

IL-6 Inhibitors for Severe COVID-19: Slow down the Cytokine Storm?

พ.อ. นพ. เพชร วัชรสินธุ์

แผนกโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ หรือ COVID-19 เป็นโรคระบาดที่มีความรุนแรงได้ตั้งแต่มีอาการน้อย (ไอ เจ็บคอ มีไข้) ไปจนถึงมีอาการรุนแรงมาก (ระบบหายใจล้มเหลว อวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายทำงานล้มเหลว ไปจนถึงเสียชีวิต) ปัจจุบันนอกจากพบว่า การให้ยากกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ เช่น dexamethasone อาจลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีความรุนแรงของโรคสูง¹ ยาอีกกลุ่มหนึ่งที่มีความสนใจไม่น้อยไปกว่าคอร์ติโคสเตียรอยด์ คือ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งสารชักนำการอักเสบ interleukin-6 (IL-6) หรือ IL-6 receptors antagonists โดยทั่วไปยากกลุ่มนี้มีที่ใช้ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) หรือโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก แต่เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า ระดับของ IL-6 มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค COVID-19² จึงมีแนวคิดในการนำยากกลุ่มนี้มาใช้รักษาผู้ป่วย COVID-19 ที่มีความรุนแรง เพราะการให้ยาเพื่อมุ่งเป้าไปที่การลดกระบวนการอักเสบอย่างรุนแรงของร่างกาย หรือ “cytokine storm” โดยเฉพาะ IL-6 ซึ่งเป็น pro-inflammatory cytokine อาจเป็นตัวเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ อย่างไรก็ตามมีเพียงการศึกษาในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีความรุนแรงของโรคไม่มาก หรือเป็นเพียงการศึกษาแบบสังเกตการณ์ย้อนหลัง (retrospective observational cohort) ที่พบว่า ยาในกลุ่มนี้อาจช่วยให้ผู้ป่วย COVID-19 มีผลการรักษาที่ดีขึ้น³ แต่ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีความรุนแรง จึงเป็นที่มาของการศึกษา

REMAP-CAP⁴ และการศึกษา COVACTA⁵ ที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร New England Journal of Medicine เมื่อเร็ว ๆ นี้

การศึกษา REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multi-factorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia)⁴

เป็นการศึกษาแบบ multicenter ใน 6 ประเทศ โดยสุ่มตัวอย่างไปข้างหน้าในผู้ป่วย COVID-19 อายุ 18 ปีขึ้นไป ที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต และมีความรุนแรงจนต้องได้รับการรักษาโดยให้ organ support (ได้แก่ การช่วยหายใจแบบ invasive หรือ non-invasive หรือใช้ high-flow nasal cannula ด้วย flow ที่มากกว่า 30 ลิตร/นาที และ FiO_2 มากกว่า 0.4 หรือต้องได้รับยาเพิ่มความดันโลหิต) ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวจะได้รับยาวิจัยภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากที่เริ่มให้การรักษาแบบ organ support และผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มที่ได้รับยา tocilizumab (n=353) ซึ่งเป็นยากกลุ่ม IL-6 inhibitors ขนาด 8 มก/กก. เพียงครั้งเดียว (หรือมากกว่าหนึ่งครั้ง ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา) 2) กลุ่มที่ได้รับยา sarilumab (n=48) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม IL-6 inhibitors เช่นกัน โดยให้ขนาด 400 มก. และ 3) กลุ่มที่ไม่ได้รับยาทั้ง 2 ตัว (กลุ่ม control, n=402) ผลการศึกษา

พบว่า ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา REMAP-CAP ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 61 ปี มี APACHE II score เฉลี่ยขณะเริ่มการศึกษา 12 คะแนน และมีค่า $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ เฉลี่ยเท่ากับ 117 หลังจากที่ได้รับการรักษาแล้ว พบว่า กลุ่มที่ได้ tocilizumab และ sarilumab มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่มที่ได้ tocilizumab และ sarilumab ยังมีจำนวนวันที่รอดชีวิตโดยไม่ต้องได้รับการช่วยหายใจ หรือได้รับยาเพิ่มความดันโลหิต (organ support-free days) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย ไม่ว่าจะทำการวิเคราะห์แบบแยกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม หรือเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ไม่ได้รับยา กับกลุ่มที่ได้รับยา (รวมผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา tocilizumab กับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา sarilumab เป็นกลุ่มเดียว) ก็ยังได้ผลลัพธ์เช่นเดิม การศึกษานี้จึงสรุปว่า ผู้ป่วย COVID-19 ที่ต้องได้รับการรักษาโดยการให้ organ support ในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤต การให้ยา tocilizumab และ sarilumab ช่วยทำให้มีผลการรักษาทางคลินิกดีขึ้น และมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น

การศึกษา COVACTA (A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia)⁵

เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีภาวะปอดอักเสบรุนแรงในโรงพยาบาล 62 แห่ง จาก 9 ประเทศในทวีปยุโรปและอเมริกา ศึกษาโดยเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา tocilizumab ขนาด 8 มก. ต่อน้ำหนักตัวเป็น กก. ทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียว (n=294) กับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (n=144) ว่ามีผลทางคลินิกที่ 28 วันแตกต่างกันหรือไม่ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 61 ปี โดยมีผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 38 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผลการศึกษานี้แม้จะพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันไม่แตกต่างกัน แต่พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ tocilizumab มีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล

และระยะเวลาการรักษาตัวในไอซียู (20 วัน กับ 9.8 วันตามลำดับ) สั้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ tocilizumab (28 วัน กับ 15.5 วัน ตามลำดับ)

แม้ผลการศึกษา COVACTA จะพบว่า การให้ tocilizumab ไม่ได้ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต แต่ทั้งนี้พบว่า กลุ่มที่ได้ tocilizumab มีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และระยะเวลาการรักษาตัวในไอซียูสั้นกว่ากลุ่ม control หากพิจารณาในแง่ของอัตราการเสียชีวิต การศึกษาทั้ง 2 พบผลการศึกษาดังกล่าวสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ ในขณะที่การศึกษา COVACTA ไม่พบว่า การให้ยาดังกล่าวจะลดอัตราการเสียชีวิต คำอธิบายอาจมาจากปัจจัยต่าง ๆ ที่แตกต่างกันของการศึกษาทั้งสอง ดังตารางที่ 1 เช่น อัตราส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ dexamethasone พบว่า การศึกษา COVACTA มีอัตราส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ dexamethasone น้อยกว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา REMAP-CAP (โดยเฉพาะกลุ่มที่ได้ tocilizumab ในการศึกษา COVACTA ได้รับ dexamethasone เพียงร้อยละ 19.4) เพราะปัจจุบันการให้ dexamethasone ถือเป็นมาตรฐาน⁶ (standard of care) ในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง เพราะจากการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า การให้ dexamethasone ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้โดยเฉพาะในผู้ป่วย COVID-19 ที่ต้องได้รับการรักษาโดยการให้ออกซิเจน หรือได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ¹ เป็นไปได้หรือไม่ว่าการนำ tocilizumab มาให้ร่วมกับ dexamethasone ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงนั้น tocilizumab อาจช่วยเสริมฤทธิ์ของ dexamethasone โดยอาจเสริมฤทธิ์กันในลักษณะ additive หรือ synergistic ก็ได้ สมมุติฐานนี้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันต่อไป นอกจากนี้ ยังสังเกตได้ว่าผู้ป่วยในการศึกษา COVACTA มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยในการศึกษา REMAP-CAP (ตารางที่ 1) ดังนั้น การให้ tocilizumab แล้วประเมินผลลัพธ์เป็นอัตราการเสียชีวิตในการศึกษา COVACTA อาจเห็นผลได้ไม่ชัดเจนเหมือนในการศึกษา REMAP-CAP ที่ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าก็เป็นได้

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบการศึกษา REMAP-CAP⁴ กับการศึกษา COVACTA⁵

	REMAP-CAP	COVACTA
ขนาดตัวอย่างประชากร	n = 803	n = 438
เกณฑ์การเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา	ได้รับ organ support ในไอซียู	Severe COVID-19 pneumonia (SpO ₂ ≤93% หรือ PaO ₂ /FiO ₂ <300)
การเปรียบเทียบ	Tocilizumab, sarilumab, และกลุ่ม control	Tocilizumab และกลุ่ม control
ขนาดยาที่ให้	Tocilizumab ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 8 มก./กก. ครั้งเดียว Sarilumab ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 400 มก. ครั้งเดียว ร้อยละ 93 ของผู้ป่วยทั้งหมด	Tocilizumab ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว 8 มก./กก. ร้อยละ 19.4 (กลุ่มที่ได้ tocilizumab) กับ ร้อยละ 28.5 (กลุ่ม control)
อัตราส่วนผู้ป่วยที่ไ้ยา คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย		
อัตราการเสียชีวิต	อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล ● กลุ่ม tocilizumab = ร้อยละ 28 ● กลุ่ม sarilumab = ร้อยละ 22 ● กลุ่ม control = ร้อยละ 36	อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ● กลุ่ม tocilizumab = ร้อยละ 19.7 ● กลุ่ม control = ร้อยละ 19.4

สรุป

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบัน พบว่า ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีความรุนแรงของโรคสูง การให้ยา tocilizumab ซึ่งเป็น IL-6 inhibitors ช่วยให้มีผลการรักษาทางคลินิกที่ดีขึ้น และอาจช่วยให้มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้นด้วย ปัจจุบันสมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกา (Infectious Disease Society of America, IDSA)⁶ จึงมีคำแนะนำ (suggest) ให้พิจารณาใช้ tocilizumab รักษาผู้ป่วย COVID-19 ที่เริ่มมีอาการรุนแรง (progressive

severe or critical) ได้แก่ มีค่า SpO₂ <94% ที่ room air หรือต้องได้รับการรักษาด้วยการให้ออกซิเจน หรือมีระบบต่าง ๆ ในร่างกายทำงานล้มเหลว เป็นต้น และมีค่าดัชนีบ่งชี้ว่ามีภาวะอักเสบในร่างกายขึ้นสูง (เช่น C-reactive protein >75 มก./ลิตร.) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาผู้ป่วย COVID-19 ในปัจจุบันยังไม่หยุดนิ่ง และมีเพิ่มเติมอย่างต่อเนื่อง การอัปเดตความรู้เกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วย COVID-19 จึงเป็นสิ่งสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med 2021; 384: 693 - 704.
2. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol 2020; 92: 2283 - 5.
3. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e474 - e484.
4. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.
5. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2028700.
6. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Disease Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 (version 4.0.0). Accessed from www.idsociety.org/COVID19guidelines. (Mar 5, 2021).