

What's new in Pediatric ID

The SHORTER MDR -TB REGIMEN

WORLD HEALTH ORGANIZATION RECOMMENDATIONS 2016

พญ.จุฑาทาภาญจน์ จรัสแสนประเสริฐ

รศ.พญ.เกษชาติ ลาภพระ

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

วัณโรคคือยาหลายขนาน (MDR-TB) เป็นวิกฤตการณ์ด้านสาธารณสุขทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2557 คาดประมาณว่ามีประชากรป่วยเป็น MDR-TB 480,000 คน และเสียชีวิต 190,000 คน โดยทั่วไปผู้ป่วย MDR-TB หรือวัณโรคคือยา rifampicin (RIF) ต้องให้การรักษาด้วยยาต้านวัณโรคสูตรสอง (second-line drug) หลายขนานเป็นเวลา 18 เดือนหรือนานกว่า ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีความพยายามศึกษาเพื่อลดระยะเวลาการรักษา MDR-TB และใช้ยาหลายขนานรวมในสูตรยาที่ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ โดยเมื่อเร็วๆ นี้มีการใช้สูตรยาที่ปรับได้มาตรฐานในการรักษา MDR-TB ระยะเวลารักษาน้อยกว่า 12 เดือนในหลายประเทศแถบแอฟริกาใต้และเอเชียกลาง ซึ่งพบว่าใช้ได้ผลดีในผู้ป่วย MDR-TB เฉพาะกลุ่ม องค์การอนามัยโลก (WHO) อ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาเหล่านี้ ล่าสุดได้ออกแนวทางการรักษาวัณโรคคือยาในเดือนพฤษภาคม 2559 และรวมทั้งข้อแนะนำการใช้สูตรยาต้านวัณโรคระยะสั้น 9-12 เดือน (Shorter MDR-TB regimen) ในการรักษาผู้ป่วย MDR-TB เฉพาะกลุ่ม โดยหวังประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย MDR-TB ทั่วโลก เพื่อลดค่าใช้จ่ายในการใช้ยาลงน้อยกว่า 30,000 บาทต่อคน (US\$ 1,000 in drug cost/patient) และลดปัญหาผู้ป่วยขาดการติดตามการรักษา แต่อย่างไรก็ตามมีความเสี่ยงสูงที่จะทำให้สถานการณ์การวัณโรคคือยาแย่ลงถ้าใช้สูตรยาอย่างไม่เหมาะสม WHO ยังสนับสนุนให้มีการศึกษาต่อทางคลินิกแบบ randomized controlled trials สำหรับ Shorter MDR-TB regimen ที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาเพื่อให้มีหลักฐานในการอ้างอิงมากขึ้น

_____ แนวทางการรักษาวัณโรคคือยาฉบับล่าสุดนี้ WHO แนะนำ (strong recommendation) การตรวจทดสอบความไวต่อยา RIF แบบได้ผลเร็วจากตัวอย่างตรวจโดยตรง (Rapid DST) มากกว่าการตรวจตามวิธีมาตรฐานหรือการไม่ตรวจทดสอบเลยในขณะที่วินิจฉัยวัณโรค และแนะนำการตรวจทาง molecular ด้วยวิธี Line probe assay ซึ่งเป็นการตรวจวิเคราะห์สารพันธุกรรมของเชื้อวัณโรคและสามารถตรวจยีนคือยา isoniazid (INH) และ RIF ได้ในเวลาเดียวกัน และวิธี Xpert MTB/RIF (ตรวจหาเชื้อวัณโรคและยีนคือยา RIF พร้อมกัน) นอกจากนี้มีการปรับยาต้านวัณโรคแบ่งเป็น 4 กลุ่มดังแสดงในตารางข้างล่างนี้ โดยปรับเอา p-aminosalicylic acid (PAS) ออกจากยาหลักที่เลือกใช้ในสูตรการรักษา MDR-TB การเลือกให้ยาให้

เลือกยาหลักหนึ่งขนานในกลุ่ม A_Fluoroquinolones หนึ่งขนานในกลุ่ม B ยาฉีด และอย่างน้อยอีก 2 ขนานในกลุ่ม C_และถ้ายังไม่สามารถสร้างสูตรยาที่มีประสิทธิภาพได้อาจเพิ่มยาในกลุ่ม D2 และกลุ่ม D3 เพื่อให้ได้สูตรยาที่มีประสิทธิภาพรวม 5 ขนาน

A. Fluoroquinolones **	Levofloxacin	Lfx	
	Moxifloxacin	Mfx	
	Gatifloxacin	Gfx	
B. Second-line injectable agents	Amikacin	Am	
	Capreomycin	Cm	
	Kanamycin	Km	
	(Streptomycin)***	(S)	
C. Other core second-line agents **	Ethionamide /Prothionamide	Eto /Pto	
	Cycloserine /Terizidone	Cs /Trd	
	Linezolid	Lzd	
	Clofazimine	Cfz	
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1	Pyrazinamide	PZA
		Ethambutol	EMB
		High-dose isoniazid [§]	h-INH
	D2	Bedaquiline	Bdq
		Delamanid	Dlm
	D3	p-aminosalicylic acid	PAS
		Imipenem-cilastatin	lpm
		Meropenem	Mpm
		Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone) ^{§§}	Amx-Clv (T)

* การจัดกลุ่มใหม่นี้เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการใช้สูตรยามาตรฐานดั้งเดิม -ส่วนการรักษาแบบระยะสั้น 9-12 เดือนจะใช้สูตรยาที่มีประสิทธิภาพอย่างน้อย 5 ขนานรวม PZA และยาหลักในสูตรสองอีก 4 ขนาน

** ยาในกลุ่ม A และ C เรียงตามลำดับการเลือกใช้ก่อน

*** streptomycin อาจใช้แทนยาฉีดตัวอื่นในกรณีที่ไม่คือยา

§ h-INH =_high dose Isoniazid 15-20 mg/kg/d

§§ ควรตรวจยืนยันว่าไม่ติดเชื้อเอชไอวีก่อนเริ่มใช้ยา thioacetazone

สำหรับคำแนะนำใช้ Shorter MDR-TB regimen นี้เป็น conditional recommendation อาจพิจารณาใช้ได้ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคสูตรสองมาก่อนและไม่ติดต่อยา fluoroquinolones และไม่ติดต่อยาฉีดในสูตรสอง ในผู้ป่วยที่ติดต่อยา RIF และไม่ติดต่อกับไม่ทราบว่าติดต่อยา INH อาจใช้ Shorter MDR-TB regimen หรือให้ยาต้านวัณโรคแบบดั้งเดิมที่มียา INH ร่วมอยู่ในสูตรยาด้วย แต่ไม่แนะนำ Shorter MDR-TB regimen ในผู้ป่วยที่ติดต่อยาวัณโรคขนานอื่นในสูตรยาด้วย เช่น ติดต่อยา Pyrazinamide (PZA) **ไม่แนะนำให้ใช้ Shorter MDR-TB regimen ในหญิงตั้งครรภ์และในผู้ป่วยวัณโรคนอกปอด**

_____ สูตรยาในการรักษา MDR-TB ระยะสั้น 9-12 เดือนจะประกอบด้วย

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-h-INH-E/5 Mfx-Cfz-Z-E

การรักษาระยะเข้มข้น (intensive phase) ให้ใช้สูตรยาที่มีประสิทธิภาพอย่างน้อย 5 ขนานโดยเป็นยาหลักในสูตรสอง 4 ขนานให้ร่วมกับ PZA ระยะเวลา 4 เดือน (ในกรณีที่เสมหะยังพบเชื้อให้เพิ่มระยะเวลาเป็น 6 เดือน) ระยะต่อเนื่อง (continuation phase) 5 เดือน ประกอบด้วยยาในสูตรสอง 2 ขนานและให้เลือกใช้ยาสูตรแรกในกลุ่ม D1 เพิ่มเติม (support) ใน Shorter MDR-TB regimen ด้วย เว้นแต่ถ้ามีความเสี่ยงหรือยืนยันการติดต่อยาขนานนั้น มีโทษจากการกินยาเพิ่มเติมมากกว่าประโยชน์ (เช่น ไม่สามารถทนต่อยาได้ เกิดพิษจากยา จำนวนเม็ดยามากจนกินยาไม่ได้)

การพิจารณาใช้ Shorter MDR-TB regimen ให้ได้ในทุกอายุและในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีด้วย ถึงแม้ว่าผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่จะไม่ได้รวมอยู่ในการศึกษา Shorter MDR-TB regimen แต่แนะนำให้ใช้ได้ โดยการใช้ Shorter MDR-TB regimen **ต้องไม่เข้าตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้**

- ยืนยันการวินิจฉัยวัณโรคติดต่อยาหรือสงสัยในประสิทธิภาพของยาต้านวัณโรคที่ใช้ใน Shorter MDR-TB regimen (ยกเว้นคือยา INH)
- เคยได้รับยาต้านวัณโรคสูตรสองที่ใช้ใน Shorter MDR-TB regimen อย่างน้อย 1 ขนานนานกว่า 1 เดือนมาก่อน
- เกิดพิษหรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยา (เช่น มี drug-drug interactions) ที่ใช้ใน Shorter MDR-TB regimen อย่างน้อย 1 ขนาน
- ตั้งครรภ์
- วัณโรคนอกปอด
- ไม่สามารถจัดหายาต้านวัณโรคอย่างน้อย 1 ขนานที่ใช้ใน Shorter MDR-TB regimen

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ข้างต้น หรือมีปัญหาการใช้ยาต้านวัณโรคหรือหยุดยาไปนานกว่า 2 เดือน ให้ใช้สูตรยารักษา MDR-TB ตามมาตรฐานดั้งเดิมหรือปรับสูตรยาตามหลักฐานการติดต่อยา โดยการรักษาระยะเข้มข้นอาจนานถึง 8 เดือน ประกอบด้วยยาในสูตรสองอย่างน้อย 4 ขนานและระยะต่อเนื่องนานอย่างน้อย 12 เดือน ประกอบด้วยยาในสูตรสองอย่างน้อย 3 ขนาน ร่วมกับเลือกใช้ยาในสูตรแรกเพิ่มเติม

ปัจจุบันสำเร็จในการรักษา คือ การเลือกใช้ Shorter MDR-TB regimen ในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มด้วยความระมัดระวัง หลีกเลี่ยงผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการดื้อยา การทดสอบความไวต่อยา fluoroquinolones และยาฉีดในสูตรสองโดยใช้ Genotype MTBDRs/ line probe assay ก่อนตัดสินใจเลือกแนวทางการรักษา ระหว่างรอผลการเพาะเชื้อและความไวต่อยา และสนับสนุนให้ผู้ป่วยสามารถกินยาได้อย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง กรณีที่ไม่สามารถตรวจ Rapid DST แนะนำให้เลือกใช้ยาจากข้อมูลระบบการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา และประวัติของผู้ป่วย การติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ให้การรักษาผลข้างเคียงที่พบพร้อมกับให้คำแนะนำปรึกษาในการกินยาอย่างสม่ำเสมอ จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Guidelines for drug resistance tuberculosis, 2016 Update.
<http://www.who.int/tb/MDRTBguidelines2016.pdf>
2. The shorter MDR-TB regimen (World Health Organization May 2016).
http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf