บทความพิเศษ

การจัดการการเกิดอันตรกิริยาของยา Letermovir ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

อภิชญา อดิสรณกุล และ ตรัย ธารพานิช
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

Cytomegalovirus (CMV) เป็น double stranded DNA virus จัดอยู่ในกลุ่ม β-herpesvirus หลังการติดเชื้อปฐมภูมิ (primary infection) เชื้อสามารถหลบอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดขาว และสามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด[1] และมักทำให้เกิดอาการที่รุนแรงได้แก่ ปอดอักเสบ ลำไส้อักเสบ และจอประสาทตาอักเสบ การตรวจพบแอนติเจน CMV ในเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ลดลง[2] การป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก สามารถทำได้ 2 วิธี คือ การให้ยาป้องกัน และ การใช้ยารักษาต่อเมื่อมีการพบค่าทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อ (pre-emptive therapy)[3,4] การศึกษาเกี่ยวกับการให้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV ได้แก่ acyclovir, valacyclovir, valganciclovir, brincidofovir และ maribavir พบว่า สามารถลดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ CMV ได้ แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต และพบอาการข้างเคียงที่สำคัญคือ การกดไขกระดูก[5-8] ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับยา valganciclovir และ acyclovir ส่วนใหญ่จึงนิยมวิธี pre-emptive therapy เนื่องจากสามารถลดผลการกดไขกระดูกจากยาต้านไวรัสได้

Letermovir เป็นยาต้านไวรัส CMV ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากยาต้านไวรัสตัวอื่น อีกทั้งยังพบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่ต่ำ ในปี ค.ศ. 2017 U.S. Food and Drug Administration (US-FDA) อนุมัติข้อบ่งใช้ของ Letermovir ในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มี CMV-seropositive[9] อีกทั้งยังพบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่ต่ำ อย่างไรก็ตามพบว่า Letermovir สามารถยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4, CYP2C8, P-gp และ OAT1B1/3[10-12] และยังมีผลเหนี่ยวนำเอนไซน์ CYP2C19 และ CYP2C9 จึงทำให้มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นๆ ได้

บทความนี้รวบรวมข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างของ Letermovir กับยาต่างๆ ที่ใช้ร่วมกันบ่อย พร้อมการจัดการถ้าจำเป็นต้องให้ร่วมกัน เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิผลที่สูงสุด และอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยที่สุดจาก Letermovir

เภสัชพลศาสตร์ของ Letermovir

Letermovir เป็น ยาต้านเชื้อไวรัส CMV ออกฤทธิ์โดยการจับกับ viral terminase subunit pUL56 ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ terminal complex ทำให้ยับยั้งการแบ่งตัวของ CMV virus (Figure 1)[13] การศึกษา pre-clinical พบว่า Letermovir

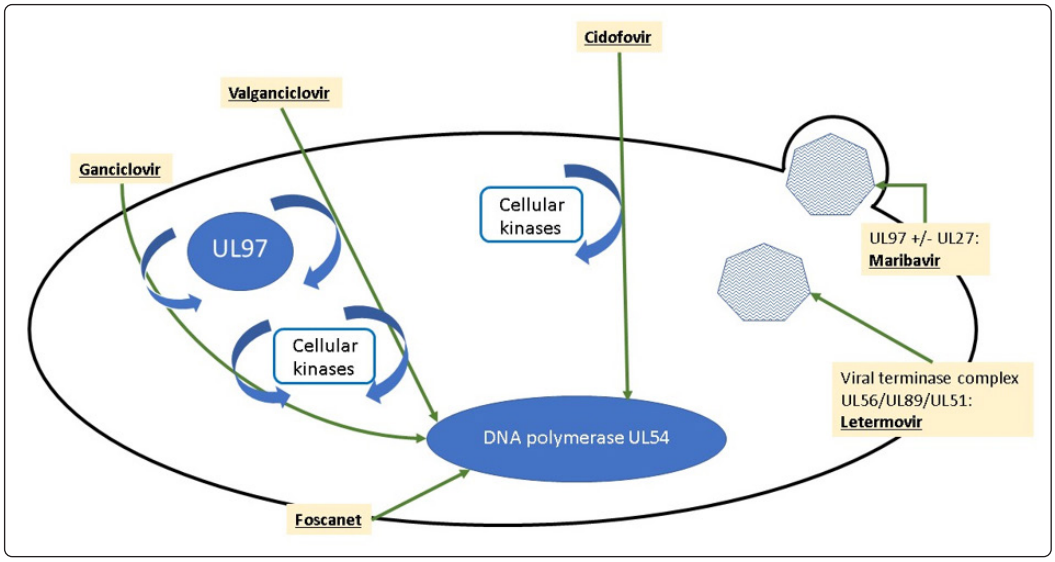

Figure 1 Mechanism of action in anti-cytomegalovirus agents

มีค่า selectivity index (SI = CC_{50}/EC_{50}) มากกว่า 15,000 โดย CC_{50} คือ ระดับยาที่สามารถฆ่าเซลล์ปกติได้ร้อยละ 50 และ EC_{50} คือ ระดับยาที่ยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส CMV ได้ร้อยละ 50 ซึ่งค่าดังกล่าวนี้บ่งบอกถึงระดับความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ Letermovir โดยหากค่า SI สูงหมายถึงยามีความเป็นพิษต่อเซลล์ต่ำ และสามารถยับยั้งไวรัสอย่างมีประสิทธิภาพ[14]

ข้อบ่งใช้และขนาดยา

Letermovir มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัส CMV ในผู้ใหญ่ที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; allo-HSCT) ที่ตรวจเลือดพบผลบวกต่อเชื้อ CMV (CMV [R+]) ขนาดยาที่แนะนำคือ Letermovir 480 มิลลิกรัมให้ทางการรับประทานหรือหยดเข้าหลอดเลือดดำมากกว่า 1 ชั่วโมง วันละ 1 ครั้ง จนครบ 100 วันหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด รูปแบบยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย มี 2 รูปแบบคือ รูปแบบยาฉีด ความแรง 20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และรูปแบบยาเม็ดรับประทาน ความแรง 240 มิลลิกรัมกับ 480 มิลลิกรัม[(9)]

การศึกษาทางคลินิก

Letermovir เริ่มมีรายงานการใช้ทางคลินิกในปี ค.ศ. 2011 เป็นการรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายปอด และมีการติดเชื้อ CMV ชนิดดื้อยาต้านไวรัส ในขณะนั้น Letermovir ยังเป็นยาที่อยู่ภายใต้การพัฒนา และถูกนำมาใช้เป็นกรณีเร่งด่วน ในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งพบว่า หลังผู้ป่วยได้รับ Letermovir สามารถทำให้ปริมาณ CMV มีปริมาณลดลงต่ำกว่าปริมาณที่สามารถตรวจวัดได้ใน 28 วัน และยังพบว่ายามีความปลอดภัยที่ดี[15]

จากการรายงานผู้ป่วยข้างต้น นำมาสู่การศึกษาเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Letermovir เพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยในที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allo-HSCT ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 2 ในปี ค.ศ. 2014 โดยการศึกษาแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ Letermovir 240 มิลลิกรัม, Letermovir 120 มิลลิกรัม, Letermovir 60 มิลลิกรัม และ ยาหลอก พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ Letermovir 240 มิลลิกรัม ไม่พบอัตราการเกิด virologic failure แต่ในกลุ่มที่ได้รับ Letermovir 120 มิลลิกรัม Letermovir 60 มิลลิกรัม และ ยาหลอก มีอัตราการเกิด virologic failure เท่ากับ ร้อยละ 6, 15 และ 24 ตามลำดับ[16]

การศึกษาแบบ randomized-controlled ระยะที่ 3 ในปี ค.ศ. 2014 ทำการศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยในที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allo-HSCT ที่มีผล CMV-seropositive จำนวน 565 ราย โดยเปรียบเทียบการให้ Letermovir ทั้งรูปแบบยาฉีดและยารับประทานขนาด 480 มิลลิกรัม กับ ยาหลอก เป็นระยะเวลา 14 สัปดาห์ หลังเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด พบว่าที่ 24 สัปดาห์หลังเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Letermovir มีจำนวนของผู้ป่วยที่มี clinically significant CMV infection น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 37 และ 60.6, $p < 0.001$) และมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก[17]

เภสัชจลนศาสตร์ของ Letermovir

Letermovir ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว ใช้เวลา 1.5 ถึง 3 ชั่วโมง ในเพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุดในเลือด การรับประทานอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ยาจับกับจับโปรตีนในเลือดสูง (ร้อยละ 99) ยาโดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 97) ไม่ผ่านกระบวนการเมตาบอลิสม อีกส่วนมีการเมตาบอลิสมผ่าน UGT1A1/1A3 (ร้อยละ 3) ยาถูกขับออกผ่านตับทาง OATP1B1/3 เป็นหลัก ขับออกทางอุจจาระร้อยละ 93 ยามีค่าครึ่งชีวิต 12 ชั่วโมง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (Child-Pugh Class A-B) และผู้ที่มีการทำงานของไต (Cockcroft-Gault Formula) มากกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต (Cockcroft-Gault Formula) น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที ให้ระวังการคั่งของสาร hydroxypropyl betadex ซึ่งเป็นส่วนประกอบหนึ่งของ Letermovir รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ควรมีการติดตามระดับครีเอตินินในซีรั่มอย่างใกล้ชิด[9] (Table 1)

อันตรกริยาระหว่าง Letermovir กับยาอื่น ๆ

Letermovir มีการศึกษาว่ามีผลยับยั้ง CYP3A4, CYP2C8, P-gp และ OAT1B1/3[10-12] และยังมีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2C19 และ CYP2C9 (Table 2) ซึ่งในระหว่างการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allo-HSCT ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับยาอื่นร่วมด้วย ซึ่งอาจมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา หรือระดับยาต่ำจนอาจไม่ได้ผลจากการรักษาได้ ยาที่อาจมีโอกาสใช้ร่วมกันได้แก่ ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ยาต้านเชื้อรา (antifungal drug) ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial drug) และยาต้านเชื้อไวรัส (antiviral drug) เป็นต้นรายละเอียดโดยสรุปดังแสดงใน Table 3

- **ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug)**

- Tacrolimus ถูกเมตาบอลิสมผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก การให้ Letermovir 480 มิลลิกรัม ร่วมกับ tacrolimus พบว่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (area under the curve: AUC) ของ tacrolimus เพิ่มขึ้น 2.4 เท่า มีค่าความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (maximum concentration: C_{max}) เพิ่มขึ้น 1.6 เท่า เวลาที่ยามีความเข้มข้นสูงสุด (time to

Table 1 Pharmacokinetics of Letermovir

การดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย	- Bioavailability: 85-94%
	- T_{max}: 1.5-3 hr
	- Effect of food (relative to fasting): AUC 99.63%
การกระจายตัวของยา	- Vd 45.5 L
	- Protein binding: 99%
การเปลี่ยนแปลงยา	- 97% unchanged parent drug
	- UGT1A1/1A3 (minor)
การขับถ่ายยาออกจากร่างกาย	Hepatic uptake (OATP1B1/3)
	- $T_{1/2}$: 12 hr.
	- Excrete in feces 93%, urine < 2%

T_{max} = time to maximum concentration; AUC = area under the curve; Vd = volume of distribution; $T_{1/2}$= half-life; OATP = organic anion-transporting polypeptide

Table 2 The cytochrome p450 inhibition and induction effect of Letermovir

เอนไซม์ที่ยับยั้ง	CYP3A4, CYP2C8, P-gp และ OAT1B1/3
เอนไซม์ที่เหนี่ยวนำ	CYP2C19 และ CYP2C9

CYP = Cytochrome; P-gp = P-glycoprotein

maximum concentration: T_{max}) เพิ่มขึ้น 2 เท่า และ มีค่าครึ่งชีวิต (half-life; $T_{1/2}$) เพิ่มขึ้นจาก 30.8 เป็น 36.8 ชั่วโมง[18] การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะพบว่า ขนาดยา tacrolimus ควรลดลงร้อยละ 30 เมื่อได้รับร่วมกับ Letermovir[19]

- **Cyclosporine (CSA)** ถูกเมตาบอลิสมผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก เมื่อให้ Letermovir 240 มิลลิกรัมร่วมกับ CSA พบว่า AUC ของ CSA เพิ่มขึ้น 1.7 เท่า มีค่าอัตราการขจัดยา (apparent clearance; CL/F) ลดลงร้อยละ 40 ในขณะที่ T_{max} เพิ่มขึ้นจาก 1 เป็น 1.5 ชั่วโมง และ $T_{1/2}$ เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่า AUC ของ Letermovir เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า จากการที่ CSA ยับยั้ง OATP1B1/3 ดังนั้น ขนาดยาของ Letermovir เมื่อให้ร่วมกับ CSA จึงเป็น 240 มิลลิกรัม[18]

- **Sirolimus** ถูกเมตาบอลิสมผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก การให้ Letermovir 480 มิลลิกรัม ร่วมกับ sirolimus พบว่า AUC ของ sirolimus เพิ่มขึ้น 3.4 เท่า C_{max} เพิ่มขึ้น 2.8 เท่า CL/F ลดลงร้อยละ 70 T_{max} เพิ่มขึ้นจาก 2 เป็น 3.5 ชั่วโมง $T_{1/2}$ เพิ่มขึ้นจาก 75 เป็น 88.6 ชั่วโมง[20]

- **Mycophenolate mofetil (MMF)** ถูกเมตาบอลิสมผ่านกระบวนการ hydrolysis การให้ Letermovir 480 มิลลิกรัมร่วมกับ MMF พบว่า AUC กับ C_{max} ไม่มีการเปลี่ยนแปลง[20]

- **ยาต้านเชื้อรา** (antifungal drug)

- **Posaconazole (POR)** ส่วนใหญ่ถูกขับออกผ่านทางน้ำดี/อุจจาระ ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง (ร้อยละ 66) และยังเป็นทั้ง substrate และยับยั้ง P-gp[21] การให้ Letermovir ร่วมกับ POR พบว่า ระดับ AUC, C_{max} ของ POR ไม่มีการเปลี่ยนแปลง[22]

- **Voriconazole (VOR)** การเมตาบอลิสมของ VOR ส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ตับผ่าน CYP2C19 และ CYP2C9 เป็นหลัก และมีบางส่วนผ่าน CYP3A4[23] การให้ Letermovir ร่วมกับ VOR พบว่า ระดับ AUC และ C_{max} ของ VOR ลดลงร้อยละ 44 และ 39 ตามลำดับ[22] ดังนั้น หากมีการใช้ยาทั้งสองร่วมกัน หรือมีการหยุด Letermovir ระหว่างการใช้ VOR ควรมีการติดตามระดับยา VOR เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม[24]

- **Isavuconazole** เป็น substrate ของ CYP3A4 และ CYP3A5[25] การให้ isavuconazole ร่วมกับ Letermovir พบว่า ระดับยาต่ำสุด (trough concentration: C_{trough}) ไม่มีการเปลี่ยนแปลง[26]

- **Fluconazole** เป็นยาที่ถูกขับทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงเป็นหลัก (มากกว่าร้อยละ 80) ส่วนน้อยถูกขับออกทางปัสสาวะในรูป metabolized drug การให้ Letermovir ร่วมกับ fluconazole ไม่ได้ทำให้ AUC และ C_{max} ทั้งของยาทั้งสองเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ[27]

- **Itraconazole** ถูกเมตาบอลิสมผ่านตับโดย CYP3A4 เป็นหลัก การให้ยา Letermovir ร่วมกับ itraconazole อาจทำให้ระดับของ Letermovir สูงขึ้นเล็กน้อย และทำให้ระดับ itraconazole ต่ำลงเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก[28]

Table 3 Drug interaction and management of Letermovir with common concurrent medications in hematopoietic stem cell transplant patients

ยา	กลไกการเกิดอันตรกริยา	ผลลัพธ์	คำแนะนำ
ยากดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive)			
Tacrolimus (TAC)	LET ยับยั้ง CYP3A4	↑ AUC ของ TAC 2.4x ↑ C_{max} ของ TAC 1.6x	● ลดขนาดยา TAC ลง 30% ก่อนเริ่ม LET ● ติดตามระดับยา TAC หลังเริ่ม/หยุด LET 5-7 วัน
Cyclosporine (CSA)	LET ยับยั้ง CYP3A4	↑ AUC ของ CSA 1.7x ↑ $T_{1/2}$ ของ CSA 2x	● ติดตามระดับยา CSA หลังเริ่ม/หยุด LET 5-7 วัน
	CSA ยับยั้ง OAT1B1/3	↑ AUC ของ LET 2x	● ขนาดยาของ LET คือ 240 mg วันละครั้ง เมื่อให้ร่วมกับ CSA
Sirolimus (SIR)	LET ยับยั้ง CYP3A4	↑ AUC ของ SIR 3.4x ↑ C_{max} ของ SIR 2.8x	● ติดตามระดับยา SIR หลังเริ่ม/หยุด LET 5-7 วัน
Mycophenolate mofetil (MMF)	MMF เมตาบอลิสมผ่าน hydrolysis และ glucuronidation	ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก	-
ยาต้านเชื้อรา (Antifungal)			
Posaconazole (POS)	LET ยับยั้ง P-gp	ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก	● ติดตามระดับยา POS ตามปกติ
Voriconazole (VOR)	LET เหนี่ยวนำ CYP2C19 และ CYP2C9	↓ AUC ของ VOR 56% ↓ C_{max} ของ VOR 61%	● ติดตามระดับยา VOR อย่างใกล้ชิดเมื่อมีการเริ่ม/หยุดยา LET ● ขนาดยา VOR อาจมีการปรับเพิ่ม
Isavuconazole	LET ยับยั้ง CYP3A4	ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก	-
Fluconazole	ขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลง 68-80%	ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก	-
Itraconazole	LET ยับยั้ง CYP3A4	ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก	-
Micafungin	เมตาบอลิสมผ่าน arylsulfatase, O-methyltransferase และ hydroxylation	-	-
Caspofungin	เมตาบอลิสมผ่าน hydrolysis และ N-acetylation	-	-
Anidulafungin	เมตาบอลิสมผ่าน hydrolysis	-	-
ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย (Antibacterial)			
Piperacillin/ Tazobactam	ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลง 68-80%	-	-
Ceftazidime	ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลง 80-90%	-	-
Carbapenems	เมตาบอลิสมผ่าน hydrolysis	-	-
ยาต้านเชื้อไวรัส (Antiviral)			
Acyclovir	LET ยับยั้ง OATP1B1/3	ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก	-
Ganciclovir/ Valganciclovir	ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลง 80-99%	-	-

CYP = Cytochrome; P-gp = P-glycoprotein; AUC = area under the curve; C_{max} = maximum concentration; $T_{1/2}$ = half-life

- **Echinocandins** ทั้ง micafungin, caspofungin และ anidurafungin นั้นถูกเมตาบอลิสมผ่านตับด้วยกลไกอื่นที่ไม่ผ่าน cytochrome แต่ผ่านกระบวนการ hydrolysis เป็นหลัก จึงคาดว่าการให้ Letermovir ร่วมกับยากลุ่ม echinocandins ไม่เกิดอันตรกิริยาต่อกัน[29]

- **ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย** (antibacterial drug)

กลุ่มยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโอกาสได้รับร่วมกับ Letermovir ในช่วงปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ได้แก่ beta-lactams และ quinolones พบว่า ceftazidime และ piperacillin/tazobactam ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 80 ถึง 90 และ 68 ถึง 80 ตามลำดับ รวมถึง กลุ่มยา carbapenems ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอลิสมผ่านกระบวนการ hydrolysis[30] เช่นเดียวกับยากลุ่ม quinolones เช่น levofloxacin และ ciprofloxacin ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่ moxifloxacin บางส่วนขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลง บางส่วนถูกเมตาบอลิสมที่ตับผ่านกระบวนการ conjugation[31] ดังนั้น จึงคาดว่าการให้ Letermovir ร่วมกับยาต้านแบคทีเรียในกลุ่ม beta-lactams และ quinolones ไม่เกิดอันตรกิริยาต่อกัน

ยาต้านเชื้อไวรัส (anti-viral drug)

เนื่องจาก Letermovir มีฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัส CMV เท่านั้น ดังนั้นในช่วงปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ผู้ป่วยอาจมีความจำเป็นที่จะได้รับยาต้านไวรัสตัวอื่นร่วมด้วย เช่น acyclovir, gancyclovir เป็นต้น สำหรับ acyclovir เป็น substrate ของ OAT3 transporter ในขณะที่ Letermovir มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ OAT1B1/3 แต่การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า การให้ยาทั้งสองร่วมกันไม่ส่งผลต่อระดับ acyclovir[32] ในขณะที่ gancyclovir และ valganciclovir ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 80-99[33] จึงคาดว่า การให้ Letermovir ร่วมกับ gancyclovir และ valganciclovir ไม่เกิดอันตรกิริยาต่อกัน

สรุป

ปัจจุบัน Letermovir เป็นยาเพียงตัวเดียวที่ได้รับการอนุมัติในข้อบ่งใช้การป้องกันการติดเชื้อไวรัส CMV ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิด allo-HSCT ที่ตรวจเลือดพบผลบวกต่อเชื้อ CMV ถึงแม้ว่า Letermovir จะมีข้อได้เปรียบยาต้านไวรัสตัวอื่นในด้านอาการไม่พึงประสงค์ แต่ยาสามารถยับยั้งและเหนี่ยวนำเอนไซม์ได้หลายชนิด ซึ่งมีโอกาสเกิดอันตกริยาระหว่างยาได้ จึงควรมีการเฝ้าระวังและจัดการยาที่ใช้ร่วมกัน เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. *Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cyto megalovirus: from bench to bedside. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76-98.*
2. *Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood. 2016;127:2427-38.*
3. *Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). The Lancet Infectious Diseases. 2019;19:e260-e72.*
4. *Sangmala P. The Systematic Review of Economic Evaluation of Oral Valganciclovir and Intravenous Ganciclovir for Cytomegalovirus (CMV) Prevention and Treatment in Transplant Recipients. Journal of Health Systems Research. 2018;12:500-14.*
5. *Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative efficacy and safety of different antiviral agents for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2018;24:2101-9.*
6. *Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infec tion in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Advances. 2018;2:2159-75.*
7. *Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell trans plantation. Ann Intern Med. 2015;162:1-10.*
8. *Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, Mullane KM, Shore TB, Papanicolaou GA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of oral brincidofovir for cytomegalovirus prophylaxis in allo geneic hematopoietic cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25:369-81.*
9. *PREVYMIS™ (Letermovir). Package insert. Merck & Co., Inc; 2017.*
10. *Kropeit D, McCormick D, Erb-Zohar K, Stobernack HP, Zimmermann H, Rübsamen-Schaeff H. Pharmacokinetics and Safety of Letermovir and Midazolam Coadministration in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2022;11:16-24.*
11. *Wang YH, Chen D, Hartmann G, Cho CR, Menzel K. PBPK Modeling Strategy for Predicting Complex Drug Interactions of Letermovir as a Perpetrator in Support of Product Labeling. Clin Pharmacol Ther. 2019;105:515-23.*
12. *Scheuenpflug J, Kropeit D, Erb-Zohar K, Theis JGW, Stobernack HP, McCormick D, et al. The Effect of Oral Letermovir Administration on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of P-Glycoprotein Substrate Digoxin in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2022;11:6-15.*

13. *Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. J Virol. 2011;85:10884-93.*
14. *Lischka P, Hewlett G, Wunberg T, Baumeister J, Paulsen D, Goldner T, et al. In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound AIC246. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010;54:1290-7.*
15. *Kaul DR, Stoelben S, Cober E, Ojo T, Sandusky E, Lischka P, et al. First Report of Successful Treatment of Multidrug-Resistant Cytomegalovirus Disease with the Novel Anti-CMV Compound AIC246. American Journal of Transplantation. 2011;11:1079-84.*
16. *Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation. New England Journal of Medicine. 2014;370:1781-9.*
17. *Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. New Engl J Med. 2017;377:2433-44.*
18. *Kropeit D, von Richter O, Stobernack HP, Rübsamen-Schaeff H, Zimmermann H. Pharmacokinetics and Safety of Letermovir Coadministered with Cyclosporine A or Tacrolimus in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018;7:9-21.*
19. *Hedvat J, Choe JY, Salerno DM, Scheffert JL, Kovac D, Anamisis A, et al. Managing the significant drug-drug interaction between tacrolimus and Letermovir in solid organ transplant recipients. Clin Transplant. 2021;35:e14213.*
20. *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;59:1331-9.*
21. *Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clin Infect Dis. 2009;48:1441-58.*
22. *Marshall WL, McCrea JB, Macha S, Menzel K, Liu F, van Schanke A, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Letermovir Coadministered With Azole Antifungals (Posaconazole or Voriconazole) in Healthy Subjects. J Clin Pharmacol. 2018;58:897-904.*
23. *Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. Drug Metab Dispos. 2003;31:540-7.*
24. *Duong A, Sweet A, Jain R, Hill JA, Pergam SA, Boeckh M, et al. Clinically significant drug interaction: Letermovir and voriconazole. J Antimicrob Chemother. 2020;75:775-7.*
25. *Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. Clinical Infectious Diseases. 2015;61:1558-65.*
26. *Terrier J, Zanella MC, Masouridi-Levrat S, Kronig I, Chalandon Y, Vernaz N, et al. Clinical and Pharmacological Considerations for Concomitant Administration of Posaconazole and Isavuconazole with Letermovir. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65:e00274-21.*
27. *Adedoyin A, Fancourt C, Menzel K, Zhao T, Tomek C, Panebianco D, et al. Assessment of Pharmacokinetic Interaction Between Letermovir and Fluconazole in Healthy Participants. Clinical Pharmacology in Drug Development. 2021;10:198-206.*
28. *McCrea JB, Menzel K, Fancourt C, Witter R, Zhao T, Robbins JA, et al. Evaluation of the inhibitory effects of itraconazole on Letermovir. Br J Clin Pharmacol. 2023,89:2122-30.*
29. *Morrison VA. Echinocandin antifungals: review and update. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006;4:325-42.*
30. *Bergan T. Pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics. Scand J Infect Dis Suppl. 1984;42:83-98.*
31. *Lode H, Höffken G, Boeckk M, Deppermann N, Borner K, Koeppe P. Quinolone pharmacokinetics and metabolism. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1990;26(suppl_B):41-9.*
32. *Menzel K, McCrea JB, Fancourt C, Witter R, Zhao T, Stoch SA, et al. A drug-drug interaction study with Letermovir and acyclovir in healthy participants. Br J Clin Pharmacol. 2023;89:1690-4.*
33. *Brown F, Banken L, Saywell K, Arum I. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers. Clin Pharmacokinet. 1999;37:167-76.*