

5.2 Antifungal drugs

(เฉพาะ amphotericin B, liposomal amphotericin B และ voriconazole)

No.	ชื่อยา	รูปแบบยา	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Amphotericin B	Sterile powder (เฉพาะ conventional formulations)	บัญชี ๓ เงื่อนไข: ใช้สำหรับการรักษา invasive fungal infections
2	Liposomal amphotericin B	Sterile powder	บัญชี ๑๒ เงื่อนไข: ใช้สำหรับโรค invasive fungal infections ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา conventional amphotericin B โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามแนวทางการกำกับการใช้ยาในบัญชี ๑๒
3	Voriconazole	Sterile powder	บัญชี ๑๒ เงื่อนไข: ใช้ในการรักษา invasive aspergillosis กรณีที่ไม่สามารถใช้ยา voriconazole รูปแบบกินได้ โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามแนวทางการกำกับการใช้ยาในบัญชี ๑๒ เหตุผล มีหลักฐานชัดเจนในด้านประสิทธิภาพการรักษาในข้อบ่งใช้
4	Voriconazole	Tablet	บัญชี ๑๒ เงื่อนไข: ใช้ในการรักษา invasive aspergillosis โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามแนวทางการกำกับการใช้ยาในบัญชี ๑๒ เหตุผล มีหลักฐานชัดเจนในด้านประสิทธิภาพการรักษาในข้อบ่งใช้

1. ข้อมูลโดยสรุป

ในการรักษา invasive aspergillosis แนวทางเวชปฏิบัติของสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ใช้ voriconazole เป็นยาตัวเลือก (drug of choice) ส่วน liposomal amphotericin B เป็นยาทางเลือก (alternative)^(1, 2) ในขณะที่แนวทางเวชปฏิบัติซึ่งสืบค้นได้จากสหราชอาณาจักร⁽³⁻⁶⁾ แนะนำให้ใช้ liposomal amphotericin B เป็นยามาตรฐานในการรักษา ส่วน voriconazole เป็นยาทางเลือก อย่างไรก็ตาม การเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ voriconazole และ liposomal amphotericin B หรือ conventional amphotericin B อาจเปรียบเทียบกันได้ยากเนื่องจากข้อจำกัดของวิธีการทดลอง (ดูรายละเอียดใน Jørgensen, et al., 2006⁽⁷⁾ และเอกสารฉบับเต็มของเอกสารอ้างอิง British Committee for Standards in Haematology 2010⁽³⁾) โดยทั้งหมดมีข้อสรุปตรงกันคือ voriconazole มีความเป็นพิษน้อยกว่า liposomal amphotericin B หรือ conventional amphotericin B โดยเฉพาะอย่างยิ่งพิษต่อไต แต่การใช้ voriconazole ก็ต้องระมัดระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

สำหรับรายการยาและการเบิกจ่าย พบว่า องค์การอนามัยโลกยังไม่ได้แนะนำให้ใช้ voriconazole⁽⁸⁻¹⁰⁾ และประเทศสกอตแลนด์ยังไม่ได้บรรจุไว้ใน Lothian Joint Formulary⁽¹¹⁾ สำหรับสหราชอาณาจักรบรรจุไว้ใน BNF60th⁽¹²⁾ ในข้อบ่งใช้ invasive aspergillosis หรือ การติดเชื้อร้ายแรงสาเหตุจาก *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp หรือ การติดเชื้อแคนดิดาชนิด invasive ซึ่งดีต่อ fluconazole (รวมทั้ง *Candida krusei*) ส่วนประเทศออสเตรเลีย⁽¹³⁾ กำหนดข้อบ่งใช้ไว้อย่างชัดเจน (ดูรายละเอียดเพิ่มเติมในหัวข้อ 3.1.4) และมี authority required สำหรับรูปแบบยา Powder for oral suspension ยังมีหมายเหตุว่าให้ยาผู้ป่วยได้สูงสุดในแต่ละครั้งไม่เกิน 1 เดือน และกรณีให้ซ้ำจนกว่าจะเพียงพอถึง 6 เดือนอาจต้องอนุมัติเพิ่มเติม

คณะอนุกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติ พิจารณาแล้วเห็นว่า voriconazole มีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ liposomal amphotericin B ในการรักษา invasive aspergillosis แต่มีความเป็นพิษน้อยกว่า มีการบริหารยาที่สะดวกกว่า และค่าใช้จ่ายโดยรวมต่ำกว่า จึงได้คัดเลือกไว้ในบัญชี ๑๒ เฉพาะข้อบ่งใช้นี้

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

เป็นการสืบค้นข้อมูลของยา Liposomal amphotericin B เปรียบเทียบกับ voriconazole ทั้งในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความคุ้มค่า จากฐานข้อมูลต่างประเทศ เช่น Micromedex, Uptodate, NICE guidance, Pubmed, Cochrane Library, BMJ clinical evidence, NHS evidence รวมทั้งบัญชียาหรือการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 ข้อมูลจากรายการยาในต่างประเทศ

3.1.1 ข้อมูลจาก WHO Model Formulary 2008⁽⁸⁾

ไม่พบข้อมูล

3.1.2 ข้อมูลจาก WHO Model Formulary for Children 2010⁽⁹⁾

ข้อมูลที่พบ ไม่เกี่ยวข้อง

3.1.3 ข้อมูลจาก WHO Model Lists 2010⁽¹⁰⁾

ไม่พบข้อมูล

3.1.4 ข้อมูลจาก *Australian Pharmaceutical Benefit Scheme 2010, Dec*⁽¹³⁾

ยาเม็ด voriconazole ได้รับอนุมัติให้เบิกจ่ายได้ ภายใต้เงื่อนไขที่กำหนด และต้องมี authority required สำหรับรูปแบบยา Powder for oral suspension ยังมีหมายเหตุว่าให้ยาผู้ป่วยได้สูงสุดในแต่ละครั้งไม่เกิน 1 เดือน และกรณีให้ซ้ำจนกว่าจะเพียงพอถึง 6 เดือนอาจต้องอนุมัติเพิ่มเติม

VORICONAZOLE

Authority required

For the treatment and maintenance therapy of definite or probable invasive aspergillosis in immunocompromised patients;
For the treatment and maintenance therapy of serious fungal infections caused by *Scedosporium* species or *Fusarium* species;

For the treatment and maintenance therapy of serious *Candida* infections where:

(a) the causative species is not susceptible to fluconazole; or

(b) treatment with fluconazole has failed; or

(c) treatment with fluconazole is not tolerated;

For the treatment and maintenance therapy of other serious invasive mycosis.

Note

Shared Care Model:

For prescribing by nurse practitioners where care of a patient is shared between a nurse practitioner and medical practitioner in a formalized arrangement with an agreed management plan. Further information can be found in the Explanatory Notes for Nurse Practitioners.

Note

Application for an increased maximum quantity to allow for up to 1 month's treatment and repeats sufficient for up to 6 months' treatment may be authorised.

3.1.5 ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary 2010⁽¹¹⁾

ไม่พบข้อมูล อย่างไรก็ตาม มีข้อเสนอแนะจากคณะกรรมการยาแห่งสกอตแลนด์ไว้ตามข้อมูลด้านล่างนี้ นอกจากนี้ ยังได้กล่าวถึง guidelines และ protocols ที่รักษาโรคติดเชื้อราแคนดิดา (Guidelines for treatment Candidiasis, Jan 2004) กล่าวถึงการรักษา candidaemia ในผู้ป่วย non-neutropenia ซึ่งแนะนำ amphotericin B ในการรักษา *Candida krusei* เป็นหลัก ส่วน voriconazole จัดเป็นยาทางเลือก

สำหรับสรุปการเปรียบเทียบค่าใช้จ่าย ดูในตารางด้านล่างนี้

10 January 2003

ADVICE

Recommended for restricted use within NHS Scotland.

RECOMMENDATION

Voriconazole should be used only in suspected or confirmed cases of invasive aspergillosis; for infections caused by *Fusarium spp* and *Scedosporium spp*; or serious invasive candidiasis refractory to fluconazole. It should be administered primarily to immunocompromised patients with progressive, possibly life-threatening infections.

13 December 2004

ADVICE: following an abbreviated submission

Voriconazole (VFEND®) as a powder for oral suspension (40 mg/ml) is accepted for restricted use in NHS Scotland. As previously stated by SMC (January 2003), voriconazole should be used only in suspected or confirmed cases of invasive aspergillosis; for infections caused by *Fusarium spp* and *Scedosporium spp*; or serious invasive candidiasis refractory to fluconazole. It should be administered primarily to immunocompromised patients with progressive, possibly life-threatening infections.

The oral bio-availability of voriconazole is almost complete, allowing patients to be switched between intravenous and oral therapy, and the oral liquid formulation of voriconazole provides an alternative for patients who cannot take tablets. The cost per day is similar to that with tablets, and markedly less than with infusion.

8 July 2005

ADVICE: following a full submission

Voriconazole (Vfend®) is accepted for restricted use within NHS Scotland for the treatment of candidaemia in non-neutropenic patients.

Voriconazole provides an additional agent for the treatment of candidaemia in non-neutropenic patients. Its use is restricted to patients with fluconazole-resistant *Candida* infection who do not respond to, or cannot tolerate amphotericin B therapy or who are at an increased risk of serious side-effects with amphotericin.

Guidelines and protocols

The Infectious Diseases Society of America developed and published the *Guidelines for Treatment of Candidiasis* in January 2004. Primary options for the treatment of candidaemia in non-neutropenic patients are amphotericin B, fluconazole and caspofungin. The criteria specified for consideration of an antifungal include clinical status of the patient, previous exposure to antifungal agents, knowledge of the species and/or antifungal susceptibility. The treatment duration should be for 14 days after the last positive blood culture and resolution of signs and symptoms. The guideline states that amphotericin B is preferred for infections involving *C. krusei*; however, voriconazole is cited as an alternative.

Cost per treatment period and relevant comparators

Drug	Dose	Cost per day (£) based on a 65kg patient and whole vials (where applicable)
Voriconazole IV	6mg/kg 12 hourly on day 1	463
	4mg/kg 12 hourly maintenance dose	309
Voriconazole oral (tablet/suspension)	400mg twice daily on day 1	143
	200mg twice daily maintenance dose	72
Amphotericin B liposomal	3mg/kg/day IV (Ambisome)	692
	3-4mg/kg/day IV (Amphocil)	484-570
	5mg/kg/day IV (Abelcet)	329
Caspofungin	70mg IV on day 1	417
	50mg IV daily maintenance dose	328
Fluconazole (non -proprietary except oral suspension)	400mg IV on day 1	59
	200-400mg IV daily maintenance dose	29-59
	200-400mg oral daily maintenance dose capsule	7-14
	200-400mg oral daily maintenance dose suspension (Diflucan)	9-19
Amphotericin B conventional	1mg/kg/day IV	7

Prices taken from eVadis drug dictionary, NHS National Services Scotland (02/05/05)

3.1.6 ข้อมูลจาก British National Formulary 60^{th(12)}

แนะนำให้ใช้ในกรณีการติดเชื้อราที่รุนแรงถึงชีวิต

Voriconazole is a broad-spectrum antifungal drug which is licensed for use in life-threatening infections.

สำหรับข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติในสหราชอาณาจักร ได้แก่ invasive aspergillosis หรือ การติดเชื้อร้ายแรง สาเหตุจาก *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp หรือ การติดเชื้อแคนดิดาชนิด invasive ซึ่งดื้อต่อ fluconazole (รวมทั้ง *Candida krusei*)

Indications

invasive aspergillosis; serious infections caused by *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., or invasive fluconazole-resistant *Candida* spp. (including *C. krusei*)

3.2 ข้อมูลจาก *drug monographs*

3.2.1 ข้อมูลจาก MicroMedex 2011⁽¹⁴⁾

มีการประเมินเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง voriconazole และ amphotericin B โดยเป็นการศึกษาเดียวกันกับที่อ้างอิงไว้ใน Cochrane review

Voriconazole vs amphotericin B deoxycholate (invasive aspergillosis)

ฐานข้อมูล MicroMedex 2011 ได้สรุปว่า voriconazole มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากกว่า amphotericin B ในกรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างร้ายแรงและติดเชื้อ aspergillosis อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจาก Cochrane review (Jørgensen, et al., 2006) กลับสรุปว่า ไม่อาจเปรียบเทียบด้วยกันได้ เนื่องจากระยะเวลาที่ทำการรักษาต่างกันเกินไป

Voriconazole was superior in efficacy and safety to amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in seriously immunocompromised patients. In an open, randomized, comparative study, patients with definite or probable invasive aspergillosis were stratified by site of infection, underlying condition (allogeneic hematopoietic-cell transplantation, hematologic condition, or other immunocompromising condition), and baseline neutropenic status before randomization to treatment with voriconazole (6 milligrams (mg) per kilogram (kg) intravenously (IV) twice on day 1, 4 mg/kg IV twice daily for at least 7 days, after which patients could switch to oral voriconazole 200 mg twice daily) or amphotericin B deoxycholate (1 to 1.5 mg/kg once daily). Patients showing intolerance or no response could be switched to other antifungal therapy and remain in the population to be analyzed. Planned duration of therapy was 12 weeks. Median duration of treatment with voriconazole was 77 days and, with amphotericin B, 10 days...

Voriconazole vs liposomal amphotericin B (febrile neutropenia)

เมื่อวิเคราะห์แบบ per-protocol ในผู้ป่วย febrile neutropenia พบว่า voriconazole มีประสิทธิภาพต่ำกว่า liposomal amphotericin B เมื่อพิจารณาจากอัตราความสำเร็จในการรักษา อย่างไรก็ตาม มีประสิทธิภาพเหนือกว่าในแง่ breakthrough fungal infections และอัตราการเกิดพิษจากการให้ยาแบบ infusion รวมถึงพิษต่อไต (ดูข้อมูลเพิ่มเติมใน

Per-protocol analysis, voriconazole was inferior to liposomal amphotericin B based on success rate; however, voriconazole was superior in reducing documented breakthrough fungal infections and in lower rates of infusion-related toxicity and nephrotoxicity. An open-label, multicenter trial randomized neutropenic febrile patients (n=837) to either voriconazole or liposomal amphotericin B (LamB). The following doses were used, intravenous voriconazole 6 milligrams/kilogram (mg/kg) every 12 hours for 2 doses then 3 mg/kg every 12 hours (switch to 200 mg orally every 12 hours was allowed after a minimum of 3 days of intravenous therapy) and intravenous LamB 3 mg/kg/day. Antifungal therapy was continued for up to 3 days after neutrophil recovery or up to a maximum of 12 weeks in those with documented invasive fungal infections...

3.2.2 ข้อมูลจาก AHFS Drug Information 2010⁽¹⁾

Infectious Diseases Society of America (IDSA) พิจารณาให้ voriconazole เป็น drug of choice ในการรักษา invasive aspergillosis ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ส่วน IV amphotericin B จัดให้เป็นยาทางเลือก

นอกจากนั้น IDSA ยังแนะนำยาอื่นที่ใช้เป็น salvage therapy กรณีที่ผู้ป่วยดื้อต่อยาหรือไม่อาจทนต่อยาที่ใช้รักษา ซึ่งยาอื่นที่แนะนำ ได้แก่ amphotericin B, caspofungin, micafungin, posaconazole หรือ itraconazole

กรณีใช้แบบ empiric หรือ preemptive therapy ในการรักษา aspergillosis พบว่า IDSA แนะนำ amphotericin B, caspofungin, itraconazole หรือ voriconazole

Aspergillosis

สำหรับการรักษา invasive aspergillosis ในผู้ป่วยผู้ใหญ่หรือวัยรุ่นที่ติดเชื้อ HIV ทาง US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) รวมทั้ง National Institutes of Health (NIH) และ IDSA แนะนำ voriconazole เป็นยาตัวเลือก (drug of choice) ส่วนยาทางเลือก ได้แก่ IV amphotericin B, IV caspofungin และ oral posaconazole นอกจากนี้ voriconazole ยังได้รับการพิจารณาให้เป็นยาตัวเลือกในการรักษา invasive aspergillosis ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อ HIV ส่วน IV amphotericin B และ IV caspofungin เป็นยาทางเลือก

Voriconazole is used for the treatment of invasive aspergillosis.^{1 423 436 440 441} Voriconazole has been evaluated in clinical studies for primary and salvage therapy of invasive aspergillosis, including treatment of invasive aspergillosis in patients intolerant of, or whose disease was refractory to, other antifungals.¹ In these studies, the majority of isolates were *Aspergillus fumigatus*.¹

The Infectious Diseases Society of America (IDSA) considers voriconazole the drug of choice for primary treatment of invasive aspergillosis in most patients and IV amphotericin B the preferred alternative.⁴²³ For salvage therapy in patients refractory to or intolerant of primary antifungal therapy, IDSA recommends amphotericin B, caspofungin, micafungin, posaconazole, or itraconazole.⁴²³ For empiric or preemptive therapy of presumed aspergillosis, IDSA recommends amphotericin B, caspofungin, itraconazole, or voriconazole.⁴²³

For the treatment of invasive aspergillosis in adults and adolescents with human immunodeficiency virus (HIV) infection, the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health (NIH), and IDSA recommend voriconazole as the drug of choice;⁴⁴⁰ IV amphotericin B, IV caspofungin, and oral posaconazole are recommended as alternatives.⁴⁴⁰ Voriconazole also is considered the drug of choice for treatment of invasive aspergillosis in HIV-infected children⁴⁴¹; IV amphotericin B and IV caspofungin are alternatives.⁴⁴¹

3.3 ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม

3.3.1 ข้อมูลจาก uptodate online 18.3

Sugar 2010⁽²⁾ แนะนำตาม IDSA 2008 guidelines ในการรักษา aspergillosis ดังนี้

Grading and recommendations	Agents	Notes
1A	Liposomal amphotericin B	ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อ zygomycosis (mucormycosis) และไม่อาจวินิจฉัยได้แน่นอนว่าเป็น aspergillosis
1B	Voriconazole Liposomal amphotericin B	การรักษาเบื้องต้นในผู้ป่วย invasive aspergillosis กรณีที่ผู้ป่วยไม่อาจทนต่อ voriconazole
2B	Adding 1 of these agents: - Caspofungin - Micafungin - Anidulafungin	กรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ voriconazole หรือ amphotericin B แต่ไม่แนะนำให้ใช้ voriconazole ร่วมกับ amphotericin B เพราะไม่มีข้อมูลทางคลินิกสนับสนุนให้ใช้ร่วมกัน
2C	Not using the combination as initial treatment	-

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS — The following recommendations are in broad agreement with the 2008 IDSA guidelines on the treatment of aspergillosis

(คัดเลือกมา 5 ข้อจาก 11 ข้อ)

- We recommend voriconazole as initial therapy in patients with invasive aspergillosis (Grade 1B). The recommended dosing regimen is 6 mg/kg intravenously (IV) twice a day on day one followed by 4 mg/kg IV twice daily. When the patient has stabilized and is able to take oral medications, one can consider switching to 200 mg orally twice daily; the dose can be increased to 300 mg orally twice daily if the response is inadequate or serum voriconazole levels are <2 mcg/mL. (See 'Voriconazole' above.)
- In patients who are intolerant of voriconazole, we recommend use of a lipid-based formulation of amphotericin B (either Abelcet or AmBisome) at 5 mg/kg per day (Grade 1B). This recommendation does not apply to infections due to *A. terreus*, which is intrinsically resistant to amphotericin B. (See 'Lipid formulations' above.)
- We suggest the use of combination regimens for salvage therapy in patients who do not respond to either voriconazole or liposomal amphotericin B (Grade 2B). We suggest adding an echinocandin, such as casposfungin, micalfungin, or anidulafungin, to voriconazole or to liposomal amphotericin B. There are no clinical data to support the use of amphotericin B with triazoles for combination therapy. (See 'Amphotericin B and triazoles' above.)
- In patients at high risk of zygomycosis (mucormycosis), where the diagnosis of invasive aspergillosis has not definitively been made, we recommend liposomal amphotericin B rather than voriconazole, since voriconazole has no activity against zygomycetes. (Grade 1A). (See 'Voriconazole' above.)
- We suggest not using combination antifungal therapy as initial treatment (Grade 2C).

Recommendation grades

1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

Evidence grades

- A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form
- B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form
- C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

3.3.2 ข้อมูลจาก NICE guidance⁽¹⁵⁾

ไม่พบข้อมูล

3.3.3 ข้อมูลจาก practice guidelines ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

จากการสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 21 มกราคม 2554 ด้วยคำสั่งดัง

 "voriconazole "[Substance Name] AND "Practice Guideline "[Publication Type]

➔ No result

3.4 ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์

3.4.1 Cochrane Library

พบ 1 ผลลัพธ์ โดยมีข้อสรุป ดังนี้ Jørgensen, et al., 2006⁽⁷⁾ ทำการศึกษาแบบ meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ voriconazole กับ amphotericin B + fluconazole เพื่อใช้ป้องกันหรือรักษา invasive fungal infections ในผู้ป่วยมะเร็งที่เม็ดเลือด neutrophil ต่ำ

ผลการทบทวนข้อมูลพบ 2 การทดลอง โดยหนึ่งการทดลอง เปรียบเทียบ voriconazole กับ liposomal amphotericin B สำหรับ empirical treatment ในผู้ป่วยที่มีไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ (ซึ่งสงสัยว่าติดเชื้อรา) ในผู้ป่วย

มะเร็งที่มีเม็ดเลือด neutrophil ต่ำ (849 ราย เสียชีวิต 58 ราย) ส่วนอีกหนึ่งการทดลอง เปรียบเทียบ voriconazole กับ amphotericin B deoxycholate ในผู้ป่วยที่ยืนยันหรือสงสัยว่าติดเชื้อ Aspergillus (391 ราย เสียชีวิต 98 ราย) ในการทดลองแรก voriconazole ให้ผลลัพธ์ที่ต่ำกว่า liposomal amphotericin B อย่างมีนัยสำคัญตามวิธีการวัดผลที่ผู้วิจัยได้กำหนด มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ voriconazole เสียชีวิตมากกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง และผลของการลดจำนวนผู้ป่วย breakthrough fungal infections นั้นสิ้นไปเมื่อผู้ป่วยถูกคัดออกจากกรวิเคราะห์ สำหรับการทดลองที่สอง amphotericin B deoxycholate ถูกใช้ในข้อบ่งชี้ที่ไม่ต้องให้ premedication ไม่ให้สารน้ำทดแทน และไม่ให้น้ำเกลือ เพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้ยานี้ถูก “เป็นต่อ” พบว่ายาทั้งสองนี้มีระยะเวลาที่ใช้รักษาต่างกันอย่างชัดเจน (voriconazole 77 วัน vs amphotericin B 10 วัน) จึงไม่อาจเปรียบเทียบในแง่ของประโยชน์และโทษของยาทั้งสองได้

ผู้วิจัยได้สรุปว่า liposomal amphotericin B มีประสิทธิภาพสูงกว่า voriconazole ในการรักษาแบบ empirical ผู้ป่วยมะเร็งซึ่งมี neutrophil ต่ำ ส่วนการรักษา aspergillosis ไม่มีการทดลองเปรียบเทียบระหว่าง voriconazole และ amphotericin B ในเงื่อนไขที่เหมาะสม

Objectives

To compare the benefits and harms of voriconazole with those of amphotericin B and fluconazole when used for prevention or treatment of invasive fungal infections in cancer patients with neutropenia.

Main results

Two trials were included. One trial compared voriconazole to liposomal amphotericin B as empirical treatment of fever of unknown origin (suspected fungal infections) in neutropenic cancer patients (849 patients, 58 deaths). The other trial compared voriconazole to amphotericin B deoxycholate in the treatment of confirmed and presumed invasive Aspergillus infections (391 patients, 98 deaths). In the first trial, voriconazole was significantly inferior to liposomal amphotericin B according to the trial authors' prespecified criteria. More patients died in the voriconazole group and a claimed significant reduction in the number of breakthrough fungal infections disappeared when patients arbitrarily excluded from analysis by the trial authors were included. In the second trial, the deoxycholate preparation of amphotericin B was used without any indication of the use of premedication and substitution with electrolytes and salt water to avoid handicapping this drug. This choice of comparator resulted in a marked difference in the duration of treatment on trial drugs (77 days with voriconazole versus 10 days with amphotericin B), and precludes meaningful comparisons of the benefits and harms of the two drugs.

Authors' conclusions

Liposomal amphotericin B is significantly more effective than voriconazole for empirical therapy of neutropenic cancer patients and should be preferred. For treatment of aspergillosis, there are no trials that have compared voriconazole with amphotericin B given under optimal conditions.

3.4.2 BMJ Clinical Evidence⁽¹⁶⁾

ไม่พบข้อมูล

3.4.3 NHS evidence

จากการสืบค้นในฐานข้อมูล NHS evidence เมื่อวันที่ 21 มกราคม 2554 ด้วยคำสำคัญ “voriconazole” พบทั้งหมด 278 ผลลัพธ์ จำกัดเฉพาะ guidelines มี 26 ผลลัพธ์ เฉพาะที่เกี่ยวข้องกับ voriconazole และ aspergillosis เหลือ 4 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

Stevens, et al., 2005⁽⁵⁾ แนวทางการรักษาการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (skin and soft-tissue infections) ได้กล่าวถึง voriconazole ว่าในการรักษาโรคติดเชื้อราในผู้ป่วย neutropenia หรือผู้ป่วยที่กำลังจะทำการปลูกถ่ายเลือดหรือไขกระดูก amphotericin B รวมไปถึง lipid formulations ถือเป็นมาตรฐานในการรักษา แต่ยาต้านเชื้อราใหม่ๆ เช่น voriconazole และ caspofungin ก็ดูเหมือนว่ามีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อ *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. และ non-*albicans* spp. of *Candida* ยาใหม่เหล่านั้นมีความเป็นพิษต่ำกว่ารวมถึงมีพิษต่อไตน้อยกว่า แต่ก็มีความแพงกว่า conventional amphotericin B

สำหรับการใช้ยากุ่ม azole เพื่อป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ช่วยลดอัตราการติดเชื้อ invasive *Candida albicans* ได้ชัดเจน แต่ก็เพิ่มอุบัติการณ์การติดเชื้อยีสต์ซึ่งดื้อต่อ azole เช่น *Candida glabrata* หรือ *Candida krusei*

Subsequent Infection in Neutropenic Patients...

Fusarium species...

The clinician must remember that yeast and fungal infections remain the primary cause of infection-associated death among patients with neutropenia or patients who undergo blood or bone marrow transplantation [200, 201]. Diagnosis of these infections remains difficult, and recovery of fungi from an aspiration or biopsy of skin or soft tissue almost always warrants aggressive therapy. Amphotericin B and lipid formulations of amphotericin B have been the gold standard of treatment, but newer antifungal agents, such as voriconazole and caspofungin, appear to be at least as effective against *Aspergillus* species, *Fusarium* species, and non-*albicans* species of *Candida* [164, 165, 184, 202–204]. All of the new antifungal agents have less serious acute toxicity and less nephrotoxicity but are also more expensive than conventional amphotericin B [203–208]. The importance of treatment with adjunct growth factor or granulocyte transfusion is unsubstantiated, but they are frequently considered for patients who remain profoundly neutropenic and unresponsive to antimicrobial therapy [177]. The routine use of azole prophylaxis in high-risk patients has dramatically decreased the incidence of invasive *C. albicans* infections but has increased the incidence of infections due to azole-resistant yeast, including *C. glabrata* or *C. krusei* [209]

Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group 2009⁽⁶⁾ แนวทางการรักษา cystic fibrosis ด้วยยาปฏิชีวนะ สำหรับกรณีติดเชื้อ *Aspergillus* ในผู้ป่วย cystic fibrosis มักพบเป็น allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) ซึ่งยาที่แนะนำหลักๆ ได้แก่ corticosteroids และ itraconazole ส่วน voriconazole เป็นยาทางเลือกอื่นกรณีพบผู้ป่วยดื้อซึม itraconazole ได้น้อย

7.9 Aspergillus

Aspergillus is a ubiquitous fungus, found in soil, water, the air and rotting vegetation. The vast majority of clinical disease is associated with *Aspergillus fumigatus*, although other species, such as *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, and *Aspergillus niger*, may occasionally be isolated from clinical samples. In persons with CF the most commonly encountered problem is allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Other clinical presentations are also recognised, including invasive pulmonary aspergillosis, aspergillus bronchitis, and aspergilloma.

7.9.3 Treatment of ABPA...

...More recent studies have suggested voriconazole may be used instead.¹⁶¹ [3] It has good oral bioavailability but, like itraconazole, has a significant number of interactions with other drugs.¹⁶² [4] Nebulised antifungal agents such as amphotericin B have been used when response to conventional therapy is poor.¹⁶³ [3] Further studies are needed to determine the optimum use of antifungal agents for treating ABPA in CF.

7.9.4 Recommendations for management of ABPA (section 8.14)

คัดลอกมา 4 ข้อจาก 12 ข้อ ซึ่งยาที่แนะนำหลักๆ ได้แก่ corticosteroids และ itraconazole ส่วน voriconazole เป็นยาทางเลือกอื่นกรณีพบผู้ป่วยดื้อซึม itraconazole ได้น้อย

- Corticosteroids should be used for all exacerbations of ABPA in CF unless there is a contraindication to their use [B]...

- Antifungal therapy with itraconazole should be added to therapy if there is a slow or poor response to corticosteroids, for relapse of ABPA, in corticosteroid-dependent ABPA, and in cases of corticosteroid toxicity [C]...
- For those whom antifungal therapy is indicated and there is evidence of poor absorption of itraconazole, oral voriconazole could be considered as an alternative...
- There is insufficient evidence to support the routine use of aerosolized amphotericin B for treating ABPA in CF [C]...

7.9.6 Recommendations for invasive pulmonary aspergillosis, aspergillomas, and aspergillus bronchitis.

- The optimum therapy for non-ABPA presentations of *Aspergillus* sp. in persons with CF remains uncertain. The options for systemic antifungal therapy include amphotericin B (non-lipid or lipid preparations), voriconazole or caspofungin. In some presentations e.g., TBA, surgical debidement may also be of benefit [C].

Grades of recommendations

Grade	Type of recommendation
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Marsh, et al., 2009⁽⁴⁾ แนวทางการวินิจฉัยและรักษา aplastic anaemia ได้กล่าวถึงการป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วย aplastic anaemia รวมทั้งเชื้อ *Aspergillus* ซึ่งยาที่แนะนำได้แก่ itraconazole และ posaconazole ส่วน voriconazole ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนในประเด็นนี้

3.3. Prevention of infection...

...Patients with aplastic anaemia are at high risk of fungal infection, including *Aspergillus*. Fluconazole provides no cover against *Aspergillus* species. The drugs of choice are itraconazole and posaconazole, the latter of which has not yet been shown to be superior in efficacy to itraconazole. Both are superior in efficacy to fluconazole. There are no data to justify the use of voriconazole for prophylaxis (Prentice et al, 2008)...

สำหรับการรักษาผู้ป่วย aplastic anaemia ที่ติดเชื้อรา *Aspergillus* อาจยากต่อการรักษาให้สำเร็จเพราะกว่า neutrophil จะกลับคืนมาเป็นปกติอาจต้องใช้เวลาช้านาน หากสงสัยว่าติดเชื้อราหรือพิสูจน์แล้วว่าติดเชื้อรา แนะนำให้ใช้ lipid formulation of amphotericin B หรือกรณีที่ต้องใช้ยาเป็นเวลานานอาจพิจารณายาใหม่ที่เพิ่งได้รับอนุมัติในข้อบ่งชี้ เช่น voriconazole หรือ caspofungin เพื่อหลีกเลี่ยงพิษต่อไต

3.4. Treatment of infection...

...It is recommended that systemic antifungal therapy is introduced into the febrile neutropenia regimen early if fevers persist. Once a patient with aplastic anaemia is colonised with *Aspergillus* it may be difficult to treat successfully as the neutrophil count may not recover for a long period of time. If a patient has had previous fungal infection, or if fungal infection is proven or even suspected, systemic antifungal therapy should be used with the first line antibiotics. Early use of an appropriate lipid formulation of amphotericin or one of the newly licenced antifungal agents, such as Voriconazole or Caspofungin, should be considered in aplastic anaemia patients who may need prolonged treatment, in order to avoid serious nephrotoxicity. Pulmonary infiltrates and sinus infection should be taken as indicators of likely fungal infection in patients with severe aplastic anaemia. A chest X-ray should be included as part of the investigation of new or persistent fever, with high resolution computed tomography scanning of chest if high index of clinical suspicion.

British Committee for Standards in Haematology 2010⁽³⁾ แนวทางการรักษา invasive fungal infection ระหว่างทำการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือด สำหรับการให้ยาป้องกัน invasive fungal infection ควรพิจารณาให้ในผู้ป่วย

ที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งยาที่เป็นตัวเลือก ได้แก่ itraconazole หรือ posaconazole ซึ่งทั้งคู่มีประสิทธิภาพสูงกว่า fluconazole ส่วน voriconazole ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนให้ใช้เพื่อป้องกัน

Summary of key recommendations...

- Prophylaxis of IFI should be confined to high risk patients. The drugs of choice are itraconazole which has clinically significant but manageable or avoidable interactions with other drugs and posaconazole which has not yet been shown to be superior in efficacy to itraconazole. Both are superior in efficacy to fluconazole. There are no data to justify the use of voriconazole for prophylaxis...

สำหรับกรรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อราแบบ empirical therapy แนะนำให้ใช้ liposomal amphotericin B หรือ caspofungin (มีพิษน้อยกว่า) ส่วน amphotericin B deoxycholate ไม่แนะนำให้ใช้กำจัดเชื้อราจนหมดสิ้น (eradication) เพราะความเป็นพิษสูงเกินกว่าจะรับได้ สำหรับ voriconazole แนะนำให้ใช้ในกรณีที่สงสัยหรือพิสูจน์แล้วว่า เป็น invasive fungal infection ในระบบประสาทส่วนกลาง เพราะยาเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ดี

3 THERAPY

Recommendations

- Empiric antifungal therapy for episodes of febrile neutropenia which are resistant to antibacterial drugs is not of proven efficacy and should be discouraged (grade A, level Ib)
- The need for systemic antifungal therapy should be confirmed by CT scans and mycological testing for fungal wall components (GM and /or BG) in blood or BAL. If these are non-confirmatory, empirical therapy may be unnecessary and could be avoided or stopped. It is unclear whether PCR detection of fungal DNA is as reliable as fungal antigen tests (grade B, level IIa)
- If empirical antifungal therapy is given it is desirable to minimise the toxicity of this therapy since the majority of patients never have IFI confirmed. Therefore the choice of empirical therapy is between liposomal amphotericin B (but not in escalated initial doses) and caspofungin, the latter having the superior (ie lower) toxicity profile (grade A, level Ib)
- Amphotericin B dexycolate is not recommended for the eradication of proven or suspected IFI because of its unacceptable toxicity (see table 4) (grade A, level Ib)
- In proven or probable CNS IFI voriconazole is recommended because of its superior CNS penetration (grade A, level Ib)
- Combination therapy in primary or resistant IFI is not of proven efficacy and should be discouraged (grade A, level Ib)

Table 4; Recommended therapy

Agent	Indication
Amphotericin-B dexoycholate	Not recommended because of avoidable toxicity
Liposomal amphotericin-B	Empirical and proven IFI to reduce acute febrile reactions and nephrotoxicity of conventional form
Caspofungin	Empirical and proven IFI; least toxic choice
Voriconazole	Restrict to proven IFI where specific sensitivity is greatest to this agent. Intracerebral aspergillosis

STRENGTH OF RECOMMENDATIONS:

Strong (grade 1): Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.

Weak (grade 2): Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.

QUALITY OF EVIDENCE

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B) or low (C). To put this in context it is useful to consider the uncertainty of knowledge and whether further research could change what we know or our certainty.

(A) **High** Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations.

(B) **Moderate** Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision - wide confidence intervals or methodological flaws - e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient).

(C) **Low** Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, case series or just opinion.

(http://www.bcshguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION/43_GRADE.html)

3.4.4 Systematic reviews และ randomized controlled trials ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed จากการสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 21 มกราคม 2554 ด้วยคำสำคัญ

"voriconazole "[Substance Name] AND "Systematic"[Sb]

➔ 12 results ➔ results appropriate/related (ไม่ได้ทำการสรุป)

การศึกษาแบบ RCTs ไม่ได้ทำการสืบค้น

3.5 ข้อมูลด้านค่าใช้จ่าย

แม้ว่า voriconazole มีราคาขายค่อนข้างสูง แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายของ Liposomal amphotericin B แล้วพบว่าค่าใช้จ่ายต่ำกว่า รวมทั้งหากใช้เป็นยาเกิน จะมีความสะดวกในการบริหารยามากกว่า

เมื่อเปรียบเทียบ voriconazole กับ conventional amphotericin B แล้วพบว่า voriconazole มีค่าใช้จ่ายสูงมาก อย่างไรก็ตาม หากใช้เป็นยาเกินจะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการครองเตียงและภาวะการดูแลของบุคลากรทางการแพทย์ได้ จึงถือเป็นการลดค่าใช้จ่ายในด้านอื่นๆ นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลว่าในการรักษา invasive aspergillosis ด้วยยา voriconazole ประสิทธิภาพสูงกว่า conventional amphotericin B

ตารางที่ 1 ราคาขายด้านเชื้อรา

ชื่อยา	รูปแบบ	Price list	ราคา					%diff
			จัดซื้อ 53'	จัดซื้อ 54-55'	เสนอ 53'	เสนอ 54'	ต่อรอง 55'	
Amphotericin B	Sterile powder	-	-	144.96	-	-	-	-
Liposomal Amphotericin B	sterile powder 50 mg	8,000.00	8,000.00	-	7,500.00	6,650.00	6,650.00	-16.88
Voriconazole	tablet 50 mg	428	-	-	392.33	356.67	356.67	-16.67
Voriconazole	tablet 200 mg	1,605.00	1,605.00	1,605.00	1,498.00	1,391.00	1,391.00	-13.33
Voriconazole	sterile powder 200 mg	6,099.00	6,099.00	6,099.00	5,778.00	4,815.00	4,200.00	-31.14

หมายเหตุ: %diff หมายถึง ร้อยละความแตกต่างระหว่าง Price list และราคาของบริษัทเสนอปี 55

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในการรักษา aspergillosis ด้วยยาต้านเชื้อรา (ข้อมูลวิธีใช้ยาจาก Micromedex 2011)

ชื่อยา	รูปแบบ	วิธีการให้ยา	วิธีการคำนวณ	ค่าใช้จ่ายต่อคอร์สการรักษา			ค่าใช้จ่าย 7-14 วัน (ราคาปี 55)
				ปี 53	ปี 54	ปี 55	
Amphotericin B	vial dry 50 mg	up to 11-month course: 0.25-1 mg/kg/day (IV over 2-6 hr), up to 11 months and total dose up to 3.6 g	น้ำหนักผู้ป่วย 60kg, ขนาดยาที่ใช้ ?mg/kg/day --> round up to 1 vial per day	-	-	-	1,014.72 – 2,029.44
Liposomal Amphotericin B	sterile powdr 50 mg	21-day cycle: 3 to 5 milligrams/kilogram/day administered intravenously - The duration of therapy varies according to specific mycoses and clinical response. In most studies, it has been 2 to 4 weeks	น้ำหนักผู้ป่วย 60kg, ขนาดยาที่ใช้ 4mg/kg/day (3-5mg/kg/day), เฉลี่ย จำนวนขวดที่ใช้ = 4mg/kg/day * 60kg / 50mg/vial = 4.8 ขวด --> 5 ขวด, ระยะเวลาที่ให้ 21 วัน = 5ขวด * ราคา ยา * 21day/course	787,500.00	698,250.00	698,250.00	232,750 - 465,500
Voriconazole	tablet 50 mg	9-week cycle: patients weighing 40 kilogram (kg) or more, and 100 mg every 12 hours for patients weighing less than 40 kg (ไม่บอกระยะเวลาที่ใช้ จึงประมาณที่ 9 เดือนเหมือนผู้ใหญ่)	กรณีเด็ก 100mg (2 เม็ด) ทุก 12 ชั่วโมง (วันละ 2 ครั้ง) เป็นระยะเวลา 9 สัปดาห์ = ราคายา * 2เม็ดต่อครั้ง * 2ครั้งต่อวัน * 9wk/course * 7day/wk	98,868.00	89,880.00	89,880.00	9,986.67- 19,973.33
Voriconazole	tablet 200 mg	9-week cycle: 200 milligrams orally every 12 hours. --- a minimum of 6 to 12 weeks of therapy are generally recommended	คำนวณครบคอร์ส = 1 เม็ด(200 mg) * 2ครั้งต่อวัน*9wk*7day/wk *ราคายา	188,748.00	175,266.00	175,266.00	19,474 - 38,948
Voriconazole	sterile powdr 200 mg	9-week cycle: 6 milligrams/kilogram (mg/kg) intravenously (IV) every 12 hours for 2 doses, followed by 4 mg/kg IV every 12 hours. --- a minimum of 6 to 12 weeks of therapy is generally recommended	คำนวณน้ำหนักผู้ป่วย 60 kg, ขนาดที่ให้ 4mg/kg q 12hr (2ครั้ง/day), ระยะเวลาที่ให้ = 9wk * 7day/wk, คำนวณต่อคอร์ส = (4mg/kg * 60kg / 200mg) * 2 ครั้งต่อวัน * 9wk * 7day/wk * ราคายา	873,633.60	728,028.00	635,040.00	70,560 - 141,120

References:

1. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH, Heydorn JD, et al. AHFS Drug Information® [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010 [updated 2010; cited 2011 Jan 21]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
2. Sugar AM. Treatment of invasive aspergillosis [online]. 2010 [updated 2010 Jun 17; cited 2011 Jan 21]; Available from: <http://www.uptodate.com>.
3. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy. London: British Society for Haematology; 2010.
4. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British J Haematol*. 2009;147:43-70.
5. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1373-406.
6. UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis: Report of the UK cystic fibrosis trust antibiotic working group. 3rd ed. London: Cystic Fibrosis Trust; 2009.
7. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 1. Art. No.: CD004707. DOI: 10.1002/14651858.CD004707.pub2.
8. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
9. World Health Organization. WHO model formulary for children: Based on the second model list of essential medicines for children 2009. Geneva: WHO Press; 2010.
10. World Health Organization. WHO model list of essential medicines. Geneva: World Health Organization; 2010.
11. 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.
12. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 60 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2010 [updated 2010; cited 2011 Jan 21]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
13. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Dec 2010.
14. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jan 21]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jan 21]; Available from: <http://www.nice.org.uk/>.
16. BMJ Publishing Group. BMJ clinical evidence [online]. BMJ Publishing Group; 2011 [updated 2011; cited 2010 Jan 21]; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>.