

6.7.2 Drug affecting gonadotrophins

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	สรุปเหตุผลการคัดเลือกยา
1	Leuprorelin acetate	sterile sol (3.75 mg as base)	บัญชี ๑(2) เงื่อนไข ใช้สำหรับภาวะ central (gonadotropin dependent) precocious puberty โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามรายละเอียดในภาคผนวก 3
2	Leuprorelin acetate	sterile sol (11.25 mg as base)	ไม่เลือก 1) central precocious puberty เหตุผล มียาที่ใช้ได้ อยู่แล้วในบัญชียาหลักแห่งชาติ 2) endometriosis เหตุผล จำเป็นต้องพิจารณา หลักฐานสนับสนุนเพิ่มเติม
3	Goserelin acetate	sterile sol (3.6 mg as base)	
4	Triptorelin acetate	sterile sol (3.75 mg as base)	
5	Triptorelin Embonate	Injection 3.75 mg	
6	Buserelin acetate	depot / inj	
7	Gonadotropin Releasing Hormone	(0.1 mg) IV	
8	Danazol	cap	
9	Gestrinone	tab	

1. ข้อมูลโดยสรุป

1.1. Central precocious puberty

ยา gonadotrophins releasing hormone analogues (GnRH analogues) ที่ใช้การรักษาโรคหนุ่ม/สาวเร็วกว่าปกติ (central precocious puberty) เช่น Triptorelin, Leuprolide, Goserelin มีประสิทธิผลและความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน^(1, 2) แต่มีเพียง Leuprolide ที่ได้รับการอนุมัติจาก US-FDA ในข้อบ่งใช้ดังกล่าวเท่านั้น⁽²⁾

คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคต่อมไร้ท่อและสูติศาสตร์รีเวชวิทยา เห็นควรให้ต่อรองราคาแล้วเลือกยาที่มีค่าใช้จ่ายต่ำสุดไว้ในบัญชี และเมื่อพิจารณาจากการต่อรองราคาแบบ passive แล้วมีเฉพาะ leuprorelin และ triptorelin ที่ราคาต่ำสุดและใกล้เคียงกัน จึงให้ต่อรองราคาแบบ active เฉพาะยา 2 รายการดังกล่าว และผลการต่อรองราคาแบบ active พบว่า leuprorelin มีค่าใช้จ่ายต่ำสุด จึงคง leuprorelin ไว้ในบัญชีตามเดิม และไม่เลือกยาอื่นๆ ไว้ในบัญชี

1.2. Endometriosis

ในการรักษา endometriosis พบว่า แนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศแนะนำให้ combined oral contraceptive (COC) ในเป็นยามาตรฐานในการรักษาอาการปวดเนื่องจาก endometriosis⁽³⁻⁶⁾ ซึ่งยาดังกล่าวได้ถูกบรรจุในบัญชียาหลักในบัญชี ก โดยประสิทธิผลและความปลอดภัยการใช้ GnRH analogues เทียบกับ COC ในผู้ป่วย endometriosis เพื่อลดปวดนั้น ไม่พบความแตกต่างหลังจากการรักษาไปแล้ว 6 เดือน⁽⁴⁾ แต่ COC มีราคาถูกกว่า GnRH analogues

ประสิทธิผลในการรักษา endometriosis พบว่า ยา Leuprorelin และ Goserelin มีประสิทธิภาพ (effective) ส่วนยา triptorelin ค่อนข้างไปในทางมีประสิทธิภาพ (Evidence favors efficacy) โดยยา Leuprorelin และ Goserelin ได้รับการอนุมัติจาก US-FDA ในข้อบ่งใช้ดังกล่าว ยกเว้นยา triptorelin⁽²⁾ กรณีรูปเกลือ ได้แก่ triptorelin embonate, triptorelin acetate นั้นมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน⁽⁷⁾

การเบิกจ่ายในต่างประเทศพบว่า สก็อตแลนด์⁽⁸⁾ ไม่มีการเบิกจ่ายยา triptorelin, Leuprorelin และ Goserelin ในข้อบ่งใช้ endometriosis แต่ให้ใช้ nafarelin เป็น 2nd choice รองจากฮอริโมนคุมกำเนิด ในขณะที่ประเทศออสเตรเลีย⁽⁹⁾ อนุมัติการเบิกจ่ายยา goserelin (authority required)

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาแล้วเห็นว่า ในบัญชียาหลักแห่งชาติมียาที่ใช้รักษาอาการ endometriosis อยู่แล้วคือ COC ซึ่งได้รับการแนะนำจากแนวเวชปฏิบัติหลายแห่ง และยังคงอาจพิจารณาใช้ progestogen ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ estrogen นอกจากนี้รายการยาที่เสนอใหม่ยังจำเป็นต้องการข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติม จึงมีมติไม่เลือกยาอื่นๆ ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

2.1. Central precocious puberty

สืบค้นข้อมูลเพื่อเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากฐานข้อมูลต่างประเทศ เช่น Micromedex หรือ guidelines ซึ่งในเบื้องต้นพบว่ายากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน จึงไม่ได้สืบค้นแหล่งอื่นเพิ่ม

2.2. Endometriosis

สืบค้นข้อมูลเพื่อเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากฐานข้อมูลต่างประเทศ เช่น Micromedex, British National Formulary, Uptodate, แนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศ, BMJ clinical evidence, บัญชียาและการเบิกจ่ายในต่างประเทศ (สก็อตแลนด์ และออสเตรเลีย)

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1. Central precocious puberty

3.1.1. ข้อมูลจาก Micromedex 2011⁽²⁾

รายการยา GnRH analogues ซึ่งประเมินโดย Micromedex พบว่ามีประสิทธิภาพ ระดับคำแนะนำ และระดับหลักฐานเท่าเทียมกัน (ยกเว้น buserelin)

ตารางที่ 1 การประเมินยาในกลุ่ม GnRH analogues ข้อบ่งใช้ Central precocious puberty

Generic drug	FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of Evidence	
	Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children
Triptorelin Pamoate	No	No	-	F	-	IIb	-	B
Leuprolide Acetate	No	yes (Lupron®, Lupron Depot-Ped®)	-	F	-	IIb	-	B
Goserelin Acetate	No	No	-	F	-	IIb	-	B
Buserelin	No	No	-	I	-	III	-	C

หมายเหตุ: MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminant ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminant = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

3.1.2. ข้อมูลจาก American Academy of Pediatrics 2009⁽¹⁾

แนวเวชปฏิบัติ American Academy of Pediatrics ได้สรุปไว้ว่า GnRH analogues ต่างมีประสิทธิภาพในข้อบ่งใช้ central precocious puberty ไม่ต่างกัน ดังนั้น การเลือกให้ยาจึงขึ้นอยู่กับความชอบของแพทย์และผู้ป่วย รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในพื้นที่ดังกล่าว

Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children

TABLE 3 Depot GnRHa Formulations^{42,47,48}

Depot Preparation	Brand Name	Starting Dose
Goserelin	Zoladex LA	3.6 mg every month or 10.8 mg every 3 mo
Buserelin	Suprefact depot	6.3 mg every 2 mo
Leuprolide	Enantone or	3.75 mg every month or 11.25 mg every 3 mo
	Lupron-depot	3.75 mg every month
	Prostap SR	7.5, 11.25, or 15 mg every month (0.2–0.3 mg/kg per mo) or 11.25 mg every 3 mo ^a
Triptorelin	Decapeptyl, Gonapeptyl	3 or 3.75 mg every month or 11.25 mg every 3 mo
Histrelin	Supprelin LA	50 mg implant every year

^a No data are available on the use of the 22.5-mg 3-month depot in children.

AVAILABLE GnRHAs AND THERAPEUTIC REGIMENS FOR CPP

Currently Available Therapeutic Regimens All available GnRHs are effective despite their different routes of administration, dosing, and duration of action (Tables 1–3).^{42,43} The depot preparations are preferred because of improved compliance.^{44–46} In most children, monthly injections adequately suppress the gonadotropic axis, but some children require more frequent injections or higher-than-standard doses. The 3-month formulations are comparable with monthly dosing, but no randomized comparative trial is available.^{42,47–49} In 1 prospective trial, 7.5 mg of leuprolide monthly suppressed LH more effectively than 11.25 mg every 3 months, although sex-steroid concentrations were equally inhibited.⁵⁰ The 50-mg histrelin- acetate implant provides sustained suppression for 12 months.^{51,52}

Conclusions: A variety of GnRH formulations are available and efficacious. The choice of a particular agent depends on patient and physician preference and on local marketing approval (CIII).

3.1.3. การประชุมคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ

ในการประชุมคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ครั้งที่ 5/2554 วันที่ 24 มิถุนายน 2554 ได้อภิปรายเกี่ยวกับยา GnRH agonists ในเงื่อนไข central precocious puberty ดังนี้

1. ประธานฯ ชี้แจงว่า ยาทั้ง 2 รายการนี้มีมีมติเสนอให้ต่อรองราคา ซึ่งการออกฤทธิ์นั้น triptorelin acetate จะ long acting มากกว่า โดยยาขนาด 3.75 mg ขนาดยาอาจจะไม่เพียงพอ
2. ฝ่ายเลขานุการฯ ชี้แจงว่า ค่าใช้จ่าย leuprorelin acetate แพงกว่า triptorelin acetate โดยคณะกรรมการฯ ชี้แจงว่าหากยาตัวใดถูกกว่าก็ให้เลือกยารายการนั้น...

โดยมติในครั้งที่ 5/2554 วันที่ 24 มิถุนายน 2554 เป็นดังนี้

1. ที่ประชุมยืนยันมติเดิม คือ มอบฝ่ายเลขานุการฯ ติดตามผลการต่อรองราคา leuprorelin acetate sterile solution (3.75 mg as base) และ triptorelin acetate sterile solution (3.75 mg as base)
2. มอบคณะกรรมการฯ สืบค้นข้อมูลข้อบ่งใช้ central precocious puberty แล้วนำมาเสนอในการประชุมครั้งถัดไป) และ มอบให้ฝ่ายเลขานุการฯ ขอข้อมูลจากบริษัทยาเพิ่มเติมเพื่อนำมาเสนอในการประชุมครั้งถัดไป

และในการประชุมครั้งถัดมา ครั้งที่ 6/2554 วันที่ 26 สิงหาคม 2554 มีมติเลือก leuprorelin ไว้ในบัญชีตามเดิม

หมายเหตุ: ในขณะที่กำลังพิจารณาตัดสินนั้น ไม่ได้มีผลราคาจากคณะกรรมการต่อรองราคายา และได้พิจารณาจากราคาที่โรงพยาบาลสังกัดในกระทรวงสาธารณสุขจัดซื้อ ในปี 2553 คือ leuprorelin 3.75 mg ราคา 6,389.28 บาท และ triptorelin 3.75 mg 6,502.72 บาท ซึ่งคณะกรรมการฯ เห็นว่ายาทั้งสองตัวใช้ขนาดยาเท่าๆ กัน

3.1.4. ผลการต่อรองราคายา

เนื่องจากคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคต่อมไร้ท่อและสูตินรีเวชวิทยา ชี้แจงว่า ทั้งยา leuprorelin และ triptorelin ใช้ขนาดยาเท่าๆ กันในข้อบ่งใช้ central precocious puberty และยาทั้งสองมีประสิทธิภาพ ความปลอดภัยไม่ต่างกัน ด้วยเหตุดังกล่าว การพิจารณาคัดเลือกยาโดยหนึ่งในบัญชียาหลักแห่งชาติจึงสามารถตัดสินจากความคุ้มค่าโดยเลือกยาที่มีราคาต่ำที่สุดไว้ในบัญชี

ในการประชุมคณะกรรมการประสานผลฯ ครั้งที่ 8/2555 วันที่ 25 เมษายน 2555 จึงมีมติเสนอให้คณะกรรมการ
 ต่อดองราคาขาย ได้ทำการต่อดองราคาขายกลุ่มนี้ ผลดำเนินการต่อดองราคาขายวันที่ 16 พฤษภาคม 2555 และการปรับ
 เสนอราคาขายล่าสุดในวันที่ 31 พฤษภาคม 2555 มีผลให้ราคาขายสุดท้ายเป็นดังนี้

ตารางที่ 2 ผลการต่อดองราคาขายกลุ่ม drugs affecting gonadotrophins (ปรับปรุงล่าสุดวันที่ 31 พฤษภาคม 2555)

No	Generic name	Dosage/Preparation	Price list	Min สธ 54	Average สธ 54	Propose	%diff Price list	%diff สธ 54
1	leuprorelin acetate	3.75 mg/1 amp or vial	9,248.01	6,379.58	6,394.36	4,996.90	- 45.97	- 27.97
2	leuprorelin acetate	3.75 mg/1 amp or vial	9,248.01	6,379.58	6,394.36	4,996.90	- 45.97	- 27.97
3	triptorelin	3.75 mg/1 amp or vial	7,383	5,739.09	5,882.57	5,230.00	- 29.16	- 12.48
4	triptorelin	3.75 mg/1 amp or vial	-	no data	no data	ไม่เสนอ	no data	no data

3.2. Endometriosis

3.2.1. ข้อมูลจาก Micromedex 2011⁽²⁾

รายการยา GnRH analogues ซึ่งประเมินโดย Micromedex พบว่ามีประสิทธิภาพ ระดับคำแนะนำ และ
 ระดับหลักฐานเท่าเทียมกัน (ยกเว้น buserelin และ triptorelin)

ตารางที่ 3 การประเมินยาในกลุ่ม GnRH analogues และยาอื่นๆ ที่ขบ่งชี้ Endometriosis

Generics	US FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of Evidence	
	Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children
Triptorelin	No	No	F	-	IIb	-	B	-
Leuprorelin	Yes (Lupron Depot® 3.75 mg, Lupron-Depot® 3 month-11.25 mg)	No	E	-	IIa	-	B	-
Goserelin	Yes (3.6-milligram implant only)	No	E	-	IIa	-	B	-
Buserelin	No	No	F	-	IIb	-	B	-
Danazol	Yes	No	E	-	IIb	-	B	-
Gestrinone	-	-	-	-	-	-	-	-
Oral contraceptives	Yes	No	E	-	IIa	-	B	-

หมายเหตุ: MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength

of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ที่ขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

3.2.2. ข้อมูลจาก British National Formulary 61⁽¹⁰⁾

ยาทั้ง 3 ตัว คือ goserelin, triptorelin, leuprorelin มีข้อบ่งใช้ใน endometriosis ทั้งสิ้น แต่ห้ามใช้ยาเหล่านี้เกิน 6 เดือน ห้ามใช้ซ้ำ และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากช่องคลอดโดยไม่ทราบสาเหตุ

Gonadorelin analogues

Administration of **gonadorelin analogues** produces an initial phase of stimulation; continued administration is followed by down-regulation of gonadotrophin-releasing hormone receptors, thereby reducing the release of gonadotrophins (follicle stimulating hormone and luteinising hormone) which in turn leads to inhibition of androgen and oestrogen production.

Gonadorelin analogues are used in the treatment of endometriosis, precocious puberty, infertility, anaemia due to uterine fibroids (together with iron supplementation), breast cancer (section 8.3.4.1), prostate cancer (section 8.3.4.2) and before intra-uterine surgery. Use of leuprorelin and triptorelin for 3 to 4 months before surgery reduces the uterine volume, fibroid size and associated bleeding. For women undergoing hysterectomy or myomectomy, a vaginal procedure is made more feasible following the use of a gonadorelin analogue.

Contra-indications

Gonadorelin analogues are contra-indicated for use longer than 6 months in the treatment of endometriosis (do not repeat) and when there is unexplained vaginal bleeding.

Side-effects

Side-effects of the gonadorelin analogues related to the inhibition of oestrogen production include menopausal-like symptoms (e.g. hot flushes, increased sweating, vaginal dryness, dyspareunia and loss of libido) and a decrease in trabecular bone density; these effects can be reduced by hormone replacement (e.g. with an oestrogen and a progestogen or with tibolone). Side-effects of gonadorelin analogues also include headache (rarely migraine) and hypersensitivity reactions including urticaria, pruritus, rash, asthma and anaphylaxis; when treating uterine fibroids, bleeding associated with fibroid degeneration can occur; spray formulations can cause irritation of the nasal mucosa including nose bleeds; local reactions at injection site can occur; other side-effects also reported with some gonadorelin analogues include palpitation, hypertension, ovarian cysts (may require withdrawal), changes in breast size, musculoskeletal pain or weakness, visual disturbances, paraesthesia, changes in scalp and body hair, oedema of the face and extremities, weight changes, and mood changes including depression.

GOSERELIN

Dose

By subcutaneous injection into anterior abdominal wall (as Zoladex®)

Endometriosis, 3.6 mg every 28 days; max. duration of treatment 6 months (do not repeat)

Endometrial thinning before intra-uterine surgery, 3.6 mg (may be repeated after 28 days if uterus is large or to allow flexible surgical timing)

Before surgery in women who have anaemia due to uterine fibroids, 3.6 mg every 28 days (with supplementary iron); max. duration of treatment 3 months

Pituitary desensitisation before induction of ovulation by gonadotrophins for *in vitro* fertilisation (under specialist supervision), after exclusion of pregnancy, 3.6 mg to achieve pituitary down-regulation (usually 1–3 weeks) then gonadotrophin is administered (stopping gonadotrophin on administration of chorionic gonadotrophin at appropriate stage of follicular development)

LEUPRORELIN ACETATE

Dose

By subcutaneous *or* intramuscular injection (as Prostag® SR)

Endometriosis, 3.75 mg as a single dose in first 5 days of menstrual cycle then every month for max. 6 months (course not to be repeated)

Endometrial thinning before intra-uterine surgery, 3.75 mg as a single dose (given between days 3 and 5 of menstrual cycle) 5–6 weeks before surgery

Reduction of size of uterine fibroids and of associated bleeding before surgery, 3.75 mg as a single dose every month usually for 3–4 months (max. 6 months)

By intramuscular injection (as Prostag® 3)

Endometriosis, 11.25 mg as a single dose in first 5 days of menstrual cycle then every 3 months for max. 6 months (course not to be repeated)

TRIPTORELIN

Indications

endometriosis, precocious puberty, reduction in size of uterine fibroids; advanced prostate cancer (section 8.3.4.2)

3.2.3. ข้อมูลจาก Uptodate 19.1⁽³⁾

ข้อสรุปจาก Uptodate แนะนำว่าผู้ป่วย endometriosis ที่ปวดระดับปานกลางและไม่สามารถแก้ไขได้อย่างเพียงพอด้วย NSAIDs ให้ใช้ GnRH analogues มากกว่าการรักษาโดยฮอร์โมนอื่นๆ (Grade 2B) ด้วยเหตุผลคือ หลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากยากลุ่ม progestins และ danazol (ดูคำอธิบายเพิ่มเติมด้านล่างนี้)

อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยต้องการหลีกเลี่ยงค่าใช้จ่ายที่สูงและกระดูกเสื่อมเนื่องจาก GnRH analogues แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม progestin (Grade 2B) ซึ่งมีผลข้างเคียงที่ยอมรับได้มากกว่า danazol

ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือ advanced disease หรือ ใช้น้ำแล้วไม่สามารถควบคุมอาการได้ แนะนำให้รักษาด้วยการผ่าตัด (Grade 2C)

Overview of the treatment of endometriosis

Treatment of pain

- For women with no more than mild pelvic pain, we suggest nonsteroidal antiinflammatory drugs over other medical interventions (Grade 2B). For women who also desire contraception, we suggest oral contraceptive pills (Grade 2C). (See 'Initial approach' above.)
- For women with moderate pain who are not achieving adequate pain relief with nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or combined oral contraceptive pills, and those with recurrent mild endometriosis and pain, we suggest treatment with a GnRH agonist over other hormonal therapies (Grade 2B). (See 'GnRH agonists' above.) Use of GnRH agonists avoids the bothersome side effects of progestins (weight gain, irregular uterine bleeding, mood changes) and danazol (weight gain, muscle cramps, decreased breast size, acne, hirsutism, oily skin, mood changes).

- For women who want to avoid the high cost and risk of bone loss associated with GnRH agonists, we suggest treatment with a progestin (Grade 2B). Progestins have a more favorable side effect profile than [danazol](#). (See '[Progestins](#)' above and '[Danazol](#)' above.)
- For women with symptoms that are severe, incapacitating, or acute (rupture or torsion of an endometrioma), or who have advanced disease (eg, anatomic distortion of the pelvic organs, endometriotic cysts, or obstruction of the bowel or urinary tract), we suggest surgical rather than medical therapy (Grade 2C). We also suggest surgical intervention for women whose symptoms have failed to resolve or have worsened under medical management (Grade 2C). (See '[Indications for surgery](#)' above.)
- For women in whom surgery did not result in complete removal of implants, or when the primary symptom is dysmenorrhea, we suggest postoperative medical therapy to increase the duration of pain relief and delay recurrence of symptoms (Grade 2B). (See '[Indications for combination medical/surgical therapy](#)' above.)

3.2.4. ข้อมูลจากแนวเวชปฏิบัติ ประเทศแคนาดา⁽⁵⁾

การจัดการความปวดด้วยยา แนวทางแรกที่แนะนำ (I-A) คือ ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมซึ่งให้ต่อเนื่อง ทั้งนี้ อาจพิจารณา progestin เดี่ยวชนิดกิน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือใต้ผิวหนัง เป็นแนวทางแรก ได้เช่นกัน (I-A)

สำหรับการให้ GnRH agonist ร่วมกับการรักษาด้วยฮอร์โมนควรจัดเป็นแนวทางที่สอง (I-A)

Chapter 3: Medical Management of Pain Associated

With Endometriosis

Recommendations

1. Combined hormonal contraceptives, ideally administered continuously, should be considered as first-line agents. (I-A)
2. Administration of progestin alone—orally, intra muscularly, or subcutaneously—may also be considered as first-line therapy. (I-A)
3. A GnRH agonist with HT addback, or the LNG-IUS, should be considered a second-line therapeutic option. (I-A)
4. A GnRH agonist should be combined with HT add back therapy from commencement of therapy and may be considered for longer-term use (> 6 months). (I-A)
5. While awaiting resolution of symptoms from the directed medical or surgical treatments for endometriosis, practitioners should use clinical judgement in prescribing analgesics ranging from NSAIDs to opioids. (III-A)

3.2.5. ข้อมูลจากแนวเวชปฏิบัติ ราชวิทยาลัยสูติแห่งสหราชอาณาจักร⁽⁶⁾

แนะนำ GnRH agonists ± add-back hormone replacement therapy เป็นแนวทางหนึ่งในการรักษา

Advances in the medical management of Endometriosis

Table 1. The medical interventions within each one of these categories

Analgnesia/anti-inflammatory agents	Suppression of ovulation/estrogen	Direct action in endometriotic deposits	Immunomodulation
NSAIDS*	Contraceptive pill* Danazol* Gestrinone* GnRH agonists* ± add-back HRT Als* (+direct action)	LNG IUS* Progesterone antagonists** SPRMs*** SERMs** Als* (+estrogen suppression) ER ligands*** Angiogenesis inhibitors** Statins**	Inflammatory modulators***

*Currently available and sufficient evidence to recommend usage.

**Currently available but insufficient evidence to recommend usage.

***Product(s) in development (basic science or phase I, II, III trials).

3.2.6. ข้อมูลจาก *BMJ clinical evidence*

Ferrero, et al., 2010⁽⁴⁾ ได้ทบทวนข้อมูลของยาที่ใช้ใน endometriosis พบว่า ยาที่มีประโยชน์ชัดเจนเมื่อให้ผู้ป่วย endometriosis ตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย คือ ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม และยากลุ่ม progestin (ที่นอกเหนือไปจาก dydrogesterone) ส่วน GnRH agonists จัดอยู่ในกลุ่มที่ต้องชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์และอันตรายที่จะเกิดขึ้น

What are the effects of hormonal treatments given at diagnosis of endometriosis?		
Beneficial		Combined oral contraceptives at diagnosis Progestogens (other than dydrogesterone) at diagnosis
Trade off between benefits and harms		Danazol, gestrinone, or gonadorelin analogues at diagnosis
Unknown effectiveness		Dydrogesterone at diagnosis
What are the effects of hormonal treatments before surgery for endometriosis?		
Unknown effectiveness		Hormonal treatment before surgery
What are the effects of non-hormonal medical treatments for endometriosis?		
Unknown effectiveness		Aromatase inhibitors Non-steroidal anti-inflammatory drugs
What are the effects of surgical treatments for endometriosis?		
Likely to be beneficial		Laparoscopic removal of endometriotic deposits alone Laparoscopic removal of endometriotic deposits plus uterine nerve ablation

Unknown effectiveness		Laparoscopic removal plus presacral neurectomy Laparoscopic uterine nerve ablation alone Presacral neurectomy alone
What are the effects of hormonal treatment after conservative surgery for endometriosis?		
Likely to be beneficial		Hormonal treatment after conservative surgery
What are the effects of hormonal treatment after oophorectomy (with or without hysterectomy) for endometriosis?		
Unknown effectiveness		Hormonal treatment after oophorectomy
What are the effects of treatments for ovarian endometrioma?		
Likely to be beneficial		Laparoscopic cystectomy for ovarian endometrioma (reduces pain compared with drainage and cyst wall electro-surgical ablation)

3.2.7. ข้อมูลจากแนวเวชปฏิบัติ สหภาพยุโรป⁽¹⁾

ข้อแนะนำในการรักษา endometriosis ที่มีอาการปวดร่วมด้วย มีข้อแนะนำ ดังนี้

- หลักฐานที่มีในขณะนี้ เรื่องการจัดการอาการปวดในผู้ป่วย endometriosis ด้วยยากลุ่ม NSAIDs ยังไม่สามารถสรุปได้ (evidence level 1a)
- ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม, danazol, gestrinone, medroxyprogesterone acetate, GnRH agonists มีประสิทธิภาพไม่ต่างกัน แต่ต่างกันที่ราคาและผลข้างเคียง (evidence level 1a)
- Levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS) ก็มีประสิทธิภาพในการลดปวดจาก endometriosis เช่นกัน (evidence level 1a)

The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis¹

Treatment of endometriosis-associated pain in confirmed disease

Non-steroidal anti-inflammatory drugs

A	There is inconclusive evidence to show whether NSAIDs (specifically naproxen) are effective in managing pain caused by endometriosis (Allen et al., 2005).	Evidence Level 1a
---	--	-------------------

Hormonal treatment

A	Suppression of ovarian function for 6 months reduces endometriosis associated pain. The hormonal drugs investigated - COCs, danazol,	Evidence Level 1a
---	---	-------------------

¹ The diagnosis and treatment of endometriosis. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).2007

	gestrinone, medroxyprogesterone, acetate and GnRH agonists - are equally effective but their side-effect and cost profiles differ (Davis et al., 2007 ; Prentice et al., 1999; Prentice et al., 2000; Selak et al., 2007).	
--	--	--

A	The levonorgestrel intra-uterine system (LNG IUS) reduces endometriosis associated pain.	Evidence Level 1a
---	--	-------------------

Combined oral contraceptives versus gonadorelin analogues:

We found one systematic review (search date 2007), [20] one additional RCT, [21] and one subsequent RCT. [22] The review [20] (1 RCT, [23] 57 women with endometriosis confirmed by diagnostic laparoscopy, and moderate or severe pain) found that goserelin (3.6 mg subcutaneous depot formulation monthly for 6 months of treatment) was significantly more effective for relief of dysmenorrhoea compared with cyclic low-dose monophasic combined oral contraceptive (21/24 [88%] with goserelin v 0/25 [0%] with combined oral contraceptive; OR 33.1, 95% CI 10.8 to 101.0). [23] [20] After 6 months of follow-up without treatment, all women improved (24/24 [100%] with goserelin v 25/25 [100%] with combined oral contraceptive). The review found no significant difference between combined cyclic low-dose monophasic oral contraceptives and goserelin in the relief of dyspareunia or non-menstrual pain at the end of 6 months of treatment (OR 0.93, 95% CI 0.25 to 3.53). [20] One additional RCT (102 women with endometriosis who had had surgery previously; 81% had previous laparoscopy, 19% had previous laparotomy) compared combined oral contraceptive for 12 months versus combined oral contraceptive for 4 months followed by gonadorelin analogues for 8 months. [21] It found no significant difference in the proportion of women with pain (either menstrual or non-menstrual) at 12 months (menstrual pain: 14/47 [30%] with combined oral contraceptive v 16/55 [29%] with combined oral contraceptive followed by gonadorelin analogues; non-menstrual pain: 15/47 [32%] with combined oral contraceptive v 17/55 [31%] with combined oral contraceptive followed by gonadorelin analogues; reported as not significant, CI not reported). One subsequent RCT (133 women with persistent endometriosis-related pain despite previous endometriosis surgery) found that gonadorelin analogues (with and without addback oestrogen/progestogen) for 12 months significantly reduced dysmenorrhoea, pelvic pain, and dyspareunia compared with combined oral contraceptive for 12 months (133 women, pain measured on VAS after 6 months' follow-up [range not reported]; dysmenorrhoea: 3.1 with leuprolide acetate plus norethindrone v 3.4 with leuprolide acetate v 4.9 with estroprogestin; P = 0.01; pelvic pain: 3.7 with leuprolide acetate plus norethindrone v 3.2 with leuprolide acetate v 5.9 with estroprogestin; P = 0.01; dyspareunia: 2.7 with leuprolide acetate plus norethindrone v 2.2 with leuprolide acetate v 3.9 with estroprogestin; P = 0.01 for leuprolide acetate plus norethindrone v estroprogestin). [22]

3.2.8. การเบิกจ่ายในต่างประเทศ

ประเทศสก็อตแลนด์^(d) แนะนำให้ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม หรือ medroxyprogesterone acetate เป็นแนวทางแรกในการรักษา ส่วนแนวทางที่สองคือ nafarelin (แต่ต้องให้ภายใต้คำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น)

Lothian Joint Formulary 2010

(d) endometriosis (diagnosis usually made by laparoscopy)

First choices: combined oral contraceptive

or medroxyprogesterone acetate

Second choice: nafarelin (on specialist advice)

ประเทศออสเตรเลีย⁽⁹⁾ มียาที่ให้เบิกใช้ในข้อบ่งใช้ endometriosis ได้แก่ medroxyprogesterone acetate, danazol (authority required, streamlined), gestrinone (authority required, streamlined), nafarelin (authority required), goserelin (authority required)

3.2.9. การประชุมคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ

ในการประชุมคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ครั้งที่ 5/2554 วันที่ 24 มิถุนายน 2554 ได้อภิปรายเกี่ยวกับ endometriosis ไว้ดังนี้

2. ...ส่วนข้อบ่งใช้รักษา endometriosis ในปัจจุบันยังให้โดยไม่มีเงื่อนไข ซึ่งโดยส่วนตัวแล้วอยากให้บรรจยเข้าไว้ในบัญชียาหลักๆ แต่การร่างข้อบ่งใช้ต้องใช้เวลาพอสมควร ดังนั้นจึงขอยกร่างและนำมาเสนอในการประชุมครั้งถัดไป นอกจากนี้ยังได้ชี้แจงว่าปัจจุบันใช้การผ่าตัด submucous masma ช่วยให้ผ่าตัดง่ายขึ้น ยุกง่ายลง แต่ในเมืองไทยยังไม่มีการศึกษาว่าคุ้มค่าหรือไม่

3. ประสิทธิภาพในการรักษา รูปของเกลือในรายการยาทั้งคู่มีผลที่ไม่แตกต่างกัน แต่ตาม guideline แนะนำให้ใช้ combine oral contraceptive มากกว่า

4. ประธานคณะทำงานฯ ชี้แจงว่า โรค endometriosis เป็นโรคที่รักษาให้ cure ยาก และยาที่ใช้รักษาก็มีจำนวนน้อย การรักษาสวนมากพอให้ไปแล้ว 1-2 ปี ก็จะมี recurrent กลับมาใหม่

5. คณะทำงานฯ ชี้แจงว่า ยามี evidence พอสมควร ดังนั้นจึงควรมอบให้แพทย์สูติฯศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมก่อน และประธานฯ มีความเห็นเพิ่มเติมว่าเนื่องจากการพิจารณายานี้จะต้องมีความรอบคอบ ดังนั้นจึงควรให้บริษัทหาข้อมูลเพิ่มเติมก่อน

อย่างไรก็ตาม ในการประชุมอีกสองครั้งถัดมา ได้แก่ ครั้งที่ 6/2554 วันที่ 26 สิงหาคม 2554 และ ครั้งที่ 1/2555 วันที่ 27 มกราคม 2555 ไม่มีการพิจารณาเงื่อนไขดังกล่าวอีก

3.3. ราคา

ตารางที่ 4 ข้อมูลปริมาณและราคาของยากกลุ่ม GnRH analogues และยาอื่นๆ

Generic name	รูปแบบ	ความแรง	หน่วย	ราคา รพ.สธ.จัดซื้อ 52' (บาท)		ปริมาณผลิตและนำเข้า 52'	
				Original	Generic	Original	Generic
danazol	capsule	50 mg	capsule	-	**	-	2,000
danazol	capsule	100 mg	capsule	21.89	14.92	107,600	196,000
danazol	capsule	200 mg	capsule	29.18	19.42	19,700	555,800
goserelin	implant	3.6 mg/1 depot	depot	**	-	1,220	-
leuprorelin	sterile powder	1.88 mg	vial	**	**	1,591	691
leuprorelin	sterile powder	3.75 mg	vial	6,393.07	**	44,983	22,383
triptorelin	sterile powder	0.1 mg	vial	**	-	122	-

triptorelin	sterile powder	3.75 mg	vial	6,416.44	**	8,040	480
buserelin	implant	6.6 mg	pre-filled syringe	13,910	-	919	-
buserelin	sterile solution	1 mg/1 ml	pack	**	-	420	-
gestrinone	ยกเลิกทะเบียน 2 ปี และไม่มีการผลิตและนำเข้าในช่วงปี 2550-2552						

** ไม่พบข้อมูล

References:

- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752-62.
- Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011 Mar 10; cited 2011 Mar 23]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
- Schenken RS. Overview of the treatment of endometriosis [online]. 2011 [updated 2011 Jan 4; cited 2011 Mar 23]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
- Ferrero S, Remorgida V, Venturini PL. Endometriosis. *Clin Evid*. 2010;08:802.
- The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Rowe T, Senikas V, Pothier M, Fairbanks J, Sams D, et al. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(7 Suppl 2):S1-32.
- Panay N. Advances in the medical management of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 2008;115:814-7.
- Sweetman S (Ed). *Martindale: the complete drug reference* London: Pharmaceutical Press; 2011.
- Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. *Lothian Joint Formulary*. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2010.
- Australian Government Department of Health and Ageing. *Schedule of pharmaceutical benefits*. Commonwealth of Australia; May 2011.
- Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. *British national formulary 61* [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Mar 23]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2698-704.