

# Letermovir: ยาใหม่สำหรับการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อไซโตเมกะโลไวรัส

ชลากร ฤทธิ์พิรุณ ภ.บ.\*, สุพัตรา สังวรณ ภ.ม.\*\*

## บทคัดย่อ

ไซโตเมกะโลไวรัส หรือ Cytomegalovirus (CMV) เป็นเชื้อไวรัสที่ไม่ก่ออันตรายในผู้ป่วยสุขภาพดีแต่สามารถส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกหรืออวัยวะ อาก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและนำไปสู่การเสียชีวิตได้ โดยเชื้อ CMV นี้เป็นเชื้อไวรัสที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกระสเลือด (hematopoietic-cell transplantation; HSCT) หรือผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะ ปัจจุบันมียาที่ใช้ในการป้องกันหรือรักษาอยู่หลายชนิด ได้แก่ ganciclovir, valganciclovir, cidofovir และ foscarnet ซึ่งเป็นยาที่กลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกัน คือ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CMV DNA polymerase ทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้ แต่มีปัญหาเรื่องผลข้างเคียงต่าง ๆ ได้แก่ กดไขกระดูก พิษต่อไต เป็นต้น เมื่อปี 2017 US FDA ได้อนุมัติยา Letermovir ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม terminase complex inhibitor การออกฤทธิ์มีความจำเพาะต่อการฆ่าเชื้อ CMV มากขึ้น ซึ่ง Letermovir สามารถลดการติดเชื้อ CMV หลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดหรืออวัยวะได้ ผลข้างเคียงไม่มีฤทธิ์กดไขกระดูก หรือ เป็นพิษต่อไต สรุปได้ว่า Letermovir เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วย HSCT หรือผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ

คำสำคัญ : CMV, Letermovir, HSCT, การปลูกถ่ายอวัยวะ

## Letermovir: New drug for prophylaxis and treatment in cytomegalovirus

Chalakov Riphirun Pharm.D\*, Supattra Sungworn M.Pharm\*\*

### Abstract

Cytomegalovirus (CMV) is a common virus that can cause serious complications in people with weakened immune systems, such as those who have undergone hematopoietic cell transplantation (HSCT) or organ transplantation. CMV can lead to pneumonia, urinary tract infections, brain infections, and organ rejection. Current CMV antiviral drugs, such as ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, and foscarnet, work by inhibiting the activity of the CMV DNA polymerase enzyme, which prevents the virus from replicating. However, these drugs have significant side effects, including bone marrow suppression and nephrotoxicity. In 2017, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved Letermovir as a new CMV antiviral drug. Letermovir works by inhibiting the activity of the terminase complex, a protein essential for CMV replication. Letermovir is effective in reducing CMV infection after HSCT or organ transplantation. In addition, Letermovir has the important advantage of not having bone marrow suppression or nephrotoxicity. Conclusion Letermovir is a new, effective, and safe option for CMV antiviral therapy in patients who have undergone HSCT or organ transplantation.

Keywords : CMV, Letermovir, HSCT, organ Transplantation

Corresponding author: Supattra Sungworn

\* เภสัชกรปฏิบัติการ หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

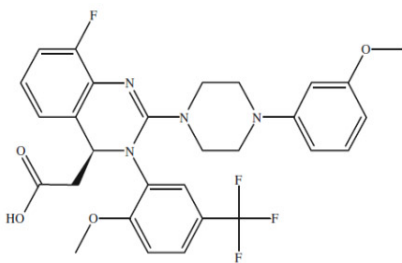
\* Pharmacist, Practitioner Level, Adverse drug reaction unit, Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital

\*\* เภสัชกรชำนาญการพิเศษ หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

\*\* Pharmacist, Senior Professional Level, Adverse drug reaction unit, Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital

## บทนำ

Letermovir ถูกองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (The United States Food and Drug Administration; US FDA) และองค์การอาหารและยาแห่งประเทศไทย อนุมัติให้ใช้เมื่อวันที่ 8 พฤศจิกายน ค.ศ. 2017 และ วันที่ 30 กันยายน ค.ศ. 2022 ตามลำดับ สำหรับข้อบ่งใช้ในการป้องกันหรือรักษา การติดเชื้อไซโตเมกะโลไวรัส (Cytomegalovirus or CMV) ในผู้ใหญ่ที่มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด (allogeneic hematopoietic stem cell transplant or HSCT) ที่มี CMV seropositive recipients [R+]<sup>1</sup> และเมื่อวันที่ 6 มิถุนายน ค.ศ. 2023 US FDA ได้อนุมัติข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง CMV serology positive donors [D+] เพิ่มเติม<sup>2</sup> ยา Letermovir มีทั้งรูปแบบเม็ดรับประทานขนาด 240 มิลลิกรัม และ 480 มิลลิกรัม รูปแบบยาฉีดความแรง 240 มิลลิกรัมใน 12 มิลลิลิตร (20 มิลลิกรัมต่อ มิลลิลิตร) และ 480 มิลลิกรัมใน 24 มิลลิลิตร (20 มิลลิกรัมต่อ มิลลิลิตร) โดยแนะนำให้ยาในรูปแบบเม็ดรับประทานก่อน หากไม่สามารถรับประทานได้จึงให้ยาในรูปแบบยาฉีด โดยแนะนำให้หยุดสารละลายเข้าทางหลอดเลือดดำช้า ๆ นานมากกว่า 1 ชั่วโมง ให้เป็นเวลานาน 100 วัน หลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ แต่หากผู้ป่วยสามารถกลับมารับประทานได้ แนะนำให้เปลี่ยนมาเป็นแบบรับประทานทันที โดยไม่ต้องเทียบขนาดยา (adjust dose) เนื่องจากส่วนประกอบในสูตรตำรับยาฉีดที่มีชื่อว่ ไฮดรอกซีโพรพิล เบต้าเดกซ์ (hydroxypropyl betadex) ขับออกทางไตเป็นหลัก จึงส่งผลทำให้การทำงานของไตแยลงได้<sup>2</sup> โดยยา Letermovir มีโครงสร้างทางเคมี ดัง รูปภาพที่ 1<sup>3</sup>



รูปภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา Letermovir<sup>3</sup>

ไซโตเมกะโลไวรัส หรือ Cytomegalovirus (CMV) เป็นเชื้อไวรัสที่อาจไม่ได้ก่อปัญหารุนแรงในคนสุขภาพดีทั่วไป และสามารถหายเองได้ แต่ในผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก หรืออวัยวะ พบว่าการติดเชื้อไวรัสดังกล่าวส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตราย ก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและนำไปสู่การเสียชีวิตได้ โดยเชื้อ CMV นี้เป็นเชื้อไวรัสที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด (hematopoietic-cell transplantation; HSCT)<sup>4</sup> รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะต่าง ๆ (solid organ transplantation; SOT) ได้แก่ ปอด, ตับ และไต เป็นต้น สามารถพบอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ได้เช่นกัน<sup>5</sup> การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด พบว่าหากไม่ได้รับยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV จะสามารถเกิดการติดเชื้อได้มากถึงร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยทั้งหมดหลังปลูกถ่าย<sup>6,7</sup> โดยอาการติดเชื้อ CMV ที่พบบ่อยเป็นภาวะที่มีความรุนแรงมากที่สุด พบว่ามีอัตราการตายมากถึงร้อยละ 30-50<sup>8-10</sup> นอกจากนี้การติดเชื้อ CMV ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการต่อต้านอวัยวะ (allograft rejection) ที่ปลูกถ่ายเข้าไปในร่างกายผู้ป่วยด้วย<sup>11</sup>

เชื้อ CMV สามารถติดต่อได้ทางสารคัดหลั่งต่าง ๆ ได้แก่ น้ำลาย, ซีเมน (semen), เลือด, และน้ำนม เป็นต้น<sup>12</sup> โดยแบ่งตามอาการแสดงได้ออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ CMV infection คือ การที่ตรวจพบไวรัสโปรตีน (viral proteins) หรือ นิวคลีอิกแอซิด (nucleic acid) ในของเหลวในร่างกายทั้งที่อยู่ในเลือดและในเนื้อเยื่อต่าง ๆ แต่ไม่แสดงอาการทางคลินิก ส่วน tissue-invasive CMV disease คือ เกิดการติดเชื้อ CMV ที่อวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายตั้งแต่ 1 ตำแหน่งขึ้นไป โดยพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ<sup>13</sup>

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ส่งผลทำให้เกิดการติดเชื้อ CMV หรือทำให้มีอาการของโรคที่รุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือดหรือการปลูกถ่ายอวัยวะคือ ระบบภูมิคุ้มกันในน้ำเหลือง (serostatus) ของผู้ให้และผู้รับที่ได้รับการปลูกถ่าย โดยก่อนที่จะถึงขั้นตอนการปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ให้และผู้รับอวัยวะจะต้องมีการตรวจหา CMV immunoglobulin G antibodies ก่อน เพื่อประเมินว่าทั้งผู้ให้และผู้รับไม่ได้มีการติดเชื้อ CMV อยู่<sup>3</sup> นอกจากนี้ต้องมีการตรวจ serostatus ของทั้งผู้ให้และผู้รับอวัยวะว่ามีลักษณะเป็นแบบใด หากผู้ให้และผู้รับอวัยวะมี CMV seronegative ทั้งคู่ จะมีความเสี่ยงในการติดเชื้อ CMV ต่ำประมาณร้อยละ 1-2 หลังจากปลูกถ่ายตับไปแล้วนาน 1 ปี<sup>5,14</sup> แต่หากผู้ให้มี

CMV seropositive และผู้รับมี CMV seronegative (CMV D+/R- mismatch)<sup>15,16</sup> จะเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะได้สูง ซึ่งจะกล่าวขยายความในส่วนของ การติดตามการรักษาด้วยยา Letermovir ต่อไป

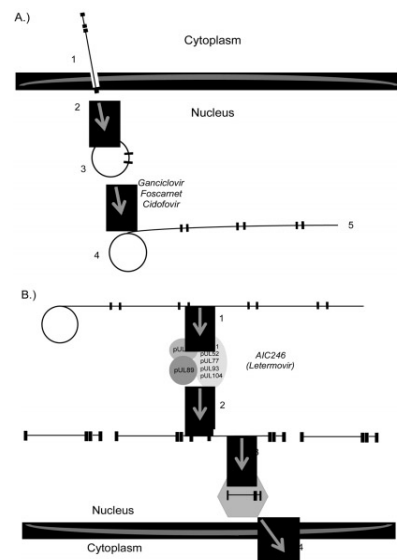
ปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อ CMV มีอยู่หลายชนิด ได้แก่ ganciclovir, valganciclovir, cidofovir และ foscarnet มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกัน คือ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CMV DNA polymerase ทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้ ซึ่งยาแต่ละตัว ข้อจำกัดหรือข้อควรระวังในการใช้แตกต่างกันออกไป เช่น ยา ganciclovir เป็นยาที่มีทั้งรูปแบบยารับประทานและยาฉีด โดยรูปแบบยารับประทานมีปัญหาในเรื่องของชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ต่ำ ทำให้เกิดการดูดซึมยาได้น้อย ยามีผลข้างเคียงกดไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อนได้<sup>15,17</sup> ส่วนยา valganciclovir เป็น prodrug ของยา ganciclovir แม้จะมีชีวปริมาณออกฤทธิ์ที่ดีขึ้น เนื่องจากมีการใช้กรดอะมิโน valine เป็น promoiety ทำให้ยาสามารถผ่านผนังลำไส้ได้ดีขึ้น<sup>18</sup> แต่มีการศึกษาที่พบว่า การให้ยา valganciclovir ทำให้เกิดการติดเชื้อ CMV ที่อวัยวะหรือเนื้อเยื่อต่าง ๆ (tissue-invasive CMV disease) มากกว่ายา ganciclovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ดังนั้น US FDA จึงไม่อนุมัติให้ใช้ยา valganciclovir ในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ<sup>14</sup> ยา cidofovir และยา foscarnet ถือเป็นยาทางเลือกสำหรับการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV เนื่องจากเกิดพิษต่อไตค่อนข้างสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกหรืออวัยวะที่ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย แต่อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ CMV ติดต่อการใช้ยา ganciclovir<sup>15,19</sup> อย่างไรก็ตาม สำหรับบริบทของประเทศไทยการให้ยาป้องกันการติดเชื้อ CMV ยังมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยาที่ใช้ป้องกันหรือรักษาได้ยาก เนื่องจากยามีราคาค่อนข้างสูง<sup>20</sup>

ตามที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าการให้ยาในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV ยังมีข้อจำกัด ทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา รวมไปถึงการเกิดภาวะ CMV ติดต่อการรักษาด้วยยา ganciclovir ปัจจุบันจึงได้มีการคิดค้นยากลุ่มใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่จำเพาะและแตกต่างจากยากลุ่มที่มีใช้อยู่เดิม รวมไปถึงการลดปัญหาเรื่องผลข้างเคียงต่าง ๆ ได้แก่ กดไขกระดูก, พิษต่อไต เป็นต้น เมื่อปี 2017 US FDA

ได้อนุมัติยา Letermovir ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม terminase complex inhibitor ตัวแรกที่ใช้ในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์มีความจำเพาะต่อการฆ่าเชื้อ CMV มากขึ้น มีประสิทธิภาพดีกว่ายา ganciclovir ในหลอดทดลอง ผลข้างเคียงต่ำ รวมไปถึงสามารถใช้ในผู้ป่วยที่ติดต่อยา ganciclovir, cidofovir และ foscarnet ได้<sup>19</sup> ในบทความนี้ ผู้เขียนจะกล่าวถึงข้อมูลต่าง ๆ เกี่ยวกับยา Letermovir ตั้งแต่กลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ รวมไปถึงการติดตามการบำบัดรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยานี้

### กลไกการออกฤทธิ์

Letermovir ออกฤทธิ์จำเพาะกับ human CMV ไม่มีฤทธิ์ในการต่อต้านเฮอร์ปีส์ไวรัส (herpesvirus) หรือไวรัสชนิดอื่น โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ terminase complex ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในขั้นตอนการสร้างและบรรจุดีเอ็นเอของไวรัส ทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้ และเนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาเป็นคนละตำแหน่งกับยา ganciclovir cidofovir และ foscarnet ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CMV DNA polymerase จึงสามารถใช้ยา Letermovir ในผู้ป่วยที่ติดต่อยาดังกล่าวได้<sup>21,22</sup> ดัง รูปภาพที่ 2<sup>23</sup>



รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา ganciclovir, cidofovir และ foscarnet (ภาพ A) และกลไกการออกฤทธิ์ของยา Letermovir (ภาพ B)<sup>23</sup>

ตารางที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์ของยา Letermovir<sup>2</sup>

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด (HSCT Recipients)	
<b>การดูดซึม (Absorption)</b>	
<b>สูตรการรักษา</b>	<b>ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดที่ steady-state (นาโนกรัม. ชั่วโมง/มิลลิลิตร) (90% prediction interval)</b>
480 มิลลิกรัม ยาเม็ด วันละครั้ง	34,400 (16,900 – 73,700)
480 มิลลิกรัม ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วันละครั้ง	100,000 (65,300 – 148,000)
480 มิลลิกรัม ยาเม็ด วันละครั้ง, ให้อารมณ์ร่วมกับ cyclosporine	60,800 (28,700 – 122,000)
480 มิลลิกรัม ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วันละครั้ง ให้อารมณ์ร่วมกับ cyclosporine	70,300 (46,200-106,000)
<b>เภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี</b>	
<b>สูตรการรักษา</b>	<b>ค่าความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด(AUC) และค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือด (Cmax) ที่ steady state</b>
480 มิลลิกรัม ยาเม็ด วันละครั้ง	Cmax: 13,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร AUC: 71,500 นาโนกรัม. ชั่วโมง/มิลลิลิตร
ระยะเวลาที่เข้าสู่ steady state	9-10 วัน
ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability)	- อาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา Letermovir รูปแบบเม็ด รับประทาน 240 – 480 มิลลิกรัม เท่ากับ 94% - ผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (HSCT recipients) ได้รับยาในรูปแบบเม็ดรับประทาน 480 มิลลิกรัม วันละครั้ง เท่ากับ 35% - ผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (HSCT recipients) ได้รับยาในรูปแบบเม็ดรับประทาน 240 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ cyclosporine เท่ากับ 85%
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนยาถึงระดับสูงสุดในกระแสเลือด (Tmax)	45 นาที – 2.25 ชั่วโมง
<b>การกระจายยา (Distribution)</b>	
ค่าเฉลี่ยปริมาตรของการกระจายที่สถานะคงตัว (Mean steady-state volume of distribution)	4.5 ลิตร ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (HSCT recipients)
% การจับกับโปรตีนในเลือดในหลอดทดลอง	99% ความเข้มข้นระหว่าง 0.2-50 มิลลิกรัมต่อลิตร
<b>เมแทบอลิซึม (Metabolism)</b>	
ในหลอดทดลอง ( <i>In vitro</i> )	UGT1A1/1A3 (minor)
Drug-related component ในกระแสเลือด	97% ไม่เปลี่ยนแปลงจากยาตั้งต้น (parent drug) ไม่พบ major metabolites ในกระแสเลือด
<b>การขจัดยา (Elimination)</b>	
การขจัดยาออกจากร่างกาย	ตับ (OATP1B1/3)
ค่าเฉลี่ยค่าครึ่งชีวิต (Mean terminal ½ half life)	12 ชั่วโมง หลังจากการให้ยา 480 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ
% ยาที่ขับออกทางอุจจาระ	93%
% ยาที่ขับออกทางปัสสาวะ	< 2%
% ยาที่อยู่ในรูปไม่เปลี่ยนแปลงที่ขับออกทางอุจจาระ	70%

**การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interactions)**

Letermovir มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ CYP3A และ CYP 2C8 ระดับปานกลาง จึงส่งผลเพิ่มระดับยาที่ถูกเมทาบอลไลต์ผ่านเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดนี้ได้ เช่น cyclosporine sirolimus และ tacrolimus ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีโอกาสใช้ร่วมกันได้บ่อย นอกจากนี้ ได้มีการศึกษาทางคลินิก phase III พบว่าการให้ยา Letermovir ร่วมกับยา cyclosporine มีผลเพิ่มทั้งระดับยาของ cyclosporine และ Letermovir ในกระแสเลือด จนทำให้เกิดพิษจากยาได้ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้ปรับขนาดยา Letermovir ในกรณีที่ใช้ร่วมกับยา cyclosporine จาก 480

มิลลิกรัมต่อวัน เป็น 240 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทั้ง 2 ตัว ส่วนยากลุ่มอื่น ๆ ที่เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP 3A ได้แก่ ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-Co A reductase inhibitors (atorvastatin, pitavastatin, simvastatin) amiodarone และยาที่เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP 2C8 ได้แก่ repaglinide ซึ่งยา Letermovir อาจมีผลเพิ่มหรือลดระดับยาในเลือดของยาดังกล่าวได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน หากมีความจำเป็นต้องให้ร่วมกันควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด<sup>3</sup>

**ตารางที่ 2 ตัวอย่างยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา Letermovir<sup>2</sup>**

ยา	กลไก	ผลทางคลินิก
Repaglinide*	CYP2C8 inducer/inhibitor และ OATP1B inhibitor	อาจเพิ่มหรือลดระดับยา repaglinide
Voriconazole	CYP2C9/19 inducer	ลดระดับยา voriconazole ในกระแสเลือด
Warfarin*		อาจลดระดับยา warfarin ในกระแสเลือด
Omeprazole*	CYP2C19 inducer	อาจลดระดับยา omeprazole ในกระแสเลือด
Pantoprazole*		อาจลดระดับยา pantoprazole ในกระแสเลือด
Cyclosporine	CYP2C19 inducer	เพิ่มระดับยา cyclosporine ในกระแสเลือด
Fentanyl		เพิ่มระดับยา fentanyl ในกระแสเลือด
Midazolam		เพิ่มระดับยา midazolam ในกระแสเลือด
Mycophenolate		เพิ่มระดับยา mycophenolate ในกระแสเลือด
Sirolimus		เพิ่มระดับยา sirolimus ในกระแสเลือด
Tacrolimus		เพิ่มระดับยา tacrolimus ในกระแสเลือด
Atorvastatin	CYP 3A inhibitor OATP1B1/3 inhibition	อาจเพิ่มระดับยากลุ่ม statin ในกระแสเลือด เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด rhabdomyolysis
Pravastatin*		
Pitavastatin*		
Rosuvastatin*		
Simvastatin*		
Fluvastatin*		
Amiodarone*	CYP 3A inhibitor และ CYP2C8 inducer/inhibitor	อาจเพิ่มหรือลดระดับยา amiodarone
Efavirenz*	P-gp/UGT inhibitor และ CYP2B6 inhibitor/inducer	อาจลดระดับยา Letermovir ในกระแสเลือด
Etravirine*	P-gp/UGT inducer	ลดระดับยา Letermovir ในกระแสเลือด
Nevirapine*		
Ritonavir*		
Lopinavir*		
Rifampicin	P-gp/UGT inducer	ลดระดับยา Letermovir ในกระแสเลือด

\* ยังไม่มีการศึกษาระดับยาในกระแสเลือดในทางคลินิก

**การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรง Child-Pugh Class A หรือ Child-Pugh Class B แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยา Letermovir ในผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรง Child-Pugh Class C<sup>2</sup>

**การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine clearance มากกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที และ ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไต (dialysis) ใดๆก็ตาม เนื่องจากสูตรตำรับยาฉีด มีสารไฮดรอกซีโพรพิลเบตาเด็กซ์ (Hydroxypropyl betadex) ซึ่งขับออกทางไตเป็นหลัก ซึ่งทำให้เกิดพิษต่อไตได้ จึงควรติดตามค่าการทำงานของไตเป็นระยะ ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยมี creatinine clearance น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที<sup>2</sup>

**การใช้ยาในผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร**

ยังไม่มีข้อเพียงพอที่จะระบุว่ายา Letermovir ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์หรือไม่ ความเสี่ยงของการคลอดที่ผิดปกติหรือการคลอดก่อนกำหนดในประชากรยังไม่ทราบข้อมูลที่แน่ชัด แต่มีการศึกษาในประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ามีความเสี่ยงต่อการคลอดที่ผิดปกติและการคลอดก่อนกำหนดอยู่ที่ร้อยละ 2-4 และร้อยละ 15-20 ตามลำดับ<sup>2</sup>

สำหรับข้อมูลในผู้ป่วยให้นมบุตร ยังไม่มีข้อมูลว่ายา Letermovir ผ่านทางน้ำนมหรือมีผลต่อปริมาณน้ำนมหรือไม่ หากแพทย์จำเป็นต้องให้ยาในการรักษาผู้ป่วย ให้เทียบประโยชน์และความเสี่ยง (risk-benefit) ที่จะเกิดต่อผู้ป่วยและเด็กเฉพาะราย<sup>2,4</sup>

**ตารางที่ 3** การศึกษาประสิทธิภาพของยา Letermovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด (HSCT recipients) และปลูกถ่ายอวัยวะ (SOT recipients)

ผู้วิจัย, ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (sample size)	กลุ่มที่ได้รับยา Letermovir: กลุ่มควบคุม	ขนาดและรูปแบบยาที่ได้รับ	Primary end-point/ระยะเวลา	ผลการศึกษา (outcome)
Limaye A และคณะ, ปี 2023 <sup>25</sup>	Randomized, double masked, double dummy, non-inferiority, phase 3 trial	586 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม -Letermovir 480 มิลลิกรัม และ acyclovir 400 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง (จำนวน 289 คน) -valganciclovir 900 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง (จำนวน 297 คน) เป็นกลุ่มควบคุม	Letermovir 289 คน และ valganciclovir 297 คน	ตามที่ระบุในจำนวนกลุ่มตัวอย่าง	จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CMV หลังการปลูกถ่ายไตนาน 52 สัปดาห์	กลุ่มที่ได้รับยา Letermovir ให้ผลการป้องกันติดเชื้อ CMV ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยา valganciclovir อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 95% CI [-6.5% to 3.8%] โดยกลุ่มที่ได้รับ Letermovir มีอัตราการติดเชื้อ CMV 10.4% (30/289) และ valganciclovir มีอัตราการติดเชื้อ CMV เท่ากับ 11.8% (35/297) ที่ 52 สัปดาห์ หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต
Kropeit D และคณะ, ปี 2018 <sup>26</sup>	Open-label, 2 period trial	<b>Cyclosporine trial 1</b> Cyclosporine: Letermovir :Letermovir+cyclosporine จำนวนตัวอย่าง เท่ากับ 8:8:8 <b>Cyclosporine trial 2</b> Letermovir:Letermovir+cyclosporine 50 มิลลิกรัม : Letermovir+cyclosporine 200 มิลลิกรัม จำนวนตัวอย่าง เท่ากับ 12:12:12 Tacrolimus trial Tacrolimus:Letermovir:Letermovir+tacrolimus จำนวนตัวอย่าง เท่ากับ 16:16:16	ตามที่ระบุในจำนวนกลุ่มตัวอย่าง	Letermovir 80-160 มิลลิกรัมต่อวัน Cyclosporine 50-200 มิลลิกรัมต่อวัน Tacrolimus 5-50 มิลลิกรัมต่อวัน	- ค่าความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดต่อเวลา (AUC) - ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือด (Cmax) - ค่าครึ่งชีวิตของยา (t <sub>1/2</sub> )	- การให้ยา Letermovir ร่วมกับยา cyclosporine มีผลเพิ่มระดับ AUC ของยา Letermovir จาก 126% เป็น 237% Cmax เพิ่มจาก 109% เป็น 167% ต่อด t <sub>1/2</sub> จาก 4.33 เหลือ 3.68-3.04 ชั่วโมง ส่วนผลต่อ cyclosporine พบว่าทำให้ระดับ Cmax ของ cyclosporine เพิ่มขึ้น 37% และ t <sub>1/2</sub> เพิ่มขึ้นจาก 10.7 เป็น 17.9 ชั่วโมง - การให้ยา Letermovir ร่วมกับ tacrolimus ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาต่อครั้งที่ 2 ตัว

ผู้วิจัย, ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (sample size)	กลุ่มที่ได้รับยา Letemovir: กลุ่มควบคุม	ขนาดและรูปแบบยาที่ได้รับ	Primary end-point/ระยะเวลา	ผลการศึกษา (outcome)
Marty FM และคณะ, ปี 2017 <sup>4</sup>	Randomized double-blind control trial	495 คน (อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป) ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด (HSCT recipients)	Letemovir: placebo อัตราส่วน 2:1 (325 คน:170 คน)	480 มิลลิกรัม ต่อวัน และ 240 มิลลิกรัม ต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย	จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CMV หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดนาน 24 สัปดาห์	ด้านประสิทธิภาพ - กลุ่มที่ได้รับยา Letemovir มีการติดเชื้อที่ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (122 ใน 325 [37.5%] vs 103 ใน 170 [60.6%], $P < 0.001$ ) - อัตราการตายรวมทั้งการศึกษา (all-cause mortality) ที่ 48 สัปดาห์ หลังจากปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดกลุ่มที่ได้รับ Letemovir เทียบกับกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน 20.9% vs 25.5% ( $P=0.12$ ) ด้านความปลอดภัย - อาการที่พบได้บ่อยในกลุ่มที่ได้รับยา Letemovir เทียบกับกลุ่มควบคุมได้แก่ อาเจียน พบได้ 18.5% vs 13.5% บวม พบได้ 14.5% vs 9.4% แ่น้ำหน้าอก พบได้ 8.0% vs 3.1% (แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
Stoelben S และคณะ, ปี 2014 <sup>27</sup>	Randomized, controlled, multicenter, open label trial	27 คน แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม - Letemovir 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (จำนวน 9 คน) - Letemovir 80 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวน 9 คน) - valganciclovir (กลุ่มควบคุม) (จำนวน 9 คน)	ตามที่ระบุในจำนวนกลุ่มตัวอย่าง	ตามที่ระบุในจำนวนกลุ่มตัวอย่าง	ความแตกต่างของปริมาณ CMV DNA load ที่ลดลงเมื่อเทียบกับค่าตั้งต้นของผู้ป่วย (baseline) วัดที่ 14 วันหลังจากได้รับยา	- กลุ่มที่ได้รับยา Letemovir ทั้ง 2 รูปแบบ การรักษา (regimen) ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกับการได้รับยา valganciclovir - แต่ในกลุ่มที่ได้ valganciclovir ปริมาณ CMV DNA ลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 4 วันหลังได้รับยา ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Letemovir ปริมาณไวรัสลดลงอย่างรวดเร็วหลังได้รับยาไปนาน 11-15 วัน (ซึ่งสัมพันธ์กับการที่ระดับยาเข้าสู่ steady state ภายในเวลา 9-10 วัน)

## การตรวจติดตามการรักษาด้วยยา Letermovir (efficacy monitoring)

การติดตามผลการป้องกันและรักษาของยาได้หลายวิธีเหมือนกับยาฆ่าเชื้อไวรัส CMV ตัวอื่น โดยวิธีที่นิยมใช้ในปัจจุบันมี 2 วิธี ได้แก่ CMV nucleic acid testing และ CMV pp65 antigenemia assay

**1. CMV NAT หรือ CMV nucleic acid testing (NAT)** เป็นการตรวจหาปริมาณเชื้อ CMV ในเลือด ด้วยเทคนิค polymerase chain reaction (PCR) โดยสามารถตรวจได้ทั้ง CMV DNA และ CMV RNA แต่นิยมตรวจ CMV DNA มากกว่า เนื่องจากสามารถตรวจพบปริมาณเชื้อ CMV ได้ แม้จะมีปริมาณเชื่อน้อย (high sensitivity)<sup>28</sup> และโมเลกุลของ CMV RNA เสื่อมสลายได้ง่ายในหลอดทดลอง นำไปสู่การแปรผลที่เป็นผลลบลงได้ (false negative)<sup>29</sup> โดยการเก็บตัวอย่างสามารถตรวจได้ทั้งจาก whole blood, leukocytes และ plasma แต่แนะนำให้ตรวจจากตัวอย่าง whole blood จะดีที่สุด เนื่องจากมีความไวมากกว่าในตัวอย่างประเภทอื่น เก็บและเตรียมตัวอย่างได้ง่าย<sup>30</sup> วิธีการไม่ซับซ้อน โดยแนะนำให้ตรวจสัปดาห์ละครั้ง ข้อดีของวิธีนี้คือ ใช้เวลาในการตรวจและทราบผลได้รวดเร็ว ภายใน 1-6 ชั่วโมง ขึ้นกับเทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ สามารถบอกปริมาณเชื้อไวรัสเพื่อใช้ประเมินระดับความรุนแรงและความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ รวมไปถึงใช้ประเมินประสิทธิภาพของยาด้านไวรัส (antiviral drug) ที่ใช้ในการรักษาได้ การทดสอบนี้มีค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) และค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) รวมไปถึงความไว (sensitivity) สูงกว่าวิธี CMV pp65 antigenemia assay<sup>31</sup> อย่างไรก็ตาม การตรวจไม่พบปริมาณไวรัสในกระแสเลือดด้วยวิธีนี้ ยังไม่สามารถตัดสาเหตุการติดเชื้อไวรัส CMV ที่อวัยวะอื่น ๆ ได้<sup>15</sup> วิธีที่ถือเป็น gold standard ของการวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV ที่อวัยวะต่าง ๆ คือ การตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบริเวณที่มีการติดเชื้อ (biopsy specimen from involved organ)<sup>14</sup>

**2. CMV pp65 antigenemia assay** คือ การตรวจหาแอนติเจนของเชื้อ CMV โดยการตรวจหาการสร้างโปรตีนของไวรัส CMV ที่เรียกว่า pp65 ซึ่งจะหลั่งออกมาในกระบวนการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนของไวรัส (viral replication) ที่ peripheral blood leukocyte<sup>32,33</sup> โดยใช้เทคนิคฟลูออเรสเซนต์ (fluorescent method) เพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ 5-14 วันก่อนแสดงอาการติดเชื้อ<sup>34,35</sup> แต่วิธีนี้มีความไวต่ำกว่าวิธี CMV NAT และมีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ ตัวอย่างเลือดที่นำมาทดสอบต้องถูกทดสอบภายในเวลา 6 ชั่วโมงหลังเก็บตัวอย่าง เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า การเก็บตัวอย่างนานมากกว่า 24 ชั่วโมง จะส่งผลให้ตรวจหาปริมาณ

แอนติเจนของเชื้อ CMV ในเลือดได้ลดลง<sup>36</sup> การแปลผลยังไม่ชัดเจนที่กำหนดที่ชัดเจนขึ้นกับประสบการณ์และเทคนิคของผู้ทำการทดสอบ<sup>37</sup> นอกจากนี้ผลการตรวจอาจเกิดผลลบลงกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ คือ มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophils) ต่ำกว่า 1000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร เนื่องจากการตรวจหาเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีการติดเชื้อ CMV (Immunostaining polymorphonuclear leukocytes) ซึ่งภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจากมีการได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิด<sup>37</sup> การตรวจด้วยวิธีนี้สามารถใช้ในการประเมินการเริ่มยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะได้ โดยมีการศึกษาที่แนะนำให้เริ่มยาต้านไวรัส เมื่อตรวจพบ pp65 positive cells มากกว่า 10 เซลล์ต่อ  $2 \times 10^5$  เซลล์ที่นับได้ทั้งหมด ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ และมากกว่า 1-2 เซลล์ต่อ  $2 \times 10^5$  เซลล์ที่นับได้ทั้งหมด ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด<sup>37</sup>

นอกจากนี้ยังมีการตรวจหาแอนติบอดีในเลือด (serology) ที่ใช้สำหรับตรวจก่อนทำการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อพิจารณาว่าทั้งผู้ให้และผู้รับอวัยวะมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ CMV มาก่อนหรือไม่ เพื่อประเมินความเสี่ยงของการติดเชื้อ CMV หลังจากได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะแล้ว โดยตรวจหาอิมมูโนโกลบูลินชนิด IgM และ IgG ในกระแสเลือด สามารถตรวจพบได้ภายใน 2-4 สัปดาห์ หลังจากมีการติดเชื้อ<sup>38,39</sup> โดยไม่นิยมใช้ผลการตรวจนี้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV หรือการติดตามผลการรักษาจากยาต้านไวรัส เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมักมีการได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิด อาจทำให้ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องและยืดระยะเวลาของการสร้างแอนติบอดีออกไป ทำให้เกิดผลลบลงได้<sup>5</sup>

**ตารางที่ 4** สรุปความสัมพันธ์ระหว่างระบบภูมิคุ้มกันของผู้ให้และผู้รับอวัยวะ (serostatus) กับความเสี่ยงในการติดเชื้อ CMV หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ<sup>5</sup>

Serology	ระดับความเสี่ยงของการติดเชื้อ CMV
CMV D+/R-	เสี่ยงสูง (high risk)
CMV D+/R+	เสี่ยงปานกลาง (moderate risk)
CMV D-/R+	เสี่ยงปานกลาง (moderate risk)
CMV D-/R-	เสี่ยงน้อย (low risk)

หมายเหตุ: D+ หมายถึง ผู้ให้มีแอนติบอดีต่อเชื้อ CMV, D- หมายถึง ผู้ที่ไม่มีแอนติบอดีต่อเชื้อ CMV, R+ หมายถึง ผู้รับมีแอนติบอดีต่อเชื้อ CMV และ R- หมายถึง ผู้รับไม่มีแอนติบอดีต่อเชื้อ CMV



ตารางที่ 5 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา Letermovir และการเฝ้าระวัง (safety monitoring)

<p><b>Subjective therapeutic<sup>40</sup></b></p> <p>-<b>CMV syndrome:</b> กรณีตรวจพบปริมาณไวรัส CMV ในกระแสเลือดและมีอาการแสดงทางคลินิก ใช้: ใช้สูง &gt; 38 องศาเซลเซียส, อ่อนเพลีย ไม่สบายตัว เจ็บคอ</p> <p>-<b>CMV disease/Tissue-invasive CMV disease:</b> กรณีมีการติดเชื้อไวรัส CMV ไปที่เนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- อาเจียน (กระเพาะอักเสบ) พบได้บ่อยที่สุด</li> <li>- ท้องเสีย (ลำไส้อักเสบ)</li> <li>- ไอ แน่นหน้าอก (ปอดอักเสบ)</li> <li>- ตัวเหลือง ตาเหลือง ปวดท้อง (ตับอักเสบ) หรือการติดเชื้อไปที่อวัยวะอื่น ๆ ได้แก่</li> </ul> <p>กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ตับอ่อนอักเสบ และไตอักเสบ ซึ่งพบได้น้อยกว่า</p>	<p><b>Objective therapeutic<sup>40</sup></b></p> <p>- <b>ตรวจหาปริมาณไวรัส CMV</b> ด้วยวิธี NAT หรือ pp65 antigenemia assay สัปดาห์ละครั้ง</p> <p>- <b>ค่าการทำงานของตับ (Liver function test):</b> เฝ้าระวังการเกิดตับอักเสบ จากการติดเชื้อ CMV ที่ตับ</p> <p>- <b>ปอด (Lung):</b> พบการเกิด interstitial infiltrates ได้บ่อยในการติดเชื้อ CMV ที่ปอด ตรวจวินิจฉัยด้วยการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan)</p> <p>- <b>กระเพาะและลำไส้ (Endoscopy and colonoscopy):</b> เฝ้าระวังการเกิดแผลหรือเลือดออกในกระเพาะและลำไส้ จากการติดเชื้อ CMV ที่กระเพาะและลำไส้</p> <p>- <b>การตรวจชิ้นเนื้อ (Biopsy):</b> เมื่อสงสัยว่ามีการติดเชื้อ CMV ไปที่เนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ และสามารถวินิจฉัยแยกโรคกับการเกิดการต่อต้านอวัยวะ (acute allograft rejection) อีกด้วย</p>
<p><b>Subjective toxic<sup>4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- อาเจียน (ร้อยละ 18.5 vs ร้อยละ 13.5)</li> <li>- บวม (ร้อยละ 14.5 vs ร้อยละ 9.4)</li> <li>- แน่นหน้าอก, หายใจไม่สะดวก (ร้อยละ 8.0 vs ร้อยละ 3.1)</li> <li>- ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (ร้อยละ 5.1 vs ร้อยละ 1.6)</li> </ul>	<p><b>Objective toxic<sup>4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- หัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation or flutter) (ร้อยละ 4.6 vs ร้อยละ 1.0)</li> <li>- ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น 5 เท่าของค่าปกติ (upper normal limit) (ร้อยละ 3.5 vs ร้อยละ 1.6)</li> <li>- ค่าโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) (ร้อยละ 7.2 vs ร้อยละ 2.1)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ Letermovir มากกว่าการใช้ยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>4</sup></li> <li>- การติดตามประสิทธิภาพของยา ควรติดตามอย่างน้อย 100 วันแรกหลังได้รับยา Letermovir<sup>41</sup></li> <li>- การติดตามความปลอดภัยของยา ควรติดตามในช่วง 3 เดือนแรกหลังจากเริ่มยา Letermovir<sup>4</sup></li> </ul>	

## สรุป

Letermovir เป็นยาที่ใช้สำหรับป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV กลุ่มใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างไปจากยาที่ใช้รักษาอยู่เดิม โดยมีการออกฤทธิ์ที่จำเพาะต่อการฆ่าเชื้อ CMV โดยยังยั้งการทำงานของเอนไซม์ terminase complex สามารถใช้กับผู้ป่วยที่ติดต่อยา ganciclovir, valganciclovir, cidofovir และ foscarnet ได้ โดยมีการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ว่าสามารถลดการติดเชื้อ CMV หลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดหรืออวัยวะได้ และพบผลข้างเคียงได้น้อยกว่ายากลุ่มเก่า เช่น คลื่นไส้ อาเจียน บวม (peripheral edema) ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation or flutter) และค่าการทำงานของเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้นได้ แต่ไม่มีฤทธิ์กดไขกระดูก หรือ เป็นพิษต่อไต

การติดตามผลการรักษาสามารถทำได้โดยตรวจหา

ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดด้วยวิธี CMV NAT หรือ CMV pp65 antigenemia assay แนะนำให้ตรวจสัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 100 วันในช่วงที่ได้รับยา Letermovir ส่วนการติดตามค่าการทำงานของไต แนะนำให้ตรวจติดตามในผู้ป่วยที่ได้รับยาในรูปแบบยาฉีด กรณีที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 50 มิลลิกรัม/นาที และไม่แนะนำให้ใช้ยา Letermovir ในผู้ป่วยโรคตับที่มีระดับความรุนแรง Child-Pugh Class C นอกจากนี้ ควรเฝ้าระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา Letermovir กับยาอื่นอย่างใกล้ชิด เนื่องจากยามีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ CYP3A และ CYP2C8 ระดับปานกลาง จึงส่งผลเพิ่มระดับยาที่ถูกเมทาบอลไลต์ผ่านเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดนี้ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยา cyclosporine ที่มีโอกาสใช้ร่วมกันได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ต้องมีการปรับลดขนาดยาครั้งหนึ่งหากมีการใช้

ร่วมกัน เพื่อป้องกันการเกิดพิษหรือผลข้างเคียงที่รุนแรงของยา cyclosporine ได้แก่ พิษต่อตับและไต เป็นต้น

#### เอกสารอ้างอิง

- PREVYMIS (Letermovir) Tablets and PREVYMIS (Letermovir) Injection [Internet]. U.S. Food and Drug Administration 2017 [cited 2018 Oct 10]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/209939Orig1s000,-209940Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209939Orig1s000,-209940Orig1s000TOC.cfm).
- Prevymis Kenilworth (NJ) [Internet]. Merck Sharp & Dohme Corp 2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/p/prevymis/prevymis\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/prevymis/prevymis_pi.pdf).
- Kim ES. Letermovir: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(1):147-52.
- 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.
- Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13 Suppl 4:93-106.
- Boeckh M. Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: prevention and therapy. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 1999;1(3):165-78.
- Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infectious disease clinics of North America*. 2010;24(2):319-37.
- Chemaly RF, Torres HA, Hachem RY, Noguera GM, Aguilera EA, Younes A, et al. Cytomegalovirus pneumonia in patients with lymphoma. *Cancer*. 2005;104(6):1213-20.
- Konoplev S, Champlin RE, Giral S, Ueno NT, Khouri I, Raad I, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 2001;27(8):877-81.
- Ljungman P. Cytomegalovirus pneumonia: presentation, diagnosis, and treatment. *Seminars in respiratory infections*. 1995;10(4):209-15.
- Razonable RR. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2005;62(8 Suppl 1):S7-13.
- Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Current infectious disease reports*. 2012;14(6):633-41.
- Bansal N, Arora A, Kumaran V, Mehta N, Varma V, Sharma P, et al. Atypical Presentation of Cytomegalovirus Infection in a Liver Transplant Patient. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2011;1(3):207-9.
- Marcelin JR, Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: Updates on clinical management. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(31):10658-67.
- Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9 Suppl 4:S78-86.
- Harvala H, Stewart C, Muller K, Burns S, Marson L, MacGilchrist A, et al. High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy. *Journal of medical virology*. 2013;85(5):893-8.
- Park JM, Lake KD, Arenas JD, Fontana RJ. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(1):112-6.
- Majumdar S, Duwuri S, Mitra AK. Membrane transporter/receptor targeted prodrug design: Strategies for human and veterinary drug development. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:1437-52.

19. Melendez DP, Razonable RR. Letemovir and inhibitors of the terminase complex: a promising new class of investigational antiviral drugs against human cytomegalovirus. *Infection and Drug Resistance*. 2015;8:269-77.
20. Watcharananan SP, Louhapanswat S, Chantratita W, Jirasiritham S, Sumethkul V. Cytomegalovirus viremia after kidney transplantation in Thailand: predictors of symptomatic infection and outcome. *Transplant Proc*. 2012;44(3):701-5.
21. Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letemovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *Journal of virology*. 2011;85(20):10884-93.
22. Marschall M, Stamminger T, Urban A, Wildum S, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, et al. In vitro evaluation of the activities of the novel anti-cytomegalovirus compound AIC246 (Letemovir) against herpesviruses and other human pathogenic viruses. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(2):1135-7.
23. Vergheze PS, Schleiss MR. Letemovir Treatment of Human Cytomegalovirus Infection Antiinfective Agent. *Drugs of the future*. 2013;38(5):291-8.
24. Letemovir: Drug information [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 28]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/Letemovir-drug-information?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/Letemovir-drug-information?source=history_widget).
25. Limaye A, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers D, Carroll R P. Letemovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(1):33-42.
26. Kropeit D, von Richter O, Stoberneck HP, Rubsamen-Schaeff H, Zimmermann H. Pharmacokinetics and Safety of Letemovir Coadministered With Cyclosporine A or Tacrolimus in Healthy Subjects. *Clinical pharmacology in drug development*. 2018;7(1):9-21.
27. Stoelben S, Arns W, Renders L, Hummel J, Muhlheid A, Stangl M, et al. Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with Letemovir: results of a Phase 2a study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2014;27(1):77-86.
28. Patel R, Smith TF, Espy M, Portela D, Wiesner RH, Krom RA, et al. A prospective comparison of molecular diagnostic techniques for the early detection of cytomegalovirus in liver transplant recipients. *The Journal of infectious diseases*. 1995;171(4):1010-4.
29. Randhawa PS, Manez R, Frye B, Ehrlich GD. Circulating immediate-early mRNA in patients with cytomegalovirus infections after solid organ transplantation. *The Journal of infectious diseases*. 1994;170(5):1264-7.
30. Razonable RR, Brown RA, Wilson J, Groettum C, Kremers W, Espy M, et al. The clinical use of various blood compartments for cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in transplant recipients with CMV disease. *Transplantation*. 2002;73(6):968-73.
31. Marchetti S, Santangelo R, Manzara S, D'Onghia S, Fadda G, Cattani P. Comparison of real-time PCR and pp65 antigen assays for monitoring the development of Cytomegalovirus disease in recipients of solid organ and bone marrow transplants. *The new microbiologica*. 2011;34(2):157-64.
32. Niubo J, Perez JL, Martinez-Lacasa JT, Garcia A, Roca J, Fabregat J, et al. Association of quantitative cytomegalovirus antigenemia with symptomatic infection in solid organ transplant patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1996;24(1):19-24.
33. Lo CY, Ho KN, Yuen KY, Lui SL, Li FK, Chan TM, et al. Diagnosing cytomegalovirus disease in CMV seropositive renal allograft recipients: a comparison between the detection of CMV DNAemia by polymerase chain reaction and antigenemia by CMV pp65 assay. *Clinical transplantation*. 1997;11(4):286-93.

34. Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, Pettinger M, Meyers JD. Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1992;80(5):1358-64.
  35. The TH, van der Ploeg M, van den Berg AP, Vlieger AM, DER GIESSEN MV, VAN SON WJ. DIRECT DETECTION OF CYTOMEGALOVIRUS IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES-A REVIEW OF THE ANTIGENEMIA ASSAY AND POLYMERASE CHAIN REACTION. *Transplantation*. 1992;54(2):193-8.
  36. Schafer P, Tenschert W, Gutensohn K, Laufs R. Minimal effect of delayed sample processing on results of quantitative PCR for cytomegalovirus DNA in leukocytes compared to results of an antigenemia assay. *J Clin Microbiol*. 1997;35(3):741-4.
  37. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the Laboratory in Diagnosis and Management of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell and Solid-Organ Transplant Recipients. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40(3):746.
  38. Landini MP, Lazzarotto T, Maine GT, Ripalti A, Flanders R. Recombinant mono- and polyantigens to detect cytomegalovirus-specific immunoglobulin M in human sera by enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*. 1995;33(10):2535-42.
  39. Halling VW, Maine GT, Groettum CM, Wilson JA, Spesard J, Brojanac S, et al. Clinical evaluation of a new recombinant antigen-based cytomegalovirus immunoglobulin M immunoassay in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2001;71(3):395-7.
  40. BMJ Best Practice cytomegalovirus infection [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/560/pdf/560.pdf>.
  41. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplantation: A Review. *Infection & Chemotherapy*. 2013;45(3):260-71.
-