# Letermovir: ยาต้านไวรัสสำหรับป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น

# Letermovir: Antiviral Drug for Prophylaxis of Cytomegalovirus Disease in Patients Receiving an Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant

วรรณธพร ผดุงพวก, ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: wantaporn.p@chulahospital.org

Wantaporn Phadungphuak, B.Pharm.
Pharmacy Department,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: wantaporn.p@chulahospital.org

**บทคัดย่อ**

*โรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส เป็นโรคที่ก่อให้เกิดอาการรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ยาต้านไวรัสที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในปัจจุบันคือยากลุ่ม DNA polymerase inhibitors ซึ่งมีผลทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือมีความเป็นพิษต่อไต ดังนั้นจึงใช้ในกรณีที่มีการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสเท่านั้น ไม่ใช้สำหรับป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส และจากความเป็นพิษของยาดังกล่าว จึงนำไปสู่การคิดค้นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย คือ letermovir ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในผู้ใหญ่ที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่นที่ตรวจเลือดพบผลบวกต่อเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ยาออกฤทธิ์โดยยับยั้ง terminase complex ที่กระบวนการสุดท้ายของการแบ่งตัวของไวรัสซึ่งต่างจากยากลุ่ม DNA polymerase inhibitors จึงสามารถใช้ในผู้ที่ดื้อต่อยากลุ่มนี้ได้ และจากการศึกษา phase II และ phase III พบว่ายามีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส และช่วยลดอัตรา*

**Abstract**

*Cytomegalovirus (CMV) infection is a serious complication for allogeneic hematopoietic cell transplant (allo-HCT) recipients, associated with increased morbidity and mortality. Antiviral drugs currently used to treat CMV infection are DNA polymerase inhibitors; however, these drugs can cause neutropenia or nephrotoxicity. Therefore, they are typically used only for treating active CMV infections, not for prevention. The toxicity of DNA polymerase inhibitors has led to the development of a new, effective, and safer drug, letermovir. This drug has been approved by the United States Food and Drug Administration for the prophylaxis of CMV infection in adult CMV-seropositive allo-HCT recipients. Letermovir works by inhibiting the viral terminase complex at the end of viral replication, making it useful for patients who are resistant to DNA polymerase inhibitors. In phase II and phase III studies, letermovir has been shown*

**รับบทความ:** 27 สิงหาคม 2566 **แก้ไข:** 23 สิงหาคม 2567 **ตอบรับ:** 26 สิงหาคม 2567

*การเสียชีวิตจากการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสเมื่อเทียบกับยาหลอก อีกทั้งยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่อันตรายและพบได้น้อยอีกด้วย*

*to be effective in preventing CMV infection and reducing mortality associated with CMV infection. Additionally, the safety profile of letermovir is comparable to that of a placebo.*

**คำสำคัญ:** ไซโตเมกาโลไวรัส; โรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส; ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด; letermovir

**Keyword:** cytomegalovirus; cytomegalovirus disease; allogeneic hematopoietic cell transplant; letermovir

**การอ้างอิงบทความ:**
วรรณธพร ผดุงพวก. Letermovir: ยาต้านไวรัสสำหรับป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):185-200.

**Citation:**
Phadungphuak W. Letermovir: antiviral drug for prophylaxis of cytomegalovirus disease in patients receiving an allogeneic hematopoietic cell transplant. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):185-200.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. อธิบายแนวคิดของการพัฒนา letermovir ได้
2. ทราบข้อมูลของ letermovir ในด้านการศึกษาทางคลินิก และเภสัชวิทยา
3. สามารถนำข้อมูลการใช้ letermovir ไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติได้



## บทนำ

โรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (cytomegalovirus infection) เกิดจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (cytomegalovirus; CMV) ซึ่งเป็นไวรัสที่พบได้ปกติในร่างกายโดยไม่ก่อให้เกิดอาการของโรค แต่ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allogeneic hematopoietic cell transplant; allo-HCT) อาจก่อให้เกิดอาการของโรคที่รุนแรงซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส คือ ยาต้านไวรัสกลุ่ม DNA polymerase inhibitors ได้แก่ ganciclovir, valganciclovir, cidofovir และ foscarnet ยากลุ่มนี้มีโอกาสทำให้เกิดความเป็นพิษสูง โดย ganciclovir และ valganciclovir ทำให้เกิดการกดไขกระดูก cidofovir ทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ และ foscarnet มีพิษต่อไต จึงใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสเท่านั้น ไม่ใช้สำหรับป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส และจากความเป็นพิษของยาดังกล่าวรวมถึงความรุนแรงของโรคที่อาจนำไปสู่การเสียชีวิต จึงนำไปสู่การคิดค้นยาใหม่เพื่อใช้ป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ได้แก่ letermovir

## จุลชีววิทยาและพยาธิสรีรวิทยาของโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส

CMV infection หรือโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส เกิดจากการติดไวรัส CMV ซึ่งเป็น double-stranded DNA virus จัดอยู่ในกลุ่มของ herpesvirus โดยเป็นไวรัสที่สามารถพบได้ทั่วไปในร่างกายโดยไม่ทำให้เกิดโรคหรือไม่แสดงอาการผิดปกติใด ๆ ในคนสุขภาพดี แต่สามารถทำให้เกิดโรคในทารกที่ได้รับเชื้อ CMV จากมารดา รวมถึงในผู้ใหญ่ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allo-HCT) ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือใน

ผู้ติดเชื้อไวรัส HIV[1-5]

ในกระบวนการแบ่งตัวของ CMV, DNA ของไวรัสจะถูกสร้างเป็นสายโซ่ DNA ที่ประกอบด้วยลำดับยีนส์ซ้ำกันหลายชุด หรือที่เรียกว่า concatemers ซึ่งแต่ละลำดับยีนส์ (monomer) ประกอบด้วยสารพันธุกรรมสำหรับไวรัสหนึ่งตัว จากนั้นสายโซ่ DNA จะถูกตัดออกเป็น unit-length monomer หลายหน่วย และแต่ละหน่วยจะถูกบรรจุลงใน viral capsid และถูกปล่อยออกมาเป็นไวรัสที่สมบูรณ์ ซึ่งกระบวนการตัดสายโซ่ DNA และการบรรจุ DNA ลงใน capsid ต้องอาศัยโปรตีนที่มีชื่อว่า “terminase complex” โดย CMV terminase complex ประกอบด้วยโปรตีนสำคัญ 2 ชนิด คือ pUL56 และ pUL89 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ letermovir ออกฤทธิ์[8-9]

อาการแสดงของ CMV infection ในทารก คือ น้ำหนักตัวน้อย ตับโต ม้ามโต ตัวเหลืองตาเหลือง ชัก ศีรษะเล็ก ผื่น และในระยะยาวอาจทำให้สูญเสียการได้ยินและการมองเห็น ส่วนอาการแสดงในผู้ใหญ่ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง คือ ปอดอักเสบ จอประสาทตาอักเสบ กระเพาะอาหารอักเสบ ลำไส้ใหญ่อักเสบ สมองอักเสบ[1-5]

CMV สามารถแพร่ผ่านสารคัดหลั่งในร่างกาย เช่น น้ำลาย ปัสสาวะ เลือด น้ำตา น้ำนม น้ำอสุจิ และสามารถแพร่จากมารดาที่ตั้งครรภ์สู่ทารกได้[1-5]

การวินิจฉัยโรคในปัจจุบัน ใช้วิธีการตรวจ PCR เพื่อหา DNA ของ CMV โดยในทารกใช้การตรวจน้ำลายและปัสสาวะ ส่วนในผู้ใหญ่ใช้การตรวจเลือด

การรักษา CMV infection ใช้ยาต้านไวรัส กลุ่ม DNA polymerase inhibitors ได้แก่ ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet ซึ่งยากลุ่มนี้มีผลทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือมีความเป็นพิษต่อไต จึงใช้สำหรับการรักษาเท่านั้น ไม่ใช้สำหรับป้องกันการติดเชื้อ จึงนำไปสู่การคิดค้นยาใหม่เพื่อใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV ได้แก่ letermovir[6-7]

## Letermovir

Letermovir หรือ 3,4 dihydro-quinazoline-4-yl-acetic acid derivatives เป็นยากลุ่ม non-nucleoside CMV inhibitors ยาออกฤทธิ์โดยยับยั้ง terminase complex

Letermovir ยับยั้ง terminase complex ที่ตำแหน่ง pUL56 และ pUL89 จึงมีผลต่อการสร้างสาย unit-length monomer และทำให้เกิดการสะสมของ viral DNA ที่ไม่สมบูรณ์ จึงมีผลยับยั้งการจำลองตัวของไวรัส (viral replication) และเนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างจากยากลุ่ม DNA polymerase inhibitors จึงไม่ก่อให้เกิดการดื้อข้ามกลุ่ม และสามารถใช้ในผู้ที่ดื้อต่อยากลุ่ม DNA polymerse inhibitors ได้[8-9]

ยาได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เมื่อวันที่ 30 กันยายน 2565 ในชื่อการค้า Prevymis® มีข้อบ่งใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV หรือโรคในผู้ใหญ่ที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่นที่ตรวจเลือดพบผลบวกต่อเชื้อ CMV (CMV [R+]) และในปัจจุบันยาได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงด้วยเช่นกัน[10-11]

## งานวิจัยทางคลินิกของ letermovir

ในปัจจุบันมีงานวิจัยทางคลินิกที่ศึกษาการใช้ letermovir สำหรับป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ใหญ่ allo-HCT ที่ตรวจเลือดพบ CMV[R+] และสำหรับป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูง สำหรับบทความนี้นำเสนอเฉพาะการศึกษาในผู้ใหญ่ allo-HCT ที่ตรวจเลือดพบ CMV[R+]

### Phase II study

**Phase IIb**[8,12] การศึกษาของ Chemaly RF และคณะ เป็นการศึกษาแบบ multi-center, double-blinded, dose-range study ศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ letermovir ในการป้องกันการติดเชื้อ CMV โดยทำการศึกษาในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (CMV-seropositive allo-HCT recipients) ภายใน 40 วันและตรวจไม่พบเชื้อ CMV ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายโดยวิธี *ex vivo* T-cell-depleted ผู้ที่ได้รับ

ยาต้านเชื้อ CMV หลังการปลูกถ่าย ผู้ที่มีหรือเคยมี CMV end-organ disease และผู้ที่ไม่สามารถควบคุมการติดเชื้อ จะถูกตัดออกจากการศึกษา

ในการศึกษา ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็นอัตราส่วน 3:1 เพื่อรับ letermovir ขนาด 60 mg, 120 mg, 240 mg และยาหลอก เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ความล้มเหลวทางไวรัส (virological failure) ถูกกำหนดโดยการตรวจพบ CMV antigen หรือ DNA ที่สองช่วงเวลาติดต่อกัน ซึ่งนำไปสู่การรักษาด้วยยาต้านเชื้อ CMV หรืออุบัติการณ์การเกิด CMV end-organ disease

ผู้ป่วย allo-HCT 131 ราย จะถูกสุ่มให้ยา ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดความล้มเหลวในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในกลุ่มที่ได้รับ letermovir 120 mg และ 240 mg น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วนกลุ่มที่ได้รับ 60 mg ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งผลการศึกษาแสดงดังตารางที่ 1 เมื่อประเมินเฉพาะความล้มเหลวทางไวรัสพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ตรวจพบ CMV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก และการศึกษานี้ไม่พบผู้ที่มี CMV end-organ disease

สาเหตุหลักของการหยุดการศึกษาเกิดจากการติดเชื้อ CMV ซึ่งพบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 58) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ letermovir (ร้อยละ 26) ส่วนความปลอดภัยไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ letermovir และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และไม่เกิด hematologic toxicity ในกลุ่มที่ได้รับ letermovir ส่วนอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยของทั้งสองกลุ่มคือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย (letermovir ร้อยละ 66 ยาหลอกร้อยละ 61)

การวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ letermovir 240 mg โดยไม่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย มีระดับ letermovir ในเลือดใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับ 60 mg และ 120 mg ซึ่งไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อ CMV ได้ และจากข้อมูลความปลอดภัยและแบบจำลองการตอบสนองต่อยา ขนาด letermovir ควรเพิ่มเป็น 480 mg วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย และ 240 mg วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย[21]

**Phase III study**

**Phase III**[8,13] การศึกษาของ Marty FM และคณะ เป็นการศึกษาแบบ multi-center, double-blinded, placebo-controlled study ศึกษาการป้องกันติดเชื้อ CMV ด้วยการใช้ letermovir ในผู้ป่วย allo-HCT ในการศึกษาผู้ป่วยจะถูกแบ่งแบบสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม ในอัตราส่วน 2:1 เพื่อรับ letermovir และยาหลอก โดยเริ่มให้ยาที่ day 0 และ day 28 จนถึงสัปดาห์ที่ 14 (ประมาณ 100 วัน) ผู้ป่วยจะถูกตัดออกจากการศึกษา ถ้ามีอายุน้อยกว่า 18 ปี มีภาวะตับบกพร่องอย่างรุนแรง CrCL < 10 mL/min ตรวจพบ CMV DNA มีแนวโน้มที่จะได้รับยาหรือกำลังได้รับยาต้านเชื้อ CMV ส่วนผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาจะถูกแบ่งออกเป็นกลุ่ม high risk หรือ low risk ที่จะติดเชื้อ CMV และ CMV end-organ disease โดยผู้ป่วยจะถูกจัดเป็นกลุ่ม high risk หากเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 ข้อ ต่อไปนี้: haploidentical transplant; umbilical cord transplant; major human leukocyte antigen (HLA) mismatch at HLA-A, B หรือ DR donor (related หรือ unrelated); *ex vivo* T-cell-depleted graft; และ graft-versus-host disease (GVHD) grade II หรือ higher requiring ≥1 mg/kg of prednisone หรือ equivalent ส่วนผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ CMV อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (clinically significant CMV infection; CS-CMVi) จะหยุดการศึกษาและเริ่มยาต้านเชื้อ CMV

ผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาทั้งหมด 565 ราย ถูกตรวจพบ CMV DNA ก่อนเริ่มการศึกษา 70 ราย จึงถูกตัดออกจากการศึกษาประสิทธิภาพ และผู้ป่วย 495 รายที่เหลือถูกจัดอยู่ในกลุ่ม high risk ของ CS-CMVi 175 ราย (ร้อยละ 31) เวลาเฉลี่ยของการเริ่ม letermovir หรือยาหลอก คือ 9 วัน (ช่วง 0-28 วัน) หลังได้รับการปลูกถ่าย ระยะเวลาเฉลี่ยของการรับยา คือ 82 วัน (ช่วง 1-113 วัน) ในกลุ่มที่ได้รับ letermovir และ 56 วัน (ช่วง 4-115 วัน) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก[13]

สัปดาห์ที่ 14 มีความแตกต่างอย่างเด่นชัดของการเกิด CS-CMVi คือ กลุ่มที่ได้รับ letermovir เกิด CS-CMVi

62 ราย (ร้อยละ 19.1) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 85 ราย (ร้อยละ 50) ($p$-value<0.001) และสัปดาห์ที่ 18 อุบัติการณ์ของ CS-CMVi เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ letermovir หลังหยุดการรักษา แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงของการติดเชื้อ CMV ที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องหรือการติดเชื้อ CMV ที่เกิดขึ้นใหม่[13]

สัปดาห์ที่ 24 ศึกษาประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วย 495 ราย (กลุ่มที่ได้รับ letermovir 325 ราย กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 170 ราย) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ letermovir เกิด CS-CMVi จำนวน 122 ราย (ร้อยละ 37.5) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งเกิด CS-CMVi จำนวน 103 ราย (ร้อยละ 60.6) ($p$-value<0.001) ผู้ป่วยที่เหลือถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากตรวจพบ CMV DNA[13]

อัตราการเสียชีวิตที่สัปดาห์ที่ 24 หลังการปลูกถ่าย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ letermovir น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (letermovir ร้อยละ 10.2 [95%CI: 6.8 - 13.6] ยาหลอกร้อยละ 15.9 [95%CI: 10.2 - 21.6], $p$-value=0.03) แต่สัปดาห์ที่ 48 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของทั้งสองกลุ่ม (letermovir ร้อยละ 20.9 [95%CI: 16.2 - 25.6] ยาหลอก ร้อยละ 25.5 [95%CI: 18.6 - 32.5], $p$-value=0.12)[13]

จากการศึกษา พบว่าอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ letermovir และกลุ่มที่ได้ยาหลอก อาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ (letermovir ร้อยละ 26.5 ยาหลอกร้อยละ 23.4) ท้องเสีย (letermovir ร้อยละ 26 ยาหลอกร้อยละ 24.5) และอาเจียน (letermovir ร้อยละ 18.5 ยาหลอก ร้อยละ 13.5)

### Phase III study follow-up analyses

ผู้ป่วย 70 ราย จาก phase III มีการตรวจพบ CMV DNA แต่เนื่องจากการตรวจ viral load ต้องใช้ระยะเวลาในการรอผล ผู้ป่วยเหล่านี้จึงยังอยู่ในการศึกษาและได้รับยาต่อ แต่จะถูกตัดออกจากการศึกษาประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ CMV (primary efficacy analysis) ผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อจนครบ 14 สัปดาห์ของการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับ letermovir (25 จาก 48) มีมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (2 จาก 22) ซึ่งเหตุผลของการหยุดการศึกษาคือ เกิด CS-CMVi โดยสัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ letermovir ที่เกิด CS-CMVi ในสัปดาห์ที่ 14 และ 24 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก คือ สัปดาห์ที่ 14: letermovir 22 ราย (ร้อยละ 45.8) กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 20 ราย (ร้อยละ 90.9) $p$-value<0.001 สัปดาห์ที่ 24: letermovir 31 ราย (ร้อยละ 64.6) กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 20 ราย (ร้อยละ 90.9) $p$-value<0.01[8,14]

เวลาเฉลี่ยของการเกิด CS-CMVi ในกลุ่มที่ได้ letermovir (156 วัน 95%CI: 113 - not reached) นานกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (36 วัน 95%CI: 29 - 41) อัตราการเสียชีวิตที่สัปดาห์ที่ 24: letermovir ร้อยละ 15 (95%CI: 4.8 - 25.3) กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 18.2 (95%CI: 2.1 - 34.3) และสัปดาห์ที่ 48: letermovir ร้อยละ 26.5 (95%CI: 13.6 - 39.5) กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 40.9 (95%CI: 20.4 - 61.5) $p$-value=0.268 ถึงแม้การศึกษานี้ถูกจำกัดด้วยจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยและการตรวจพบ CMV ในระดับต่ำ แต่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการเริ่มให้ letermovir โดยเร็วเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV[8,14]

### *Post hoc* analysis of phase III study[8,15]

ศึกษาผลของ letemovir ต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ เพื่อวิเคราะห์ว่า letermovir ลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างไร

ในผู้ป่วย 495 รายที่ตรวจไม่พบ CMV DNA ตอนเริ่มการศึกษาพบว่า สัปดาห์ที่ 24 อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุของกลุ่มที่ได้รับ letermovir และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และการวิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลการมีชีวิตอยู่จนถึงสัปดาห์ที่ 24 แสดงให้เห็นผลลัพท์ที่คล้ายคลึงกัน และข้อมูลที่ได้จาก Kaplan-Meier อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่สัปดาห์ที่ 24 ในกลุ่มที่ได้ letermovir (ร้อยละ 12.1, 95%CI: 8.6 - 15.7) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 17.2, 95%CI: 11.5 - 22.9, log-rank test, 2-side, $p$-value=0.04) และอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่สัปดาห์ที่ 48 กลุ่มที่ได้รับ

letermovir (ร้อยละ 23.8, 95%CI: 19.1 - 28.5) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 27.6, 95%CI: 20.8 - 30.4), *p*-value=0.21

Cox model แบบตัวแปรเดียวและหลายตัวแปรสำหรับอุบัติการณ์การเสียชีวิตจนถึงสัปดาห์ที่ 24 คำนวณปัจจัยเสี่ยงที่เป็นไปได้สำหรับการเสียชีวิต พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตนอกเหนือจากการได้ letermovir และ baseline risk ของ CMV reactivation คือ อายุ และ GVHD grade II-IV หลังจากตัดปัจจัยเสี่ยงเรื่องอายุ GVHD grade II-IV และ baseline risk ของ CMV reactivation พบว่าความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่ 24 สัปดาห์ของกลุ่มที่ได้รับ letermovir ต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ hazard ratio (HR) 0.58 [95%CI: 0.35 – 0.98, *p*-value=0.04] ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 48 สัปดาห์ (HR 0.74, 95%CI: 0.49 – 1.11, *p*-value=0.14)

อุบัติการณ์ของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุถูกประเมินในสัปดาห์ที่ 48 ในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี CS-CMVi ที่สัปดาห์ที่ 24 หลังปลูกถ่าย โดยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอุบัติการณ์การเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มี CS-CMVi มากกว่าผู้ป่วยไม่มี CS-CMVi (HR 2.34, 95%CI: 1.17 – 4.67, *p*-value=0.02) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ letermovir อุบัติการณ์การเสียชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน (HR 1.15 (95%CI: 0.56 – 2.37, *p*-value=0.71) สำหรับแบบจำลอง Cox regression พบว่า HR for all-cause mortality ที่สัปดาห์ที่ 48 ในผู้ป่วยที่มี CS-CMVi ของ letermovir เทียบกับยาหลอก คือ 0.45 (95%CI: 0.21 – 1.00, *p*-value=0.05) การศึกษานี้สนับสนุนว่า letermovir ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตโดยการป้องกันหรืออาจชะลอการเกิด CS-CMVi

**Retrospective, single-center, real-world data**

Foolad F และคณะ ศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ letermovir ในการป้องกันการติดเชื้อ CMV โดยศึกษาในผู้ป่วย allo-HCT 74 รายครบ 100 วัน ผู้ป่วย 53 รายได้รับ letermovir และ 21 รายไม่ได้รับยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ letermovir เกิด CS-CMVi น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (ร้อยละ 21 และ 25, *p*-value= 0.01) และอุบัติการณ์การเสียชีวิต ณ วันที่ 100 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยามากกว่ากลุ่มที่ได้รับ letermovir (ร้อยละ 14 และ 4, *p*-value=0.10)[16]

Sharma P และคณะ ศึกษาการใช้ letermovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเลือดทางสายสะดือ (cord blood transplantation; CBT) ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม [1] ได้รับ letermovir จนครบ 100 วันหลังปลูกถ่าย (32 ราย) กลุ่ม [2] ได้รับ valacyclovir 2 g จนครบ 100 วันหลังปลูกถ่าย (60 ราย) และกลุ่ม [3] ได้รับ valacyclovir 2 g จนออกจากโรงพยาบาลและต่อด้วย acyclovir 800 mg (41 ราย) เมื่อให้ยาครบ 100 วัน พบว่าไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม [1] ที่ได้รับ letermovir เกิด CS-CMVi (0%) กลุ่ม [2] เกิด CS-CMVi 6 ราย (ร้อยละ 10) และกลุ่ม [3] เกิด CS-CMVi 9 ราย (ร้อยละ 22) *p*-value=0.005, letermovir เทียบกับ valacyclovir 2 g จนออกจากโรงพยาบาลและต่อด้วย acyclovir 800 mg และ letermovir เทียบกับ valacyclovir 2 g จนครบ 100 วัน *p*-value=0.06 โดยสรุป letermovir มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเลือดทางสายสะดือ[17]

Lin A และคณะ ศึกษาการใช้ letermovir ในผู้ป่วย allo-HCT พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ letermovir ป้องกันการติดเชื้อ CMV เกิด CS-CMVi 2 ราย จาก 39 ราย (ร้อยละ 5) และผู้ป่วย 29 รายที่ใช้ยาต่อเนื่อง 100 วัน พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 3.4) ที่เกิด CS-CMVi และศึกษาการใช้ letermovir ป้องกันการติดเชื้อซ้ำในผู้ป่วย 14 ราย ไม่พบผู้ที่ติดเชื้อซ้ำ การศึกษานี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ CMV ของ letermovir เมื่อใช้ต่อเนื่อง 100 วันและประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อซ้ำ[18]

## ข้อบ่งใช้[19-20]

Letermovir มีข้อบ่งใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV และโรคในผู้ใหญ่ที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

**ตารางที่ 1** การศึกษา letermovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น[8,12-18]

| การออกแบบการศึกษา | จำนวนตัวอย่าง | ผลลัพท์ | สรุปผล |
|---|---|---|---|
| Chemaly RF และคณะ<br>Phase IIb<br>Prospective, randomized, placebo controlled, multi-center, dose ranging | LTV 60 mg n=33<br>LTV 120 mg n=31<br>LTV 240 mg n=34<br>ยาหลอก n=33 | • อุบัติการณ์การเกิดความล้มเหลวในการป้องกันการติดเชื้อ CMV; จำนวน (ร้อยละ), *p*-value ของ LTV เทียบกับ ยาหลอก<br>LTV 60 mg = 16 (48), *p*-value=0.32<br>LTV 120 mg = 10 (32), *p*-value=0.01<br>LTV 240 mg = 10 (29), *p*-value=0.007<br>ยาหลอก = 21 (64) | • อุบัติการณ์การเกิดความล้มเหลวในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในกลุ่มที่ได้รับ LTV 120 mg และ 240 mg น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วนกลุ่มที่ได้รับ LTV 60 mg ไม่ต่างจากยาหลอก |
| | | • อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา; จำนวน (ร้อยละ)<br>LTV 60 mg = 11 (33)<br>LTV 120 mg = 4 (13)<br>LTV 240 mg = 2 (6)<br>ยาหลอก = 11 (33)<br>• อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย: อาการข้างเคียงเกี่ยวกับทางเดินอาหาร<br>LTV = ร้อยละ 66<br>ยาหลอก = ร้อยละ 61 | • อาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่มที่ได้รับ LTV และยาหลอกไม่แตกต่างกัน และทั้งสองกลุ่มไม่ทำให้เกิด hematologic toxicity |
| Marty FM และคณะ<br>Phase III<br>Prospective, randomized, placebo controlled, multi-center | LTV n=325<br>ยาหลอก n=170 | • CS-CMVi สัปดาห์ที่ 14; จำนวน (ร้อยละ)<br>LTV = 62 (19.1), ยาหลอก = 85 (50), *p*-value<0.001<br>• CS-CMVi สัปดาห์ที่ 24; จำนวน (ร้อยละ)<br>LTV = 122 (37.5), ยาหลอก = 103 (60.6), *p*-value<0.001 | • อุบัติการณ์การเกิด CS-CMVi ในกลุ่มที่ได้รับ LTV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 14 และ 24 |
| | | • อัตราการเสียชีวิต สัปดาห์ที่ 24<br>LTV = ร้อยละ 10.2, ยาหลอก = ร้อยละ 15.9, *p*-value=0.03<br>• อัตราการเสียชีวิต สัปดาห์ที่ 48<br>LTV = ร้อยละ 20.9, ยาหลอก = ร้อยละ 25.5, *p*-value=0.12 | • อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ LTV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกในสัปดาห์ที่ 24 แต่ไม่มีความแตกต่างกันในสัปดาห์ที่ 48 |
| | | • อาการไม่พึงประสงค์<br>LTV ร้อยละ 97.9, ยาหลอก ร้อยละ 100, *p*-value=0.07 | • อาการไม่พึงประสงค์ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน |

**ตารางที่ 1** การศึกษา letermovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น[8,12-18] (ต่อ)

| การออกแบบการศึกษา | จำนวนตัวอย่าง | ผลลัพท์ | สรุปผล |
|---|---|---|---|
| Marty FM และคณะ<br>Phase III follow-up analyses<br>Analysis of patients with detectable CMV at randomization excluded from phase III trial | LTV n=48<br>ยาหลอก n=22 | • CS-CMVi สัปดาห์ที่ 14; จำนวน (ร้อยละ)<br>LTV = 22 (45.8), ยาหลอก 20 (90.9), *p*-value<0.001<br>• CS-CMVi สัปดาห์ที่ 24; จำนวน (ร้อยละ)<br>LTV = 31 (64.6), ยาหลอก 20 (90.9), *p*-value<0.01<br>• อัตราการเสียชีวิต สัปดาห์ที่ 24<br>LTV = ร้อยละ 15, ยาหลอก = ร้อยละ 18.2<br>• อัตราการเสียชีวิต สัปดาห์ที่ 48<br>LTV = ร้อยละ 26.5, ยาหลอก = ร้อยละ 40.9,<br>*p*-value=0.268 | • อุบัติการณ์การเกิด CS-CMVi ในกลุ่มที่ได้รับ LTV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 14 และ 24<br>• อัตราการเสียชีวิตในสัปดาห์ที่ 24 และ 48 ไม่ต่างกันในกลุ่มที่ได้รับ LTV และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก |
| Ljungman P และคณะ<br>Post hoc analysis of phase III data | • สัปดาห์ที่ 24<br>(59 เสียชีวิต)<br>LTV n=293<br>ยาหลอก n=143<br>• สัปดาห์ที่ 48<br>(101 เสียชีวิต)<br>LTV n=264<br>ยาหลอก n=130 | • HR all-cause mortality สัปดาห์ที่ 24<br>LTV เทียบกับยาหลอก = 0.58 (95%CI: 0.35 - 0.98)<br>*p*-value=0.04<br>• HR all-cause mortality สัปดาห์ที่ 48<br>LTV เทียบกับยาหลอก = 0.74 (95%CI: 0.49 - 1.11)<br>*p*-value=0.14<br>• HR ของ LTV ในผู้ป่วยที่มีเทียบกับไม่มี CS-CMVi (สัปดาห์ที่ 48) = 1.15 (95%CI: 0.56 - 2.37) *p*-value=0.71<br>• HR ของยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีเทียบกับไม่มี CS-CMVi (สัปดาห์ที่ 48) = 2.34 (95%CI: 1.17 - 4.67) *p*-value=0.02<br>• HR all-cause mortality CS-CMVi<br>LTV เทียบกับยาหลอก = 0.45 (95%CI: 0.21 - 1.00)<br>*p*-value=0.05 | • อัตราการเสียชีวิตในสัปดาห์ที่ 24 ของกลุ่มที่ได้รับ LTV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ไม่มีความแตกต่างกันในสัปดาห์ที่ 48<br>• อัตราการเสียชีวิตในสัปดาห์ที่ 48 ของกลุ่มที่ได้รับ LTV ไม่ต่างกันในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี CS-CMVi<br>• อัตราการเสียชีวิตโดยการเกิด CS-CMVi ในกลุ่มที่ได้รับ LTV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก |

**ตารางที่ 1** การศึกษา letermovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น[8,12-18] (ต่อ)

| การออกแบบการศึกษา | จำนวนตัวอย่าง | ผลลัพท์ | สรุปผล |
|---|---|---|---|
| Foolad F และคณะ<br>Retrospective, single-center, real-world data | LTV n=53<br>ไม่ได้รับยา n=21 | • LTV เกิด CS-CMVi ร้อยละ 21<br>• ไม่ได้รับยา เกิด CS-CMVI ร้อยละ 25, *p*-value=0.01<br>• อุบัติการณ์การเสียชีวิต ณ วันที่ 100 ในกลุ่มที่ได้รับ LTV = ร้อยละ 4<br>• อุบัติการณ์การเสียชีวิต ณ วันที่ 100 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา = ร้อยละ 14, *p*-value=0.10 | • กลุ่มที่ได้รับ LTV เกิด CS-CMVi น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา<br>• อุบัติการณ์การเสียชีวิต ณ วันที่ 100 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยามากกว่ากลุ่มที่ได้รับ LTV |
| Sharma P และคณะ<br>Retrospective, single-center, real-world data | LTV n=32<br>Valacyclovir 2 g จนครบ 100 วันหลังปลูกถ่าย n=60<br>Valacyclovir 2 g จนออกจากโรงพยาบาลและต่อด้วย acyclovir 800 mg n=41 | • CS-CMVi กลุ่มที่ได้รับ LTV = ร้อยละ 0<br>• CS-CMVi กลุ่มที่ได้รับ valacyclovir 2 g จนครบ 100 วัน = ร้อยละ 10<br>• CS-CMVi กลุ่มที่ได้รับ valacyclovir 2 g จนออกจากโรง–พยาบาลและต่อด้วย acyclovir 800 mg = ร้อยละ 22<br>• *p*=0.005, LTV เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ valacyclovir 2 g จนออกจากโรงพยาบาลและต่อด้วย acyclovir 800 mg<br>• *p*=0.06, LTV เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ valacyclovir 2 g จนครบ 100 วัน | • LTV มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเลือดทางสายสะดือ |
| Lin A และคณะ<br>Retrospective, single-center, real-world data | LTV n=39<br>LTV ใช้ยาต่อเนื่อง 100 วัน n=29<br>LTV สำหรับป้องกันการติดเชื้อซ้ำ n=14 | • CS-CMVi ในกลุ่มที่ได้ LTV = 2 (ร้อยละ 5)<br>• CS-CMVi ในกลุ่มที่ได้ LTV ต่อเนื่อง 100 วัน =1 (ร้อยละ 3.4)<br>• ไม่พบผู้ที่ติดเชื้อซ้ำ | • LTV มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อเมื่อใช้ต่อเนื่อง 100 วันและมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อซ้ำ |

CMV = cytomegalovirus; HR = hazard ratio; LTV = letermovir; CS-CMVi = clinically significant CMV infection

เม็ดเลือดจากผู้อื่นที่ตรวจเลือดพบผลบวกต่อเชื้อ CMV

## รูปแบบยา[20]

Film-coted tablet 240 mg และ 480 mg

Solution for injection 240 mg/vial และ 480 mg/vial

## ขนาดยา[8,19-20]

**ยารับประทาน:**

- 480 mg วันละ 1 ครั้ง หรือ 240 mg วันละ 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย
- รับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้
- กลืนยาทั้งเม็ด ห้ามเคี้ยว แบ่ง หรือบดเม็ดยา

**ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ:**

- 480 mg วันละ 1 ครั้ง หรือ 240 mg วันละ 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย
- ให้ยานาน 1 ชั่วโมง
- ให้ยาผ่านทางสายให้ยาโดยผ่านตัวกรองชนิด polyethersulfone in-line filter ขนาด 0.2 ไมครอน
- เจือจางยาด้วยสารละลาย NSS หรือ 5% dextrose in water 250 mL สารละลายที่เจือจางแล้วสามารถเก็บได้ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง หรือ 48 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

เริ่มให้ยาในวันที่ปลูกถ่ายหรือภายใน 28 วันหลังปลูกถ่าย และให้ยาต่อเนื่อง 100 วัน

***ภาวะไตบกพร่อง***: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในคนไข้ที่มี CrCL ≤10 mL/min หรือผู้ป่วยล้างไต) มีข้อควรระวังในผู้ป่วยที่มี CrCL ≤50 mL/min ที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากอาจมีการสะสมของ hydroxypropyl betadex ซึ่งเป็นน้ำกระสายยาโดยสารนี้ขับออกทางไตเป็นหลัก

***ภาวะตับบกพร่อง***: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh class A) ถึงปานกลาง (Child-Pugh class B) และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C)

## เภสัชจลนศาสตร์

**การดูดซึมยา**[8,20]

Letermovir ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายอย่างรวดเร็ว โดยมีค่ามัธยฐานของเวลาจนกระทั่งถึงระดับความเข้มข้นสูงสุด (median time to peak concentration) เท่ากับ 1.5 ชั่วโมง ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ในอาสาสมัครสุขภาพดี คือ ร้อยละ 94 ในผู้ป่วย allo-HCT ที่ได้รับ letermovir ขนาด 480 mg วันละครั้งโดยไม่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย คือ ร้อยละ 35 และในผู้ป่วย allo-HCT ที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย คือ ร้อยละ 85 สาเหตุที่ค่าชีวประสิทธิผลเพิ่มขึ้นเนื่องจาก cyclosporine ยับยั้ง OATP1B

**การกระจายตัวของยา**[8,20]

Letermovir มีปริมาตรการกระจายตัว 45.5 ลิตร ยาจับกับโปรตีนในเลือดได้ดี (ร้อยละ 92) โดยจับกับ albumin และ alpha 1-acid glycoprotein

**การกำจัดยา**[8,20]

Letermovir ถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก (ร้อยละ 93) โดยถูกขับออกในรูปเดิม ค่าครึ่งชีวิตของยา คือ 12 ชั่วโมง

## การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ[20]

**เด็ก**: ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี

**หญิงตั้งครรภ์**: ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอว่า letermovir มีผลต่อการตั้งครรภ์หรือไม่

**มารดาให้นมบุตร**: ยังไม่มีข้อมูลว่า letermovir ถูกขับทางน้ำนมได้หรือไม่

**ผู้สูงอายุ**: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

## อาการไม่พึงประสงค์[8,13]

การศึกษาของ Chemaly RF และคณะ และการศึกษาของ Marty FM และคณะ พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ ท้องเสีย และอาเจียน โดย

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

แสดงดังตารางที่ 2

### อันตรกิริยาระหว่างยา[20]

อันตรกิริยาระหว่าง letermovir และยาอื่นที่ให้ร่วมกัน แสดงดังตารางที่ 3 โดยมีรายงานว่า letermovir เป็นได้ทั้ง substrate, inhibitor และ inducer ของเอนไซม์และ transporter ดังนี้

1. เป็น substrate ของ CYP3A, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A3, P-glycoprotein transporter และ OATP1B1/3
2. เป็น moderate inhibitor ของ CYP3A, CYP–2C8 และ ยับยั้ง P-glycoprotein, OAT3, OATP1B1/3
3. เป็น inducer ของ CYP2C9, CYP2C19, CYP–2B6 และ CYP3A

### ข้อห้ามใช้[20]

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ letermovir หรือส่วนประกอบอื่นใดของยา

ห้ามใช้ร่วมกับ pimozide และ ergot alkaloids เนื่องจากทำให้ระดับยาในเลือดของ pimozol และ ergot เพิ่มมากขึ้น

นอกจากนี้ letermovir ยังมีข้อห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins และ dabigatran ดังสรุปในตารางที่ 4

### ข้อควรระวังการใช้ letermovir ในผู้ป่วย allo-HCT

Letermovir มีอันตรกิริยาระหว่างยาหลายตัว ซึ่งยาที่มีการใช้บ่อยในผู้ป่วย allo-HCT คือ ยากดภูมิคุ้มกันและยาต้านเชื้อรา ซึ่งมีรายงานการศึกษาว่า letermovir เพิ่ม AUC ของ cyclosporine, tacrolimus และ sirolimus เนื่องจากฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A ของ letermovir นอกจากนี้ยังพบว่า cyclosporine เพิ่ม AUC และระดับ letermovir ในเลือด เนื่องจาก cyclosporine ยับยั้ง OATP1B1/3 ส่งผลต่อการกำจัด letermovir ออกจากร่างกาย จึงควรลดขนาด letermovir เป็น 240 mg ต่อวันเมื่อให้ร่วมกับ cyclosporine[21]

การให้ letermovir ร่วมกับ voriconazole พบว่า AUC และระดับยาในเลือดของ voriconazole ลดลง เนื่องจากการเป็น CYP2C9 inducer และ CYP2C19 inducer ของ letermovir หากจำเป็นต้องให้ยาร่วมกัน ควรตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดของ voriconazole ในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการเริ่มให้ยาหรือหลังการให้ letermovir[20,22]

**ตารางที่ 2** อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับ letermovir[8,13]

| อาการไม่พึงประสงค์ | Letermovir (n=373) | Placebo (n=192) |
|---|---|---|
| คลื่นไส้ | 26.5% | 23.4% |
| ท้องเสีย | 26.0% | 24.5% |
| ไข้ | 20.6% | 22.4% |
| ผื่น | 20.4% | 21.4% |
| อาเจียน | 18.5% | 13.5% |
| อาการบวม | 14.5% | 9.4% |
| ไอ | 14.2% | 10.4% |
| ปวดหัว | 13.9% | 9.4% |
| อ่อนเพลีย | 13.4% | 10.9% |
| ปวดท้อง | 11.8% | 9.4% |

**ตารางที่ 3** อันตรกิริยาระหว่าง letermovir และยาอื่นที่ใช้ร่วม[20]

| ยาที่ใช้ร่วม | ระดับยาในเลือด | ข้อแนะนำการใช้ร่วมกับ letermovir |
|---|---|---|
| **Antifungal** | | |
| Fluconazole | ↔ Fluconazole | • ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา |
| Posaconazole | ↔ Posaconazole | • ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา |
| Voriconazole | ↓ Voriconazole | • ติดตามระดับยาในเลือดของ voricanazole หลังให้ยาหรือหยุด letermovir 2 สัปดาห์ |
| **Antivirals** | | |
| Acyclovir | ↔ Acyclovir | • ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา |
| Valacyclovir | ↔ Valacyclovir | • ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา |
| **HMG-CoA reductase inhibitors** | | |
| Atorvastatin | ↑ Atorvastatin | • ติดตามอาการข้างเคียงจากยากลุ่ม statins อย่างใกล้ชิด เช่น อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง<br>• ขนาดยา atorvastatin เมื่อให้ร่วมกับ letermovir ไม่ควรเกิน 20 mg ต่อวัน |
| Simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin | ↑ Simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin | • letermovir เพิ่มระดับยาในเลือดของ simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน |
| Pravastatin | ↑ Pravastatin | • ติดตามอาการข้างเคียงจากยากลุ่ม statins อย่างใกล้ชิด เช่น อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง และอาจต้องปรับลดขนาดยา pravastatin ลง<br>• หากให้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine ไม่แนะนำให้ใช้ pravastatin ร่วมด้วย |
| **Immunosuppressants** | | |
| Cyclosporine (50 mg single dose) | ↑ Cyclosporine | • หากให้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine ขนาด letermovir ควรลดลงเป็น 240 mg ต่อวัน |
| Cyclosporine (200 mg single dose) | ↑ Letermovir | |
| Mycophenolate mofetil | ↔ Mycophenolate mofetil | • ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา |
| Sirolimus | ↑ Sirolimus | • ติดตามระดับยา sirolimus ในเลือดในระหว่างให้ letermovir เมื่อเปลี่ยนวิธีการบริหารยา และเมื่อหยุดให้ letermovir<br>• เมื่อให้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine ควรติดตามระดับยา sirolimus ในเลือด เมื่อเริ่มและหยุดให้ cyclosporine<br>• เมื่อให้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine ระดับยาในเลือดของ sirolimus จะเพิ่มขึ้นมากกว่าการให้ letermovir เพียงอย่างเดียว |

**ตารางที่ 3** อันตรกิริยาระหว่าง letermovir และยาอื่นที่ใช้ร่วม[20] (ต่อ)

| ยาที่ใช้ร่วม | ระดับยาในเลือด | ข้อแนะนำการใช้ร่วมกับ letermovir |
|---|---|---|
| Tacrolimus | ↑ Tacrolimus | • ติดตามระดับ tacrolimus ในเลือดในระหว่างให้ letermovir เมื่อเปลี่ยนวิธีการบริหารยาและเมื่อหยุดให้ letermovir |
| **Oral contraceptives** | | |
| Ethinylestradiol | ↔ Ethinylestradiol | • ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา |
| Levonorgestrel | ↔ Levonorgestrel | • ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา |
| **Antidiabetics** | | |
| Repaglinide | ↑ หรือ ↓ repaglinide | • ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน |
| **Antiepileptics** | | |
| Phenytoin | ↓ Phenytoin, letermovir | • ติดตามระดับ phenytoin ในเลือดหลังให้หรือหยุดให้ letermovir 2 สัปดาห์ |
| **Oral anticoagulants** | | |
| Warfarin | ↓ Warfarin | • ติดตามระดับ INR หลังให้หรือหยุดให้ letermovir 2 สัปดาห์ |
| Dabigatran | ↓ Dabigatran | • ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกันเนื่องจากความเสี่ยงในการลดประสิทธิภาพของ dabigatran |
| **Antiarrhythmics** | | |
| Amiodarone | ↑ Amiodarone | • ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จาก amiodarone |
| **Cardiovascular medicinal products** | | |
| Digoxin | ↔ Digoxin | • ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา |

**ตารางที่ 4** ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ letermovir

| รายการยา | ข้อแนะนำการใช้ยาร่วมกับ letermovir |
|---|---|
| Atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin | หากใช้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine ห้ามให้ยากลุ่ม statins เหล่านี้ร่วมด้วย เนื่องจากมีผลเพิ่มระดับ statin ในเลือด |
| Dabigatran | หากใช้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine ห้ามให้ dabigatran ร่วมด้วย |

## อภิปราย

Letermovir เป็นยาที่มีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ใหญ่ allo-HCT ที่ตรวจเลือดพบ CMV[R+] เนื่องจากการศึกษาใน phase II และ phase III แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อ CMV และการเกิด CS-CMVi ในกลุ่มที่ได้รับ letermovir น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ letermovir น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก และ letermovir ยังมีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อซ้ำ นอกจากนี้การศึกษา phase III พบว่า letermovir สามารถป้องกันการเกิด CS-CMVi ได้ดีกว่า

valacyclovir และความปลอดภัยในภาพรวมไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การใช้ letermovir ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับหรือไตบกพร่อง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่อาจต้องระวังในผู้ป่วยที่มี CrCL ≤50 mL/min ที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากอาจมีการสะสมของ hydroxypropyl betadex ซึ่งเป็นน้ำกระสายยา และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C) และ letermovir จับกับโปรตีนในเลือดสูงจึงอาจต้องระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoalbuminemia

การใช้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine ทำให้ระดับยาในเลือดของ cyclosporine และ letermovir เพิ่มขึ้น จึงควรลดขนาด letermovir เป็น 240 mg ต่อวันเมื่อให้ร่วมกับ cyclosporine

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statins หรือผู้ป่วยที่ได้รับ dabigatran และอาจต้องระมัดระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง letermovir กับยาเดิมของผู้ป่วย

## บทสรุป

Letermovir ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV และโรคในผู้ใหญ่ allo-HCT ที่ตรวจเลือดพบผลบวกต่อเชื้อ โดยยามีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ CMV ช่วยลดอัตราการเกิด CS-CMVi และช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ CMV อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ยาออกฤทธิ์ที่จำเพาะจึงสามารถใช้ในผู้ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม DNA polymerase inhibitors โดยไม่เกิดการดื้อข้ามกลุ่ม และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับหรือไตบกพร่อง อีกทั้งยังมีความปลอดภัย อย่างไรก็ตามควรมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาวต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Mayo Clinic. Cytomegalovirus (CMV) infection [Internet]. N.P.: Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER); 2022 [cited 2023 May 5]. Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cmv/symptoms-causes/syc-20355358
2. CDC. Cytomegalovirus (CMV) and congenital CMV infection [Internet]. Atlanta: U.S. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2023 May 5]. Available from: https://www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/cmv/overview.html
3. Cleveland Clinic. Cytomegalovirus (CMV) [Internet]. Cleveland (Ohio): Cleveland Clinic; 2022 [cited 2023 May 5]. Available from: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21166-cytomegalovirus
4. วรมันต์ ไวดาบ. วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อซีเอ็มวี [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย; ม.ป.ป. [สืบค้นเมื่อ 5 พ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: https://pidst.or.th/userfiles/37_วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อซีเอ็มวี.pdf
5. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cite 2023 May 9]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/
6. Cedeno-Mendoza R. Cytomegalovirus (CMV) treatment & management [Internet]. N.P.: Medscape; 2023 [cited 2023 Jun 16]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/215702-treatment?form=fpf
7. Morgan KK. Cytomegalovirus (CMV) [Internet]. N.P.: WebMD LLC; 2022 [cited 2023 Jun 16]. Available from: https://www.webmd.com/hiv-aids/aids-hiv-opportunistic-infections-cytomegalovirus
8. Shigle TL, Handy VW, Chemaly RF. Letermovir and its role in the prevention of cytomegalovirus infection in seropositive patients receiving an allogeneic hematopoietic cell transplant. Ther Adv Hematol. 2020;11:2040620720937150. doi: 10.1177/2040620720937150.

9. Verghese PS, Schleiss MR. Letermovir treatment of human cytomegalovirus infection antiinfective agent. Drugs Future. 2013;38(5):291-8. doi: 10.1358/dof.2013.038.05.1946425.
10. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. PREVYMIS® 480 MG TABLETS. ใน: ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; 2567 [สืบค้นเมื่อ 15 ก.ค. 2567]. สืบค้นจาก: https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug.aspx?Newcode_U=U1DR1C1012650002311C
11. Merk. U.S. FDA approves new indication for Merck's PREVYMIS® (letermovir) for prevention of cytomegalovirus (CMV) disease in high-risk adult kidney transplant recipients [Internet]. Rahway (NJ): Merck & Co., Inc.; 2023 [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://www.merck.com/news/u-s-fda-approves-new-indication-for-mercks-prevymis-letermovir-for-prevention-of-cytomegalovirus-cmv-disease-in-high-risk-adult-kidney-transplant-recipients/
12. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med. 2014;370(19):1781-9. doi 10.1056/NEJMoa1309533.
13. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med. 2017;377(25):2433-44. doi: 10.1056/NEJMoa1706640.
14. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Wan H, Teal VL, Butterton JR, et al. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Am J Transplant. 2020;20(6):1703-11. doi: 10.1111/ajt.15764.
15. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemary RF, Kartsonis NA, et al. A mortality analysis of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Clin Infect Dis. 2020;70(8):1525-33. doi: 10.1093/cid/ciz490.
16. Foolad F, Shigle TL, Handy VW, Khawaja F, Aitken SL, Chemaly RF. A single center experience of letermovir for the prevention of CMV infection in CMV-seropositive allogeneic cell transplant (Allo-HCT) recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(3):S275. doil: 10.1016/j.bbmt.2018.12.339.
17. Sharma P, Gakhar N, Macdonald J, Abidi MZ, Benamu E, Bajrovic V, et al. Letermovir prophylaxis through day 100 post transplant is safe and effective compared with alternative CMV prophylaxis strategies following adult cord blood and haploidentical cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020;55(4):780-6. doi: 10.1038/s41409-019-0730-y.
18. Lin A, Maloy M, Su Y, Bhatt V, Derespiris L, Griffin M, et al. Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: real-world experience. Transpl Infect Dis. 2019;21(6):e13187. doi: 10.1111/tid.13187.
19. European Medicines Agency. European Commission decision: Prevymis [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2018 [cited 2023 Jul 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevymis
20. Merck Sharp & Dohme Limited. Summary of product characteristics: Prevymis® [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2018 [cited 2023 Jul 8]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139609/anx_139609_en.pdf
21. McCrea JB, Macha S, Adedoyin A, Marshall W, Menzel K, Cho CR, et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between letermovir and the immunosuppressants cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, and mycophenolate mofetil. J Clin Pharmacol. 2019;59(10):1331-9. doi: 10.1002/jcph.1423.
22. Marshall WL, McCrea JB, Macha S, Menzel K, Liu F, van Schanke A, et al. Pharmacokinetics and tolerability of letermovir coadministered with azole anti-

fungals (posaconazole or voriconazole) in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2018;58(7):897-904. doi: 10.1002/jcph.1094.

23. CADTH. CADTH common drug review, CADTH Canadian Drug Expert Committee recommendation: letermovir (Prevymis – Merck Canada Inc.) [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2018 [cited 2023 Jul 18]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538995/pdf/Bookshelf_NBK538995.pdf