

5.1.9 Antituberculous drugs

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เหตุผล / เงื่อนไข
1	Ofloxacin	tab	บัญชี ค เงื่อนไข ใช้รักษา multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) โดยเป็น second-line therapy หรือกรณีแพ้ยา หมายเหตุ จัดเป็นบัญชี ข เมื่อใช้เป็นยาแทน (alternative drug) ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ดูข้อ 5.1.6 Quinolones
2	Moxifloxacin	tab , sterile sol	ชะลอการพิจารณา ยา moxifloxacin รูปแบบ tab เนื่องจากต้องการให้มีข้อมูลชัดเจน และให้ฝ่ายเลขานุการฯ ประสานกรมควบคุมโรคเพื่อจัดทำโครงการตามหลักเกณฑ์บัญชี ๑๑ มา นำเสนอพิจารณาต่อไป และไม่เลือก moxifloxacin รูปแบบ sterile sol เนื่องจากไม่จำเป็นใน XDR-TB
3	Capreomycin	inj	ชะลอการพิจารณา ยา capreomycin รูปแบบ inj เนื่องจากต้องการให้มีข้อมูลชัดเจน และให้ฝ่ายเลขานุการฯ ประสานกรมควบคุมโรคเพื่อจัดทำโครงการตามหลักเกณฑ์บัญชี ๑๑ มา นำเสนอพิจารณาต่อไป
4	Levofloxacin	Tab 500 mg	บัญชี ings เงื่อนไข ใช้เป็น second line drug ใน multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)
5	Ciprofloxacin HCl	tab	ไม่คัดเลือก เหตุผล ไม่ใช่ในกรณี TB
6	Ciprofloxacin lactate	sterile Sol	
7	Isoniazid + Ethambutol hydrochloride	tab (150+400 mg)	ไม่เลือก เหตุผล ไม่ใช่สูตรที่ WHO แนะนำและไม่มี availability
8	Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamide	tab (30+60+150 mg), (150+150+500 mg)	
9	Isoniazid + Thiacetazone	tab (100+50 mg), (300+150 mg)	ไม่เลือก เหตุผล ไม่ใช่สูตรที่ WHO แนะนำ
10	Isoniazid + Thiacetazone + Pyridoxine	tab	
11	Isoniazid + Rifampicin +	tab (80+120+250	

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เหตุผล / เงื่อนไข
	Pyrazinamide	mg)	
12	Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol HCl	tab (75+150+300 mg)	
13	Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamide + Ethambutol HCl	tab (เฉพาะ 60 +120 +300+225 mg)	
14	Ethambutol hydrochloride	film coated tab	<p>บัญชี ก</p> <p>เงื่อนไข (ไม่ระบุ)</p>
15	Isoniazid	tab	
16	Pyrazinamide	tab	
17	Rifampicin	cap, tab, dry syr, syr, susp	
18	Streptomycin sulfate	sterile pwdr	
19	Isoniazid+ Rifampicin	cap/tab (เฉพาะ 100+150 mg และ 150+300 mg)	<p>บัญชี ข</p> <p>เงื่อนไข ใช้เป็นยารวมในการรักษาวัณโรคในระยะ maintainance</p>
20	Isoniazid+ Rifampicin+ Pyrazinamide	tab (เฉพาะ 75+150+400 mg)	<p>บัญชี ข</p> <p>เงื่อนไข ใช้เป็นยารวมในการรักษาวัณโรคในระยะ initial และ maintainance</p>
21	Isoniazid+ Rifampicin+ Pyrazinamide + Ethambutol hydrochloride	tab (เฉพาะ 75+150+400 +275mg)	<p>บัญชี ข</p> <p>เงื่อนไข ใช้เป็นยารวมในการรักษาวัณโรคในระยะ initial</p>
22	Amikacin sulfate	sterile sol	<p>บัญชี ค</p> <p>เงื่อนไข ใช้รักษา multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) โดยเป็น second-line drug</p> <p>หมายเหตุ ดูรายละเอียดเพิ่มเติมใน 5.1.4 Aminoglycosides</p>
23	Cycloserine	cap	<p>บัญชี ค</p> <p>เงื่อนไข เช่นเดียวกับยา amikacin sulfate</p>
24	Ethionamide	tab	
25	Para-aminosalicylic acid (PAS)	EC tab	
26	Kanamycin sulfate	sterile pwdr	

1. ข้อมูลโดยสรุป

วัณโรคเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ ประชากรประมาณ 30% - 40% ติดเชื้อวัณโรคแล้ว แม้ว่ายารักษาวัณโรคจะมีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา แต่การแพร่ระบาดของโรคเอดส์ทำให้วัณโรคเป็นปัญหาทางสาธารณสุข ในประเทศไทยมีผู้ป่วยวัณโรคปีละประมาณ 50 ต่อแสนประชากร รายงานในปี 2544 - 2545 พบเชื้อวัณโรคคือยาขนาดโตฆานานหนึ่ง 14.8% และคือยาหลายขนาน (MDR-TB) 0.98% สำหรับการรักษาวัณโรคปอดนั้น ใช้ยาพื้นฐาน 4 รายการ ได้แก่ isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol นอกจากนี้ยังมียาอื่นๆ ที่ใช้ในกรณีผู้ป่วยไม่ทนต่อยาข้างต้น หรือคือต่อยาดังกล่าว เช่น streptomycin, ofloxacin, amikacin, cycloserine, ethionamide, para-aminosalicylic acid, kanamycin เป็นต้น⁽¹⁾

Capreomycin เป็นยาที่องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา amikacin หรือ kanamycin ซึ่งยา capreomycin นี้มีหลักฐานสนับสนุนการรักษาผู้ป่วยที่เป็น multidrug resistant-tuberculosis (MDR-TB) แต่ยังไม่มียาหลักฐานสนับสนุนที่ชัดเจน รวมทั้งยังไม่มีข้อแนะนำจากองค์การอนามัยโลกใน extremely drug-resistant tuberculosis (XDR-TB)⁽²⁾ ด้วยเหตุผลดังกล่าว คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงมีมติชะลอการพิจารณา และให้ฝ่ายเลขานุการฯ ประสานกับกรมควบคุมโรค เพื่อพิจารณาความเป็นไปได้ในการบรรจุยานี้เป็นบัญชียา ๑๑ ต่อไป

Moxifloxacin เป็นยาในกลุ่ม quinolones ที่ได้รับการแนะนำให้ใช้ในการรักษาวัณโรค⁽²⁾ อย่างไรก็ตาม เมื่อเทียบกับ levofloxacin ซึ่งอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว ยา moxifloxacin นี้ยังมีข้อกังวลด้านความปลอดภัยซึ่งรุนแรงและอาจถึงแก่ชีวิตได้^(3, 4) และยังมีค่าใช้จ่ายด้านยาสูงกว่ามาก ด้วยเหตุผลดังกล่าว คณะอนุกรรมการฯ จึงไม่คัดเลือกยานี้ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่เพิ่ม levofloxacin tab ไว้ในกลุ่มยา antituberculosis

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

การจัดทำข้อมูลยารักษาวัณโรคในครั้งนี้ มุ่งเน้นเฉพาะรายการยาที่เสนอใหม่ ได้แก่ capreomycin และ moxifloxacin โดยการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่างประเทศ ในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย รวมถึงข้อมูลด้านค่าใช้จ่าย

นอกจากนี้ยังมีประเด็นการเปลี่ยนบัญชีย่อย ofloxacin จาก ค เป็น ข ซึ่งต้องพิจารณาจากหลักเกณฑ์

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 ประเด็นที่ 1 คณะทำงานสาขาโรคติดเชื้อ ได้เสนอปรับบัญชียา ofloxacin รูปแบบ tablet จาก ค เป็น ข โดยคงเงื่อนไขเดิมและเสนอแก้ไขในส่วนของหมายเหตุ เป็นดังนี้

เงื่อนไข :

ใช้รักษา multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) โดยเป็น second-line therapy หรือกรณีแพ้ยา

หมายเหตุ

“จัดเป็นบัญชียา ข เมื่อใช้สำหรับ non-tuberculous Mycobacterium sp. (atypical mycobacterium) โดยใช้เป็น second line drug เพราะกรณีใช้ยา first line drug ไม่ได้”

ข้อมูลแนวทางการรักษารั้วโรคของ WHO 2010⁽²⁾

เป้าหมายการรักษารั้วโรค เพื่อให้ผู้ป่วยหายจากรั้วโรคและมีคุณภาพชีวิตเหมือนคนปกติ ผู้ป่วยไม่กลับมาเป็นรั้วโรคซ้ำ ผู้ป่วยไม่เสียชีวิตจากรั้วโรค ลดการแพร่เชื้อรั้วโรค ป้องกันการเกิดรั้วโรคดื้อยาและป้องกันการแพร่เชื้อรั้วโรคดื้อยา และขนาดยารักษารั้วโรคให้คำนวณตามน้ำหนักตัวตามตารางที่ 2

Table 2 Recommended doses of first-line antituberculosis drugs for adults

Drug	Recommended dose			
	Daily		3 times per week	
	Dose and range (mg/kg body weight)	Maximum (mg)	Dose and range (mg/kg body weight)	Daily maximum (mg)
Isoniazid	5 (4–6)	300	10 (8–12)	900
Rifampicin	10 (8–12)	600	10 (8–12)	600
Pyrazinamide	25 (20–30)	–	35 (30–40)	–
Ethambutol	15 (15–20)	–	30 (25–35)	–
Streptomycin ^a	15 (12–18)		15 (12–18)	1000

^a Patients aged over 60 years may not be able to tolerate more than 500–750 mg daily, so some guidelines recommend reduction of the dose to 10 mg/kg per day in patients in this age group (2). Patients weighing less than 50 kg may not tolerate doses above 500–750 mg daily (WHO Model Formulary 2008, www.who.int/selection_medicines/list/en/).

Table 3.2a STANDARD REGIMENS FOR NEW TB PATIENTS
(presumed, or known, to have drug-susceptible TB)

Intensive phase treatment	Continuation phase
2 months of HRZE ^a	4 months of HR

^a WHO no longer recommends omission of ethambutol during the intensive phase of treatment for patients with non-cavitary, smear-negative PTB or EPTB who are known to be HIV-negative. In tuberculous meningitis, ethambutol should be replaced by streptomycin.

H = isoniazid, R = rifampicin, Z = pyrazinamide, E = ethambutol, S = streptomycin

Table 3.3 STANDARD REGIMENS FOR NEW TB PATIENTS
(in settings where the level of isoniazid resistance among new TB cases is high and isoniazid susceptibility testing is not done (or results are not available) before the continuation phase begins)

Intensive phase treatment	Continuation phase
2 months of HRZE	4 months of HRE

7. TREATMENT OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Table 7.1 GROUPS OF DRUGS TO TREAT MDR-TB^a

Group	Drugs (abbreviations)
Group 1: First-line oral agents	<ul style="list-style-type: none"> pyrazinamide (Z) ethambutol (E) rifabutin (Rfb)
Group 2: Injectable agents	<ul style="list-style-type: none"> kanamycin (Km) amikacin (Am) capreomycin (Cm) streptomycin (S)
Group 3: Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"> levofloxacin (Lfx) moxifloxacin (Mfx) ofloxacin (Ofx)
Group 4: Oral bacteriostatic second-line agents	<ul style="list-style-type: none"> para-aminosalicylic acid (PAS) cycloserine (Cs) terizidone (Trd) ethionamide (Eto) protionamide (Pto)
Group 5: Agents with unclear role in treatment of drug resistant-TB	<ul style="list-style-type: none"> clofazimine (Cfz) linezolid (Lzd) amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv) thioacetazone (Thz) imipenem/cilastatin (Ipm/Cln) high-dose isoniazid (high-dose H)^b clarithromycin (Clr)

^a Adapted from Table 7.1 and Figure 7.2 of reference 1.

^b High-dose isoniazid is defined as 16–20 mg/kg/day. Some experts recommend using high-dose isoniazid in the presence of resistance to low concentrations of isoniazid (>1% of bacilli resistant to 0.2 µg/ml but susceptible to 1 µg/ml of isoniazid), whereas isoniazid is not recommended for high-dose resistance (>1% of bacilli resistant to 1 µg/ml of isoniazid) (1).

จากตาราง 7.1 ยาที่ใช้ในการรักษา MDR-TB มีอยู่ 5 กลุ่มดังนี้คือ

Group 1: First-line oral agents ได้แก่ pyrazinamide (Z), ethambutol (E), และ rifabutin (Rfb) **ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดและผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดีที่สุด** ถ้าผลการตรวจ DST และการตอบสนองทางคลินิกบ่งชี้ว่าผู้ป่วยยังตอบสนองต่อยา ควรเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมด้วยในการรักษา อย่างไรก็ตาม ถ้าในสูตรการรักษาครั้งที่แล้วที่ล้มเหลว มียาในกลุ่มนี้ อาจจะต้องระมัดระวังว่าผู้ป่วยคือยาแม้ว่าผล DST จะไวต่อยา ดังกล่าว ส่วนยา rifabutin มี cross-resistance กับ rifampicin

Group 2: Injectable agents ได้แก่ kanamycin (Km), amikacin (Am), capreomycin (Cm), และ streptomycin (S) **ในการรักษา MDR-TB แนะนำให้ยาฉีด aminoglycosides ร่วมด้วย** ในกลุ่มยาฉีด aminoglycosides นี้ ยาที่

มีประสิทธิภาพมากที่สุดคือ kanamycin และ amikacin ส่วน streptomycin จะพบปัญหาของการดื้อยามากกว่า นอกจากนั้น kanamycin และ amikacin ยังเป็นยาที่มีราคาถูกกว่าและมีผลข้างเคียง ototoxicity น้อยกว่า streptomycin เนื่องจากยา kanamycin และ amikacin มีลักษณะโครงสร้างเหมือนกันจึงมี cross-resistance กัน ได้แพทย์จึงต้องพิจารณาปัญหาดังกล่าวในการเลือกใช้ยา และถ้าหากเชื้อดื้อต่อ kanamycin และ amikacin ให้พิจารณาใช้ capreomycin

Group 3: Fluoroquinolones ได้แก่ levofloxacin(Lfx), moxifloxacin (Mfx), ofloxacin(Ofx) แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมด้วยในการรักษาMDR-TB ยา levofloxacin และ moxifloxacin มีประสิทธิภาพดีกว่า ofloxacin ส่วน ciprofloxacin ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษา drug-susceptible หรือ drug-resistant TB

Group 4: Oral bacteriostatic secondline agents ได้แก่ para-aminosalicylic acid (PAS), cycloserine (Cs), terizidone (Trd), ethionamide (Eto), protionamide (Pto) ยาในกลุ่มนี้ ethionamide มักเป็นยาที่ถูกเลือกใช้ในการรักษา MDR-TB เนื่องจากยามีราคาถูก แต่ถ้าไม่คำนึงถึงราคา ยา para-aminosalicylic acid ในรูป enteric-coated ควรเป็นยาชนิดแรกที่จะเลือกในกลุ่มนี้ เนื่องจากไม่มี cross resistance กับยาชนิดอื่น ถ้าต้องการใช้ยา 2 ชนิดในกลุ่มนี้ ควรเลือก para-aminosalicylic acid และ cycloserine เพราะการให้ para-aminosalicylic acid ร่วมกับ ethionamide จะมีโอกาสเกิด GI side-effect และ hypothyroidism มากขึ้น ดังนั้นจะเลือกใช้ใช้ก็ต่อเมื่อแพทย์ต้องการยา 3 ชนิดในกลุ่มนี้ โดยให้เป็น ethionamide, cycloserine และ para-aminosalicylic acid ส่วนยา terizidone อาจเลือกใช้แทน cycloserine เนื่องจากมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน

Group 5: Agents with unclear role in treatment of drug resistant-TB ได้แก่ clofazimine (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv), thioacetazone (Thz), imipenem/cilastatin (Ipm/Cln), high-dose isoniazid (16-20 mg/kg/day), clarithromycin (Clr) เป็นกลุ่มยาที่ WHO ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาในกลุ่มแรกในการรักษา MDR-TB เนื่องจากประสิทธิภาพของยาไม่ชัดเจน จะพิจารณาใช้ยาในกลุ่มนี้ก็ต่อเมื่อไม่สามารถเลือกใช้ใน กลุ่มที่ 1 ถึง 4 ในการรักษา เช่น ผู้ป่วย XDR-TB ซึ่งในกรณีดังกล่าวต้องปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

Groups of drugs to treat

For MDR treatment, anti-TB drugs are grouped according to efficacy, experience of use and drug class (Table 7.1). All the first-line anti-TB drugs are in Group 1, except streptomycin, which is classified with the other injectable agents in Group 2. All the drugs in Groups 2–5 (except streptomycin) are second-line, or reserve, drugs. The features of the drugs within each group, including cross-resistance, are discussed in more detail below. Cross-resistance means that resistance mutations (in *M. tuberculosis* bacteria) to one anti-TB drug may confer resistance to some or all of the members of the drug family and, less commonly, to members of different drug families (1).

3.8 Overall considerations in selecting a country's standard regimens

National TB control programmes will need three standard regimens:

- “new patient regimen”: the regimen containing 6 months of rifampicin: 2HRZE/4HR¹
- “retreatment regimen with first-line drugs”: 2HRZES/1HRZE/5HRE²
- “MDR regimen”.

ข้อสรุป

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่า ยา Group 1 ทุกตัว + streptomycin (injectable agents) เป็น first-line anti-TB drugs และยา Groups 2-5 ทุกตัว ยกเว้น streptomycin เป็น second-line หรือ reserve drugs การจัดยาใน group นี้ จึงควรอยู่ในระดับเดียวกัน ซึ่งยา ofloxacin เป็นยาที่อยู่ใน group 3 ซึ่งถือว่าเป็น second-line หรือ reserve drugs เช่นเดียวกับยา kanamycin (Km), amikacin (Am), para-aminosclicylic acid (PAS), cycloserine (Cs), ethionamide (Eto) เป็นต้น ซึ่งยาเหล่านี้อยู่ในบัญชี ค เนื่องจากต้องมีการควบคุมการใช้และ reserve ไว้ใช้ในกรณี MDR-TB

3.2 ประเด็นที่ 2 คณะทำงานสาขาโรคระบบทางเดินหายใจ ได้เสนอยา Moxifloxacin รูปแบบ tab , sterile sol และยา Capreomycin รูปแบบ inj เข้าบัญชี ง โดยมีเงื่อนไข คือ ใช้กรณี MDR-TB และ XDR-TB

3.2.1 หลักฐานและข้อมูลของคณะทำงานสาขาโรคระบบทางเดินหายใจ

มติของ คทง. สาขาโรคระบบทางเดินหายใจ	หลักฐาน
1. คัดเลือกยา Moxifloxacin รูปแบบ tab , sterile sol ไว้ใน บัญชี ง เงื่อนไข คือ ใช้กรณี MDR-TB และ XDR-TB	เป็นความเห็นของคณะทำงานสาขาโรคระบบทางเดินหายใจ และไม่ได้ส่งเอกสารอ้างอิงหรือหลักฐานประกอบการพิจารณาที่ชัดเจน
2. คัดเลือกยา Capreomycin รูปแบบ inj ไว้ใน บัญชี ง เงื่อนไข คือ ใช้กรณี MDR-TB และ XDR-TB	แนวทางการรักษาวัณโรค องค์การอนามัยโลก ⁽²⁾

ข้อสรุป

ข้อมูลจาก guideline ระบุเป็นยา capromycin และ moxifloxacin ต่างก็ได้รับคำแนะนำในระดับเดียวกันในแต่ละกลุ่มที่ใช้รักษากรณี MDR-TB ซึ่งยาในแต่ละกลุ่มที่มีต่างก็มียาที่อยู่ในบัญชีที่ใช้อยู่แล้ว เช่น kanamycin, amikacin , streptomycin , levofloxacin และ ofloxacin เป็นต้น และในปัจจุบันยา capreomycin ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

3.2.2 ผลการทบทวนวรรณกรรมของยา Capreomycin

ยา Capreomycin เป็นยาที่ทางเลือกในการรักษาการติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ในกรณีที่มีเชื้อดื้อยาและใช้ยาอื่นไม่ได้ผล (Micromedex 2012, Uptodate 19.3) ปัจจุบันเป็นยาที่ไม่มีการขึ้นทะเบียนและจำหน่ายในประเทศไทย โดยยาเป็น bactericidal ที่ได้จาก *Streptomyces capreolus* ยานี้อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่เชื้อ bacilli ดื้อต่อยา streptomycin, kanamycin และ amikacin เนื่องจากไม่มีการดื้อยาร่วมกับยาอื่นในกลุ่ม aminoglycoside (WHO 2003) สำหรับแนวทางการรักษาวัณโรคของ WHO 2010 จัดยา capreomycin ไว้ในยาสำหรับรักษา TB Group 2: Injectable agents โดยแนะนำให้ใช้ในกรณีที่เชื้อดื้อต่อยา kanamycin และ amikacin ยาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการรักษา MDR-TB ของกลุ่มยาชนิด aminoglycosides คือ kanamycin และ amikacin ส่วน streptomycin จะพบปัญหาของการดื้อยามากกว่า นอกจากนั้น kanamycin และ amikacin ยังเป็นยาที่มีราคาถูกลงและมีผลข้างเคียง ototoxicity น้อยกว่า streptomycin เนื่องจากยา kanamycin และ amikacin มีลักษณะโครงสร้างเหมือนกันจึงมี cross-resistance กันได้แพทย์จึงต้องพิจารณาปัญหาดังกล่าวในการเลือกใช้ยา และถ้าหากเชื้อดื้อต่อ kanamycin และ amikacin ให้พิจารณาให้ capreomycin (WHO2010)

ข้อมูลสำคัญสรุปได้ดังนี้

- 1) ข้อมูลจาก Micromedex 2012 : ยา capreomycin ในข้อบ่งใช้ Pulmonary tuberculosis, In combination with other antituberculosis agents, as second-line therapy

ยา capromycin ใช้เป็น second-line agent ในการรักษา Mycobacterium tuberculosis ในกรณีที่มีเชื้อดื้อยาและใช้ยาอื่นไม่ได้ผล

FDA Approval: Adult, yes; Pediatric, no

Efficacy: Adult, Effective; Pediatric, Evidence favors efficacy

Recommendation: Adult, Class IIb; Pediatric, Class IIb

Strength of Evidence: Adult, Category B; Pediatric, Category C

Summary: Capreomycin is a second-line agent to be used in combination with other antituberculin drugs to treat Mycobacterium tuberculosis infection when primary agents have been ineffective or cannot be used due to toxicity or resistant tubercle bacilli

- 2) ข้อมูลจาก Uptodate 19.3: Diagnosis, treatment, and prevention of drug-resistant tuberculosis⁽⁵⁾

จากข้อมูลในการรักษา TB กรณีที่มีการดื้อต่อยา isoniazid และ rifampin แนะนำให้ใช้ parenteral aminoglycoside (streptomycin, kanamycin, amikacin หรือ capreomycin) และยากลับ quinolone (levofloxacin หรือ moxifloxacin)

Documented MDR — In patients in whom MDR-TB is documented, the primary principle underlying treatment is to discontinue the drugs to which the isolate is resistant and to add at least two new drugs to which the isolate is susceptible.

When resistance is present to at least isoniazid and rifampin, most experts recommend that a parenteral aminoglycoside (streptomycin, kanamycin, amikacin, or capreomycin) and a quinolone (levofloxacin and moxifloxacin have the most in vitro anti-TB activity) be added. Treatment with parenteral agents is usually given for six months, and cures rates are high with medical therapy alone (in the 85 percent range) for MDR-TB regimens that include these two classes of drugs.

Treatment with at least four effective drugs should be continued for 18 to 24 months [26,39]. Management of these difficult cases should be performed by medical personnel with expertise and experience in administering these complicated regimens; in addition, appropriate laboratory facilities to document drug susceptibility and monitor response should be available [36]. These regimens should be administered by direct observation.

- 3) ข้อมูลจาก World Health Organization 2003: Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes– 3rd ed.⁽⁶⁾

ในการรักษา MDR-TB ถ้าหากเชื้อดื้อต่อ streptomycin, kanamycin และ amikacin ให้พิจารณาใช้ capreomycin เนื่องจากยานี้จะไม่ดื้อกลุ่มที่เป็น aminoglycosides ตัวอื่นๆ

CAPREOMYCIN

Capreomycin is a bactericidal agent from the polypeptide class, obtained from *Streptomyces capreolus*. Its bactericidal effect may be valuable in patients with bacilli resistant to streptomycin, kanamycin and amikacin: there is no cross-resistance with the other aminoglycosides.

4) ข้อมูลสนับสนุนการใช้ในกรณี XDR-TB⁽²⁾

จากการสืบค้นพบว่า XDR-TB (extensive drug-resistance) หมายถึง MDR ที่ดื้อต่อ fluoroquinolone 1 ชนิด เช่น (levofloxacin หรือ ofloxacin) และดื้อต่อยาชนิด 1 ชนิด ซึ่งเป็น second-line agent (ได้แก่ kanamycin, amikacin หรือ capreomycin) การรักษาทำได้ยากมาก เพราะมักไม่มียาเหลือให้เลือกใช้ ซึ่งอาจต้องใช้ third-line agent ได้แก่ co-amoxiclav, clarithromycin และ linezolid เป็นต้น ซึ่งเป็นไปได้ยาก เนื่องจากมีการใช้ยา 2 ชนิด แรกอย่างกว้างขวางในประเทศไทย เชื้อวัณโรคน่าจะดื้อยาทั้งสอง ส่วน linezolid มีราคาแพงมาก (รักษาอย่างน้อย 18 เดือน)

เมื่อสืบค้นข้อมูลของยาที่มีรายงานว่ามีการใช้ใน XDR-TB แล้วไม่พบข้อมูลที่สนับสนุนการใช้ใน XDR-TB นอกจากนั้น ยาที่มีรายงานการใช้ใน XDR-TB ข้างต้น ยังไม่มีความชัดเจนในการรักษาวัณโรคเมื่อพิจารณาตาม WHO guideline 2010 รายละเอียดด้านล่าง

Group 5:

Agents with unclear role in treatment of drug resistant-TB

- clofazimine (Cfz)
 - linezolid (Lzd)
 - amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv)
 - thioacetazone (Thz)
 - imipenem/cilastatin (Ipm/Cln)
 - high-dose isoniazid (high-dose H)^b
 - clarithromycin (Clr)
-

Group 5: Agents with unclear role in treatment of drug resistant-TB ได้แก่ clofazimine (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv), thioacetazone (Thz), imipenem/cilastatin (Ipm/Cln), high-dose isoniazid (16-20 mg/kg/ day), clarithromycin (Clr) เป็นกลุ่มยาที่ WHO ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาหลักแรกในการรักษา MDR-TB เนื่องจากประสิทธิภาพของยาไม่ชัดเจน จะพิจารณาใช้ยาในกลุ่มนี้ก็ต่อเมื่อไม่สามารถเลือกใช้ในกลุ่มที่ 1 ถึง 4 ในการรักษา เช่น ผู้ป่วย XDR-TB ซึ่งในกรณี ดังกล่าวต้องปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

3.2.3 ข้อมูล drug safety ของ moxifloxacin

ในปัจจุบันยา moxifloxacin ยังเป็นที่มีการจำกัดการใช้ในสหภาพยุโรป เนื่องจาก EMA ได้ทบทวนข้อมูลความปลอดภัยของยา moxifloxacin ชนิดกินพบว่า มีข้อกังวลเกี่ยวกับอันตรายต่อดับและมีคำเตือนเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดท้องเสีย หัวใจวายในสตรีและผู้สูงอายุ อาการไม่พึงประสงค์ที่ผิวหนังอย่างรุนแรง และอันตรายต่อดับที่รุนแรงถึงชีวิต (EMA, 2008) นอกจากนี้ ในการประชุม WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products ได้สรุปว่า ยังจำเป็นต้องมีข้อมูลความปลอดภัยในระยะยาวของยา moxifloxacin

- 1) European Medicines Agency; European Medicines Agency recommends restricting the use of oral moxifloxacin-containing medicines London, 24 July 2008⁽³⁾

EU ให้ความสำคัญในเรื่อง safety ของยา moxifloxacin เนื่องจากทำให้เกิด diarrhoea, heart failure in women and older patients, severe skin reactions และ fatal liver injury จากการการรักษา acute bacterial sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis และ community-acquired pneumonia

The EMEA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) has reviewed all available information on the safety of moxifloxacin-containing medicines for oral use, following concerns over their liver safety when used for acute bacterial sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis and community-acquired pneumonia.....

.....The CHMP also recommended that the warnings of oral moxifloxacin-containing medicines should be strengthened concerning the risk of diarrhoea, heart failure in women and older patients, severe skin reactions and fatal liver injury.

2) 2.3.2 The WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP):
Recommendations of the third meeting of the WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products 5-7 December 2005⁽⁴⁾

WHO ให้ความสำคัญในเรื่องของยา moxifloxacin มีราคาแพง และหากมีการใช้ยาเป็นระยะเวลานานจะทำให้เกิดเชื้อดื้อต่อบактерที่เรียกอื่นๆได้ ควรมีการรายงานถึงความปลอดภัยของยาในการใช้ที่เป็น long-term และควรใส่ข้อห้ามใช้ยานี้ในเด็กและสตรีมีครรภ์ด้วย และจะต้องติดตามข้อมูลเรื่องความปลอดภัย

Moxifloxacin

There has been some discussion on E-drug (electronic discussion group) about introducing moxifloxacin as a suggested treatment for resistant tuberculosis (TB) in the directly observed treatment short-course-plus (DOTS-plus) programme since the drug could potentially lower the treatment duration to four months. There is lack of data on the long-term safety with moxifloxacin. There are 4200 case reports in the WHO (UMC) database from 30 countries. These ADR reports are probably from short-term use. There are concerns that the drug is expensive, and that the drug on long-term use can lead to resistance of other bacteria. However, ADR data from short-term use should not be extrapolated to reflect effects from long-term use. Additionally, there is a need to make a statement about contraindications for use in pregnancy and in children.

Action point:

- Information must be sought from available clinical trials on the efficacy and safety from long-term use of moxifloxacin before any risk/benefit recommendations can be made.

3) ข้อมูลจาก Centers for Disease Control and Prevention 2003⁽⁷⁾

จากประสบการณ์การใช้มาเป็นระยะเวลานาน การใช้ long-term ในการรักษา MDR-TB นั้น safety profile ของ levofloxacin ดีกว่าตัวอื่นในกลุ่ม fluoroquinolones

Of the fluoroquinolones (128–131), levofloxacin, moxifloxacin, and gatifloxacin have the most activity against *M. tuberculosis*. On the basis of cumulative experience suggesting a good safety profile with long-term use of levofloxacin, this drug is the preferred oral agent for treating drug-resistant tuberculosis caused by organisms known or presumed to be sensitive to this class of drugs.....

3.2.4 ข้อมูลราคา

levofloxacin (500 mg) 73.68 บาท/เม็ด (original) 24.80 บาท/เม็ด (generic)	Dose : 500-1000 mg/day ระยะเวลา 6 เดือน ราคา 13,263-26,525 บาท/คอร์ส ราคา 4,464-8,928 บาท/คอร์ส
moxifloxacin (400 mg) 98.52 บาท/เม็ด (original)	Dose : 400 mg ระยะเวลา 4 เดือน ราคา 11,822 บาท/คอร์ส

จากราคาต่อคอร์ส จะเห็นได้ว่า ยา levofloxacin (generic) ราคาถูกกว่า moxifloxacin 1.3-2.6 เท่า

ข้อสรุป

จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ในการรักษา MDR-TB แนะนำให้ยาฉีด aminoglycosides ร่วมด้วย และในกลุ่มยาฉีด aminoglycosides นี้ ยาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด คือ kanamycin และ amikacin นอกจากนี้ kanamycin และ amikacin ยังเป็นยาที่มีราคาถูกลงกว่า และมีผลข้างเคียง ototoxicity น้อยกว่า streptomycin และ ถ้าหากเชื้อดื้อต่อ kanamycin และ amikacin ให้พิจารณาใช้ capreomycin และกลุ่ม Fluoroquinolones แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมด้วยในการรักษา MDR-TB คือยา levofloxacin หรือ moxifloxacin มีประสิทธิภาพดีกว่า ofloxacin ซึ่งใน guideline แนะนำให้เลือกตัวใดตัวหนึ่ง ส่วน ciprofloxacin ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษา drug-susceptible หรือ drug-resistant TB แต่ในปัจจุบันยา capreomycin ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ส่วนในข้อบ่งใช้ที่เป็น XDR-TB ไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าใช้ยา capreomycin ในการรักษา

ส่วน EU ให้ความสำคัญในเรื่อง safety ของยา moxifloxacin เนื่องจากทำให้เกิด diarrhoea, heart failure in women and older patients, severe skin reactions และ fatal liver injury ซึ่งการใช้ long-term ในการรักษา MDR-TB นั้น safety profile ของ levofloxacin ดีกว่าตัวอื่นในกลุ่ม fluoroquinolones และราคายา levofloxacin ถูกกว่า moxifloxacin แต่อย่างไรก็ตามกรณีการรักษา MDR-TB มียาที่อยู่ในบัญชีที่ใช้ได้อยู่แล้ว เช่น kanamycin, amikacin , streptomycin , levofloxacin , ofloxacin , para-aminosalicylic acid (PAS), cycloserine และ ethionamide เป็นต้น

References:

1. กลุ่มโรคเอดส์ สำนักโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์, กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, นัตดา ศรียาภักย์, บัญญัติ ปรีชยานนท์, ชัยเวช นุชประยูร, ประมวญ สุนากร, et al. แนวทางการดำเนินงานควบคุมโรคเอดส์แห่งชาติ. กรุงเทพฯ: สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2548.
2. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines: Fourth edition. Geneva: WHO Press; 2010.
3. European Medicines Agency. Questions and answers on the recommendation to restrict the use of oral formulations of moxifloxacin-containing medicines (Doc. Ref. EMEA/380454/2008). London: European Medicines Agency; 2008.
4. World Health Organization. Recommendations of the third meeting of the WHO Advisory Committee on safety of medicinal products 5-7 December 2005 [online]. Geneva: WHO Press; 2005 [updated 2005; cited 2012 Nov 23]; Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/ACSoMP3.pdf.
5. Schluger NW. Diagnosis, treatment, and prevention of drug-resistant tuberculosis [online]. Waltham, MA: Uptodate, Inc; 2012 [updated 2012; cited 2012 Feb 9]; Available from: <http://www.uptodate.com>.
6. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes: Third edition. Geneva: WHO Press; 2003.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. MMWR. 2003;52(RR-11):1-77.