

เบนราลิซูแมบ ยารักษาโรคหืดรุนแรงชนิดใหม่

Benralizumab: A New Option for Severe Asthma

รสสุคนธ์ ทาซัด

ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: PR008945@gmail.com

ทิพย์นภา จารุจิตมณีกุล ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: nung_mina@hotmail.com

Rossukon Takhad

Pharm.D. (Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Corresponding author e-mail: PR008945@gmail.com

Thipnapa Jarujitmaneekul, Pharm.D.

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

e-mail: nung_mina@hotmail.com

บทคัดย่อ

เบนราลิซูแมบ เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์จับแบบเฉพาะเจาะจงกับ alpha subunit ของ interleukin-5 (IL-5) receptor ของมนุษย์ ทำให้ขัดขวางการจับของ IL-5 กับตัวรับ ตามมาด้วยการขัดขวางการแบ่งตัวและการเติบโตของอีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ เป็นผลให้มีจำนวนอีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ในเลือดลดลงผ่านกลไก antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ยามีข้อบ่งใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคหืดรุนแรงที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้แม้จะใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวแล้วก็ตาม จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพพบว่าการใช้เบนราลิซูแมบ สามารถลดอัตราการเกิดโรคหืดกำเริบใน 1 ปีได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ช่วยเพิ่มสมรรถภาพปอด (แสดงด้วยค่า FEV1) มีคุณภาพชีวิตที่ดี สามารถควบคุมอาการของโรคหืด ลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน และสามารถลดระดับอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดได้ อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน อาการหอบหืดที่แย่ลง หลอดลมอักเสบ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา การติดเชื้อทางเดินหายใจ

Abstract

Benralizumab is a novel monoclonal antibody that selectively binds to the human interleukin-5 (IL-5) receptor alpha subunit, thereby preventing IL-5 from binding to its receptor and inhibiting differentiation and maturation of eosinophils and basophils resulting in reduced circulating blood eosinophils and basophils through enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. It is indicated as an add-on maintenance treatment in adult patients with severe eosinophilic asthma inadequately controlled despite high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting β -agonists. According to the recent studies, benralizumab shown to be significantly superior to the placebo as it reduced rates of asthma exacerbations in one year, improved lung function (expressed as FEV1), provided better quality of life and asthma symptoms control, decreased the oral glucocorticoid dosage and depleted blood eosinophils count. The adverse effects of benralizumab included nasopharyngitis, worsening asthma, bronchitis, admi-

รับบทความ: 26 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 16 กุมภาพันธ์ 2565

ตอบรับ: 27 กุมภาพันธ์ 2565

ส่วนบน เป็นต้น หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล พบว่า เบนราลิซูแมบ มีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคหืดรุนแรง ที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ต่อเนื่องการรักษา

คำสำคัญ: เบนราลิซูแมบ; โรคหืด; แอนตี้อีโอซิโนฟิลล์

การอ้างอิงบทความ:

รสสุคนธ์ ทาซัด, ทิพย์นภา จารุจิตมณีกุล. เบนราลิซูแมบ ยารักษาโรคหืดรุนแรงชนิดใหม่. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(1):57-74.

nistration site reaction and upper respiratory tract infection. The pharmacoeconomic study demonstrated that benralizumab is a cost-effective add-on maintenance treatment in adult patients with refractory eosinophilic asthma.

Keyword: benralizumab, asthma, anti-eosinophil

Citation:

Takhad R, Jarujitmaneekul T. Benralizumab: A new option for severe asthma. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(1):57-74.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เพื่อทบทวนเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาโรคหืดในปัจจุบัน
2. เพื่อให้ทราบข้อมูลทางเภสัชวิทยาและบทบาทของ benralizumab ในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง
3. เพื่อให้ทราบถึงหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ benralizumab

บทนำ^{1,2}

โรคหืดเป็นโรคที่มีความหลากหลายของอาการ และมีการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม วินิจฉัยได้จากการที่ผู้ป่วยมีอาการของระบบทางเดินหายใจ เช่น หายใจเสียงหวีด (wheezing) หอบเหนื่อย แน่นหน้าอก ไร่ร่วมกับมีความแปรปรวนของการอุดกั้นของหลอดลมในช่วงขาออก (variable expiratory air flow limitation) เนื่องจากผู้ป่วยโรคหืดมีลักษณะของหลอดลมไวเกิน (airway hyperresponsiveness) ต่อสารก่อภูมิแพ้ ทำให้หลอดลมอักเสบเรื้อรังอย่างต่อเนื่อง ซึ่งอาการอาจหายได้เองหรือหายภายหลังให้ยารักษา บางรายอาจมีอาการหืดกำเริบเฉียบพลัน (exacerbation) รุนแรงและอาจทำให้เสียชีวิตได้ นอกจากนี้การทดสอบสมรรถภาพปอดโดย spirometry หรือวัดการตอบสนองต่อขยายหลอดลมผ่านชุดชนิดออกฤทธิ์สั้นจาก peak expiratory flow (PEF) variability จะสามารถช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคหืดได้มากขึ้น การประเมินระดับอาการ

โรคหืดทำให้จำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่คุมอาการของโรคได้ และผู้ป่วยที่ไม่สามารถคุมอาการของโรค โดยอาศัยคำถาม 4 ข้อเกี่ยวกับอาการโรคหืดในรอบ 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา ดังนี้

1. มีอาการโรคหืดเกิดขึ้นกลางวันมากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์
2. ตื่นกลางดึกเนื่องจากอาการหืด
3. ใช้ยาบรรเทาอาการหืดกำเริบมากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์
4. มีข้อจำกัดในการออกกำลังกายเนื่องมาจากโรคหืด

หากมีอาการเพียงข้อใดข้อหนึ่งข้างต้น จะถือว่าอาการโรคหืดของผู้ป่วยคุมไม่ได้ และหากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่ออนาคตของโรคหืด (poor asthma outcome) ก็จะมีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคหืดที่แย่งในอนาคตได้ ตัวอย่างปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ได้แก่

1. ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดหืดกำเริบเฉียบพลัน

เช่น ไข้หวัดใหญ่หรือการติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ
กว่า 1 หลอดต่อเดือน สัมผัสสารก่อภูมิแพ้และบุหรี่

2. ปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดลมตีบถาวร (fixed air-flow obstruction) เช่น ค่าสมรรถภาพปอดต่ำ

3. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษา เช่น ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (inhaled corticosteroid, ICS) ขนาดสูง

การรักษาโรคหืดมีเป้าหมายเพื่อควบคุมอาการในปัจจุบันและป้องกันความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในอนาคต โดยเริ่มใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด เป็นยาหลักในขนาดต่ำ และเมื่อมีอาการของโรคหืดกำเริบให้ใช้ยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นที่ออกฤทธิ์สั้น (short-acting β_2 -agonist, SABA) เพิ่มเติม หากยังควบคุมโรคไม่ได้ แนะนำให้ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นที่ออกฤทธิ์ยาว (long-acting β_2 -agonist, LABA) ยาทางเลือกอื่น ๆ ได้แก่ ยาต้านลิพโคไตรอีน (leukotriene receptor antagonist, LTRA) ยาขยายหลอดลมแบบรับประทาน เช่น theophylline เป็นต้น

กรณีหืดรุนแรงและไม่สามารถคุมโรคได้ด้วยยา ICS/LABA ขนาดสูง แนะนำให้พิจารณาควบคุมโรคเพิ่มเติม เช่น ยาต้านมัสคารินิกที่ออกฤทธิ์นาน (long-acting muscarinic antagonist, LAMA) หรือยากกลุ่ม biologic agents ทั้งนี้ขึ้นกับลักษณะของผู้ป่วยโรคหืด ปัจจุบันได้มีการพัฒนายารักษาแบบมุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรงหลายชนิด โดยยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยแล้ว คือ โอมาลิซูแมบ (omalizumab) ขึ้นทะเบียนในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2549 และ เบนราลีซูแมบ (benralizumab) ขึ้นทะเบียนในเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 บทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการนำเสนอข้อมูล benralizumab ซึ่งเป็นยามุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรงใหม่ล่าสุดในประเทศไทย

รายละเอียดแนวทางการรักษาและยาที่ใช้รักษาโรคหืดตาม global strategy for asthma management and prevention 2021 (GINA 2021) แสดงดังรูปที่ 1 โดยชนิดยาควบคุมโรคหืดและยาบรรเทาอาการโรคหืดที่ได้รับการขึ้นทะเบียนที่มีใช้ในประเทศไทยแสดง

ไว้ดังตารางที่ 1

การรักษาโรคหืด^{1,2}

มีคำแนะนำดังนี้

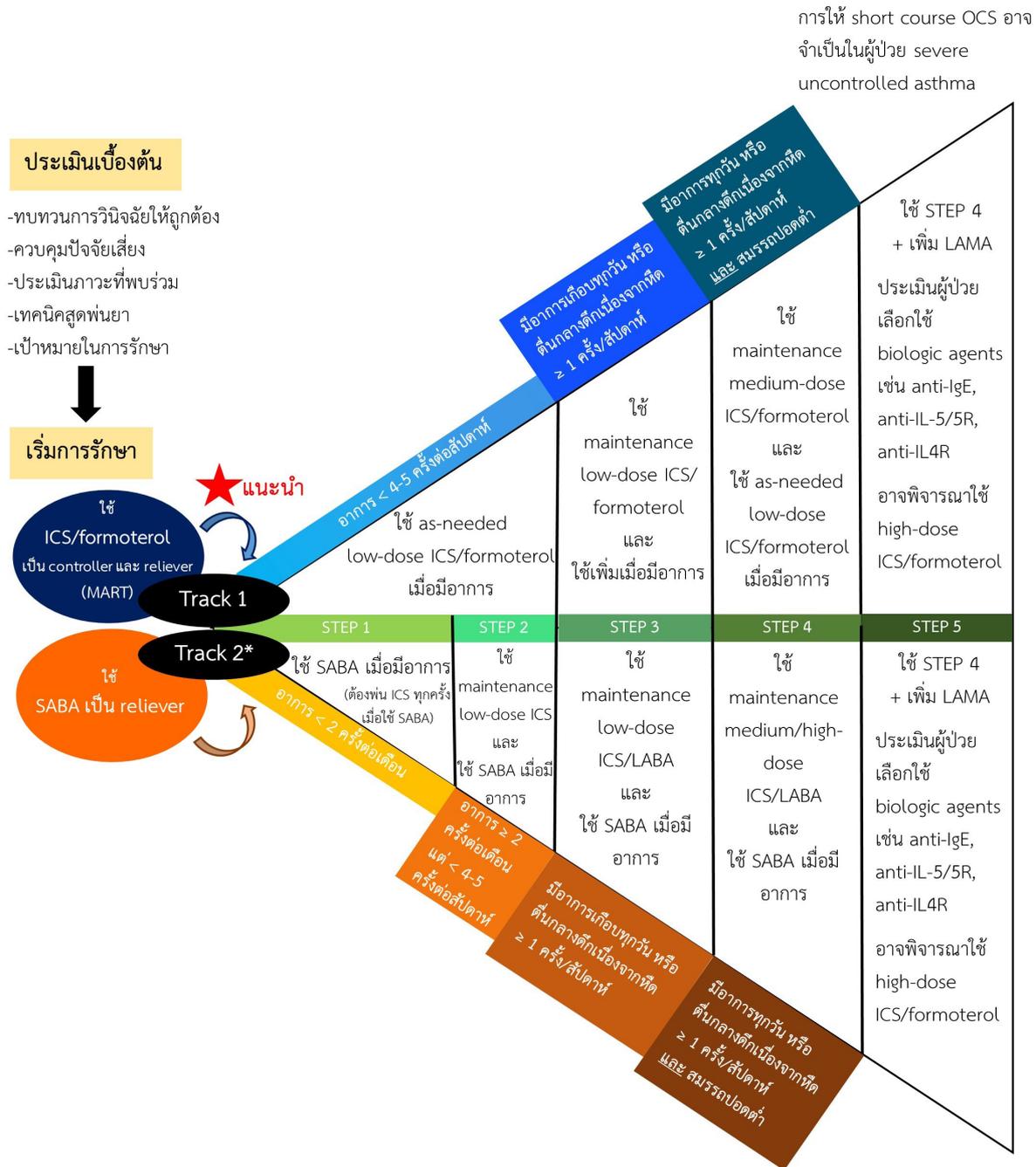
1. ประเมินเรื่องการวินิจฉัยให้ชัดเจนจากอาการ ปัจจัยเสี่ยง โรคร่วมอื่น ๆ เทคนิคในการสูดพ่นยา และเป้าหมายของการรักษา จากนั้นพิจารณาเรื่องแนวทางการรักษา ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 แนวทางคือ Track 1 และ Track 2 แยกตาม reliever ที่ใช้ โดย Track 1 เป็นการใช้ low-dose ICS/formoterol เป็น reliever ซึ่งเป็นแนวทางที่ GINA 2021 แนะนำ เนื่องจากช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด severe exacerbation เมื่อเทียบกับการใช้ Track 2 ซึ่งใช้ SABA เดี่ยว ๆ เป็น reliever

2. ประเมินอาการดังต่อไปนี้

2.1 กรณีผู้ป่วยมีอาการน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้งต่อเดือน เข้าสู่การรักษาระดับที่ 1 (STEP 1) พิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดต่ำ ร่วมกับ formoterol ซึ่งเป็น LABA ชนิดออกฤทธิ์เร็ว (low-dose ICS/formoterol) เป็นยาบรรเทาอาการ (Track 1) หรือ พิจารณาใช้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์สั้น (SABA) เพื่อบรรเทาอาการ และต้องพ่น ICS ทุกครั้งเมื่อใช้ SABA (Track 2)

2.2 กรณีผู้ป่วยมีอาการมากกว่า 2 ครั้งต่อเดือนแต่น้อยกว่า 4-5 ครั้งต่อสัปดาห์ เข้าสู่การรักษาระดับที่ 2 (STEP 2) พิจารณาใช้ low-dose ICS/formoterol พ่นตามอาการ (Track 1) หรือใช้ low-dose ICS สูดพ่นทุกวัน และใช้ SABA พ่นบรรเทาอาการ (Track 2) กรณีที่ไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการของภูมิแพ้ร่วมด้วย อาจพิจารณาใช้ LTRA ชนิดรับประทานทดแทนได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไม่มากหรือเป็นโรคหืดตามฤดูกาลอาจพิจารณาใช้ ICS พ่นสูดทันทีที่เริ่มมีอาการ และใช้เวลาสั้น ๆ ประมาณ 4 สัปดาห์ หรือ theophylline ที่ออกฤทธิ์ยาวชนิดรับประทานในขนาดต่ำ

ผู้ป่วยที่ถูกจัดอยู่ในการรักษาระดับที่ 1 ถึง 2 จะเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า ผู้ป่วย “mild asthma”



*ใช้ Track 2 กรณีที่ไม่สามารถรักษาด้วย Track 1 หรือผู้ป่วยไม่มีภาวะ exacerbation จากการรักษาเดิม

ตัวย่อ : ICS = inhaled corticosteroid, LABA = long-acting β 2-agonist,
MART = maintenance and reliever therapy with ICS/formoterol,
OCS = oral corticosteroids, SABA = short-acting β 2-agonist,
LAMA = long-acting muscarinic antagonist

รูปที่ 1 แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคหืด²
(ดัดแปลงจาก global strategy for asthma management and prevention 2021)

2.3 กรณีผู้ป่วยมีอาการเกือบทุกวันหรือมีหืดกลางคืนอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์ เข้าสู่การรักษา ระดับที่ 3 (STEP 3) พิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดต่ำร่วมกับยาสูดขยายหลอดลมชนิดที่ออกฤทธิ์ยาว (low-dose ICS/LABA) ในกรณีที่ใช้ ICS/LABA ที่มี formoterol ซึ่งเป็น LABA ชนิดออกฤทธิ์เร็ว (ICS/formoterol) จะสามารถใช้เป็นทั้งยาควบคุมและบรรเทาอาการในหลอดเดียวกันได้ (maintenance and reliever therapy, MART) ซึ่งให้ผลในการลดการกำเริบเฉียบพลันดีกว่า low-dose ICS/LABA ขนาดคงที่ร่วมกับใช้ SABA พ่นสูดบรรเทาอาการ

2.4 กรณีผู้ป่วยมีอาการทุกวันหรือมีหืดกลางคืนอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ร่วมกับตรวจพบว่ามีสมรรถภาพการทำงานของปอดลดลง เข้าสู่การรักษา ระดับที่ 4 (STEP 4) แนะนำให้ใช้ medium-dose ICS/formoterol โดยใช้ low-dose ICS/formoterol พ่นสูดบรรเทาอาการ (Track 1) หรือใช้ medium-to-high dose ICS/SABA พ่นทุกวันเพื่อควบคุมอาการและใช้ SABA พ่นสูดบรรเทาอาการ (Track 2) โดยการให้ยา medium-dose ICS/formoterol ในแง่การควบคุมและบรรเทาอาการเป็นครั้งคราวได้ผลดีกว่าในการลดการกำเริบเฉียบพลันเมื่อเปรียบเทียบกับ medium-dose ICS/LABA ตัวอื่น หรือ high-dose ICS

2.5 กรณีผู้ป่วยรักษาด้วยระดับที่ 4 (STEP 4) แล้วไม่ได้ผล ให้เข้าสู่การรักษา ระดับที่ 5 (STEP 5) โดยเพิ่มการใช้ long-acting muscarinic antagonist (LAMA) เช่น tiotropium bromide เป็น triple combinations คือ ICS/LABA/LAMA ซึ่งการให้ LAMA มีผลเพิ่มสมรรถภาพการทำงานของปอดและลดความถี่ในการเกิด exacerbation

สำหรับยาอื่นที่ใช้ได้ การใช้ ICS ร่วมกับ LTRA หรือ ICS ร่วมกับ theophylline ชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยาว แต่ประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับ ICS/LABA

ตั้งแต่การรักษา ระดับที่ 4 เป็นต้นไปให้คิดถึงเรื่องหืดที่ควบคุมไม่ได้ (uncontrolled asthma) เพื่อประเมินผู้ป่วยเพิ่มเติมก่อนปรับยา โดยเรียกผู้ป่วยที่ใช้ high-

dose ICS/LABA แล้วยังคงควบคุมอาการไม่ได้ว่า “severe asthma” พิจารณาเลือกใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานขนาดต่ำ (low-dose oral corticosteroid) เพิ่มเติม คือ prednisolone ขนาดไม่เกิน 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน

ผู้เชี่ยวชาญอาจพิจารณาการให้ azithromycin 3 ครั้งต่อสัปดาห์เพิ่มเติม ซึ่งพบว่ามีผลลด exacerbation ในผู้ป่วยที่ได้รับ high-dose ICS/LABA รวมถึงลด exacerbation ในผู้ป่วยหืดที่มีการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลิก (eosinophilic asthma) หรือ non-eosinophilic asthma ได้อีกด้วย โดยก่อนให้ยาต้องดูเรื่องระยะ QT interval ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ electrocardiography (ECG) ว่ามีลักษณะยืดยาวหรือไม่ รวมถึงพิจารณาเรื่องความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ azithromycin ด้วย

พิจารณาใช้การส่องกล้องจี้หลอดลมด้วยความร้อน (bronchial thermoplasty) กรณีที่ได้ high-dose ICS/LABA ร่วมกับ LAMA แต่ยังคงควบคุมอาการไม่ได้และมีการกำเริบเฉียบพลัน โดยการส่องกล้องจี้หลอดลมด้วยความร้อนพบว่าสามารถลด exacerbation และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้

นอกจากนี้อาจเลือกใช้วิธีการรักษาพุ่งเป้า (targeted therapy) ในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง (severe asthma) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้นซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยทั้งทางด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ดังนั้นผู้ป่วยดังกล่าวต้องอาศัยการรักษาแบบพุ่งเป้าให้ตรงกับลักษณะของผู้ป่วย หรือการรักษาจำเพาะ เพื่อให้ได้ผลการรักษาสูงสุด และผลข้างเคียงต่ำสุด

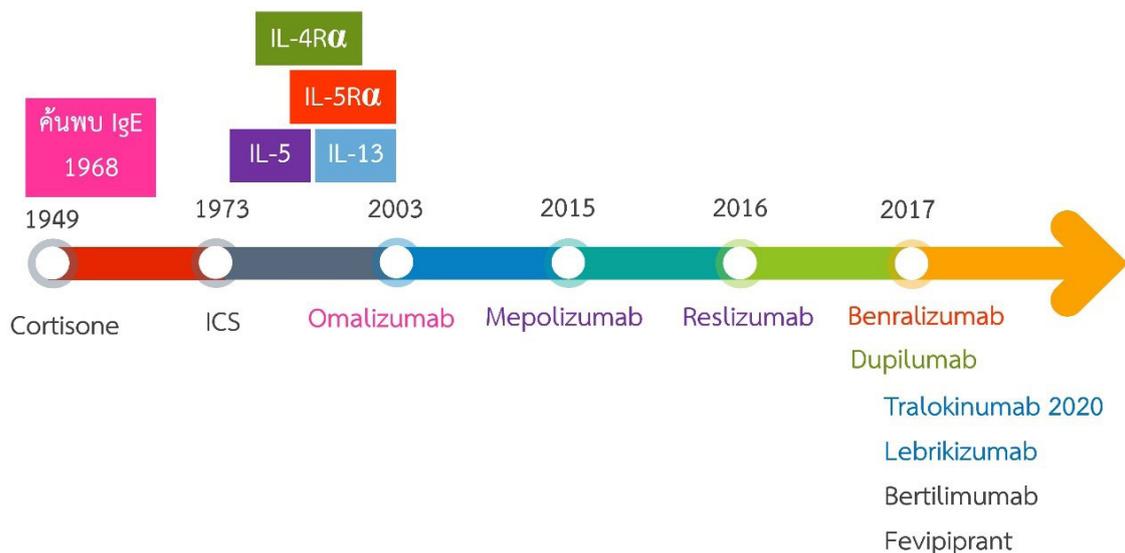
การรักษาพุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรง

ปัจจุบันผู้ป่วยโรคหืดถูกจำแนกตามลักษณะจำเพาะของการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับกลไก type 2 (T2) inflammation เช่น หืดที่มีการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลิก จะพบอีโอซิโนฟิลล์ซึ่งเป็นเม็ดเลือดขาวที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการอักเสบจากภูมิแพ้ในทางเดินหายใจและในเสมหะได้แม้จะได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ชนิดพันธุ์ขนาดสูงแล้วก็ตาม หรือหืดที่มีการอักเสบแบบ T2 inflammation ต่ำ เช่น การอักเสบแบบนิวโทรฟิลิก (neutrophilic asthma) การอักเสบแบบผสม และหืดที่ไม่พบการอักเสบจากการตรวจเสมหะ ตรวจเลือด ตรวจหาสารทางชีวภาพ (biomarkers) ในการประเมินทำให้สามารถจำแนกผู้ป่วยหืดเป็นหลากหลายลักษณะจำเพาะ (asthma phenotypes) ได้ เนื่องจากการทำงานของสารที่สร้างและหลั่งโดยระบบภูมิคุ้มกัน (cytokines) ในโรคหืดมีความซับซ้อน ทำให้ยาบางชนิดได้ผลในการรักษา แต่บางชนิดไม่ได้ผล จึงทำให้มีการพัฒนาการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) ตามกลไกพยาธิกำเนิดที่เป็นพื้นฐานของโรคหืดรุนแรง การรักษาดังกล่าวอาศัยยาในกลุ่ม biologic agents ที่มีผลต่อการยับยั้งการทำงานของ cytokines และสารเหนี่ยวนำการอักเสบ (inflammatory mediators) ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันวิทยา แนวทางการยับยั้ง T2 inflamma-

tion ประกอบไปด้วย การยับยั้ง T-helper type 2 (Th2) cytokine ในกระแสเลือด (circulating cytokines) โดยการใช้สารยับยั้งที่เรียกว่า monoclonal antibody และการยับยั้งการจับของ cytokines กับตัวรับที่ผิวเซลล์ (receptor antibody) ทำให้ cytokines ไม่สามารถจับกับตัวรับได้³

ได้มีการพัฒนาการรักษาที่คิดจากการใช้ยาสูดพ่นคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วยจำนวนมาก มาสู่การรักษาแบบ targeted therapy และค้นพบสารสื่อ (mediators) หรือ cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรคในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงตั้งแต่ IgE (immunoglobulin E), IL-5 รวมทั้ง IL-14/IL-13 (interleukin-14/interleukin-13) และนำมาซึ่งการพัฒนาที่มีผลต่อสารสื่อหรือสาร cytokines ดังกล่าวในการรักษาหืดรุนแรงในยุคของการรักษาจำเพาะ (personalized medicine หรือ precision medicine)³ ดังรูปที่ 2



ตัวย่อ IgE = immunoglobulin E, ICS = inhaled corticosteroid, IL-5 = interleukin-5, IL-5Rα = interleukin-5 receptor alpha, IL-4Rα = interleukin-4 receptor alpha, IL-13 = interleukin-13

รูปที่ 2 ประวัติศาสตร์การพัฒนาการรักษาโรคหืด ตั้งแต่การค้นพบคอร์ติโคสเตียรอยด์ การค้นพบ IgE และยาต้านยีสสารสื่อกลางการอักเสบหรือยับยั้งสาร cytokine หรือตัวรับที่ใช้ในการรักษามุ่งเป้าในโรคหืด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3 และ 4)

การรักษาที่มีผลต่อ T2 inflammation หรือ Th2 cytokine ในโรคหืด จำแนกได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1) Monoclonal antibody ต่อ IgE ได้แก่ omalizumab

พิจารณาใช้กรณีที่มีผู้ป่วยมีอาการหืดรุนแรงที่ควบคุมอาการไม่ได้และมีหืดกำเริบเฉียบพลันแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วย high-dose ICS/LABA ร่วมกับเป็น allergic asthma จากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (aeroallergen) ให้ผลบวกหรือการตรวจวัดระดับของ specific IgE ในเลือด 30-1,500 หน่วยต่อมิลลิลิตร พบว่า omalizumab ช่วยลดการเกิดหืดกำเริบได้ โดยต้องมีการประเมินผลภายหลังให้การรักษาไปแล้ว 16 สัปดาห์และควรให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี^{1,3}

2) Monoclonal antibody ต่อ IL-5 คือยับยั้ง IL-5 โดยตรง ได้แก่ mepolizumab, reslizumab และ monoclonal antibody ต่อ IL-5 receptor alpha (IL-5R α) ได้แก่ benralizumab

พิจารณาใช้ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีอาการหืดรุนแรงที่ควบคุมอาการไม่ได้ที่เกิดจากการอักเสบจากอีโอซิโนฟิลล์ (eosinophilic asthma) โดยการตรวจวัดระดับ

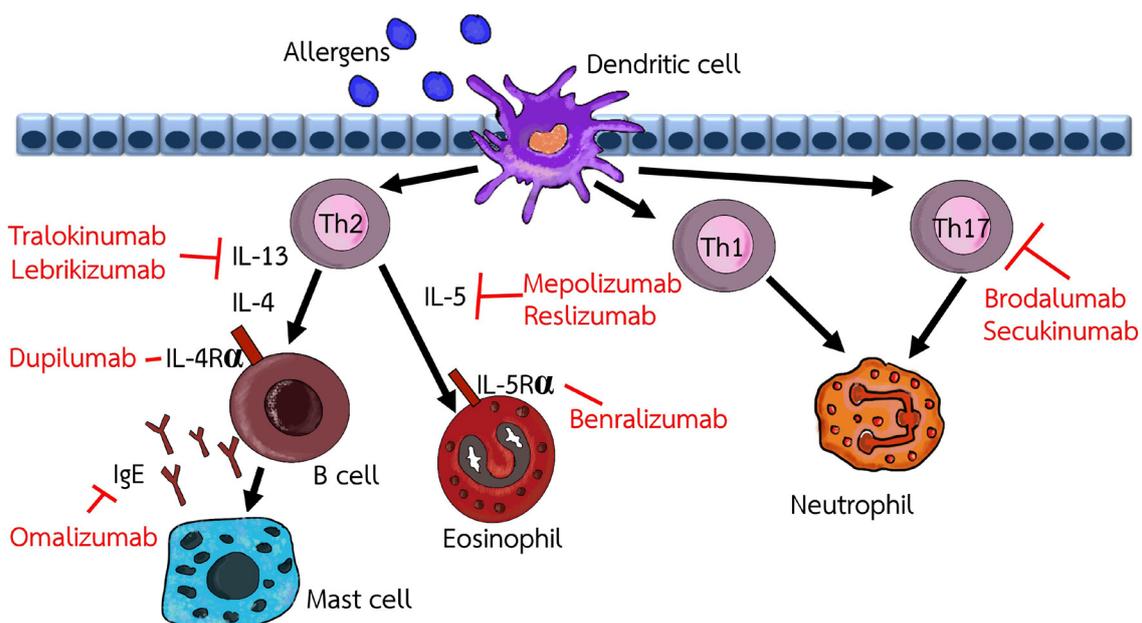
ของเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลล์ สำหรับ mepolizumab บริหารยาในรูปฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 100 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ช่วยลดการเกิดหืดกำเริบเฉียบพลัน ลดอาการของโรคหืด และช่วยทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ส่วน benralizumab บริหารยาในรูปฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 30 มิลลิกรัม ทุก 8 สัปดาห์ ช่วยลดการเกิดหืดเฉียบพลัน ลดอาการของโรคหืด เพิ่มสมรรถภาพปอด และช่วยทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น^{1,3}

3) Monoclonal antibody ต่อ IL-13 คือยับยั้ง IL-13 โดยตรง ได้แก่ tralokinumab, lebrikizumab และ monoclonal antibody ต่อ IL-4 receptor alpha (IL-4R α) ได้แก่ dupilumab³

พิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการหืดรุนแรงที่ควบคุมอาการไม่ได้โดยเกี่ยวข้องกับการสร้าง immunoglobulin E (หืดรุนแรงจากภูมิแพ้หรือหืดที่มีการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์)

นอกจากการรักษามุ่งเป้าไปที่ T2 inflammation ยังมีการรักษาที่มุ่งเป้าไปที่เม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลล์ (non T2 inflammation) ได้แก่ anti-IL-17 เช่น brodalumab, secukinumab เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 3

บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลยา benralizumab



รูปที่ 3 กลไก targeted therapy ต่ออีโอซิโนฟิลล์และนิวโตรฟิลล์ในโรคหืด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3 และ 5)

ซึ่งเป็นยามุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรงที่ออกฤทธิ์ต่อ IL-5R α

Benralizumab

ข้อมูลทั่วไป

Benralizumab มีจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้าคือ Fasenra[®] (ฟาเซนรา) โดยบริษัท แอสตราเซนเนกา (ประเทศไทย) จำกัด เป็นผู้แทนจำหน่าย

ชื่อทางเคมีและสูตรโครงสร้าง⁷: humanized monoclonal antibody (รูปที่ 4)

สูตรทางเคมี⁶: $C_{6492}H_{10060}N_{1724}O_{2028}S_{42}$

รูปแบบยา⁶: ผลิตภัณธ์ยาฉีดที่เป็นสารละลายใส ไม่มีสีถึงสีเหลือง มีรูปแบบเดียวคือ ยาฉีดรูปแบบกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดแบบใช้ครั้งเดียว (solution for injection in a single-dose prefilled syringe) ขนาด 30 mg/1 ml

ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์⁶:

- L-histidine
- L-histidine hydrochloride monohydrate
- α,α -trehalose dihydrate
- Polysorbate 20
- Water for injections

ข้อบ่งใช้

ใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้แม้จะ

ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวแล้วก็ตาม⁶

จาก GINA 2021 แนะนำ anti-IL-5R α เป็นทางเลือกหนึ่งในการใช้เป็นยาควบคุมโรคหืดระดับ 5 (STEP 5 Controller) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ควรได้รับการดูแลรักษาในสถานพยาบาลที่มีความเชี่ยวชาญ และผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมโรคด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวร่วมกับยาอื่น ๆ ดังนั้น benralizumab ซึ่งเป็น anti-IL-5R α จึงมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคหืดรุนแรงและควบคุมไม่ได้ที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ โดยแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี²

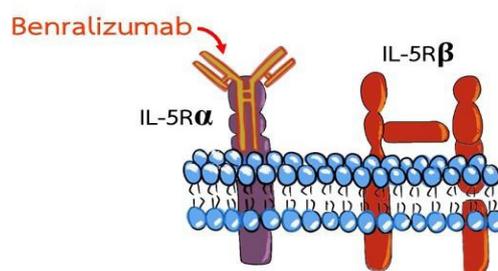
ขนาดและวิธีการให้ยา⁶

แนะนำให้ใช้ benralizumab ขนาด 30 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ สำหรับ 3 เข็มแรก หลังจากนั้นฉีดทุก 8 สัปดาห์อย่างต่อเนื่อง บริเวณที่แนะนำให้ฉีด ได้แก่ หัวไหล่ ต้นขา และหน้าท้อง โดยผู้ฉีดยาต้องเป็นบุคลากรทางการแพทย์

การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง⁶

ก่อนฉีดยา ล้างมือให้สะอาดและเช็ดให้แห้ง ตรวจสอบชื่อยา ปริมาณ วันหมดอายุ ลักษณะยาใน syringe ต้องเป็นสารละลายใส ไม่มีสีถึงสีเหลือง ไม่มีอนุภาคอื่น เจือปน ใน syringe จะมีฟองอากาศปริมาณเล็กน้อย ไม่ต้องไล่ออกก่อนฉีด

เลือกบริเวณที่จะฉีดยา ได้แก่ หัวไหล่ ต้นขา และ



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของยา benralizumab (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

หน้าท้อง ก่อนฉีดยาให้เช็ดผิวหนังบริเวณที่จะฉีดด้วย แอลกอฮอล์

วิธีการฉีดยา^๕ แสดงภาพประกอบดังรูปที่ 5

1. ถอดฝาออกจากเข็มฉีดยา
2. ใช้มืออีกข้างดึงผิวหนังขึ้นมา แล้วแทงเข็มเข้าใต้ผิวหนัง
3. ค่อยๆ ดันยาเข้าไปจนสุด เมื่อยาหมดแล้วให้ค้างเข็มไว้ ประมาณ 10 วินาที แล้วถอนเข็มออก
4. กด plunger ให้สุดแล้วปล่อย ระบบนิรภัยจะทำงานอย่างอัตโนมัติ เพื่อป้องกันอันตรายจากการใช้เข็ม

การติดตามอาการหลังฉีดยา^๖

หลังฉีดยาให้ติดตามอาการที่เกี่ยวข้องกับอาการ แพ้รุนแรง และ ภาวะภูมิไวเกิน เช่น ภูมิแพ้รุนแรงเฉียบพลัน (anaphylaxis) อาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema) ผื่นลมพิษ (papular urticaria) และผื่น (rash) อาการดังกล่าวมักเกิดขึ้นประมาณ 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาหรือยาวนานถึงเป็นวัน ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้รุนแรงต้องแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ทุกครั้งก่อนได้รับยาและติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

ชิดหลังจากได้รับยาดังกล่าว

การเก็บรักษา^๖

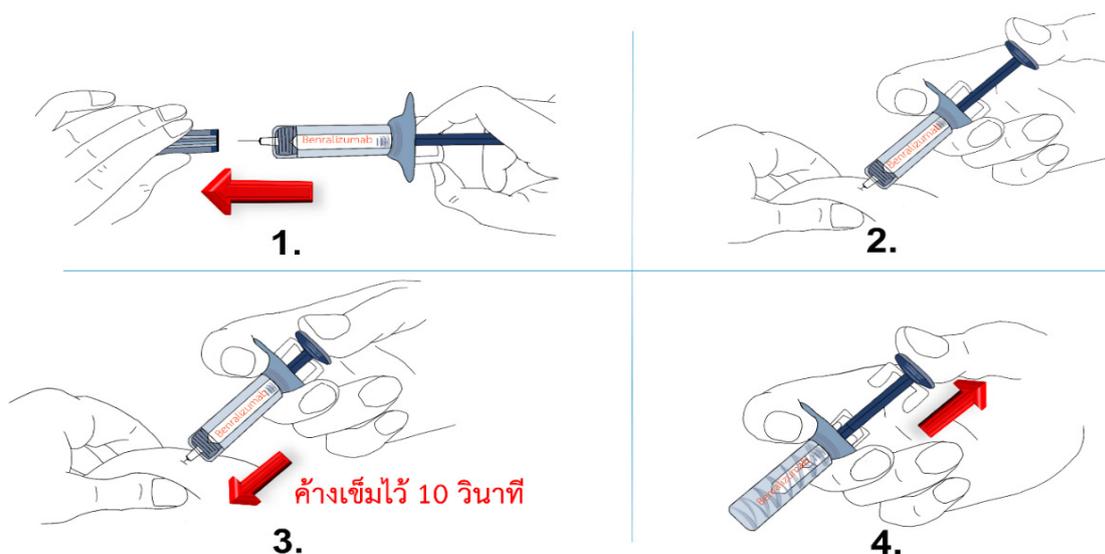
- เก็บยาไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และไม่ควรเก็บยาไว้ในช่องแช่แข็ง ป้องกันแสง
- ถ้าเก็บยานอกตู้เย็นที่อุณหภูมิห้อง 25 องศาเซลเซียส สามารถเก็บได้ไม่เกิน 14 วัน
- ไม่ควรเขย่ายา เมื่อเปิดใช้ยาแล้วแนะนำให้ใช้ให้หมดในครั้งเดียว

ข้อห้ามใช้^๖

ห้ามใช้ในผู้ที่มีความไวต่อ benralizumab หรือ ส่วนประกอบอื่น ๆ ของผลิตภัณฑ์ยา

คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษ^๖

- ไม่แนะนำให้ใช้ benralizumab ในการรักษาหืดกำเริบเฉียบพลัน
- ผู้ป่วยควรพบแพทย์หากพบว่าโรคหืดยังไม่สามารถควบคุมได้หรือมีอาการแย่ลงหลังจากได้รับการรักษา



รูปที่ 5 วิธีการฉีดยา benralizumab เข้าทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)

- ผู้ป่วยไม่ควรหยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขณะที่ได้รับ benralizumab แพทย์อาจพิจารณาปรับลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้หากอาการโดยรวมดีขึ้น

- ภาวะไวต่อยา อาจเกิดขึ้นได้และควรหยุด benralizumab ทันทีที่มีอาการดังกล่าว

- ในการศึกษาทางคลินิกของ benralizumab ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อพยาธิออก อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่ตอบสนองต่อยารักษาการติดเชื้อพยาธิ ให้หยุดการให้ benralizumab จนกว่าจะรักษาการติดเชื้อพยาธิหายขาด

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ⁶

การใช้ยาในเด็ก

แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในเด็กที่อายุ 6-18 ปี (แต่มีข้อมูลการศึกษาในเด็กอายุ 12 ปี ดังนั้นบางคำแนะนำจึงสามารถใช้ในเด็กที่อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปได้)

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอในการใช้ benralizumab ในหญิงตั้งครรภ์ แพทย์ควรประเมินระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงหากพิจารณาการให้ benralizumab ในผู้ป่วยดังกล่าว

การใช้ยาในหญิงที่ให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอในการใช้ benralizumab ในหญิงให้นมบุตร แพทย์ควรประเมินระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงหากพิจารณาการให้ benralizumab ในผู้ป่วยดังกล่าว

Fertility

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการใช้ benralizumab ในมนุษย์แต่จากการศึกษาในลิงไม่พบ drug related change

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยมีภาวะไตบกพร่อง

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยมีภาวะตับ

บกพร่อง

เภสัชพลศาสตร์^{2,3,6,8}

Benralizumab เป็นยาในกลุ่ม anti-eosinophil, humanized afucosylated, monoclonal antibody (IgG1, kappa) ออกฤทธิ์จับแบบเฉพาะเจาะจงกับ alpha subunit ของ interleukin-5 receptor (IL-5R α) ซึ่งอยู่บนผิวของอีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ (รูปที่ 6) ทำให้ IL-5R α ไม่สามารถจับกับ IL-5 ในกระแสเลือดได้ และยังจับกับ NK cell ทำให้เกิดขบวนการ apoptosis ต่ออีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ ผ่านขบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) (รูปที่ 7) ซึ่งผลดังกล่าวทำให้ benralizumab สามารถลดจำนวนอีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ในกระแสเลือดลงได้

Benralizumab ที่เข้าสู่ร่างกายจะทำให้ระดับอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดลดลงภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาขนาดแรก และลดลงอย่างต่อเนื่องตลอดการให้ยานอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาที่พบว่า benralizumab สามารถลดอีโอซิโนฟิลล์ในไขกระดูกและเยื่อหุ้มหลอดลมได้อีกด้วย

เภสัชจลนศาสตร์⁶

การดูดซึมยา: ค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึม (absorption half-life) 3.5 วัน และยามีค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 59 โดยไม่ขึ้นกับบริเวณที่ฉีด

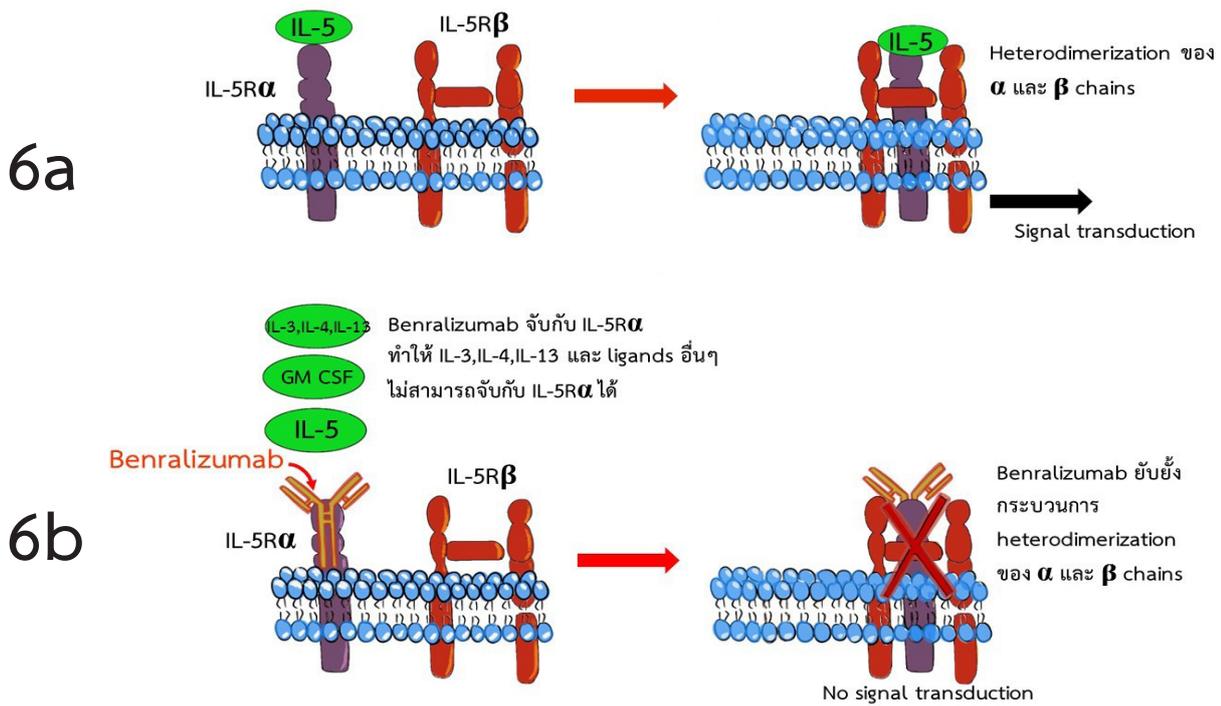
การกระจายยา: 3.1 ลิตร (central) และ 2.5 ลิตร (peripheral) ในคนที่มีน้ำหนักประมาณ 70 กิโลกรัม

การขจัดยา: estimated systemic clearance (CL) 0.29 ลิตรต่อวัน และค่าครึ่งชีวิต 15.5 วัน

ปฏิกิริยาระหว่างยา: ยังไม่พบปฏิกิริยาระหว่างยากับยาตัวอื่น ๆ หรือกระทบต่อกระบวนการ pro-inflammation

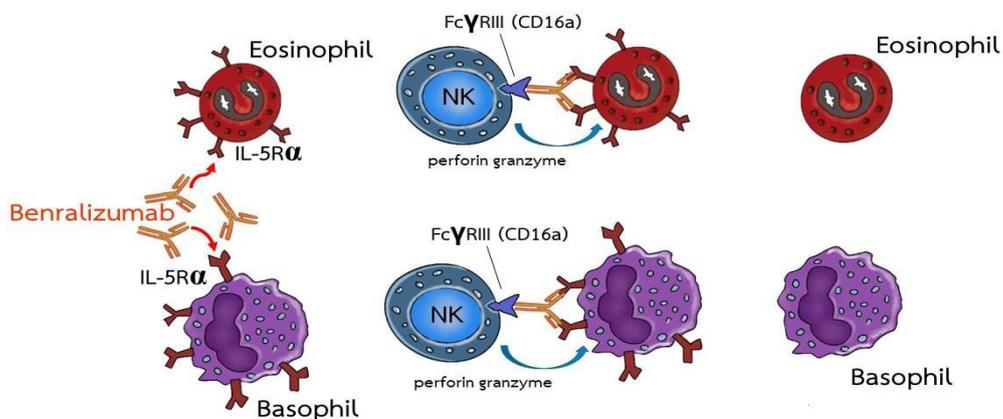
อาการไม่พึงประสงค์⁶:

อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 8) คออักเสบ (ร้อยละ 3) และไข้ ส่วนปฏิกิริยาบริเวณที่



ตัวย่อ: IL-5 = interleukin-5, IL-5R α = interleukin-5 receptor alpha subunit,
 IL-5R β = interleukin-5 receptor beta subunit, IL-3 = interleukin-3, IL-4 = interleukin-4,
 IL-13 = interleukin-13, GM-CSF = granulocyte macrophage colony stimulating factor

รูปที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม anti-eosinophil, humanized afucosylated, monoclonal antibody 6a คือ ภาพแสดงการทำงานของ IL-5 ต่อตัวรับ IL-5R α และ IL-5R β ในสภาวะปกติ 6b คือ ภาพแสดงผลของการจับของ benralizumab กับ IL-5R α (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)



รูปที่ 7 ขบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

ฉีดยา (injection site reactions) เช่น ปวด บวม แดง เป็นต้น พบว่าไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับ benralizumab และยาหลอก นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด anaphylactic reactions ได้

พิษวิทยา⁶

ในการศึกษาที่ให้ benralizumab ขนาด 200 mg ยังไม่พบว่ามี dose related toxicity และหากมีการใช้ยา over dose เกิดขึ้นให้รักษาแบบประคับประคองและติดตามอาการ

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ benralizumab เปรียบเทียบกับยาหลอก

งานวิจัยที่ 1

Bleecker EB และคณะ ในปี ค.ศ. 2016 (SIROCCO trial)¹⁰ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว จำนวน 1,205 คน อายุ 12-75 ปี รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม

ผลการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ benralizumab สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (RR 0.49; 95% CI 0.37–0.64; p -value < 0.0001) สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอด (FEV_1 ; forced expiratory volume in one second) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference 0.159; 95% CI 0.068–0.249; p -value = 0.0006) มีคะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของหืดได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยดูจากค่า ACQ-6 (asthma control questionnaire, six question version) (mean difference -0.29; 95%CI -0.48 ถึง -0.10; p -value = 0.0028) และ AQLQ(S)+12 (standardized asthma quality of life questionnaire for 12 years and older) (mean difference 0.30; 95%CI 0.10 - 0.50;

p -value = 0.0036) ลดอัตราการเกิดหืดกำเริบร้อยละ 40 (HR 0.60; 95% CI 0.46–0.78; p -value = 0.0002) แสดงให้เห็นว่าสามารถควบคุมอาการโรคหืดได้และมีคุณภาพชีวิตที่ดี และสามารถลดระดับอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดจนเป็น 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตรที่ 4 สัปดาห์

ด้านความปลอดภัยพบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 72 ในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab และร้อยละ 76 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการหืดที่แย่งลง พบร้อยละ 13 เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน พบร้อยละ 12 และการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน พบร้อยละ 10 ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงพบว่าไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบร้อยละ 12 ในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab และร้อยละ 14 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

งานวิจัยที่ 2

Fitzgerald JM และคณะ ในปี ค.ศ. 2016 (CALIMA trial)¹¹ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมโรคและมีการเพิ่มขึ้นของอีโอซิโนฟิลล์ในเลือด จำนวน 1,306 คน อายุ 12-75 ปี รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม

ผลการศึกษาที่ 56 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ benralizumab สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยเกิดอาการร้อยละ 28 (mean difference 0.72; 95% CI 0.54–0.95; p -value = 0.0188) สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference 0.116; 95% CI 0.028–0.204; p -value = 0.0102) มีคะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของหืดได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference -0.23; 95% CI -0.43 ถึง -0.04; p -value = 0.0816) มีระยะเวลาในการเกิดหืดกำเริบในครั้งแรกที่นานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR 0.73; 95% CI 0.55–0.95; p -value = 0.0182) สามารถลดระดับอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดจนเป็น 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร ที่ 4 สัปดาห์

ด้านความปลอดภัยพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 74 ในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab และร้อยละ 78 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน พบร้อยละ 20 และพบ anti-drug antibody ในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab ร้อยละ 15

งานวิจัยที่ 3

Tian BP และคณะ ในปี ค.ศ. 2017¹² ทำการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อถัก (meta-analysis) ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ benralizumab เทียบกับยาหลอก จาก 7 การศึกษา ที่เป็น randomized controlled trials

ผลการวิเคราะห์จากงานวิจัย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ benralizumab จำนวน 6 การศึกษา ยาสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดหืดกำเริบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (RR 0.63; 95% CI 0.52–0.76; p -value < 0.00001) โดยมีสัดส่วนของการเกิดอาการกำเริบของโรคหืดร้อยละ 26.28

ความสามารถในการเพิ่มสมรรถภาพปอด พบว่าจาก 3 การศึกษา benralizumab สามารถเพิ่มค่า FEV1 ได้ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (mean difference -0.10; 95% CI -0.31 ถึง 0.10; p -value = 0.33)

คะแนนความสามารถควบคุมอาการของโรคหืด จาก 4 การศึกษา พบว่า ACQ-6 มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab (SMD -0.10; 95% CI -0.26 ถึง 0.06; p -value = 0.22) ค่า AQLQ (asthma control and quality of life assessment questionnaire) มีค่าเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab (RR 1.00; 95% CI 0.95–1.05; p -value = 0.96) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก

อาการไม่พึงประสงค์ จากการศึกษาทั้งหมด 7 การศึกษา แสดงให้เห็นว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับ benralizumab และยาหลอก เกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน

เนื่องจากข้อมูลการศึกษาที่รวบรวมได้ยังมีน้อย จึงต้องรอข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ benralizumab เปรียบเทียบกับยาหลอก แสดงรายละเอียดในแต่ละงานวิจัย ดังตารางที่ 2

งานวิจัยที่ 4

เป็นการศึกษาความสามารถในการลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน เมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้นของ benralizumab เปรียบเทียบกับยาหลอก

Nair P และคณะ ในปี ค.ศ. 2017 (ZONDA trial)¹³ ทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของ benralizumab ในการลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง ที่ได้รับยาควบคุมอาการอยู่แล้ว จำนวน 220 คน รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม

ผลการศึกษาที่ 28 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ benralizumab สามารถลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับเริ่มต้นการวิจัยได้ร้อยละ 75 (p -value < 0.001) สามารถลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้มากกว่ายาหลอก 4.12 เท่า (95% CI 2.22–7.63; p -value < 0.001) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับ benralizumab มีอัตราการเกิดโรคหืดกำเริบใน 1 ปี น้อยกว่าร้อยละ 70 เมื่อเทียบกับยาหลอก (marginal rate 0.54 vs. 1.83; RR 0.30; 95% CI 0.17–0.53; p -value < 0.001) ผลต่อสมรรถภาพปอด พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ในทั้ง 2 กลุ่มและคะแนนผลการประเมินอาการของโรคหืด (ACQ-6 และ AQLQ(S) +12) พบว่าในกลุ่มที่ได้ benralizumab ทุก 8 สัปดาห์ มีคะแนน ACQ-6 ลดลง (mean difference 0.55; 95% CI 0.23–0.86; p -value = 0.001) และ AQLQ(S)+12 เพิ่มขึ้น (mean difference 0.45; 95% CI 0.14–0.76; p -value = 0.004) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 3

ด้านความปลอดภัยพบว่าทั้ง 2 กลุ่มเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน โดยอาการที่พบบ่อย ได้แก่ เยื่อจมูก/ลำคออักเสบเฉียบพลัน อาการหอบหืดแฉ่ง และหลอดลมอักเสบ คิดเป็นร้อยละ 17, 13 และ 10 ตาม

ตารางที่ 2 งานวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ benralizumab กับยาหืด (ตั้งแต่ผลมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 10, 11 และ 12)

ชื่อผู้วิจัย	จำนวน (คน)	ประเภทของผู้ป่วย/รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ระยะเวลาที่วัดผลลัพธ์	ผลการวิจัย
Bleecker EB และคณะ	1,205	ผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว/แบบสูด	benralizumab	ยาหืด	48 สัปดาห์	<ul style="list-style-type: none"> - ลดอัตราการเกิดที่ต่ำกว่าร้อยละ 40 (p-value = 0.0002) - ลดอัตราการเกิดที่ต่ำกว่าใน 1 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหืด (p-value < 0.0001) - เพิ่ม FEV₁ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหืด (p-value = 0.0006) - มีคะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหืด โดยดูจากค่า ACQ-6: p-value = 0.0028, AQLQ(S)+12: p-value = 0.0036 - ลดระดับไอซีโนฟิลในเลือดจนเป็น 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร ที่ 4 สัปดาห์
Fitzgerald JM และคณะ	1,306	โรคหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมโรคและมีอาการเพิ่มขึ้นของไอซีโนฟิลในเลือด/แบบสูด	benralizumab	ยาหืด	56 สัปดาห์	<ul style="list-style-type: none"> - ลดอัตราการเกิดที่ต่ำกว่าใน 1 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหืด โดยเกิดอาการร้อยละ 28 (p-value = 0.0188) - เพิ่ม FEV₁ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหืด (p-value = 0.0102) - มีคะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.0186) - มีระยะเวลาในการเกิดที่ต่ำกว่าในครั้งแรกที่นานกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหืด (p-value = 0.0182)
Tian BP และคณะ	2,072	โรคหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมโรค/วิเคราะห์อภิมาน	benralizumab	ยาหืด	84 วัน – 1 ปี	<ul style="list-style-type: none"> - ลดความเสี่ยงในการเกิดที่ต่ำกว่าได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหืด (p-value < 0.00001) โดยมีสัดส่วนของการเกิดอาการกำเริบของโรคที่ร้อยละ 26.28 - เพิ่ม FEV₁ พบว่า สามารถเพิ่มค่า FEV₁ ได้ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหืด (p-value = 0.33) - มีคะแนนความสามารถควบคุมอาการของโรคที่ต่ำกว่า พบว่า ACQ-6 มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับยา benralizumab (p-value = 0.22) ค่า AQLQ มีการเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา benralizumab (p-value = 0.96) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหืด

คำย่อ: FEV1 = forced expiratory volume in one second; ACQ-6 = asthma control questionnaire; AQLQ = asthma control and quality of life assessment questionnaire; AQLQ(S)+12 = standardized asthma quality of life questionnaire for 12 years and older

ตารางที่ 3 การศึกษาความสามารถในการลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน เมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้นของ benralizumab เปรียบเทียบกับยาหลอก (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

ผลการศึกษา	กลุ่มที่ใช้ benralizumab (73 คน)	กลุ่มที่ใช้ ยาหลอก (75 คน)	p-value
1. ร้อยละการลดลงของขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานต่อวันเมื่อเทียบกับขนาดการใช้เริ่มต้น (ร้อยละ)	75 (95% CI: 60-88)	25 (95% CI: 0-33)	<0.001
2. ร้อยละการลดลงของขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานต่อวันเมื่อเทียบกับขนาดการใช้เริ่มต้น ที่ 28 สัปดาห์ (ร้อยละ)			
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 90	37	12	<0.001
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 75	51	20	<0.001
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 50	66	37	<0.001
- ลดลงมากกว่า 0	79	53	<0.001
- ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	21	47	<0.001
	Odds ratio 4.12 (95% CI: 2.22-7.63)		

ลำดับ

Cost effectiveness analysis¹⁴:

การเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล ในประเทศสเปนพบว่า benralizumab มีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรง ที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ต่อการรักษา (refractory eosinophilic asthma) แต่เนื่องจากยามีราคาค่อนข้างแพง และในแต่ละประเทศมีราคาขายที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาข้อมูลด้านความคุ้มค่าต่อไปเพิ่มเติม

การเปรียบเทียบกับยามุ่งเป้าตัวอื่นที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในขณะนี้คือ anti-IgE (omalizumab) และ IL-5R α inhibitors (benra-

lizumab) ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างยากลุ่ม anti-IgE และ IL-5R α inhibitors แต่มีข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่ายาทั้ง 2 กลุ่ม สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบเพิ่มสมรรถภาพปอด และทำให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการของโรคหืดได้ดีและมีคุณภาพชีวิตที่ดี นอกจากนี้ยังพบว่ายากลุ่ม IL-5R α inhibitors สามารถลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้ ส่วนด้านความปลอดภัย ไม่พบว่าทั้ง 2 กลุ่มทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง^{3,15}

ดังนั้นหากจำเป็นต้องเลือกให้ยาให้กับผู้ป่วยโรคหืด ระดับ 5 (STEP 5 Controller) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ควรได้รับการดูแลรักษาในสถานพยาบาลที่มีความเชี่ยวชาญ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมโรคด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว ร่วมกับยาอื่น ๆ ต้องพิจารณาดังนี้

1. อายุของผู้ป่วย omalizumab แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย อายุ 6 ปีขึ้นไป ส่วน benralizumab แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย อายุ 12 ปีขึ้นไป
2. ข้อบ่งใช้ของ omalizumab แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคหืดที่เกิดจากภูมิแพ้ มีระดับ IgE ในเลือด \geq 30-1500 IU/mL, FeNO \geq 25 ppb และระดับอีโอซิโนฟิลล์ในกระแสเลือด \geq 150 cell/ μ L ส่วน benralizumab แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดที่เกิดจากภูมิแพ้ และการอักเสบจากอีโอซิโนฟิลล์ ที่มีระดับอีโอซิโนฟิลล์ในกระแสเลือด \geq 300 cell/ μ L
3. วิธีการให้ยาและความถี่ของการให้ยา ซึ่งมีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (omalizumab ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2- 4 สัปดาห์, benralizumab ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเช่นกันโดยฉีดทุก 4 สัปดาห์ สำหรับ 3 เข็มแรก หลังจากนั้นฉีดทุก ๆ 8 สัปดาห์อย่างต่อเนื่อง)
4. โรคร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วย เช่น ไชนัสอักเสบเรื้อรัง ริดสีดวงจมูก เป็นต้น

บทสรุป

Benralizumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์จับแบบเฉพาะเจาะจงกับ IL-5R α ซึ่งอยู่บนผิวของอีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ และสามารถลดจำนวนอีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ในเลือดได้ ยามีข้อบ่งใช้ในการให้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงชนิดที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้แม้จะใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นขนาดสูงผสมกับยาขยาย

หลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวแล้วก็ตาม จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพพบว่าการใช้ benralizumab สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี เพิ่มสมรรถภาพปอด ผลการประเมินอาการของโรคหืดดีขึ้น ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการของโรคหืดได้ดีและมีคุณภาพชีวิตที่ดี และสามารถลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ benralizumab สามารถลดระดับอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดลงเป็น 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรที่ 4 สัปดาห์ แต่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกยังคงมีระดับเท่าเดิม ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน อาการหอบหืดที่เปลี่ยนแปลง หลอดลมอักเสบ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เป็นต้น อาจเกิดอาการแพ้รุนแรงและภาวะภูมิไวเกินได้จากการใช้ benralizumab ดังนั้นผู้ที่มีประวัติดังกล่าวต้องมีการแจ้งแพทย์ก่อนใช้และสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดหลังได้รับยา หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล พบว่า benralizumab มีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรงที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ต้องต่อการรักษา แต่เนื่องจากยามีราคาค่อนข้างแพง และยังขาดข้อมูลการวิจัยดังกล่าวในประเทศไทยจึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ใหญ่ พ.ศ. 2562. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2561.
2. GINA. Global strategy for asthma management and prevention 2021 [Internet]. Fontana, USA [cited 2021 Jul 4]. Available from: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf)

2021-V2-WMS.pdf

3. ชีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์. การรักษามุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรง. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2560.
4. Bel EH, Brinke AT. New anti-eosinophil drugs for asthma and COPD: Targeting the trait. Chest. 2017;152(6):1276-82.
5. Bice JB, Leechawengwongs E, Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma. Ann Allergy

- Asthma Immunol. 2014;112(2):108-15.
6. Fasenera[®] [package insert]. Bangkok (Thailand): Astra-Zeneca; 2019.
 7. Drugbank [Internet]. Alberta Canada; c2015. Drug information: Benralizumab; [updated 2021 Jul 8; cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12023>.
 8. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(1):113–8.
 9. Sista U, Ren Y, Yu J, Marathe A, Ji P. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review, benralizumab [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 12]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761070Orig1s000ClinPharmR.pdf
 10. Bleeker RE, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:2115-27.
 11. FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:2128-41.
 12. Tian BP, Zhang GS, Lou J, Zhou HB, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma.* 2018;55(9):956-65.
 13. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448-58.
 14. Galo AP, Ruiz AJG, Abitbol ACL, Oliveira C, Ruiz FR, Soler NGA, et al. Real-life cost-effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma. *Respir Res.* 2021;22(163):1-14.
 15. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75:1043–57.