัจจุบันจึงมีการศึกษาค้นคว้ายาใหม่เพื่อใช้สำหรับป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยในการรักษามากขึ้น

ตัวอย่างยาใหม่สำหรับการป้องกันและการรักษาการติดเชื้อ CMV ที่อยู่ในระหว่างการศึกษาในปัจจุบันมีดังนี้

1. **Letermovir**¹⁸ มีประสิทธิภาพครอบคลุมเชื้อ CMV แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ herpes อื่น ๆ กรณีต้องการรักษาการติดเชื้อ herpes อื่น ๆ ร่วมด้วยต้องให้ร่วมกับยาอื่นที่สามารถรักษาการติดเชื้อ herpes อื่น ๆ ได้ เช่น acyclovir เป็นต้น

กลไกการรักษา: ยาจะไปจับกับส่วนของกระบวน-

การ terminase complex ของเชื้อ CMV ทำให้ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อ CMV

รูปแบบผลิตภัณฑ์ยา: รูปแบบยารับประทาน ขนาด 240 และ 480 มิลลิกรัม และรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 240 มิลลิกรัม/12 มิลลิลิตร และ 480 มิลลิกรัม/12 มิลลิลิตร

ขนาดยา: ปัจจุบันแนะนำให้เฉพาะสำหรับการป้องกันการติดเชื้อ CMV โดยขนาดยาในผู้ใหญ่คือ 480 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

อันตรกิริยา: ยามีฤทธิ์เป็น CYP3A4 inhibitor จึงเกิดปฏิกิริยากับยาที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4

การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา: ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการเป็นยาทางเลือกในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ

จากการศึกษา phase 3 ของ Limaye AP และคณะ¹⁹ ในปี พ.ศ. 2566 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ letermovir รูปแบบรับประทาน และ valganciclovir รูปแบบรับประทานในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, double dummy โดยศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- จำนวน 586 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 289 ราย ได้รับ letermovir 480 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ acyclovir 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่สองจำนวน 297 ราย ได้รับ valganciclovir 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 200 วันหลังปลูกถ่ายไต พบว่า letermovir มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด cytomegalovirus disease ณ 52 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายไต ไม่ด้อยกว่า valganciclovir คิดเป็นร้อยละ 10.4 และ 11.8 ตามลำดับ (95%CI;-6.5,3.8)สำหรับด้านความปลอดภัยของยาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ letermovir ร่วมกับ acyclovir มีร้อยละ

ของจำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาก่อนครบกำหนดเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ valganciclovir ณ 28 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายไต คิดเป็นร้อยละ 2.7 และ 8.8 ตามลำดับ (95% CI; -10.1, -3.8) รวมถึงกลุ่มที่ได้รับ letermovir ร่วมกับ acyclovir เกิดภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ valganciclovir อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็นร้อยละ 2.7 และ 16.5 ตามลำดับ (95% CI; -18.7, -9.3)

ปัจจุบันมีการศึกษาที่รับรองถึงประสิทธิภาพของ letermovir ในการป้องกันการเกิด cytomegalovirus disease ที่ไม่ด้อยกว่า valganciclovir และทำให้เกิดภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำได้น้อยกว่า valganciclovir ประกอบกับไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต และไม่มีพิษต่อไต ดังนั้น letermovir จึงอาจใช้เป็นยาทางเลือกในอนาคตสำหรับการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ CMV อย่างไรก็ตามยังต้องการข้อมูลจากการศึกษาอื่น ๆ เพิ่มเติม

2. Maribavir²⁰ มีประสิทธิภาพครอบคลุมเชื้อ CMV แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ herpes อื่น ๆ กรณีต้องการรักษาการติดเชื้อ herpes อื่น ๆ ร่วมด้วยต้องให้รวมกับยาอื่นที่สามารถรักษาการติดเชื้อ herpes อื่น ๆ ได้ เช่น acyclovir เป็นต้น

กลไกการรักษา: ยายับยั้งการออกฤทธิ์ของ cytomegalovirus UL97 viral kinase ส่งผลให้ยับยั้งการเกิด phosphorylation ทำให้ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อ CMV

รูปแบบผลิตภัณฑ์ยา: รูปแบบยารับประทาน ขนาด 200 มิลลิกรัม

ขนาดยา: ปัจจุบันแนะนำให้เฉพาะสำหรับการรักษา refractory cytomegalovirus infection โดยขนาดยา คือ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

อันตรกิริยา: ยามีฤทธิ์เป็น CYP3A4 inhibitor จึงเกิดปฏิกิริยากับยาที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4

การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ภัยของยา: ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการเป็นยาทางเลือกในการรักษา refractory cytomegalovirus infection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ

จากการศึกษา phase 3 ของ Avery RK และคณะ ในปี พ.ศ. 2565²¹ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ maribavir ในการรักษา refractory cytomegalovirus infection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ และผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก เป็นการศึกษาแบบ randomize, open-label โดยศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตร้อยละ 50) ที่เกิด refractory cytomegalovirus infection (มีสาเหตุจากการดื้อยาต้านไวรัสต่าง ๆ ประมาณร้อยละ 50) จำนวน 352 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 235 ราย ได้รับ maribavir 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่สองจำนวน 117 รายได้รับยาต้านไวรัสชนิดอื่น ได้แก่ valganciclovir หรือ ganciclovir หรือ foscarnet หรือ cidofovir โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ maribavir มีร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดต่ำกว่า 137 IU/mL ณ สัปดาห์ที่ 8 หลังจากได้รับยารักษา มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็นร้อยละ 55.7 และ 23.9 ตามลำดับ (p -value < 0.001, 95% CI; 22.8, 42.74) สำหรับด้านความปลอดภัยกลุ่มที่ได้รับ ma-

ribavir เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ foscarnet (ร้อยละ 8.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 21.3) และเกิดภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ valganciclovir หรือ ganciclovir (ร้อยละ 9.4 เปรียบเทียบกับร้อยละ 33.9) แต่เกิดภาวะการรับรสผิดปกติ (dysgeusia) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสชนิดอื่น (ร้อยละ 37.2 เปรียบเทียบกับร้อยละ 3.4)

ปัจจุบัน maribavir มีการศึกษาที่รับรองถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา refractory cytomegalovirus infection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต แต่ยังคงต้องการข้อมูลจากการศึกษาอื่น ๆ รับรองเพิ่มเติม ดังนั้น maribavir อาจใช้เป็นยาทางเลือกในอนาคตสำหรับการรักษา refractory cytomegalovirus infection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

บทสรุป

การติดเชื้อ CMV เป็นหนึ่งในสาเหตุของการเพิ่มอัตราการปฏิเสธไต อัตราการเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิต ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ความเข้าใจถึงการติดเชื้อ CMV การเลือกใช้ยาเพื่อป้องกันและรักษา ขนาดยา การติดตามภายหลังการเริ่มการรักษา รวมถึงความเข้าใจเกี่ยวกับการเกิดเชื้อดื้อยา จึงมีความสำคัญเพื่อช่วยให้การดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31. doi: 10.1097/TP.0000000000002191.
2. Kotton CN, Kamar N. New insights on CMV management in solid organ transplant patients: prevention, treatment, and management of resistant/refractory disease. *Infect Dis Ther*. 2023;12(2):333-42. doi: 10.1007/s40121-022-00746-1.
3. Chiasakul T, Townamchai N, Jutivorakool K, Chanchaoenthana W, Thongprayoon C, Watanatorn S, et al. Risk factors of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: a single-center study in Thailand. *Transplant Proc*. 2015;47(8):2460-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.08.011.
4. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(4):611-20. doi:

- 10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x.
5. Tang Y, Guo J, Li J, Zhou J, Mao X, Qiu T. Risk factors for cytomegalovirus infection and disease after kidney transplantation: a meta-analysis. *Transpl Immunol.* 2022;74:101677. doi: 10.1016/j.trim.2022.101677.
 6. UpToDate® Lexicomp®. Valganciclovir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 7. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1228-37. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x.
 8. UpToDate® Lexicomp®. Ganciclovir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 9. UpToDate® Lexicomp®. Valacyclovir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 10. Paya CV, Hermans PE, Smith TF, Rakela J, Wiesner RH, Krom RA, et al. Efficacy of ganciclovir in liver and kidney transplant recipients with severe cytomegalovirus infection. *Transplantation.* 1988;46(2):229-34. doi: 10.1097/00007890-198808000-00008
 11. Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(5):1205-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02617.x.
 12. Boivin G, Goyette N, Rollag H, Jardine AG, Pescovitz MD, Asberg A, et al. Cytomegalovirus resistance in solid organ transplant recipients treated with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. *Antivir Ther.* 2009;14(5):697-704. PMID: 19704173.
 13. UpToDate® Lexicomp®. Foscarnet. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 14. UpToDate® Lexicomp®. Cidofovir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 15. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):689-712. doi: 10.1128/CMR.00009-10.
 16. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1420-6. doi: 10.1093/cid/ciy696.
 17. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96(4):333-60. doi: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.
 18. UpToDate® Lexicomp®. Letemovir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 19. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al. Letemovir vs valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(1):33-42. doi: 10.1001/jama.2023.9106.
 20. UpToDate® Lexicomp®. Maribavir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available

from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)

21. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chermaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for refractory

cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2022;75(4):690-701. doi: 10.1093/cid/ciab988.