

แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยากุ่มชีววัตถุ (Biologics) ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (ฉบับ พ.ศ. 2566)

Clinical Practice Guidelines on Biologics for Chronic Rhinosinusitis

ทรงกลด เอี่ยมจตุรภัทร, พ.บ.¹, ดิขพงศ์ กาญจนวาสี, พ.บ.², ปร.ด., เปรม หวังเจริญ, พ.บ.¹, กรเกียรติ สนิทวงศ์ พ.บ., ปร.ด.¹, กรรณิการ์ รุ่งโรจน์วัฒนศิริ, พ.บ.³, กวินณัฐร์ จิตรอรุณธ์, พ.บ.⁴, กังสตาล ต้นจรรักษ์, พ.บ.⁵, กิตติชัย มงคลกุล, พ.บ.⁶, กวิตา อธิภาส, พ.บ.², ขจร เสรีศิริขจร, พ.บ., ปร.ด.¹, จักรพันธ์ พรหมโสภ, พ.บ.⁷, จันทิมา พรรณนาโส¹, จิระพงษ์ อังคะรา, พ.บ.⁴, เจตน์ ลายองเสถียร, พ.บ.², เจษฎา กาญจนอัมพร, พ.บ.¹, ฉวีวรรณ บุณนาค, พ.บ.², เดชาศักดิ์ สุขนวล, พ.บ.⁸, ไตรภูมิ สุวรรณเวช, พ.บ.², ทนชัย ธนสัมพันธ์, พ.บ.⁴, ธนิต เฉลิมวัฒน์ชัยธนิต, พ.บ., ปร.ด.⁹, ธันยธร ธีรนเรศรัย, พ.บ.³, นวรัตน์ เกษมสุข, พ.บ., เนาวรัตน์ ตั้งบำรุงธรรม, พ.บ.⁵, บุญสาม รุ่งภูภัทร, พ.บ.⁵, ประยุทธ์ ตันสุริยวงษ์, พ.บ.¹⁰, ปริยรัตน์ จารุจินดา, พ.บ.⁸, ปารยะ อาศนะเสน, พ.บ.², เปรมยศ เงามเทพพัฒนาาราม, พ.บ.², พงศกร ตันติลีปกร พ.บ., ปร.ด.², พรเทพ เกษมศิริ, พ.บ.¹¹, พีรพันธ์ เจริญชาศรี, พ.บ.¹², ภัคจิรา นาคเสน, พ.บ.⁹, ยศวี วัชรวุฒิ, พ.บ.¹³, ฤทัยรัตน์ สุพฤกษ์ทวีชัย, พ.บ.¹³, วรรณรวิ ไทยตระกูล, พ.บ.⁹, วิชญ์ บรรณศิริ, พ.บ.², วิรัช เกียรติศรีสกุล, พ.บ.⁷, วิรัช จิตสุทธิภากร, พ.บ.⁶, วิสูตร รัชชัยพิชิตกุล, พ.บ.¹¹, สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตนานิจ, พ.บ.¹¹, สายสวาท ไชยเศรษฐ, พ.บ., ปร.ด.³, สิริระ นันทพิศาล, พ.บ., ปร.ด.¹⁴, สุปราณี พูนันต์, พ.บ.³, สุพินดา ชูสกุล, พ.บ.¹, สุรพล ชื่อดตรง, พ.บ.¹¹, เสกสันต์ ชัยนันสมิตย์, พ.บ.¹¹, อีโรชิ จันทาภากุล, พ.บ.¹⁵

Received: 25 กันยายน 2566

Revised: 27 ธันวาคม 2566

Accepted: 1 กุมภาพันธ์ 2567

บทคัดย่อ (Abstract)

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังเป็นโรคที่พบบ่อย และรบกวนต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การรักษาประกอบด้วย การรักษาด้วยยา และการผ่าตัด ในผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะไซนัสอักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Refractory sinusitis) ถึงแม้จะได้รับการรักษาที่เหมาะสมตามมาตรฐานแล้ว จากการค้นคว้าวิจัยในปัจจุบันถึง กลไกในการก่อโรค และแนวทางการรักษา ได้มีการรักษามุ่งเป้าด้วยยาชีววัตถุ (Biologics) ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังประเภทที่ 2 (Type 2 Chronic rhinosinusitis) เช่น anti-IgE, anti-IL5, anti-IL5R, anti-IL4R และ anti-IL13 อย่างไรก็ตามด้วยข้อจำกัดเรื่องจำนวนของผู้ป่วยที่เป็นโรค การเข้าถึงของยา และค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในการรักษา ดังนั้นการศึกษาถึงข้อบ่งชี้ในการใช้ยา Biologics และแนวทางติดตามผลการรักษาในบริบทของผู้ป่วยในประเทศไทยจึงเป็นสิ่งจำเป็น สมาคมแพทยโรคจมูก (ไทย) ร่วมกับสมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย และราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย จึงได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (ฉบับ พ.ศ. 2566) เพื่อเป็นแนวทางให้ โสต ศอ นาสิกแพทย์ กุมารแพทย์ แพทย์โรคภูมิแพ้ และแพทย์เฉพาะทางระบบทางเดินหายใจ ได้ใช้ประกอบการพิจารณาเลือกการรักษาด้วยยา Biologics ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังได้อย่างถูกต้อง เหมาะสม และคุ้มค่า

1. ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
3. ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
4. ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
5. ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
6. ศูนย์การแพทย์เฉพาะทางด้านโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี
7. ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
8. ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย
9. กองโสต ศอ นาสิกกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
10. กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์
11. ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
12. กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลศิริโรจน์
13. ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
14. ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
15. ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยากุ่มชีววัตถุ (Biologics) ในโรคไขข้ออักเสบเรื้อรัง (ฉบับ พ.ศ. 2566)

โดยความร่วมมือระหว่าง

สมาคมแพทยโรคจมูก (ไทย)

สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย

ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย

รายชื่อคณะทำงาน

ศ.เกียรติคุณ พญ.ฉวีวรรณ บุณนาค	ที่ปรึกษา
รศ.นพ.สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตนานิจ	ที่ปรึกษา
รศ.นพ.พีรพันธ์ เจริญชาศรี	ที่ปรึกษา
รศ.นพ.ทรงกลด เอี่ยมจตุรภัทร	ประธาน
ดร.นพ.ดิชพงศ์ กาญจนวาสี	คณะทำงานและเลขานุการ
นพ.เปรม หวังเจริญ	คณะทำงานและผู้ช่วยเลขานุการ
นส.จันทิมา พรรณนาโส	ผู้ช่วยเลขานุการ

คณะทำงาน

รศ.ดร.นพ.มล.กรเกียรติ สนิทวงศ์	รศ.พญ.กรรณิการ์ รุ่งโรจน์วัฒนศิริ
ผศ.พญ. กวินญรัตน์ จิตรอรุณท์	พญ.กังสดาล ตันจรัรักษ์
นพ.กิตติชัย มงคลกุล	พญ.กวิตา อธิภาส
ดร.นพ.ขจร เสรีศิริขจร	รศ.นพ.จักรพันธ์ พรหมโสภา
รศ.นพ.จิระพงษ์ อังคะธา	ผศ.นพ.เจตน์ ลำยองเสถียร
รศ.นพ.เจษฎา กาญจนอัมพร	นพ.เดชาศักดิ์ สุขนวล
นพ. ไตรภูมิ สุวรรณเวช	นพ.ทูนชัย ธนสัมพันธ์
พ.อ.ดร.นพ.ธนิต เฉลิมวัฒน์ชัย	พญ.ฉันทธร ธีรนครเศรษฐ์
พญ.นวรรตน์ เกษมสุข	พญ.เนาวรัตน์ ตั้งบำรุงธรรม
นพ.บุญสาม รุ่งภูวภัทร	ผศ.นพ.ประยุทธ์ ตันสุริยวงษ์
พล.ต.หญิง รศ.พญ.ปริญนันท์ จารุจินดา	รศ.นพ.ปารยะ อาศนะเสน
ผศ.นพ.เปรมยศ เกาเทพฤตมาราม	รศ.ดร.นพ.พงศกร ตันติลีปกร
รศ.นพ.พรเทพ เกษมศิริ	ร.อ.หญิง พญ.ภัคจิรา นาคเสน
นพ.ยศวี วัจวรรณ	พญ.ฤทัยรัตน์ สุพฤกษ์ทวีชัย
น.ท.หญิง พญ.วรรณรวี ไทยตระกูล	รศ.นพ.วิษณุ บรรณศิริ
รศ.นพ.วิรัช เกียรติศรีสกุล	นพ.วิรัช จิตสุทธิภากร
รศ.นพ.วิสูตร รัชชัยพิชิตกุล	รศ.ดร.พญ.สายสวาท ไชยเศรษฐ์
ผศ.ดร.นพ.สิระ นันทพิศาล	รศ.พญ.สุปราณี พูนันต์
รศ.พญ.สุพินดา ชูสกุล	รศ.นพ.สุรพล ชื่อตรง

รศ.นพ.เสกสันต์ ชัยนันทสมิตย์

รศ.นพ.ธีโรชิ จันทาภากุล

คำย่อ (Abbreviation)

AIT	= Allergen immunotherapy
AERD	= Aspirin-exacerbated respiratory disease
AEs	= Adverse events
AQLQ	= Asthma Quality of Life Questionnaire
AR	= Allergic rhinitis
AUC	= Area under the curve
BID	= Two times a day
CFQ-25	= Cognitive Failures Questionnaire-25
CI	= Confidence interval
CPG	= Clinical practice guideline
CRS w NP	= Chronic rhinosinusitis with nasal polyps
CRS s NP	= Chronic rhinosinusitis without nasal polyps
CT scan	= Computed tomography scan
ECP	= Eosinophil cationic protein
EQ5D	= EuroQol standardized measure of health-related quality of life
ES	= Endoscopic score
ESS	= Endoscopic sinus surgery
FEV1	= Forced expiratory volume
GM-CSF	= Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
Ig	= Immunoglobulin
IL	= Interleukin
LoS	= Length of stay

MPO	= Myeloperoxidase
N/A	= Not applicable
NCS	= Nasal congestion score
NPS	= Nasal polyp score
OD	= Once a day
OR	= Odds ratio
PEFV	= Partial expiratory flow-volume
PNEF	= Peak nasal expiratory flow
PNIF	= Peak nasal inspiratory flow
RCT	= Randomized controlled trial
ROB	= Risk of bias
RSOM-31	= Rhinosinusitis Outcome Measure-31
SF-36	= Short Form Survey-36
SNOT-22	= Sino-nasal Outcome Test-22
SS	= Symptom score
SYS	= Systematic review
Th	= T Helper
TNSS	= Total nasal symptoms score
TPS	= Total polyp score
UPSIT	= University of Pennsylvania Smell Identification Test
VAS	= Visual Analogue Scale

สารบัญเรื่อง

	หน้า
บทนำ (Introduction)	10
วิธีการจัดทำ (Methodology)	11
บทสรุปย่อ (Executive summary)	14
คำจำกัดความและนิยาม (Definition and classification)	17
ภาระโรค (Disease burden)	19
พยาธิสรีรวิทยาของโรค (Pathophysiology and mechanism)	22
การใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบปฐมภูมิ (Biologic therapies in primary CRS)	
Anti-IgE (Omalizumab)	31
Anti-IL5 (Reslizumab, Mepolizumab)	48
Anti-IL5R (Benralizumab)	56
Anti-IL4R/Anti-IL13 (Dupilumab)	62
การใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบทุติยภูมิ (Biologic therapies in secondary CRS)	78

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังปฐมภูมิ	16
ภาพที่ 2 แนวทางประเมินผลตอบสนองกับการให้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังปฐมภูมิ	16
ภาพที่ 3 รูปแบบการอักเสบของริดสีดวงจมูกจำนวน 236 ชิ้นเนื้อ ตามเซลล์การอักเสบที่ตรวจพบ	23
ภาพที่ 4 กลไกของ Biologics ที่เป็นเป้าหมายในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก	24
ภาพที่ 5 ขนาดของภาพที่เหมาะสมจากการส่องกล้อง Nasal endoscope	28
ภาพที่ 6 การจัดเรียงภาพที่เหมาะสมจากการส่องกล้อง Nasal endoscope	29
ภาพที่ 7 แสดงขั้นตอนการส่องกล้องตรวจภายในโพรงจมูก	30
ภาพที่ 8 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Omalizumab	32
ภาพที่ 9 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Dupilumab	63
ภาพที่ 10 พยาธิกำเนิด และการยับยั้งด้วยยา Biologics ใน Antineutrophil Cytoplasmic antibody (ANCA) - associated Vasculitis (AAV)	79
ภาพที่ 11 กลไกทางภูมิคุ้มกันวิทยา ลักษณะทางคลินิก และการยับยั้งด้วยยา Biologics ใน Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EPGA)	81

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 รูปแบบการอักเสบที่นำมาใช้อธิบายพยาธิวิทยาของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง	22
ตารางที่ 2 เกณฑ์ประเมินขนาดของริดสีดวงจมูก	25
ตารางที่ 3 เปรียบเทียบเกณฑ์ประเมินขนาดของริดสีดวงจมูก	27
ตารางที่ 4 การประเมินขนาดของริดสีดวงจมูกที่ใช้อ้างอิงในแนวทางฯ	30
ตารางที่ 5 การทบทวนวรรณกรรมที่นำ Anti-IgE ใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง	34
ตารางที่ 6 แสดงขนาดยาและความถี่ของการให้ยาพิจารณาจากน้ำหนักตัวร่วมกับระดับ serum IgE ของผู้ป่วย	39
ตารางที่ 7 การทบทวนวรรณกรรมที่นำ Anti-IL 5 ใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง	49
ตารางที่ 8 การทบทวนวรรณกรรมที่นำ Anti-IL5R ใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง	57
ตารางที่ 9 การทบทวนวรรณกรรมที่นำ Anti-IL4R/Anti-IL13 ใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง	64
ตารางที่ 10 การทบทวนวรรณกรรมที่ใช้ Biologics ในผู้ป่วย Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EPGA)	84

บทนำ (Introduction)

จุดประสงค์

การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (ฉบับ พ.ศ. 2566) มีเป้าหมายเพื่อเป็นแนวทางให้โสต ศอ นาสิกแพทย์ กุมารแพทย์ แพทย์โรคภูมิแพ้ และแพทย์เฉพาะทางระบบทางเดินหายใจใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาเลือกการรักษาด้วยยา Biologics ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังได้อย่างถูกต้องเหมาะสม รวมถึงเป็นเครื่องมือในการฟื้นฟูความรู้ในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังด้วยยา Biologics ที่ทันสมัยซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการเรียนการสอนนิสิตนักศึกษาแพทย์ แพทย์ใช้ทุน แพทย์ประจำบ้าน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด รวมทั้งแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป

แนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้เกิดขึ้นจากการสรุปและวิเคราะห์ผลศึกษาวิจัยในปัจจุบัน และแนวความคิดเห็นของคณะทำงานจากสมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย) สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย และราชวิทยาลัย โสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย ในการพิจารณาทางเลือกในการรักษาด้วยยา Biologics อย่างไรก็ดีแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้ไม่สามารถใช้เป็นเครื่องมือบังคับให้แพทย์ปฏิบัติตามได้ การรักษาผู้ป่วยย่อมขึ้นกับวิจารณญาณของแพทย์ผู้รักษาประกอบกับประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแต่ละราย รวมไปถึงข้อจำกัดเชิงทรัพยากร บุคลากร เครื่องมือในการรักษา และช่วงเวลาที่เหมาะสม คณะผู้จัดทำขอสงวนสิทธิ์ในการนำไปใช้อ้างอิงทางกฎหมายโดยไม่ผ่านการพิจารณาจากผู้ทรงคุณวุฒิหรือผู้เชี่ยวชาญ

วิธีการร่างแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (ฉบับ พ.ศ. 2566)

สมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย) เห็นสมควรจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (ฉบับ พ.ศ. 2566) เพื่อให้เข้ากับบริบทในการรักษาในปัจจุบัน โดยได้ดำเนินการตามขั้นตอนดังนี้

1. สมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย) แจ้งไปยังสมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย และราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย ว่าจะมีการจัดทำแนวทางฯ ดังกล่าว และขอให้ตั้งผู้แทนเพื่อร่วมพิจารณาร่างแนวทางฯ
2. สมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย) ตั้งคณะทำงานเพื่อจัดทำร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ โดยมี รศ.นพ.ทรงกลด เอี่ยมจตุรภัทร เป็นประธานคณะทำงาน และ ดร.นพ.ดิชพงษ์ กาญจนวาสิ เป็นเลขานุการ ร่วมกับผู้ทรงคุณวุฒิทางสาขานาสิกวิทยา โรคภูมิแพ้ และวิทยาภูมิคุ้มกันในประเทศไทย
3. นำเสนอร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ ที่ปรับปรุงแล้วผ่านที่ประชุมซึ่งประกอบด้วย โสต ศอ นาสิกแพทย์ เกสัชกร พยาบาล ผู้ป่วยและญาติผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบ เพื่อรับฟังความคิดเห็นและข้อเสนอแนะ จัดทำประชาพิจารณ์เพื่อปรับปรุงเป็นแนวทางเวชปฏิบัติฉบับสมบูรณ์ต่อไป
4. คณะทำงานฯ ร่วมกันพิจารณาและจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ โดยการประชุมร่วมระหว่างสมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย) สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย และราชวิทยาลัย โสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทยก่อนการพิจารณารับรอง

วิธีการจัดทำ (Methodology)

คณะทำงาน ได้แบ่งหัวข้อในการค้นคว้าหลักฐานการศึกษาที่เกี่ยวข้องนำมามอบหมายให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ นำมาพิจารณาร่วมกัน ภายใต้รูปแบบการทบทวนวรรณกรรม (Literature review: LR) และ ทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์ (Evidence-based review: EBR) ได้แก่

1. มีการกำหนดหัวข้อ เนื้อหา และ ผลลัพธ์ที่สำคัญทางคลินิก เพื่อหาคำตอบในแต่ละด้าน (LR, EBR)
2. มีการระบุวิธีการค้นข้อมูลเพื่อให้ได้งานวิจัยที่น่า เชื่อถือของแต่ละคำถาม (LR, EBR)
3. มีการวิเคราะห์บทความที่สัมพันธ์กับแต่ละหัวข้อ โดยพิจารณาด้านความคลาดเคลื่อน (Bias) ของบทความว่าสามารถยอมรับได้หรือไม่ (LR, EBR)
4. ร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ เพื่อตอบคำถามทางคลินิกแต่ละหัวข้อ (LR, EBR)
5. ร่างการรวบรวมหลักฐานการศึกษาทางคลินิกที่มี และสรุปรวมข้อมูลการศึกษา (EBR)
6. สร้างแนวทางการรักษาโรคไขข้ออักเสบเรื้อรังในคนไทยด้วยยากกลุ่ม Biologic และสรุปในรูปแบบที่ประยุกต์ใช้ได้ง่าย ในรูปแบบภาพผังงานการตัดสินใจ (Flowchart)

วิธีการค้นบทความที่ได้รับการตีพิมพ์เพื่อประกอบการจัดทำ

มีการค้นบทความแนวทางการตรวจรักษาและบทความการใช้ยากกลุ่ม Biologic ในโรคไขข้ออักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้อง โดยแหล่งอ้างอิงของบทความได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ทางวารสารหรือโดยองค์กรที่น่าเชื่อถือทางระบบอิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งสามารถค้นหาได้จากฐานข้อมูลมาตรฐาน อาทิเช่น

1. Medline
2. Scopus
3. Embase
4. Cochrane
5. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
6. Web of science or ISI

โดยบทความและแนวทางการตรวจรักษาทั้งหมดที่ค้นหา ต้องผ่านกระบวนการแบ่งระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานข้อมูลและให้นำหน้าของคำแนะนำ โดยใช้หลักการของแนวทางการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ (Guide to Develop Clinical Practice Guidelines) พุทธศักราช 2559 ซึ่งจัดทำโดยสถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

หลักการแบ่งระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานข้อมูลและการให้นำหน้าของคำแนะนำ

คุณภาพหลักฐาน (Quality of Evidence)

ประเภท ก หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

- ก1 การทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) หรือการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomize-controlled clinical trials) หรือ

- ก2 การศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุมที่มีคุณภาพดีเยี่ยม อย่างน้อย 1 ฉบับ (well-designed, randomize-controlled, clinical trial)

ประเภท ข หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

- ข1 การทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (systematic review of non-randomized, controlled, clinical trials) หรือ
- ข2 การศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่างที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed, non-randomized, controlled clinical trial) หรือ
- ข3 หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษา วิเคราะห์ ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัย เป็นอย่างดี ซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม หรือ
- ข4 หลักฐานจากพหุกาลานุกรม (multiple time series) ซึ่งมีหรือไม่มีมาตรการดำเนินการ หรือ หลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกรูปแบบอื่นหรือทดลองแบบไม่มีการควบคุม ซึ่งมีผลประจักษ์ ถึงประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติตามมาตรการที่เด่นชัดมาก เช่น ผลของการนำยาเพนิซิลลินมาใช้ ในราว พ.ศ. 2480 จะได้รับการจัดอยู่ในหลักฐานประเภทนี้

ประเภท ค หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

- ค1 การศึกษาพรรณนา (descriptive studies) หรือ
- ค2 การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trial)

ประเภท ง หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

- ง1 รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ประกอบด้วยความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ บนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก หรือ
- ง2 รายงานอนุกรมผู้ป่วยจากการศึกษาในประชากรต่างกลุ่ม และคณะผู้ศึกษาต่างคณะ อย่างน้อย 2 ฉบับ รายงานหรือความเห็นที่ไม่ได้ผ่านการวิเคราะห์แบบมีระบบ เช่น เกร็ดรายงานผู้ป่วยเฉพาะ ราย (Anecdotal report) ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเฉพาะราย จะไม่ได้รับการพิจารณาว่าเป็น หลักฐานที่มีคุณภาพในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of recommendation)

- น้ำหนัก ++ หมายถึง “แนะนำอย่างยิ่ง” (strongly recommend) คือความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost effective) (ควรทำ)
- น้ำหนัก + หมายถึง “แนะนำ” (recommend) คือความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ (อาจไม่ทำก็ได้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม: น่าทำ)

- น้ำหนัก +/- หมายถึง “ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน” (neither recommend nor against) คือความมั่นใจยังกำกวมในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่า อาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ (อาจทำหรืออาจไม่ทำก็ได้)
- น้ำหนัก - หมายถึง “ไม่แนะนำ” (not recommend) คือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้อำนาจอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่า หากไม่จำเป็น (อาจทำได้กรณีมีความจำเป็น แต่โดยทั่วไป “ไม่น่าทำ”)
- น้ำหนัก - - หมายถึง “ไม่แนะนำอย่างยิ่ง/คัดค้าน” (strongly not recommend / against) คือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้อำนาจอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย (ไม่ควรทำ)

บทสรุปย่อ (Executive summary)

1. คำแนะนำในการใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังปฐมภูมิ (primary chronic rhinosinusitis)

1.1 ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา

ผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูก (chronic rhinosinusitis with nasal polyps) ที่มีคุณสมบัติครบทั้ง 3 หัวข้อ ดังต่อไปนี้

หัวข้อ	เงื่อนไข
ยืนยันว่าเป็น Type 2 Chronic rhinosinusitis	อย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อ ของ <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Serum eosinophilia \geq 250 cells/mcL or \geq 5% of differential <input type="checkbox"/> Tissue eosinophilia \geq 10 cells/HPF <input type="checkbox"/> Total serum IgE \geq 100 IU/mL
ได้รับการรักษาที่เหมาะสมแล้ว	อย่างน้อย 1 ใน 2 ข้อ ของ <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ได้รับการผ่าตัดไซนัสอย่างเหมาะสมด้วยวิธีส่องกล้อง* และได้รับการรักษาที่เหมาะสมด้วยยาหลังผ่าตัดแล้ว <input type="checkbox"/> ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้จากโรคประจำตัว และได้รับการรักษาที่เหมาะสมด้วยยาแล้ว * การผ่าตัดทุกไซนัสที่เป็นโรคเพื่อการเข้าถึงของยาสเตียรอยด์เฉพาะที่หรือเทียบเท่า Full House Functional Endoscopic Sinus Surgery
ไม่สามารถควบคุมโรค	อย่างน้อย 3 ใน 5 ข้อ ของ <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> รบกวนคุณภาพชีวิตอย่างเด่นชัด ประเมินโดย Thai version SNOT-22 \geq 40/110 หรือ ประเมินอาการรวมทางจมูกโดย VAS \geq 5/10

	<input type="checkbox"/> รบกวนการได้กลิ่น ประเมินโดย VAS $\geq 7/10$ (0 คือได้กลิ่นปกติ และ 10 คือไม่ได้กลิ่นเลย) <input type="checkbox"/> ขนาดริดสีดวงจมูกรวมสองข้าง $\geq 4/6$ <input type="checkbox"/> ได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดกิน เพื่อควบคุมโรคไซนัสอักเสบ ≥ 2 ครั้งต่อปี ในแต่ละครั้งระยะเวลามากกว่า 5 วัน <input type="checkbox"/> ได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดสูดทางปาก เพื่อควบคุมโรคหืดอย่างต่อเนื่อง
--	---

1.2 แนวทางประเมินผลตอบสนองกับการให้ยา

ทำการประเมินหลังจากให้ยาที่เวลา 4 เดือน 8 เดือน และ 12 เดือน จากนั้นทำการประเมินทุก 12 เดือน ถ้าไม่ตอบสนองในการประเมินแต่ละครั้งให้พิจารณาหยุดใช้ยา

นิยามการตอบสนอง คือ ต้องมีคุณลักษณะครบทั้ง 2 หัวข้อ ดังต่อไปนี้

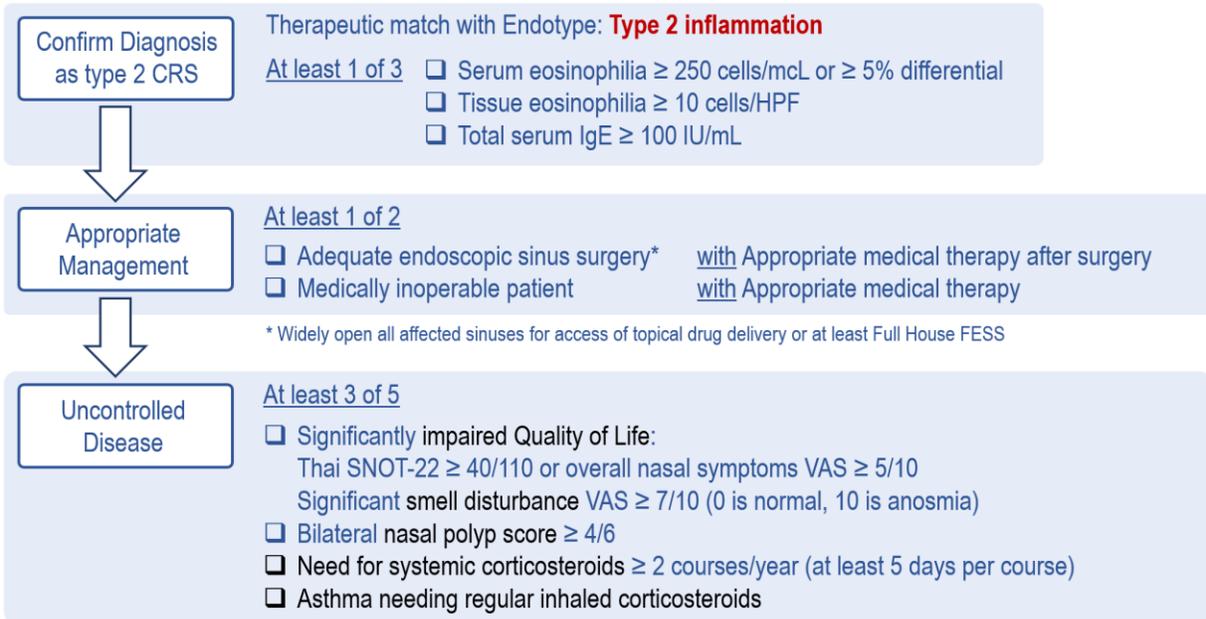
หัวข้อ	เงื่อนไข
การประเมินจากอาการ	เปรียบเทียบกับช่วงก่อนรับการรักษาด้วยยา Biologics อย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อ ของ <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> การรบกวนคุณภาพชีวิต ประเมินโดย Thai version SNOT-22 ลดลง ≥ 12 คะแนน <input type="checkbox"/> อาการรวมทางจมูก ประเมินโดย VAS ลดลง ≥ 2 คะแนน <input type="checkbox"/> การรบกวนการได้กลิ่น ประเมินโดย VAS ลดลง ≥ 2 คะแนน
การประเมินจากอาการแสดงและการใช้ยาควบคุมโรค	เปรียบเทียบกับช่วงก่อนรับการรักษาด้วยยา Biologics อย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อ ของ <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ขนาดริดสีดวงจมูกรวมทั้งสองข้าง ลดลง ≥ 2 คะแนน <input type="checkbox"/> ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดกิน เพื่อควบคุมโรคไซนัสอักเสบ <input type="checkbox"/> ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดทางปาก เพื่อควบคุมโรคหืด

2. คำแนะนำในการใช้ Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังทุติยภูมิ (secondary chronic rhinosinusitis) ยังไม่แนะนำให้ใช้ยา Biologics ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังที่เป็น secondary chronic rhinosinusitis

ภาพที่ 1 ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังปฐมภูมิ

Indication for Biological Treatment

Phenotype: **CRS w NP**



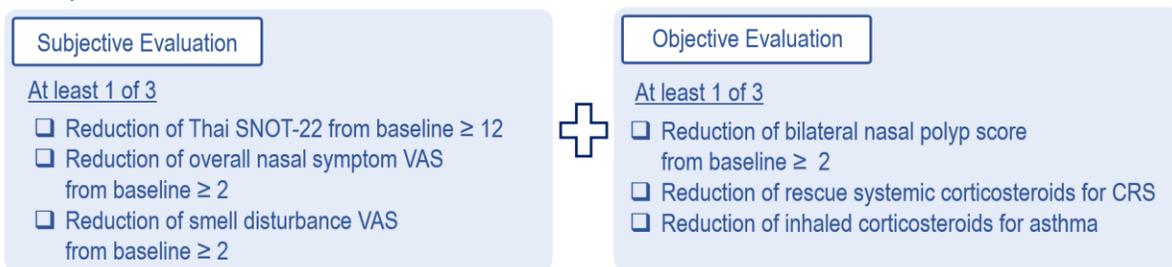
ภาพที่ 2 แนวทางประเมินผลตอบสนองกับการให้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังปฐมภูมิ

Evaluation Response to biological treatment in **CRS w NP**

Timing



Response to treatment: outcome evaluation



คำจำกัดความและนิยาม (Definition and classification)

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (Chronic rhinosinusitis)

หมายถึง การอักเสบของจมูก และโพรงอากาศข้างจมูก เป็นเวลานานกว่าหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์^{1, 2}

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (Chronic rhinosinusitis) ในผู้ใหญ่

หมายถึง การอักเสบของจมูก และโพรงอากาศข้างจมูก เป็นเวลานานกว่าหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์^{1, 2}

โดยมีอาการประกอบด้วย มากกว่าหรือเท่ากับ 2 อาการ ดังนี้

มีอย่างน้อย 1 อาการ ของ	อาการโพรงจมูกอุดตัน หรือ คัดจมูก
	น้ำมูกไหลทางด้านหน้า และ/หรือ ด้านหลังจมูก
ร่วมกับ	± อาการปวด/แน่นบริเวณใบหน้า
	± อาการได้กลิ่นลดลง หรือ สูญเสียการรับกลิ่น

พบความผิดปกติจากการส่องกล้อง ดังนี้

- ริดสีดวงจมูก และ/หรือ
- น้ำมูกลักษณะขุ่นข้น (mucopurulent) จากบริเวณ Middle meatus และ/หรือ
- บวม/เยื่อโพรงจมูกตัน บริเวณ Middle meatus

และ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบการเปลี่ยนแปลงของเยื่อโพรงจมูกบริเวณ

osteomeatal complex และ/หรือบริเวณโพรงอากาศข้างจมูก

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (Chronic rhinosinusitis) ในเด็ก

หมายถึง การอักเสบของจมูก และโพรงอากาศข้างจมูก เป็นเวลานานกว่าหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์^{1, 2}

โดยมีอาการประกอบด้วย มากกว่าหรือเท่ากับ 2 อาการ ดังนี้

มีอย่างน้อย 1 อาการ ของ	อาการโพรงจมูกอุดตัน หรือ คัดจมูก
	น้ำมูกไหลทางด้านหน้า และ/หรือ ด้านหลังจมูก
ร่วมกับ	± อาการปวด/แน่นบริเวณใบหน้า
	± อาการไอ

พบความผิดปกติจากการส่องกล้อง ดังนี้

- ริดสีดวงจมูก และ/หรือ
- น้ำมูกลักษณะขุ่นข้น (mucopurulent) จากบริเวณ Middle meatus และ/หรือ
- บวม/เยื่อโพรงจมูกตัน บริเวณ Middle meatus

และ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบการเปลี่ยนแปลงของเยื่อโพรงจมูกบริเวณ

osteomeatal complex และ/หรือบริเวณโพรงอากาศข้างจมูก

การรักษาด้วยยาในกลุ่มชีววัตถุ (Biologics) ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

หมายถึง การรักษาด้วยสารภูมิต้านทาน monoclonal antibodies ที่ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงต่อ immune cells และ Inflammatory pathways ในการก่อโรคและการดำเนินโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง³⁻⁵ ใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังที่มีอาการแสดงแบบมีริดสีดวงจมูก

(chronic rhinosinusitis with nasal polyps) และมีลักษณะทางพยาธิสภาพ (endotype) เป็น การอักเสบประเภทที่ 2 (type II inflammatory diseases) ที่ต้องการรักษาด้วยยา หรือเป็นซ้ำ หลังการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสด้วยกล้องเอนโดสโคป (endoscopic sinus surgery)⁴⁻⁷

ในปัจจุบันมียาในกลุ่ม Biologics ดังนี้ Anti-Interleukin 4R α /13 (Dupilumab), Anti-immunoglobulin E (Omalizumab), Anti-interleukin 5 (Mepolizumab และ Reslizumab) และ Anti-interleukin-5R α (Benralizumab)³⁻⁷

Disease burden

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังพบในประชากรทั่วโลก ร้อยละ 5 ถึง 12⁸ พบสัดส่วนของผู้ใหญ่ที่มีอาการของโรค ไซนัสอักเสบเรื้อรัง ร้อยละ 2.1 และ 2.1 ถึง 4.3 และ 2.1 ถึง 28.4 จากการสำรวจในสหรัฐอเมริกา⁹ ยุโรป¹⁰ และ เอเชีย¹¹ ตามลำดับ และพบเป็นโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกถึงร้อยละ 20 ถึง 30¹²

จากการสำรวจในทวีปเอเชีย โดยแบบสำรวจสุขภาพและโภชนาการแห่งชาติในประเทศเกาหลี ด้วยการ สัมภาษณ์ และการส่องกล้องทางโพรงจมูก โดย Ahn JC และคณะ¹³ ในปี พ.ศ. 2551 ถึง 2555 พบอุบัติการณ์ของ โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร้อยละ 8.4 ประกอบด้วย โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบไม่มีริดสีดวงจมูก ร้อยละ 5.8 และโรค ไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกร้อยละ 2.6 ทั้งนี้ พบโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังจากพยาธิสภาพที่เป็นการอักเสบ ประเภทที่ 2 (Type 2 inflammation) ในผู้ป่วยเอเชีย ร้อยละ 5 ถึง 55 และอัตราการอักเสบชนิดที่มีเม็ดเลือดขาว ชนิด Eosinophils เติบโตในระดับที่ต่ำกว่าผู้ป่วยในประเทศแถบตะวันตก¹¹

Wang XD และคณะ¹⁴ พบอุบัติการณ์ของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร้อยละ 2.1 จากการสำรวจโดยสอบถาม ทางโทรศัพท์ใน 18 เมืองใหญ่สาธารณรัฐประชาชนจีน Shi JB และคณะ¹⁵ สำรวจภาคตัดขวางจากเอกซเรย์ คอมพิวเตอร์ ใน 7 มณฑลในสาธารณรัฐประชาชนจีน พบอุบัติการณ์ของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร้อยละ 8 เป็นไซนัส อักเสบเรื้อรังแบบไม่มีริดสีดวงจมูกร้อยละ 6.8 และไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกร้อยละ 1.2

โรคหืดมักเกิดร่วมกับโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูก โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 65¹⁶ ซึ่งสูงกว่า อุบัติการณ์ของโรคหืดของประชากรทั่วไปในสหรัฐอเมริการ้อยละ 8.5¹⁷ โดยร้อยละ 43 ของผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงมัก พบโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกร่วมด้วย¹⁸

สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตนานิจ และคณะ¹⁹ พบว่ามีโรคทางเดินหายใจเรื้อรังในประเทศไทย 4 โรค ที่เป็นภาระ หลักในระบบสุขภาพ ส่งผลกระทบต่อการทำงาน และก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายสูง ประกอบด้วย โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง ร้อยละ 24.1 โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ร้อยละ 44.2 โรคหืด ร้อยละ 23.7 และโรคถุงลมโป่งพอง ร้อยละ 8 อีกทั้งพบว่า ร้อยละ 31.6 ของผู้ป่วยในกลุ่มประชากรที่ศึกษา มีโรคทางเดินหายใจดังกล่าวร่วมกันมากกว่าหรือเท่ากับสองโร

ผลกระทบของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังต่อคุณภาพชีวิต

อาการของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังก่อให้เกิดความรำคาญและรบกวนชีวิตประจำวัน โดยเฉพาะอาการคัด จมูก Gliklich RE และ Metson R²⁰ พบว่าโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังส่งผลกระทบต่อการทำงานทางสังคมมากกว่าโรค เส้นเลือดหัวใจตีบหรือภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ทั้งนี้ เพศหญิงมักมีความรุนแรงของอาการโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

และส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตมากกว่าเพศชาย เมื่อวัดด้วยเครื่องมือเฉพาะโรคที่เป็นมาตรฐานสากล เช่น SF-36²¹ หรือ Eq-5D²² นอกจากนี้ ยังพบการเกิดโรคซึมเศร้าที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่แย่ลงในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังอีกด้วย²³

อาการผิดปกติทางจมูก ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตในองค์ประกอบอื่น ได้แก่ การนอนหลับที่ไม่มีคุณภาพ ความเหนื่อยล้า ความผิดปกติทางการรับรู้ (cognitive dysfunction)²⁴ และประสิทธิภาพการทำงานที่แย่ลง²⁵ พบว่าผู้ป่วยที่มีแนวโน้มเลือกการรักษาด้วยผ่าตัดแทนการรักษาด้วยยา มักมีปัญหาในเรื่องการนอนหลับและความผิดปกติทางจิตใจ (psychologic dysfunction) อีกทั้งร้อยละ 75 ของผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมีคุณภาพการนอนหลับที่ไม่ดี²⁶ ความรุนแรงของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมีความสัมพันธ์กับการลดลงของคุณภาพการนอนหลับและความรุนแรงของโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea)^{26, 27} และในอีกการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังที่รักษาด้วยยาไม่ได้ผล และต้องการการรักษาด้วยการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสผ่านกล้องเอ็นโดสโคป (endoscopic sinus surgery) มักมีระดับการหยุดหายใจและหายใจลดลงในช่วงการนอนค่อนข้างสูง²⁷

การศึกษาแบบกรณีควบคุมเปรียบเทียบอาสาสมัครที่เป็นโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังกับคนปกติ โดยใช้แบบสอบถามชนิด Cognitive failure (CFQ-25) พบว่าผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมีการทำงานด้านความรู้ความเข้าใจแย่ลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ²⁸

ภาระค่าใช้จ่ายในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

ภาระค่าใช้จ่ายในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง ประกอบด้วย ค่าใช้จ่ายทางตรง (direct cost)²⁹ และค่าใช้จ่ายทางอ้อม (indirect cost) โดยค่าใช้จ่ายทางตรงจะเกี่ยวข้องกับค่ารักษาพยาบาล เช่น ค่าตรวจรักษาทางการแพทย์ ค่ายาตามใบสั่งแพทย์ การผ่าตัด และการดูแลหลังผ่าตัด ค่าใช้จ่ายทางอ้อม หมายถึงการสูญเสียประสิทธิภาพในการทำงานของผู้ป่วย พบว่ามีค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังในสหรัฐอเมริกา มากกว่า 3 หมื่นล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี โดยนับเป็นค่าใช้จ่ายทางอ้อมถึง 2 หมื่นล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี³⁰

ผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมีอัตราการเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกมากกว่าร้อยละ 43 และเข้ารับการรักษากรณีเร่งด่วน มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังถึงร้อยละ 25 โดยเป็นค่าใช้จ่ายทางตรงประมาณ 2,609 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี³¹ มากกว่าค่าเฉลี่ยรวมของการรักษาโดยทั่วไปถึงร้อยละ 6 จากฐานข้อมูล Truven Health Market Scan US ในปี พ.ศ. 2562 อีกทั้งมีการเพิ่มขึ้นของค่าใช้จ่ายทุกปี ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกสูงถึง 11,507 ดอลลาร์สหรัฐ³²

ร้อยละ 85 ของผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบอยู่ในวัยแรงงาน (ช่วงอายุ 18-65 ปี) การขาดงาน และการลดลงของประสิทธิผลในการทำงาน เพิ่มภาระทางเศรษฐกิจของโลกอย่างมีนัยสำคัญ³³ Stull DE และคณะ³⁴ พบว่าการคัดจมูกเพียงอย่างเดียวทำให้การนอนหลับแย่ลง เกิดความเมื่อยล้าที่เพิ่มขึ้น และความง่วงนอนในเวลากลางวันมีส่วนทำให้ประสิทธิภาพการทำงานลดลง Rudmik LU และคณะ³⁵ พบว่าค่าเฉลี่ยรายปีของอัตราการขาดงาน 25 - 39 วันต่อคนต่อปีเท่ากับต้นทุนทางอ้อมโดยเฉลี่ยมากกว่า 10,000 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี โดยรวมต้นทุนทางอ้อมทั้งหมดของการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมีมูลค่าเกินกว่า 2 หมื่นล้านเหรียญสหรัฐ ต่อปีในสหรัฐอเมริกา

สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตน์านิจ และคณะ³⁶ พบว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาและค่าใช้จ่ายจากประสิทธิผลของการทำงานที่ลดลงในประเทศไทยจากโรคทางเดินหายใจเรื้อรังเฉลี่ยเท่ากับ 1,495 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี โดยค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับประสิทธิผลการทำงานที่ลดลงโดยโรคไซนัสอักเสบ มีอัตราการเกิดประสิทธิผลของการทำงานที่ลดลง ร้อยละ 43.5 ซึ่งมากกว่าโรคหืด (ร้อยละ 19.6) และโรคถุงลมโป่งพอง (ร้อยละ 17.1)

George SC และคณะ³⁷ พบว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกในประเทศสหรัฐอเมริกา ด้วยการผ่าตัดไซนัสผ่านกล้องเอนโดสโคปเฉลี่ย 50,436.99 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี ในขณะที่การรักษาด้วยยา Dupilumab มีค่าใช้จ่าย 536,420.22 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี และพบว่าคะแนนสุขภาพเพิ่มขึ้น (Quality adjusted life year: QALY) ซึ่งแสดงถึงความคุ้มค่าของการพัฒนาคุณภาพชีวิตเมื่อเทียบกับค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่รักษาด้วยการผ่าตัด (9.80) สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Dupilumab (8.95)

ธนวัฒน์ วงศ์ผืน และคณะ³⁸ ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ของยา Omalizumab ในผู้ป่วยโรคหืดในประเทศไทย พบการใช้ยา Omalizumab ทำให้ปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น (Quality adjusted life year: QALY) 32 ปี สุขภาวะ เมื่อเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐาน และการรักษาด้วยยา Omalizumab จะมีต้นทุนเพิ่มขึ้นประมาณ 21.5 ล้านบาท และมีค่าต้นทุนที่เพิ่มขึ้นประมาณ 21.91 ล้านบาท มีค่าต้นทุนอรรถประโยชน์ส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio: ICER) เท่ากับ 689,045.26 บาทต่อปีสุขภาวะ เมื่อเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐาน

ทั้งนี้ ตามข้อมูลจากกรมการค้าภายใน กระทรวงพาณิชย์³⁹ ยา Omalizumab มีราคาเฉลี่ย 18,190 บาทต่อหน่วย (ขนาด 150 มิลลิกรัม ต่อ 5 มิลลิลิตร) คิดเป็นค่าใช้จ่ายเฉลี่ย 873,120 บาทต่อคนต่อปี และยา Dupilumab (ขนาด 300 มิลลิกรัม ต่อ 2 มิลลิลิตร) มีราคาเฉลี่ย 22,344 บาทต่อหน่วย

ค่ารักษาของผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลรัฐบาลด้วยการผ่าตัดไซนัสแบบ Full House Functional Endoscopic Sinus Surgery (Full House FESS) สามารถเบิกจ่ายตามสิทธิการรักษาประกันสุขภาพถ้วนหน้าได้ ประมาณ 25,000 ถึง 50,000 บาทต่อคนต่อครั้ง ทั้งนี้ อาจมีค่าใช้จ่ายส่วนต่างที่โรงพยาบาลอาจเรียกเก็บไม่ได้ตามข้อกำหนดของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ รวมถึง ค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องเสียเพิ่มเติม ในกรณีที่ใช้เครื่องมือผ่าตัด Microdebrider 3,000 ถึง 5,000 บาทต่อคนต่อครั้ง และ Image-guided surgery (IGS)/Navigation ประมาณ 7,000 ถึง 10,000 บาทต่อคนต่อครั้ง

อย่างไรก็ตาม กรณีผู้ป่วยเข้ารับผ่าตัดรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบ Full House FESS ในโรงพยาบาลเอกชน อาจมีค่าใช้จ่ายสูงถึงประมาณ 100,000 ถึง 300,000 บาท ต่อคนต่อครั้ง แตกต่างกันไปตามสถานพยาบาลที่เข้ารับการรักษา จำนวนวันนอนโรงพยาบาล และต้นทุนค่าอุปกรณ์ต่างๆ ที่ใช้ในการรักษา

พยาธิสรีรวิทยาของโรค (Pathophysiology and mechanism)

กลไกการเกิดโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง เป็นโรคที่มีการอักเสบของเยื่อโพรงจมูกและโพรงไซนัสเป็นเวลาดั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังสามารถแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่มตามผลการตรวจร่างกายที่พบหรือไม่พบริดสีดวงจมูก⁴⁰ ในอดีตมีความเชื่อว่า โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดไม่มีริดสีดวงจมูกเป็นรูปแบบการดำเนินโรคในขั้นที่ยังไม่รุนแรง ในขณะที่โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกเป็นรูปแบบการดำเนินโรคในขั้นที่รุนแรง ต่อมาเชื่อว่า โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดไม่มีริดสีดวงจมูกเป็นผลมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่รักษาไม่หายขาด หรือไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม ในขณะที่โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกถูกพิจารณาว่ามีความเชื่อมโยงกับภาวะภูมิแพ้ (atopy)⁴¹ จากผลการวิจัยในช่วง 20 ถึง 30 ปีที่ผ่านมา ได้ระบุว่าสาเหตุและการเกิดโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังทั้งสองรูปแบบมีความซับซ้อนและซ้อนทับกัน⁴² โดยขึ้นกับปัจจัยจากตัวผู้ป่วย (host factors) และปัจจัยด้านสภาพแวดล้อม (environmental factors) ที่มีจุดเด่นของพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค คือ การอักเสบ⁴³ โดยกลไกการอักเสบที่นำมาใช้อธิบายพยาธิวิทยาของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังอ้างอิงตาม Types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity⁴⁴ ตามตารางที่ 1

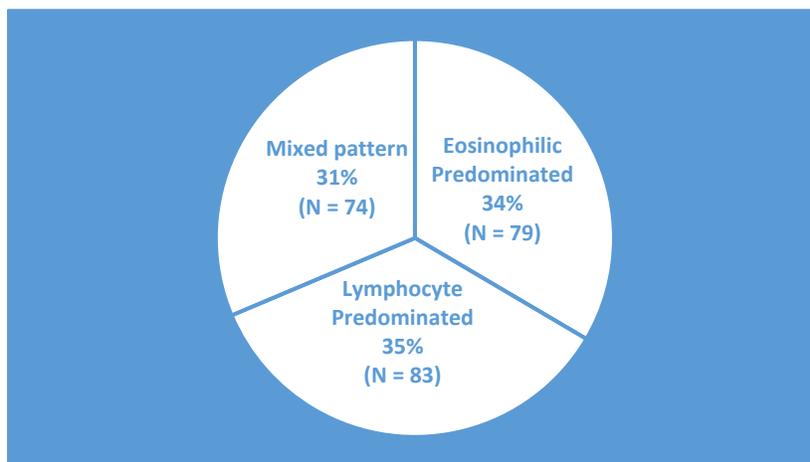
ตารางที่ 1 รูปแบบการอักเสบที่นำมาใช้อธิบายพยาธิวิทยาของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

รูปแบบการอักเสบ	Intended target	Principal cytokines	Immune activation	Pathological outcome in chronic rhinosinusitis
Type 1	Intracellular bacteria and viruses	IFN γ , TNF α	Cytotoxic T-cell, Macrophage activation	CRS s NP, CRS with lymphocytic NP
Type 2	Allergen, Fungi	IL-4, IL-5, IL-13	Eosinophil, Mast cell	CRS with eosinophil NP CRS s NP
Type 3	Extracellular bacteria and fungi	IL-17, IL-22	Neutrophil, Lymphocyte, Plasma cell	CRS s NP, CRS with NP (Mixed type)

ปัจจุบันเชื่อว่ารูปแบบของการอักเสบของโรคไซนัสอักเสบทั้งสองแบบนี้แตกต่างกัน รูปแบบการอักเสบในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดไม่มีริดสีดวงจมูกนั้นยังมีการศึกษาที่ค่อนข้างจำกัด โดยข้อมูลที่มีอยู่แสดงให้เห็นว่าโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดไม่มีริดสีดวงจมูกมีลักษณะของการอักเสบประเภทที่ 1 (Type 1 inflammation) หรือการอักเสบประเภทที่ 3 (Type 3 inflammation) ในขณะที่รูปแบบการอักเสบในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกมีการศึกษาที่ครอบคลุมและมีรายละเอียดมากกว่า พบว่าโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกในประเทศตะวันตกส่วนใหญ่เป็นการอักเสบประเภทที่ 2 (Type 2 inflammation) ที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นในริดสีดวงจมูก^{42,45} ในขณะที่โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกในประเทศทางแถบเอเชีย พบรูปแบบการอักเสบแบบผสม⁴⁶ โดยพบอัตราส่วนของริดสีดวงที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นและริดสีดวงที่เซลล์ Eosinophil ไม่เด่นในสัดส่วนที่พอกัน⁴⁷

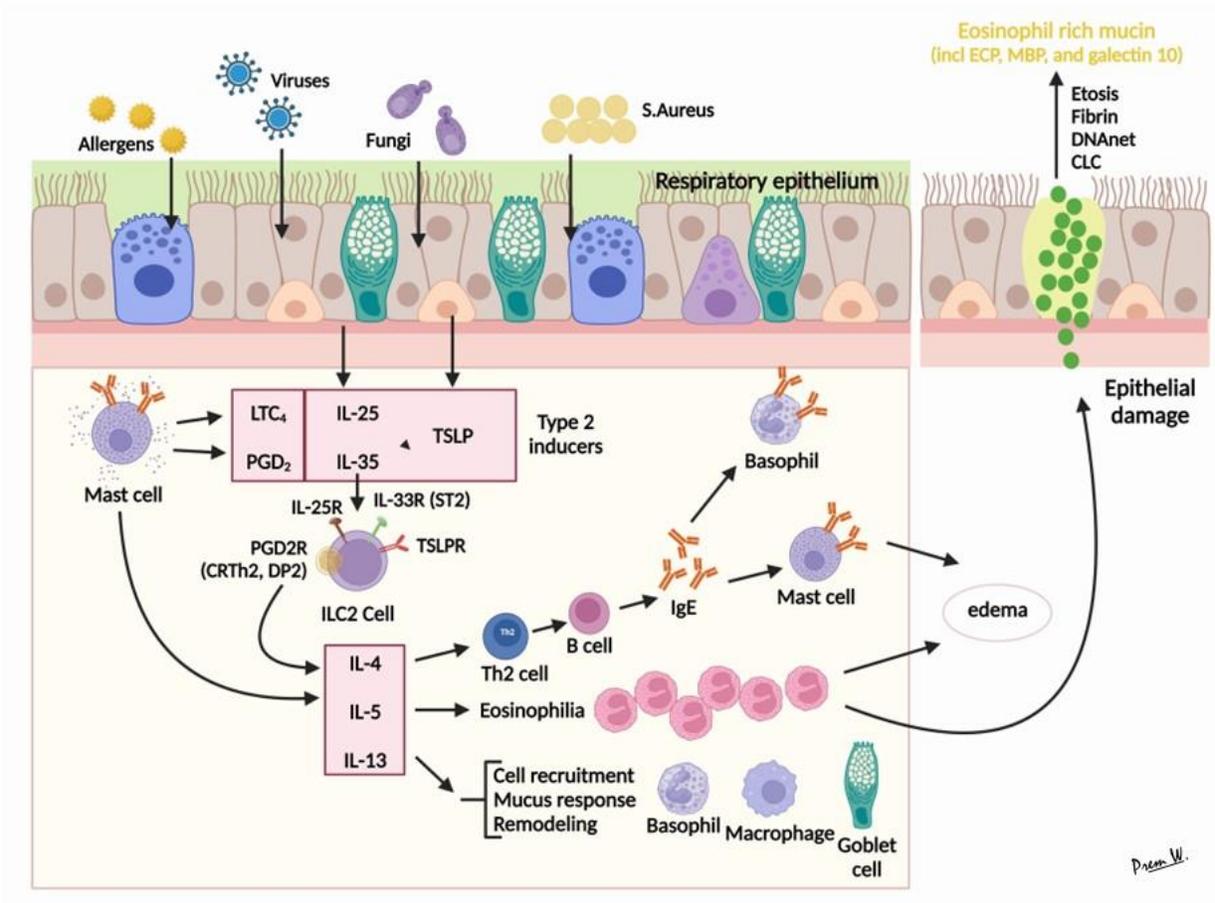
สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษารูปแบบการอักเสบของริดสีดวงจมูกรวม 3 รายงาน คือ ในปี 2545 พบ ริดสีดวงจมูกรูปแบบที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นอยู่ร้อยละ 18.1 (ข้อมูลจากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล) ในปี 2562 พบริดสีดวงจมูกรูปแบบที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นร้อยละ 37 (ข้อมูลจากคณะ แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) และในปี 2565 สํารวจรูปแบบการอักเสบจากริดสีดวงจมูกจำนวน 236 ชิ้นเนื้อ พบว่าสามารถจัดรูปแบบการอักเสบของริดสีดวงจมูกได้เป็นสามรูปแบบ คือ ริดสีดวงจมูกรูปแบบที่มีเซลล์ Lymphocyte เด่นจำนวน 83 ชิ้นเนื้อ (35.17%) ริดสีดวงจมูกรูปแบบที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นจำนวน 79 ชิ้นเนื้อ (33.47%) และริดสีดวงจมูกรูปแบบที่มีเซลล์ Lymphocyte, Plasma cell, และ Neutrophil ในสัดส่วนที่ เท่ากันจำนวน 74 ชิ้นเนื้อ (31.36%) ดังแสดงในภาพที่ 3 จากข้อมูลดังกล่าวเห็นได้ว่าริดสีดวงจมูกรูปแบบที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นมีแนวโน้มของสัดส่วนที่สูงมากขึ้น โดยพออนุมานได้ว่าประเทศไทยมีริดสีดวงจมูกรูปแบบที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นประมาณร้อยละ 35 (ข้อมูลจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า)

ภาพที่ 3 รูปแบบการอักเสบของริดสีดวงจมูกจำนวน 236 ชิ้นเนื้อ ตามเซลล์การอักเสบที่ตรวจพบ



การอักเสบที่เกิดขึ้นในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงที่มีเซลล์ Eosinophilic เด่นนั้นถูกควบคุมโดย Cytokines ของการอักเสบประเภทที่ 2 ได้แก่ IL-5 และ IL-13⁴⁸ ซึ่งผลิตจากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น T-Helper 2 cells, Mast cells, และ Type 2 innated lymphoid cells (ILC2s) โดย IL-5 กระตุ้นการสร้าง การเจริญ พัฒนา การดำรงชีวิต และการปลุกฤทธิ์ Eosinophils ในขณะที่ IL-13 มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการสร้าง Immunoglobulin E (IgE) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบแบบภูมิแพ้ จากการทดลองทางคลินิกพบว่า Monoclonal Ab ที่ต่อต้าน IL-5, IL-4R α , IgE และ TSLP ให้ผลดีในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบประเภท 2 ได้แก่ โรคหืด โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ซึ่งบ่งชี้ว่าสามารถเป็นเป้าหมายในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกแบบที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นได้⁴⁹

ภาพที่ 4 กลไกของ Biologics ที่เป็นเป้าหมายในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก



การประเมินขนาดของริดสีดวงจมูก จากการตรวจด้วยวิธีส่องกล้องโพรงจมูก

ตั้งแต่การตรวจร่างกายโพรงจมูกด้วยการส่องกล้องได้มีการนำไปใช้อย่างแพร่หลาย ทำให้มีการกำหนดเกณฑ์เพื่อใช้ประเมินขนาดของริดสีดวงจมูกและประเมินความรุนแรงของโรคเปรียบเทียบผลก่อนและหลังการรักษา อาทิเช่น เกณฑ์ดังแสดงในตารางที่ 2 อีกทั้งมีการเปรียบเทียบเกณฑ์การประเมินขนาดของริดสีดวงจมูก แบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่มในหัวข้อที่ใกล้เคียงกันตามกายภาพ เพื่อใช้อ้างอิงระหว่างแต่ละการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 เกณฑ์ประเมินขนาดของริดสีดวงจมูก

ผู้วิจัย/ปีที่ตีพิมพ์	เกณฑ์ประเมินขนาดของริดสีดวงจมูก
Levine, 1990	0. No nasal polyps. 1. Totally confined to middle meatus. 2. Anterior to the turbinate, extending inferiorly to the inferior turbinate but not covering 3. Medial and posterior to the middle turbinate in addition to being anterior to it 4. Extending to the floor of the nose, but with parts of the turbinate visible.

	<ol style="list-style-type: none"> 5. Filling the nasal cavity with no portion of the turbinate visible.
Johansen, 1993	<ol style="list-style-type: none"> 0. No nasal polyps 1. Mild polyposis—small nasal polyps not reaching the upper edge of the inferior turbinate, causing only slight obstruction 2. Moderate polyposis—medium-sized nasal polyps reaching between the upper and the lower edge of the inferior turbinate and causing troublesome obstruction. 3. Severe polyposis—large nasal polyps reaching below the lower edge of the inferior turbinate and causing total or almost total obstruction.
Lund & Mackay, 1993	<ol style="list-style-type: none"> 0. None 1. Nasal polyps confined to middle meatus 2. Nasal polyps beyond middle meatus
Lildholdt, 1995	<ol style="list-style-type: none"> 0. No nasal polyps. 1. Mild polyposis—small nasal polyps not reaching the upper edge of the inferior turbinate. 2. Moderate polyposis —medium-sized nasal polyps reaching between the upper and lower edge of the inferior turbinate. 3. Severe polyposis—large nasal polyps reaching below the lower edge of the inferior turbinate.
Lund & Kennedy, 1995	<ol style="list-style-type: none"> 0. Visible nasal polyp disease on endoscopy. 1. Nasal polyps confined to the middle meatus. 2. Nasal polyps not completely obstructing the nasal cavity. 3. Nasal polyps completely obstructing the nasal cavity.
Malm, 1997	<ol style="list-style-type: none"> 0. No nasal polyps. 1. Nasal polyps that do not prolapse beyond the middle turbinate and may require an endoscope for visualization. 2. Nasal polyps that are extended below the middle turbinate and are visible with a nasal speculum. 3. Nasal polyps are massive and occlude the entire nasal cavity.
Kramer & Rasp, 1999	<ol style="list-style-type: none"> 0. Polyposal swelling of the mucosa of the middle meatus. 1. Nasal polyps within the middle or lower meatus. 2. Nasal polyps extending over the middle turbinate. 3. Nasal polyposis with protrusion into the anterior nose.
Meltzer, 2006	<ol style="list-style-type: none"> 0. No visible nasal polyps seen. 1. Small amount of polypoid disease confined within the middle meatus.

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Multiple nasal polyps occupying the middle meatus. 3. Nasal polyps extending beyond the middle meatus, within the sphenoid recess but not totally obstructing, or both. 4. Nasal polyps completely obstructing the nasal cavity.
Bachert, Gevaert & Van Zele, 2006	<ol style="list-style-type: none"> 0. No nasal polyps. 1. Small nasal polyps in the middle meatus not reaching below the inferior border of the middle turbinate. 2. Nasal polyps reaching below the lower border of the middle turbinate 3. Large nasal polyps reaching the lower border of the inferior turbinate or nasal polyps medial to the middle turbinate. 4. Large nasal polyps causing complete obstruction of the inferior nasal cavity.

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบเกณฑ์ประเมินขนาดของริดสีดวงจมูก

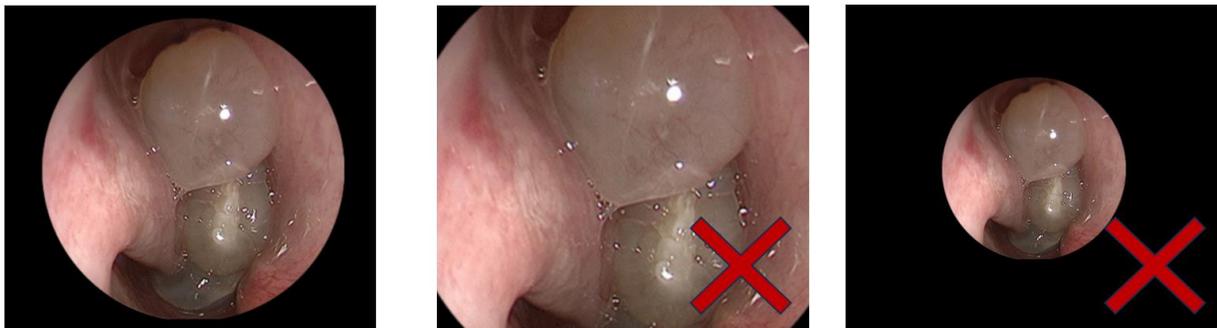
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Group 1	No polyps	Small polyps not reaching the upper edge of the inferior turbinate and causing only slight obstruction	Medium-sized polyps reaching between the upper and the lower edge of the inferior turbinate and causing troublesome obstruction	Large polyps reaching below the lower edge of the inferior turbinate and causing total or almost total obstruction	N/A
Group 2	No polyps	Small polyps not reaching the upper edge of the inferior turbinate	Medium-sized polyps reaching between the upper and the lower edge of the inferior turbinate	Large polyps reaching below the lower edge of the inferior turbinate	N/A
Group 3	No polyps	Polyp in middle meatus, not reaching below the inferior border of the middle turbinate	Polyp reaching below the inferior border of the middle turbinate but not the inferior border of the inferior turbinate	Large polyp reaching to or below the lower border of the inferior turbinate or polyps medial to the middle turbinate	N/A
Group 4	No visible nasal polyps	Small amount of polypoid disease confined within middle meatus	Multiple polyps occupying the middle meatus	Polyyps extending beyond the middle meatus, within the sphenoethmoid recess but not totally obstructing, or both	Polyyps completely obstructing the nasal cavity
Group 5	No polyps	Small polyps in the middle meatus not reaching below the inferior border of the middle concha	Polyyps reaching below the lower border of the middle turbinate	Large polyps reaching the lower border of the inferior turbinate or polyps medial to the middle concha	Large polyyps causing complete (or almost complete) obstruction of the inferior meatus

สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติฯ แนะนำการประเมินขนาดของริดสีดวงจมูกด้วยวิธีการส่องกล้องในผู้ป่วยทุกรายก่อนพิจารณาเริ่มการใช้ยา Biologics กำหนดวิธีการขั้นตอนการตรวจโพรงจมูกด้วยวิธีการส่องกล้อง และการประเมินขนาดริดสีดวงจมูกอ้างอิงจาก European Academy of Allergy and Clinical Immunology position paper on endoscopic scoring of nasal polyposis ไว้ดังนี้

- **ขั้นตอนการเตรียมผู้ป่วยเพื่อการตรวจจมูกด้วยวิธีส่องกล้อง**
ผู้เข้ารับการตรวจควรอยู่ในท่านั่งตรงบนเก้าอี้ที่สามารถปรับเอนได้ และอาจสั่งน้ำมูกเบาๆ เพื่อกำจัดสารคัดหลั่งในจมูกที่มีอยู่ก่อน ใช้ยาบรรเทาอาการคัดจมูกและยาชาเฉพาะที่ ร้อยอย่างน้อย 5 นาที ผู้เข้ารับการตรวจควรได้รับคำแนะนำให้หายใจทางปากในระหว่างการตรวจ
- **คำแนะนำเกี่ยวกับการเตรียมกล้องเพื่อตรวจจมูก**
แนะนำให้ใช้ Rigid nasal endoscope ขนาด 2.7 ถึง 4 มม. ที่มีองศาการมองเห็นที่ 0° หรือ 30° เป็นมาตรฐานสำหรับการประเมินขนาดของริดสีดวงจมูก เนื่องจากกล้องให้ความคมชัดของภาพที่ดี และสามารถจัดทิศทางของภาพได้ดี การใช้ Flexible endoscope มีข้อด้อยกว่า คือความคมชัดของภาพโดยทั่วไปจะต่ำกว่า การจัดทิศทางของภาพทำได้ยากกว่า และไม่สามารถทำหัตถการร่วมในระหว่างส่องตรวจได้

ขั้นตอนการตรวจจมูกด้วยวิธีส่องกล้อง

1. ใช้ Nasal endoscope ที่มีองศาการมองเห็นที่ 0° หรือ 30° ปรับสมดุลแสงสีขาว White balance ปรับขนาดภาพบนจอภาพให้เหมาะสม ดังภาพที่ 5



ภาพที่ 5 ขนาดของภาพที่เหมาะสมจากการส่องกล้อง Nasal endoscope

(ซ้าย) แสดงขนาดภาพบนจอภาพที่เหมาะสม (กลาง) แสดงขนาดภาพบนจอภาพที่ใหญ่เกินไปที่อาจจะทำให้ได้ภาพที่ขาดรายละเอียดบางส่วนไป (ขวา) แสดงขนาดภาพบนจอภาพที่เล็กเกินไปทำให้คุณภาพของภาพลดลง

2. จัดทิศทางของภาพโดยให้ผนังโพรงจมูก (Nasal septum) อยู่ในแนวตั้งเสมอ ดังภาพที่ 6

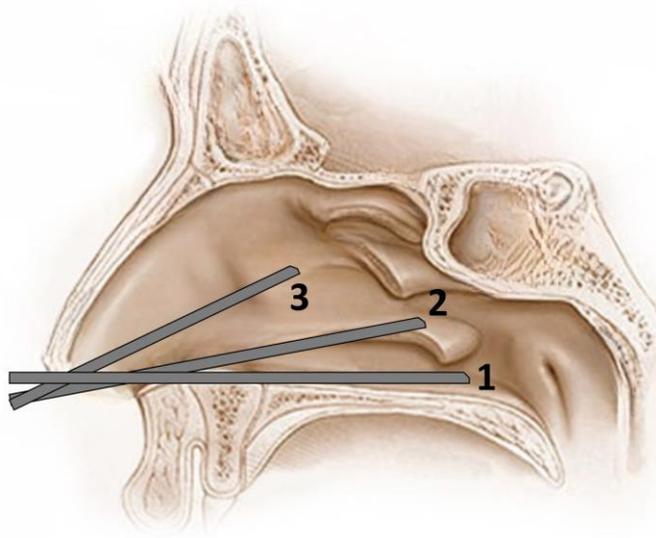


ภาพที่ 6 การจัดเรียงภาพที่เหมาะสมจากการส่องกล้อง Nasal endoscope

(ซ้าย) แสดงทิศทางของภาพที่ผนังโพรงจมูกในแนวตั้ง (กลาง) แสดงทิศทางของภาพที่ผนังโพรงจมูกในแนวนอนด้านล่าง (ขวา) แสดงทิศทางของภาพที่ผนังโพรงจมูกในแนวนอนด้านบน

3. ส่องกล้องเพื่อตรวจภายในโพรงจมูกโดย

- 3.1 ส่องกล้องขนานไปกับ Floor of nose จนถึง Posterior choana เพื่อประเมิน Nasopharynx, Tubal orifice, Rosenmüller's recess, และ Orifice of the nasolacrimal duct ที่อยู่ใน Inferior meatus
- 3.2 ส่องกล้องบริเวณเหนือต่อ Posterior choana เพื่อประเมิน Spheno-ethmoidal recess
Superior turbinate, Supreme turbinate, Sphenoidal ostium, Superior meatus และ Olfactory cleft
- 3.3 ส่องกล้องบริเวณ Middle meatus เพื่อประเมิน Uncinate process, Hiatus semilunaris, Ethmoidal bulla, Frontal recess และประเมินขนาดของริดสีดวงจมูก



ภาพที่ 7 แสดงขั้นตอนการส่องกล้องตรวจภายในโพรงจมูก

4. การประเมินขนาดของริดสีดวงจมูก อ้างอิงกับจุดสังเกตทางกายวิภาค (anatomical landmarks) ในโพรงจมูก คือ Middle turbinate, Inferior turbinate, และ Floor of nose โดยให้เป็นคะแนน ตั้งแต่ 0-3 ดังตารางที่ 4 เพิ่มเติมลงบันทึกบริเวณที่ตรวจพบริดสีดวงจมูกเพิ่มเติม เช่น Spheno-ethmoidal recess นำคะแนนจากการประเมินของโพรงจมูกทั้งสองข้างพิจารณารวมกัน เต็ม 6 คะแนน

ตารางที่ 4 การประเมินขนาดของริดสีดวงจมูกที่ใช้อ้างอิงในแนวทางฯ

คะแนน	การตรวจประเมิน กรณีโครงสร้างในโพรงจมูกเป็นปกติ	การตรวจประเมิน กรณีโครงสร้างในโพรงจมูกผิดปกติ หรือผ่าตัด Middle turbinate แล้ว
0	ตรวจไม่พบริดสีดวงจมูก	ตรวจไม่พบริดสีดวงจมูก
1	ขนาดของริดสีดวงจมูกใหญ่ไม่เกิน ขอบล่างของ Middle turbinate	ขนาดของริดสีดวงจมูกใหญ่ไม่เกิน ขอบบนของ Inferior turbinate
2	ขนาดของริดสีดวงจมูกใหญ่เกิน ขอบล่างของ Middle turbinate แต่ไม่ถึง Floor of nasal cavity	ขนาดของริดสีดวงจมูกใหญ่เกิน ขอบบนของ Inferior turbinate แต่ไม่ถึง Floor of nasal cavity
3	ขนาดของริดสีดวงจมูกใหญ่ ถึง Floor of nasal cavity	ขนาดของริดสีดวงจมูกใหญ่ ถึง Floor of nasal cavity

การใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบปฐมภูมิ (Biologic therapies in primary CRS)

Anti-IgE

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Anti-IgE

แอนติบอดี หรือ Immunoglobulin มีโครงสร้างประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ ส่วนที่มีความหลากหลายสูงมีหน้าที่จับกับ Antigen ได้อย่างจำเพาะเจาะจง (Variable region หรือ V region) อีกส่วนเป็นส่วนที่ไม่มี ความหลากหลาย (Constant region หรือ Fc portion) ส่วนของ Fc portion นี้ใช้ในกระบวนการนำส่งโมเลกุลของ Immunoglobulin ไปตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย เพื่อปกป้องร่างกายจากสิ่งแปลกปลอม ส่วนของ Fc portion ที่จับกับตัวรับ Fc (Fc receptor) บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว เมื่อเกิดการ ทำงานมีหน้าที่กระตุ้นให้เซลล์ทำลายสิ่งแปลกปลอมและหลั่งสารในปฏิกิริยาการอักเสบ นอกจากนี้ Fc portion ของ Immunoglobulin ที่จับอยู่กับ Antigen ยังสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในระบบ Complement ได้อีกด้วย

สำหรับ Immunoglobulin E (IgE) เป็นแอนติบอดีที่พบใน serum เพียง 150 ng/ml (50–300 ng/ml) ซึ่งน้อยกว่า immunoglobulin ชนิดอื่น^{50, 51} ปริมาณ IgE จะค่อยๆ เพิ่มสูงขึ้นจากวัยเด็กจนคงที่ในผู้ใหญ่ ในร่างกายมนุษย์สามารถพบ IgE ได้ ทั้งใน serum ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-3 วัน และพบ IgE ส่วนที่จับบนผิวเซลล์ของเม็ดเลือดขาวในเนื้อเยื่อและผิวหนัง ซึ่งจะคงอยู่ได้นานเป็นสัปดาห์จนถึงเดือน^{50, 52, 53}

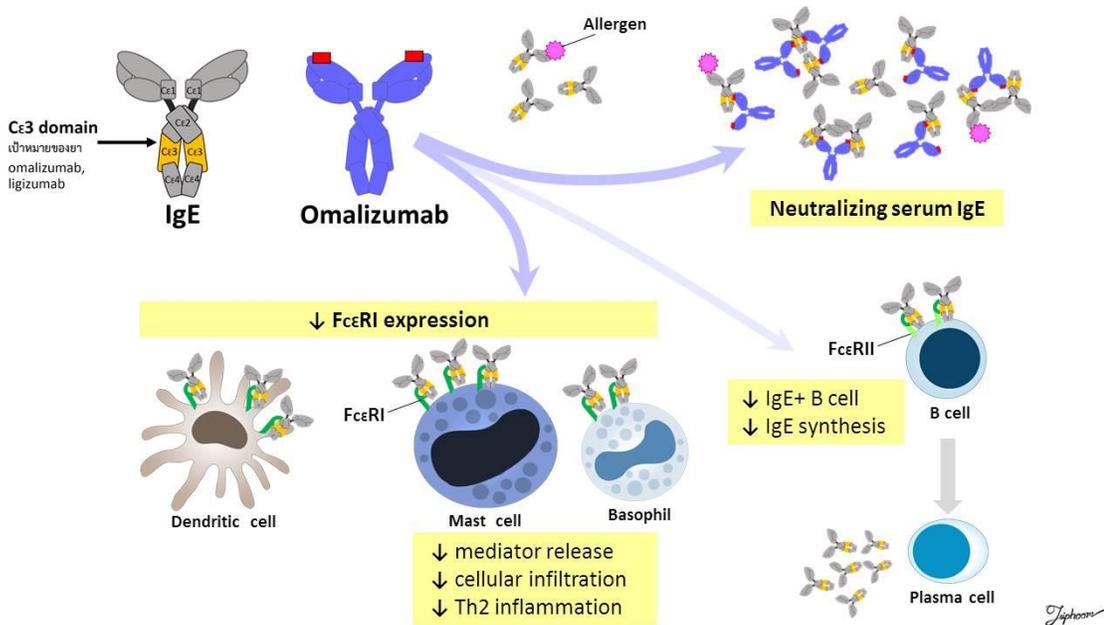
ยา Anti-IgE สามารถแบ่งกลุ่มของการออกฤทธิ์ ได้แก่ การจับกับ serum IgE แล้วทำให้เป็นกลาง (Neutralizing serum IgE) การป้องกันการจับของ IgE กับ Mast cells และทำให้เกิด Apoptosis ของ Mast cells (IgE effector cell inhibition) และการกำจัดเซลล์ IgE+ B cells (Targeting IgE+ B cells)⁵⁰

ในประเทศไทยมียา Anti-IgE เพียงชนิดเดียว คือ Omalizumab สร้างโดยใช้ Recombinant DNA ของมนุษย์เป็น IgG1 monoclonal antibody รวมกับส่วน Complementarity determining ของ Murine การออกฤทธิ์มีเป้าหมายต่อ IgE อิสระ โดยเข้าจับที่ High-affinity receptor Fc-epsilon-RI (FcεRI) ในตำแหน่ง C-epsilon-3 ซึ่งเป็น Domain เฉพาะของ IgE ก่อนจะจับกับตัวรับที่อยู่บนผิวเซลล์ของ Eosinophils, Mast cells, Basophils และ Antigen presenting cells ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่สำคัญในปฏิกิริยาการแพ้^{54, 55} หน้าที่ทางชีวภาพของตัวรับ FcεRI เมื่อถูกกระตุ้นให้ทำงานจะทำให้เซลล์เกิดการ Degranulation, สร้างและหลั่ง Inflammatory mediators ของ Th2 cytokines ชนิดต่างๆ ผลของยาที่เข้าจับกับ Free serum IgE จะเกิดเป็นส่วนประกอบยาเชิงซ้อน (Omalizumab-IgE complexes) ทำให้ระดับปริมาณของ Free serum IgE ลดลง และทำให้การ Expression ของตัวรับบนผิวเซลล์น้อยลง^{51, 56, 57} นอกจากนี้ Omalizumab ยังสามารถจับกับ FcεRII (CD23) ที่อยู่บนผิวของ B cells ทำให้ไม่สามารถรับการส่งต่อ Antigen ที่จะทำให้เกิดการสร้าง IgE ในลำดับต่อไป และลดปริมาณ IgE+ B cell ลงได้^{50, 58-60} ดังในภาพที่ 8

คุณลักษณะของยา Omalizumab⁶¹

1. เป็น IgG1 ที่มีโครงสร้างของ Humanized immunoglobulin ร้อยละ 95 กับ Complementarity determining regions ของ Murine ร้อยละ 5 มีน้ำหนักโมเลกุล 150 kD
2. เป็น Monoclonal antibody มีฤทธิ์ต้านกับ IgE

3. มีความจำเพาะในการจับกับ Circulating IgE
4. ไม่ทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในระบบ Complement
5. ไม่กระตุ้น IgE ที่อยู่บนผิวของเซลล์ทำงาน และไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ (Non anaphylactogenic mechanism)
6. เมื่อรวมตัวเป็น Omalizumab-IgE complexes แล้ว มีความเฉื่อยทางชีวภาพ (Biologically inert)



ภาพที่ 8 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Omalizumab

การอักเสบของทางเดินหายใจที่มี IgE เป็นสื่อกลางการอักเสบ อาจพบในผู้ป่วยกลุ่มโรคภูมิแพ้ (Classic atopic status) จากการที่เยื่อผิวสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ เมื่อจับกับ Specific IgE กระตุ้นให้ Mast cells และ Basophils หลั่ง Granule ที่มี Cytokines และ Chemokines เหนี่ยวนำให้ Eosinophils, Memory TH2 cells, Neutrophils และ Basophils มายิ่งเนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าว แล้วสร้าง Type 2 cytokines ทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อ, ผลิต Local IgE, กระตุ้นการสร้างมูก ทำให้ปรากฏการของเยื่อจมูกและไซนัสอ่อนแอจนสารก่อภูมิแพ้ สิ่งระคายเคือง และเชื้อโรคต่างๆ ผ่านเข้าสู่ชั้นในของเยื่อผิวได้มากขึ้น นอกจากนี้ Superantigen ที่มาจากเชื้อ *Staphylococcus aureus* สามารถกระตุ้นการทำงานของ T และ B cells ทำให้เพิ่มจำนวนเซลล์และสร้าง IgE มากขึ้น^{62, 63}

สำหรับโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก Endotype ประเภทที่ 2 จะมีกลุ่มผู้ป่วยที่มี Serum IgE สูงหรือมีการเพิ่มขึ้นของ Local IgE และกลุ่มผู้ป่วยที่มี Eosinophils ในเลือดหรือในเนื้อเยื่อสูง ซึ่งพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ Type 2 cytokines ได้แก่ IL-4, IL-5 และ IL-13 อีกด้วย¹

การรักษาด้วยยา Omalizumab จะยับยั้งการอักเสบที่มี IgE เป็นสื่อกลางการอักเสบ มีโดยมีหลักฐานพบ Eosinophils ในเลือดและเนื้อเยื่อลดลง ลดสารที่เป็นสื่อกลางการอักเสบ รวมถึง IL-4, IL-5 และ IL-13 โดย Innate, Adaptive และ Non-immune cells โดยมีข้อบ่งชี้ในการรักษา⁶⁴ ได้แก่

1. โรคหืดภูมิแพ้ ในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 6 ปีขึ้นไป ที่มีอาการปานกลางจนถึงรุนแรงซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดสูดแล้ว แต่ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้
2. โรคหืดวงจุมุก ในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ชนิดพ่นจุมุกได้ไม่ดีพอ
3. โรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดขึ้นเอง โดยไม่พบสาเหตุ ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุ 12 ปีขึ้นไป

การบริหารยา Omalizumab ขนาดยาที่ให้ขึ้นกับระดับของ Total IgE และน้ำหนักตัวของผู้ป่วย โดยการฉีดเข้าในชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ระดับยาใน Serum มีค่าสูงสุดในวันที่ 7 ถึง 8 แล้วค่อยๆ ถูกกำจัดออกจากร่างกาย โดยส่วนที่เป็น IgG และส่วนประกอบของยาเชิงซ้อนจะผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงที่ตับแล้วขับออกทางน้ำดี รวมถึงมีการทำลายยาในระบบ Reticuloendothelial และ Endothelial cell ยา Omalizumab มีค่าครึ่งชีวิตของยาที่ประมาณ 26 วัน⁵⁹

การทบทวนวรรณกรรม

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาการนำ Anti-IgE มาใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง พบว่ามี การศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) ที่เกี่ยวข้องกับทั้งหมด 7 ฉบับโดยเป็นการศึกษา Anti-IgE เปรียบเทียบกับ Biologics อื่นทั้งสิ้น 4 ฉบับ การศึกษาแบบ สุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial : RCT) ที่เกี่ยวข้องกับทั้งหมด 8 ฉบับ โดยเป็น การศึกษา Anti-IgE เปรียบเทียบกับยาหลอกทั้งหมด (ในจำนวนนี้เป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรเดียวกัน คือ POLYP 1,2 2 การศึกษา^{65, 66}) และไม่พบการศึกษา Anti-IgE เปรียบเทียบกับ Biologics อื่นโดยตรง นอกจากนี้ยัง มีการศึกษาเชิงพรรณนารูปแบบอื่นเช่น Cohort study และรายงานกลุ่มผู้ป่วย (case series) ที่เกี่ยวข้องกับทั้งสิ้น 26 ฉบับ ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การทบทวนวรรณกรรมที่นำ Anti-IgE ใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

การศึกษา	คุณภาพหลักฐาน	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มประชากร	ระยะเวลา (เดือน)	ตัวแปรที่ใช้ในการประเมินผล	ผลการศึกษา	Risk of bias and strength of conclusion
Wu et al. 2022 ⁶⁷	ก1ด	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 1190) 9 articles	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, AEs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก ในด้าน NPS, SNOT-22, UPSIT และ NCS ▪ จากการเปรียบเทียบโดยใช้ SUCRA พบว่า Dupilumab มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุดใน NPS, SNOT-22, UPSIT, NCS ▪ Omalizumab ดีเป็นอันดับ 2 ใน SNOT-22, UPSIT, NCS ▪ Mepolizumab ดีเป็นอันดับ 2 ใน NPS 	-
Oykhman et al. 2022 ⁶⁸	ก1ด	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 3461) 29 articles	6-14	VAS, SNOT-22, NPS, Lund-Mackay CT score, UPSIT, AEs, Sx rates, Rescue medication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก ในด้าน SNOT-22, VAS, NPS, UPSIT และ Sx rates ▪ เมื่อเปรียบเทียบกับ Dupilumab พบว่า Dupilumab ให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าในหลายด้าน คือ NPS, UPSIT, Lund-Mackay CT score และ Sx rates 	-
Cai et al. 2022 ⁶⁹	ก1ด	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 1913) 7 articles	6	SNOT-22, NPS, NCS, Lund-Mackay CT score, UPSIT, AEs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก ในด้าน NPS, NCS, SNOT-22, UPSIT ▪ เมื่อวิเคราะห์ Subgroup ที่มีและไม่มีโรคที่ตรวจพบพบว่าไม่แตกต่างกันทั้งในด้าน NPS และ NCS ▪ เมื่อเปรียบเทียบกับ Dupilumab พบว่า Dupilumab ให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าในหลายด้าน คือ NPS, NCS, UPSIT 	-
Wu et al. 2021 ⁷⁰	ก1ด	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 303) 4 articles	4-6	SNOT-22, NPS, NCS, TNSS, AEs, Sx rates, Rescue medication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก ในด้าน NPS, NCS, SNOT-22, TNSS และ Sx rates แต่ไม่ลดการใช้ยาสเตียรอยด์เสริมอย่างมีนัยสำคัญ 	-
Peter et al. 2021 ⁷¹	ก1ด	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 989) 4 articles	6	SNOT-22, NPS, NCS, TSS, UPSIT, LoS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ เมื่อเปรียบเทียบ MD 24 สัปดาห์พบว่า TSS, NCS, LoS, UPSIT, และ NPS ดีขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบ SNOT-22 พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ▪ เมื่อประเมินในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคที่ตรวจพบพบว่าค่า MD ก่อนและหลังการรักษา NCS และ NPS ดีขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab ▪ เมื่อประเมินในผู้ป่วยที่มีภาวะ N-ERD ร่วมพบว่าค่า MD ก่อนและหลังการรักษา NCS ดีขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab แต่ไม่มีความแตกต่างของ NPS 	-

Chong et al. 2021 ⁷²	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP, CRS s NP (N = 1262) 10 articles	6-13	SNOT-22, NPS, Lund-Mackay CT score, AEs, Sx rates	<ul style="list-style-type: none"> เมื่อเปรียบเทียบ NPS และ SNOT-22 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีผลที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มี Sx rates ที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบ Lund-Mackay CT score พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ 	-
Rivero et al. 2017 ⁷³	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 92) 4 articles	5-6	TNSS, NPS, Lund-Mackay CT score	<ul style="list-style-type: none"> เมื่อเปรียบเทียบ NPS พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบ NPS ในผู้ที่มีโรคหืดร่วม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีผลที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ในส่วนตัวแปรอื่นข้อมูลในช่วงเวลาที่ทำการศึกษายังไม่เพียงพอต่อการนำมาวิเคราะห์หือภิมาน 	-
Gevaert et al. 2022 ⁶⁵	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 429) * 18-75 years of age * Reduced QoL * Uncontrolled by regular use of intranasal corticosteroid	7-13	SNOT-22, NPS, NCS, TNSS, UPSIT, AEs	<ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Omalizumab มีปัจจัยที่ดีขึ้น คือ NPS, NCS, SNOT-22, TNSS, UPSIT ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาต่อจาก 24 สัปดาห์แรกจนครบ 52 สัปดาห์ และกลุ่มที่ได้รับ Omalizumab ต่อจากยาหลอกเป็นเวลา 28 สัปดาห์ หลังหยุดยาที่ 52 สัปดาห์ พบว่าคะแนนกลับมาแย่งลงในช่วงระยะเวลาติดตามที่ 24 สัปดาห์ แต่ดีกว่า Baseline ก่อนได้รับยา Omalizumab 	Low ROB (RoB 2)
Damask et al. 2022 ⁶⁶	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 265) <u>Subgroup from POLYP1, POLYP2 study</u> * 18-75 years of age * Reduced QoL * Uncontrolled by regular use of intranasal corticosteroid	6	SNOT-22, NPS, NCS, TNSS, UPSIT	<ul style="list-style-type: none"> เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Omalizumab มีผลลัพธ์ในทุกด้านที่ดีกว่ายาหลอก คือ NPS, NCS, SNOT-22, TNSS, UPSIT โดยไม่ขึ้นกับปัจจัยของผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วยจำนวน Eosinophil ในเลือดก่อนการรักษา (>300 or ≤300 cells/μL), ประวัติการผ่าตัด, โรคหืด, และการแพ้ยา Aspirin 	Low ROB (RoB 2)
Wahba et al. 2019 ⁷⁴	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 98) * 18-65 years of age * Underwent ESS * Serum IgE < 700 IU/ml	1-2	TSS, Lund-Kennedy score, Lund-Mackay CT score, Sx rates, Recurrence	<ul style="list-style-type: none"> เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Omalizumab มี TSS ที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่ม Control ทั้งในผู้ป่วยที่เป็น Responders และ Recurrent; มี Lund-Kennedy score และ Lund-Mackay CT score ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ได้รับ Omalizumab มี Sx rates น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติ 	Some concerns (RoB 2) D1 - Randomization D2 - Intervention deviation D5 - Selection reports
NCT01066104 ⁷⁵	ก๒	RCT (unpublished)	CRS w NP (N = 27) * >18 years of age	4.5	NPS, Lund-Mackay CT score, AEs	<ul style="list-style-type: none"> เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา 18 สัปดาห์ พบว่า NPS และ Lund-Mackay CT score มีแนวโน้มดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อย่างไรก็ตามเมื่อ 	Some concerns (RoB 2) D1 - Randomization

			* VAS \geq 5/15 * SPT positive to aeroallergen * Serum IgE > reference by wt.			เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่า NPS และ Lund-Mackay CT score ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ	D2 – Intervention deviation D5 – Selection reports
POLYP 2 2017 ⁷⁶	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 127) * 18-75 years of age * Reduced QoL * Uncontrolled by regular use of intranasal corticosteroid * Serum IgE > reference by wt.	6	SNOT-22, NPS, AQLQ, TNSS, UPSIT, AEs, Sx rates, Rescue medication	<ul style="list-style-type: none"> เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา 24 สัปดาห์พบว่า TNSS, NCS, น้ำมูก, ระดับการไค้กลืน, PND, UPSIT, NPS, SNOT-22, และ AQLQ ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab หากเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่ามีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญในทุกตัวแปร โดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab กลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีการใช้ยาเสริม และ Sx rates ที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ 	Low ROB (RoB 2)
POLYP 1 2017 ⁷⁷	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 138) * 18-75 years of age * Reduced QoL * Uncontrolled by regular use of intranasal corticosteroid * Serum IgE > reference by wt.	6	SNOT-22, NPS, AQLQ, TNSS, UPSIT AEs, Sx rates, Rescue medication	<ul style="list-style-type: none"> เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา 24 สัปดาห์พบว่า TNSS, NCS, น้ำมูก, ระดับการไค้กลืน, PND, UPSIT, NPS, SNOT-22, และ AQLQ ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab หากเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่ามีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญในทุกตัวแปรโดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab กลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab ยังมีการใช้ยาเสริม และ Sx rates ที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ 	Low ROB (RoB 2)
Gevaert et al. 2013 ⁷⁸	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 24) * 18-75 years of age * Asthma with active symptoms > 2 year * Serum IgE 30 – 700 IU/ml	4	SF-36, RSOM-31, TPS, AQLQ, PNIF, FEV1, PEFV, Lund-Mackay CT score, Serum eosinophils, Serum IgE, Cytokines level, AEs	<ul style="list-style-type: none"> เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา 20 สัปดาห์พบว่าอาการทางจมูกและหืด, TPS, Lund-Mackay CT score, RSOM-31, AQLQ, SF-36 ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อย่างไรก็ตาม ค่า FEV1 และ PEFV, Eosinophils, Serum IgE, ระดับ Cytokines ในเลือดและจมูกไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ หากเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่า TPS และ Lund-Mackay CT score มีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อย่างมีนัยสำคัญ 	Some concerns (RoB 2) D2 – Intervention deviation D5 – Selection reports
Pinto et al. 2010 ⁷⁹	ก๒	RCT	CRS w NP CRS s NP (N = 14) * 18-75 years of age * Underwent ESS * Serum IgE 30 – 700 IU/ml	6	SNOT-20, SF-36, NPS, TNSS, UPSIT, PNIF, % Opacification baseline CT,	<ul style="list-style-type: none"> เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา 6 เดือนพบว่า SNOT-20, UPSIT, การหนาตัวของเยื่อหูชั้นกลาง การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab รวมถึงมีการใช้ยาเสริมที่ลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม TNSS, NPS, PNIF, SF-36 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ 	Some concerns (RoB 2) D2 – Intervention deviation

					Nasal eosinophils, AEs, Rescue medication,	<ul style="list-style-type: none"> ▪ หากเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มในทุกตัวแปร 	
--	--	--	--	--	---	--	--

CRS w NP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CRS s NP, chronic rhinosinusitis without nasal polyps; NPS, Nasal polyp score; NCS, Nasal congestion score; SUCRA, Surface under the cumulative ranking curve; TNSS, Total nasal symptom score; TSS, Total symptom score; LoS, Loss of smell score; MD, mean difference; N-ERD, NSAID exacerbated respiratory disease; Sx rates, Surgical rates; AEs, Adverse events; ROB, risk of bias; PND, Post-nasal dripping; AQLQ, Asthma quality of life questionnaire; TPS, Total nasal endoscopic polyp score; PNIF, Peak nasal inspiratory flow; RSOM, Rhinosinusitis outcome measuring instrument; FEV1, Forced expiratory volume; PEFV, Peak flow variability;

คุณลักษณะของผู้ป่วยที่สามารถพิจารณาให้ยา Anti-IgE

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องโดยส่วนมาก มีเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย (inclusion criteria) เป็นผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกซึ่งรบกวนคุณภาพชีวิตถึงแม้จะได้รับการรักษาอื่นๆ เช่น การใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกอย่างสม่ำเสมอ^{76, 77} หรือการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสด้วยกล้องเอ็นโดสโคป (endoscopic sinus surgery)⁷⁹ มาแล้วก็ตาม นอกจากนี้อาจพิจารณาจากปัจจัยอื่นร่วมด้วยเช่น มีโรคร่วมเป็นโรคหืด (asthma)⁷⁸ การทดสอบภูมิแพ้ให้ผลบวกต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ⁷⁵ หรือมีระดับ Serum IgE เข้าเกณฑ์เมื่อพิจารณาจากน้ำหนักตัว⁷⁵⁻⁷⁹ เป็นต้น

แนวทางการบริหารยา Anti-IgE

จากการศึกษาการนำ Anti-IgE มาใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังที่ผ่านมา มีการบริหารยาโดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ทุก 2-4 สัปดาห์ โดยส่วนมากขนาดยาและความถี่ของการให้ยาจะพิจารณาขึ้นกับน้ำหนักและระดับ Serum IgE ของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 6 แต่ในบางการศึกษา อาจระบุเป็นขนาด 0.016 mg/kg ต่อ IU serum IgE/mL^{74, 79} โดยมีระยะเวลาในการให้ยาระหว่าง 16 ถึง 26 สัปดาห์ และในการศึกษาต่อเนื่องของ Gevaert และคณะ⁶⁵ จะให้ยาต่อจนครบ 52 สัปดาห์

ตารางที่ 6 แสดงขนาดยาและความถี่ของการให้ยาพิจารณาจากน้ำหนักตัวร่วมกับระดับ Serum IgE ของผู้ป่วย^{76, 77}

serum IgE (IU/mL)	น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)							
	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
230-100	75 mg Q4W	150 mg Q4W	150 mg Q4W	150 mg Q4W	150 mg Q4W	150 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q4W
>100-200	150 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q4W	450 mg Q4W	600 mg Q4W
>200-300	225 mg Q4W	300 mg Q4W	300 mg Q4W	450 mg Q4W	450 mg Q4W	450 mg Q4W	600 mg Q4W	375 mg Q2W
>300-400	300 mg Q4W	450 mg Q4W	450 mg Q4W	450 mg Q4W	600 mg Q4W	600 mg Q4W	450 mg Q2W	525 mg Q2W
>400-500	450 mg Q4W	450 mg Q4W	600 mg Q4W	600 mg Q4W	375 mg Q2W	375 mg Q2W	525 mg Q2W	600 mg Q2W
>500-600	450 mg Q4W	600 mg Q4W	600 mg Q4W	375 mg Q2W	450 mg Q2W	450 mg Q2W	600 mg Q2W	
>600-700	450 mg Q4W	600 mg Q4W	375 mg Q2W	450 mg Q2W	450 mg Q2W	525 mg Q2W		
>700-800	300 mg Q2W	375 mg Q2W	450 mg Q2W	450 mg Q2W	525 mg Q2W	600 mg Q2W		
>800-900	300 mg Q2W	375 mg Q2W	450 mg Q2W	525 mg Q2W	600 mg Q2W			
>900-1,000	375 mg Q2W	450 mg Q2W	525 mg Q2W	600 mg Q2W				
>1,000-1,100	375 mg Q2W	450 mg Q2W	600 mg Q2W					
>1,100-1,200	450 mg Q2W	525 mg Q2W	600 mg Q2W					
>1,200-1,300	450 mg Q2W	525 mg Q2W						
>1,300-1,500	525 mg Q2W	600 mg Q2W						

Mg, milligram; Q2W, ทุก 2 สัปดาห์; Q4W, ทุก 4 สัปดาห์

ประสิทธิภาพของยา Anti-IgE ในการรักษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก

■ การประเมินผลการรักษาด้วย Subjective outcomes

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ถึงแม้ว่าการศึกษาโดย Pinto และคณะ⁷⁹ ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2010 พบว่าคะแนนอาการทางจมูก Total nasal symptom score (TNSS) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab แต่การศึกษาส่วนใหญ่ซึ่งตีพิมพ์ในระยะหลังปี ค.ศ. 2010⁷⁵⁻⁷⁸ พบว่าคะแนนอาการทางจมูก TNSS ของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าคะแนนอาการทางจมูก TNSS ของผู้ป่วยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญโดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab โดยผลคะแนนอาการทางจมูกจากการศึกษา POLYP 1⁷⁷ ซึ่งประเมินค่า TNSS ระหว่าง 0 ถึง 12 คะแนน พบว่าหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีค่า TNSS ลดลงเฉลี่ย -2.97 ± 0.33 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่า TNSS ลดลงเฉลี่ย -1.06 ± 0.34 โดยมีค่า Mean difference ระหว่างกลุ่ม -1.91 (95% CI; -2.85 to -0.96 , P value < 0.0001) การศึกษา POLYP 2⁷⁶ พบว่าหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีค่า TNSS ลดลงเฉลี่ย -2.53 ± 0.33 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า TNSS ลดลงเฉลี่ย -0.44 ± 0.32 โดยมีค่า Mean difference ระหว่างกลุ่ม -2.09 (95% CI; -3.00 to -1.18 , P value < 0.0001) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Wu และคณะ⁷⁰ ที่วิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา POLYP 1,2 และการศึกษาโดย Pinto และคณะ⁷⁹ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีค่า TNSS ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกเช่นเดียวกัน (MD= -1.84 ; 95% CI -2.43 to -1.25 ; 3RCTs; 279 participants; I²=0%)

เมื่อพิจารณาผลต่ออาการทางจมูกแต่ละอาการได้แก่ อาการคัดจมูก (nasal congestion), อาการน้ำมูก (rhinorrhea), และอาการน้ำมูกไหลลงคอ (post-nasal dripping) อาการทั้งหมดมีผลที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าอาการทางจมูกแต่ละอาการพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญโดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab โดยเมื่อประเมินผลคะแนนอาการคัดจมูก Nasal congestion score (NCS) ซึ่งประเมินค่าระหว่าง 0 ถึง 3 คะแนน จากการศึกษานี้ POLYP 1⁷⁷ พบว่าหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีค่า NCS ลดลงเฉลี่ย -0.89 ± 0.10 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่า NCS ลดลงเฉลี่ย -0.35 ± 0.11 โดยมีค่า Mean difference ระหว่างกลุ่ม -0.55 (95% CI; -0.84 to -0.25 , P value 0.0004) การศึกษา POLYP 2⁷⁶ พบว่าหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีค่า NCS ลดลงเฉลี่ย -0.70 ± 0.11 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่า NCS ลดลงเฉลี่ย -0.20 ± 0.11 โดยมีค่า Mean difference ระหว่างกลุ่ม -0.50 (95% CI; -0.80 to -0.19 , P value 0.0017) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ^{67, 69, 70} พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีค่า NCS ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Cai และคณะ⁶⁹ ซึ่งเปรียบเทียบ Omalizumab กับ Biologics อื่น พบว่า Dupilumab มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า Omalizumab ในการลดอาการคัดจมูก (SMD = 0.37 [95%CI; 0.66 to 0.08] ที่ 24 สัปดาห์) เช่นเดียวกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Wu และคณะ⁶⁷ ที่พบว่า Omalizumab มีประสิทธิภาพเป็นอันดับ 2 รองจาก Dupilumab จากการประเมินค่า Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)

ในส่วนของการคะแนนการได้กลิ่น University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT®) ทุกการศึกษาพบค่าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเป็นไปในแนวทางเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าคะแนนการได้กลิ่น UPSIT มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อีกด้วย เมื่อประเมินผลคะแนนการได้กลิ่นจากการศึกษา POLYP 1⁷⁷ พบว่าหลังการรักษากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีค่า UPSIT เฉลี่ย 4.44 ± 0.84 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่า UPSIT เฉลี่ย 0.63 ± 0.90 โดยมีค่า Mean difference ระหว่างกลุ่ม 3.81 (95% CI; 1.38 to 6.24, P value 0.0024) การศึกษา POLYP 2⁷⁶ พบว่าหลังการรักษากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีค่า UPSIT เฉลี่ย 4.31 ± 0.83 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่า UPSIT เฉลี่ย 0.44 ± 0.81 โดยมีค่า Mean difference ระหว่างกลุ่ม 3.86 (95% CI; 1.57 to 6.15, P value 0.0011) ซึ่งการวิเคราะห์ห่อภิมาณ⁶⁷⁻⁶⁹ ให้ผลใกล้เคียงกัน โดยพบว่า Omalizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้านการรับกลิ่น แต่มีประสิทธิภาน้อยกว่า Dupilumab

■ การประเมินผลการรักษาด้วย Objective outcomes

ลักษณะจากการส่องกล้องเอ็นโดสโคป (Nasal endoscope)

จากการทบทวนการศึกษาชนิด RCT ที่เกี่ยวข้อง การศึกษาโดย Gevaert และคณะ⁷⁸, POLYP 1⁷⁷ และ POLYP 2⁷⁶ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา คะแนนจากการส่องกล้องจมูก Nasal polyp score (NPS) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาโดย Pinto และคณะ⁷⁹ และการศึกษา NCT01066104⁷⁵ (ผลงานวิจัยที่ยังไม่ได้รับการตีพิมพ์) สรุปผลว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา รวมทั้งยังไม่มี ความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) โดย Rivero และคณะ⁷³ ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2017 พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ห่อภิมาณในระยะหลังโดย Chong และคณะ⁷² ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2021 ที่มีข้อมูลการศึกษาชนิด RCT เพิ่มมากขึ้น พบว่าคะแนนจากการส่องกล้องจมูกของผู้ป่วยมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab เมื่อประเมินผลคะแนนการส่องกล้องเอ็นโดสโคปโดยใช้ค่าคะแนนริดสีดวงจมูก 0 ถึง 8 คะแนน (Nasal polyp score) พบว่าหลังการรักษา ค่า Mean difference ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab เปรียบเทียบกับยาหลอกมีค่าเป็น -1.26 (95% CI; -2.20 to -0.31) ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณอื่นๆ หลังจากนั้น⁶⁷⁻⁷⁰ ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีคะแนนจากการส่องกล้องจมูกที่ลดลงมากกว่ายาหลอก อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับ Biologics อื่นๆ พบว่า Omalizumab มีประสิทธิภาพน้อยกว่า Dupilumab ในการลดคะแนนจากการส่องกล้องจมูก^{68, 69, 71} และมีประสิทธิภาพเป็นอันดับสามรองจาก Dupilumab และ Mepolizumab ตามลำดับจากค่า SUCRA value⁶⁷

ลักษณะจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized tomography: CT)

การศึกษาโดย Wabha และคณะ⁷⁴ Gevaert และคณะ⁷⁸ และการศึกษาโดย Pinto และคณะ⁷⁹ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา การหนาตัวของเยื่อไซนัสจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab

และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกผลการศึกษายังมีความขัดแย้งกันอยู่ โดยการศึกษาดังกล่าวโดย Wabha และคณะ⁷⁴ และการศึกษาโดย Gevaert และคณะ⁷⁸ ซึ่งประเมินการหนาตัวของเยื่อจมูกจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วย Lund-Mackay score ประเมินคะแนนระหว่าง 0 ถึง 24 คะแนนพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีลักษณะที่พบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษาโดย Pinto และคณะ⁷⁹ ซึ่งประเมินการหนาตัวของเยื่อจมูกจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยร้อยละการเปลี่ยนแปลงความหนาของเยื่อจมูกจากการนำภาพรังสีก่อนและหลังการรักษามาเปรียบเทียบกัน (% Opacification compared with baseline CT) พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบหลังการรักษา

การวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Chong และคณะ⁷² ซึ่งประเมินการหนาตัวของเยื่อจมูกจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วย Lund-Mackay score โดยรวมข้อมูลจากการศึกษาโดย Gevaert และคณะ⁷⁸ และการศึกษา NCT01066104⁷⁵ พบว่าลักษณะที่พบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าหลังการรักษาค่า Mean difference ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab เปรียบเทียบกับยาหลอกมีค่าเป็น -0.20 (95% CI; -1.55 to 1.14) เช่นเดียวกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Oykhman และคณะ⁶⁸ ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Omalizumab มีแนวโน้มที่ต่ำกว่ายาหลอกแต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า Mean difference -2.66 (95% CI; -5.70 to 0.37) และพบว่า Dupilumab สามารถลดคะแนนการหนาตัวของเยื่อจมูกจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ได้ดีกว่า Omalizumab โดยมีค่า Mean difference -4.85 (95% CI; -8.86 to -0.84)

Objective measurements อื่นๆ

การศึกษาโดย Pinto และคณะ⁷⁹ ได้ประเมินค่า Peak nasal inspiratory flow (PNIF) เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าค่า PNIF ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน

■ การประเมินผลการรักษาต่อคุณภาพชีวิต

การประเมินคุณภาพชีวิตจำเพาะโรค (Disease-specific quality of life evaluation)

ผลการศึกษาในส่วนของคุณภาพชีวิต Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) ทั้งการศึกษาแบบ RCT และการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบค่าที่ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเป็นไปในแนวทางเดียวกันทั้งหมด เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าคะแนน SNOT-22 มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญโดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อีกด้วย โดยเมื่อประเมินผลคะแนน SNOT-22 จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Chong และคณะ⁷² พบว่าหลังการรักษาค่า mean difference ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab เปรียบเทียบกับยาหลอกมีค่าเป็น -15.62 (95% CI; -19.79 to -11.45) ซึ่งคล้ายกับผลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณอื่น⁶⁷⁻⁷⁰ ที่พบว่า Omalizumab มีคะแนน SNOT-22 ที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับ biologics อื่น จากการศึกษาดังกล่าวโดย Wu และคณะ⁶⁷ Omalizumab มีประสิทธิภาพในการลดคะแนน SNOT-22 เป็นอันดับสองรองจาก Dupilumab แต่ดีกว่า Mepolizumab จากค่า SUCRA value อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์

อภิมานโดย Oykman และคณะ⁶⁸ และ Peter และคณะ⁷¹ เมื่อเปรียบเทียบกับ Dupilumab แล้ว พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

การประเมินคุณภาพชีวิตทั่วไป (Generalized quality of life evaluation)

ในส่วนของคะแนนแบบสอบถามคุณภาพชีวิตชนิดทั่วไป (SF-36 questionnaire) การศึกษาโดย Gevaert และคณะ⁷⁸ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาคะแนน SF-36 ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อย่างไรก็ตามการศึกษาโดย Pinto และคณะ⁷⁹ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา

■ การรักษาเพิ่มเติม

การวิเคราะห์อภิมาน^{68, 70, 72} พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab สามารถลดความจำเป็นในการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสด้วยกล้องเอ็นโดสโคป (endoscopic sinus surgery) ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์อภิมานโดย Wu และคณะ⁷⁰ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ Dupilumab แล้ว Omalizumab มีประสิทธิภาพน้อยกว่าในการลดการผ่าตัด

ในด้านการใช้ยาเสริมนั้น ข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม (RCT) โดย Pinto และคณะ⁷⁹ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีอัตราการใช้ยาเสริมที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.043$) และการศึกษา POLYP 1,2^{76, 77} มีผลเป็นไปในแนวทางเดียวกันคือสามารถลดการใช้ยาเสริมได้ โดยพบว่ามี Relative reduction ที่ ร้อยละ 62.5 และ Absolute difference ที่ ร้อยละ 3.9 แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value 0.16) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์อภิมานโดย Oykman และคณะ⁶⁸ และ Wu และคณะ⁷⁰ ไม่พบว่ามี การลดการใช้ยาเสริมที่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน

ความปลอดภัยของยา Anti-IgE

Omalizumab เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย มีการใช้ในทางคลินิกโดยเฉพาะในโรคหืดเป็นระยะเวลาานมากกว่า 10 ปี รายงานผลข้างเคียงของ Omalizumab ที่อาจพบได้ เช่น ลมพิษ, ผื่นคัน, บวมแดง, อาการแน่นหน้าอก, ไอ, หอบเหนื่อย, หายใจลำบาก, หัวใจเต้นเร็ว, ใบหน้า ริมฝีปาก ลิ้น หรือลำคอบวม, เลือดกำเดาไหล, อาการชาที่แขนหรือขา, ไข้, เจ็บกล้ามเนื้อ, เจ็บหน้าอก, ปวดข้อ, ปวดศีรษะ, วิงเวียน, คลื่นไส้อาเจียนหรืออาการปวดท้องเป็นต้น

Gevaert และคณะ⁸⁰ ได้ประเมินความปลอดภัยของ Omalizumab ในผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab 134 รายและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 138 ราย พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์โดยรวมทุกสาเหตุ (Treatment-emergent adverse events) คิดเป็นร้อยละ 58.5 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกและร้อยละ 50.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Omalizumab โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Omalizumab อาการส่วนใหญ่มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลางเท่านั้น มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 1.5 โดยพบกล้ามเนื้อหัวใจตายและพบเป็นโรคปอดบวม ในส่วนของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Omalizumab พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในผู้ป่วย 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.2 โดยมีรายงานผู้ป่วยถูกงูกัด, กระจกมือหัก และการกำเริบของโรคหืด อย่างไรก็ตามสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการรักษาด้วย Omalizumab (Omalizumab-related

adverse events) คิดเป็นเพียงร้อยละ 3.8 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกและร้อยละ 6.7 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Omalizumab โดยมีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลางเท่านั้น อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงของการบริหารยา

ต่อมาในปี ค.ศ. 2022 Gevaert และคณะ⁶⁵ ประเมินความปลอดภัยของการใช้ยา Omalizumab ต่อเนื่องระยะยาวในผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab 124 รายและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 125 ราย พบว่าในช่วงที่ยังมีการให้ยา Omalizumab มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยรวมทุกสาเหตุ (Treatment-emergent adverse events) ชนิดไม่รุนแรงรวมทั้งสิ้น 278 อาการและมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง 10 อาการ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ Nasopharyngitis อย่างไรก็ตามรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยา Omalizumab (Omalizumab-related adverse events) คิดเป็นเพียงร้อยละ 4.4 เท่านั้น มีรายงานผู้ป่วยถอนตัวระหว่างการศึกษานี้ 1 รายเนื่องจากอาการคัน อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบบ่อยได้แก่ ปฏิกริยาที่ผิวหนังบริเวณตำแหน่งฉีดยาเช่นรอยฟกช้ำ อาการปวดและการอักเสบบริเวณตำแหน่งฉีดยา ในระยะหลังหยุดการใช้ Omalizumab มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรง 190 อาการและพบอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง 11 อาการ อาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรงที่พบบ่อยที่สุดได้แก่การกลับเป็นซ้ำของริดสีดวงจมูก 13 รายคิดเป็นร้อยละ 5.2, nasopharyngitis 12 รายคิดเป็นร้อยละ 4.8 และการกำเริบของโรคหืด 10 รายคิดเป็นร้อยละ 4

การวิเคราะห์ห่อภิมาณโดยWu และคณะ⁷⁰ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดอาการไม่ถึงประสาครระหว่างกลุ่มที่ได้ Omalizumab และยาหลอก โดยมีค่า Relative risk เท่ากับ 0.88 (95% CI 0.73 to 1.07, P value 0.21) และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดอาการไม่ถึงประสาครระหว่าง Biologics ชนิดต่างๆ พบว่ามีแนวโน้มการเกิดอาการไม่ถึงประสาครจากการใช้ยา Dupilumab, Omalizumab และ Mepolizumab ตามลำดับจากน้อยไปมากแต่ไม่พบความแตกต่างระหว่าง Biologics แต่ละชนิดอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากจะมีการศึกษาความปลอดภัยของ Omalizumab ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบและริดสีดวงจมูกแล้ว ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดทั้งในต่างประเทศ⁸¹ และในประเทศไทย⁸² รวมถึงผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรัง⁸³ ผลการศึกษาพบว่า Omalizumab มีความปลอดภัยและมีความทนต่อยาที่ดี อุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Omalizumab เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบรายงานการเกิดการแพ้รุนแรงชนิด Anaphylaxis น้อย คิดเป็นร้อยละ 0.14 ในกลุ่มที่ได้ Omalizumab และร้อยละ 0.07 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก⁸¹ ที่ผ่านมายังไม่มีรายงานการเกิดมะเร็ง^{84, 85} Thrombocytopenia หรือการเสียชีวิต นอกจากนี้ยังไม่มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดการสร้าง Anti-Omalizumab antibodies

ประชากรกลุ่มพิเศษ⁸⁶

■ ผู้ป่วยเด็ก

เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการใช้ยา Omalizumab ในเด็กโรคหืดที่มีอายุต่ำกว่า 6 ปี จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา Omalizumab ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนผู้ป่วยโรคริดสีดวงจมูก ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Omalizumab ในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี ในส่วนของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังยังไม่มีข้อมูลในการใช้ยาในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปี

■ สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมดีพอเพื่อศึกษาการใช้ Omalizumab ในสตรีตั้งครรภ์ จากการศึกษาชนิดไปข้างหน้าในสตรีตั้งครรภ์ (EXPECT) ซึ่งเป็นโรคหืดที่มีความรุนแรงปานกลางและรุนแรงมาก จำนวน 250 ราย ซึ่งได้รับ Omalizumab พบความชุกของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ร้อยละ 8.1 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับ Omalizumab ซึ่งพบความชุกของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ร้อยละ 8.9 อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้ว่ายาปราศจากความเสียหายอย่างแน่ชัด เนื่องจากข้อจำกัดด้านวิธีการศึกษาที่ไม่มีการสุ่ม รวมถึงความแตกต่างระหว่างกลุ่มประชากรที่ได้รับยาและกลุ่มเปรียบเทียบ ปัจจุบัน Omalizumab จัดกลุ่มยาตามความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์อยู่ในระดับ Pregnancy category B

เป็นที่ทราบว่ายโมเลกุล IgG สามารถข้ามผ่านรกได้ แต่การศึกษาผลของ Omalizumab ต่อการสืบพันธุ์ในสัตว์ ยังไม่พบหลักฐานที่แสดงว่ายามีอันตรายต่อตัวอ่อนในท้องของลิง Cynomolgus ที่ได้รับ Omalizumab โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาดยามากถึง 8 เท่าโดยประมาณของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ (Maximum recommended human dose: MRHD) ที่ 8.75 มก./กก./สัปดาห์

■ หญิงให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาว่ามีการตรวจพบ Omalizumab ในน้ำนมมนุษย์หรือไม่ ภายหลังจากได้รับยา Omalizumab แต่จากการศึกษาในสัตว์ทดลองตรวจพบ IgG ในน้ำนมเป็นเหตุให้คาดว่าอาจตรวจพบ Omalizumab ในน้ำนมมนุษย์ด้วยเช่นเดียวกัน ดังนั้นประโยชน์ต่อสุขภาพของทารกที่พึงได้รับจากการเลี้ยงด้วยน้ำนมมารดา จึงควรพิจารณาควบคู่ไปกับความจำเป็นทางคลินิกของมารดาในการใช้ยา Omalizumab และผลไม่พึงประสงค์ของ Omalizumab ที่ทารกอาจได้รับจากน้ำนมมารดา

■ ผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป)

มีข้อมูลจำกัดในการใช้ Omalizumab ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป แต่ยังไม่พบว่าผู้สูงอายุต้องการขนาดยาที่แตกต่างจากผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อยกว่า

■ ผู้ที่มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง

ไม่มีการศึกษาว่าการที่ไตหรือตับทำงานบกพร่องมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา Omalizumab เนื่องจากการกำจัดยา Omalizumab ในขนาดยาที่ใช้ทางคลินิก ถูกกำจัดโดยกระบวนการขจัด IgG รวมทั้งถูกทำลายทาง Reticular endothelial system (RES) เป็นส่วนใหญ่ จึงเป็นไปได้ว่าการที่ไตหรือตับทำงานบกพร่องอาจไม่ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลง ถึงแม้ว่าจะไม่มีคำแนะนำเฉพาะในการปรับขนาดยา ควรให้ยา Omalizumab ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้

■ Heart diseases

ยังไม่มีข้อมูล

Summary of evidence

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาโดยการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์หือภิมาน (systematic review and meta-analysis) ซึ่งเป็นหลักฐานระดับ ก๑ พบว่าผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับ Omalizumab มีการลดลงของขนาดริดสีดวงจมูก อาการคัดจมูก อาการรวมทางจมูก ประเมินโดย VAS และ SNOT-22 รวมถึงมีการรับกลิ่นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกับกลุ่มยาหลอก Omalizumab ผ่านการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย (อย.) สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก อย่างไรก็ตามแพทย์ควรพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยที่จะให้ยาตามเกณฑ์อย่างเหมาะสมเพื่อให้เกิดประโยชน์และมีความคุ้มค่ามากที่สุด

คำแนะนำรวม

หัวข้อ	คุณภาพหลักฐาน	ระดับคำแนะนำ	สรุป
Anti-IgE	ก๑	++	Anti-IgE (Omalizumab) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่มีอายุมากกว่า 18 ปี สามารถลดขนาดริดสีดวงจมูก อาการคัดจมูก และอาการรวมทางจมูก รวมถึงมีการรับกลิ่นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ยา Omalizumab มีความปลอดภัย และได้รับการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย

การประเมินค่า	ปลอดภัย	ประสิทธิศักดิ์ (Efficacy)	ประสิทธิผล (Effectiveness)	ประชากรที่ได้รับประโยชน์	ประสิทธิภาพ (Efficiency)	รวมคะแนน	สรุปคำแนะนำ
น้ำหนัก	+	+	+	+	+	+5	++
ประเภทหลักฐาน	ก๑	ก๑	ก๑	ก๑	ก๑	N/A	N/A
เลขที่เอกสารอ้างอิง	67-73	67-73	67-73	67-73	67-73	N/A	N/A

Anti-IL5

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Anti-IL5

Interleukin คือ สารจำพวกหนึ่งซึ่งเป็นสื่อกลางส่งสัญญาณติดต่อระหว่างเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ⁸⁷ และเกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย Interleukin-5 (IL-5) เป็นกรดอะมิโนสร้างจาก Mast cell และ T helper type 2 ซึ่ง Th2 cytokine มีความเกี่ยวข้องกับสาเหตุของโรคภูมิแพ้หลายชนิดรวมถึงโรคภูมิแพ้ทางจมูกและโรคหืด นอกจากนี้ยังพบว่า IL-5 เป็น Eosinophil colony-stimulating factor⁸⁸ ซึ่งทำหน้าที่ควบคุม Eosinophil ในเนื้อเยื่อทั้งการเจริญ การพัฒนาการ จนถึงการอยู่รอดหลังกระบวนการอักเสบ

ปัจจุบันยา anti-IL5 ใช้ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบ ได้แก่ Reslizumab และ Mepolizumab ซึ่งออกฤทธิ์จับกับ α -chain ของ IL-5 ทำให้ IL-5 ไม่สามารถจับกับ α unit ของ Receptor บน Eosinophil ทำให้ลดกระบวนการสร้าง การเจริญ พัฒนาการ และการดำรงอยู่ของ Eosinophils

แนวทางการบริหารยา Anti-IL5

Reslizumab เป็น Humanized monoclonal IgG4/k antibody ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ซึ่งปริมาณยาจะสูงสุดในหลอดเลือดหลังจากฉีด จากนั้นปริมาณยาจะค่อยๆ ลดลง แนะนำให้มีการฉีดต่อเนื่องหลายครั้ง เพื่อให้ระดับยาสะสมถึง 1.5-1.9 เท่าที่ Steady state⁸⁹ โดย Half-life ของ Reslizumab นานประมาณ 24 วัน⁸⁹ ร่างกายมีการกำจัด Reslizumab ออกในอัตราประมาณ 7 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง⁸⁹

Mepolizumab เป็น Humanized monoclonal N-glycosylated IgG1/k antibody ฉีดเข้าในชั้นไขมันใต้ผิวหนัง โดยยาจะสามารถเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดประมาณร้อยละ 80 ต่อปริมาณยาที่ฉีด 100 มิลลิกรัม มีคำแนะนำฉีดยาทุก 4 สัปดาห์ เพื่อให้ระดับยาสะสมถึง 2 เท่าที่ Steady state⁸⁹ โดย Half-life ของ mepolizumab ประมาณ 16-22 วัน⁸⁹ ร่างกายมีการกำจัด mepolizumab ออกจากร่างกาย 280 มิลลิกรัมต่อวัน⁸⁹

การทบทวนวรรณกรรม

จากการทบทวนวรรณกรรมที่มีการนำ Anti-IL5 ใช้ในการรักษาไซนัสอักเสบเรื้อรัง พบว่ามีการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) เกี่ยวข้องทั้งหมด 4 ฉบับ และมีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial : RCT) ที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 4 ฉบับ

ตารางที่ 7 การทบทวนวรรณกรรมที่นำ Anti-IL5 ใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

การศึกษา	คุณภาพหลักฐาน	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มประชากร	ระยะเวลา (เดือน)	ตัวแปรที่ใช้ในการประเมินผล	ผลการศึกษา	Risk of bias and strength of conclusion
Wang et al. 2022 ⁹⁰	ก1	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 779) 7 articles	6-18	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, Lund-Mackay CT score	<ul style="list-style-type: none"> Mepolizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก ในด้าน NPS, NCS, SNOT-22, และ UPSIT อย่างมีนัยสำคัญ 	-
Wu et al. 2022 ⁶⁷	ก1	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 1190) 9 articles	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, AEs	<ul style="list-style-type: none"> จากการเปรียบเทียบโดยใช้ SUCRA พบว่า Mepolizumab ดีเป็นอันดับ 2 ใน NPS Dupilumab มีประสิทธิภาพดีที่สุดในด้าน NPS, SNOT-22, UPSIT, NCS Omalizumab ดีเป็นอันดับ 2 ใน SNOT-22, UPSIT, NCS 	-
Chong et al. 2021 ⁷²	ก1	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 1260) 10 articles	6-13	VAS, SNOT-22, EQ5D, NPS, Lund-Mackay CT score	<ul style="list-style-type: none"> ประสิทธิภาพของ mepolizumab อาจช่วยให้คุณภาพชีวิตและอาการของโรค ประเมินโดย VAS, SNOT-22, EQ5D, NPS ดีขึ้น แต่หลักฐานทางการแพทย์ต่ำและต่ำมากตามลำดับ 	-
Rivero et al. 2017 ⁷³	ก1	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 100) 7 articles	8-10	NPS, SS, Lund-Mackay CT score	<ul style="list-style-type: none"> เมื่อเปรียบเทียบ NPS, SS และ Lund-Mackay CT score พบว่ากลุ่มที่ได้รับ anti IL-5 มีการพัฒนาในแนวทางที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก 	-
Gevaert et al. 2006 ⁹¹	ก2	RCT	CRS w NP (N = 24)	9	NSS, NPS, PNIF, Serum eosinophil, IL-3, IL-5, SOL IL-5R α , eotaxin, ECP, blood GM-CSF, secretion GM-CSF	<ul style="list-style-type: none"> ศึกษาการใช้ยา Reslizumab (1 และ 3 mg/kg IV) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบ พบผู้ป่วยเป็นโรคหืด ร้อยละ 87.5 (7/8) ในกลุ่ม 1mg/kg; ร้อยละ 62.5 (5/8) ในกลุ่ม 3mg/kg; ร้อยละ 75 (6/8) ในกลุ่มยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยา Reslizumab มีการเปลี่ยนแปลงของ NPS PNIF และ NSS ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ค่า IL-5, ECP และ SOL IL-5Rα ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ค่า Serum eosinophil ที่ลดลงในช่วงแรก มีการเพิ่มกลับเป็นเท่าเดิมในช่วงเวลาต่อมา 	Some concerns (RoB 2) D1 - Randomization D2 - Intervention deviation D3 - Missing outcome
Gevaert et al. 2011 ⁹²	ก2	RCT	CRS w NP (N = 30)	12	NPS, PNIF, NSS, Lund-Mackay CT score Serum eosinophil, Nasal and serum Cytokines and Mediators	<ul style="list-style-type: none"> ศึกษาการใช้ยา Mepolizumab (750 mg IV) ในกลุ่มผู้ป่วยเป็นโรคไซนัสอักเสบ พบผู้ป่วยเป็นโรคหืด ร้อยละ 50 (10/20) ในกลุ่ม Mepolizumab; ร้อยละ 30 (3/10) ในกลุ่มยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยา Mepolizumab มีการเปลี่ยนแปลงของ NPS, Lund-Mackay CT score, PNIF และ NSS ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ระดับ Serum eosinophil, ECP, Serum IL-5Rα, IL-5Rα, IL-6, IL-1β และ MPO ในน้ำมูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญ 	Some concerns (RoB 2) D1 - Randomization D2 - Intervention deviation D3 - Missing outcome

Bachert et al.2017 ⁹³	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 105)	6	VAS, SNOT 22, NPS, EQ5D, Serum eosinophil, Sx rate	<ul style="list-style-type: none"> ศึกษาการใช้ยา Mepolizumab (750 mg IV q 4wk) ในกลุ่มผู้ป่วยเป็นโรคไซนัสอักเสบ พบผู้ป่วยเป็นโรคหืด ร้อยละ 81 (44/54) ในกลุ่ม mepolizumab; ร้อยละ 75 (38/51) ในกลุ่มยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยา Mepolizumab มีการเปลี่ยนแปลงของ VAS, SNOT-22, NPS ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ serum eosinophil ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องรับการผ่าตัดมากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญ 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome
Han et al. 2021 ⁹⁴	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 407)	18	SNOT 22, NSS, NPS, UPSIT, PNIF, Serum eosinophil	<ul style="list-style-type: none"> ศึกษาการใช้ยา Mepolizumab (100 mg SC q 4wk) ในกลุ่มผู้ป่วยเป็นโรคไซนัสอักเสบ พบผู้ป่วยเป็นโรคหืด ร้อยละ 68 (140/206) ในกลุ่ม mepolizumab; ร้อยละ 74 (149/201) ในกลุ่มยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยา Mepolizumab มีการเปลี่ยนแปลงของ VAS (congestion, smell), SNOT-22, NPS, PNIF ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ Serum eosinophil ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องรับการผ่าตัดมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ 	Some concerns (RoB 2) D2 – Intervention deviation D3 – Missing outcome

NPS, Nasal polyp score; PNIF, Peak nasal inspiratory flow; NSS, Nasal symptoms score; VAS, Visual analog score; SS, symptoms score; ES, Endoscopic score

Reslizumab

ประสิทธิภาพของยา

จากการศึกษา Gevaert และคณะ⁹¹ ติดตามการรักษาในแต่ละกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Reslizumab พบว่า NSS และ PNIF แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในแต่ละช่วงเวลา แต่การประเมินด้วย NPS พบว่าที่ 12 สัปดาห์ในกลุ่มผู้ป่วย 8 ราย ที่ได้รับ Reslizumab IV (1mg/kg) พบว่าผู้ป่วย 5 รายมีคะแนนที่ดีขึ้น 2 ราย คะแนนเท่าเดิมไม่เปลี่ยนแปลง และ 1 ราย คะแนนต่ำกว่าเดิม เมื่อประเมินกลุ่มผู้ป่วย 8 ราย ที่ได้รับ Reslizumab IV (3mg/kg) พบว่าผู้ป่วย 1 ราย มีคะแนนที่ดีขึ้น 3 ราย คะแนนเท่าเดิมไม่เปลี่ยนแปลง และ 4 ราย คะแนนต่ำกว่าเดิม และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกพบว่าผู้ป่วย 3 รายมีคะแนนที่ดีขึ้น 2 ราย คะแนนเท่าเดิมไม่เปลี่ยนแปลง และ 3 ราย คะแนนต่ำกว่าเดิม พบความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเพียงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Reslizumab IV (1mg/kg)

Biologic activity

จากการศึกษา Gevaert และคณะ⁹¹ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Reslizumab พบว่า Serum eosinophil ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกหลังการฉีดในช่วงเวลา 12 ชั่วโมง จนถึง 8 สัปดาห์ จากนั้นเกิด Rebound phenomenon คือปริมาณ Eosinophil จะกลับมาสูงเท่ากับก่อนฉีดที่ 12 สัปดาห์ สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 24 และ 32 สัปดาห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Reslizumab IV (1mg/kg และ 3 mg/kg) ตามลำดับ ระดับ Serum ECP และ SOL IL-5R α ลดลงอย่างมีนัยสำคัญจนถึงสัปดาห์ที่ 4 และเริ่มมีระดับสูงขึ้นคล้ายกับ Eosinophil แต่ระดับไม่เปลี่ยนแปลงมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ ECP และ SOL IL-5R α ในน้ำมูก ลดลงอย่างมีนัยสำคัญจนถึงสัปดาห์ที่ 8 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Reslizumab ทั้งสองกลุ่ม ระดับ IL-5 ในน้ำมูก ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 2 สัปดาห์ ระดับ Serum eotaxin และ Nasal secretion eotaxin แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญ ระดับ IL-3 และ GM-CSF ในเลือด และน้ำมูกนั้นตรวจพบน้อยมากจนไม่สามารถวิเคราะห์ได้

นอกจากนี้จากการศึกษา Gevaert และคณะ⁹¹ ได้วิเคราะห์เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ Reslizumab กับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา พบว่าลักษณะทางคลินิก อาการทางจมูก และ Biologic marker มีค่าใกล้เคียงกัน ยกเว้นระดับ IL-5 ในน้ำมูก ซึ่งพบว่าในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยามีระดับที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.027) จากการวิเคราะห์ค่าสถิติ Logistic regression พบว่าระดับ IL-5 ในจมูก > 40 pg/mL สามารถใช้คาดการณ์ถึงผลตอบสนองต่อยาได้ (odd ratio 21; 95% CI 1.5-293.3; P=0.009)

ความปลอดภัยของยา

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Reslizumab 10 ใน 16 ราย⁹¹ พบว่ามีการอักเสบทางเดินหายใจส่วนบน แต่ไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรงที่ต้องรับการรักษาเพิ่มเติม

Mepolizumab

ประสิทธิภาพของยา ประเมินผลการรักษาด้วย Subjective outcomes

Gavaert และคณะ⁹² พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab มีอาการทางจมูก การดมกลิ่น น้ำมูกไหลลงคอ และคัดจมูกดีขึ้นกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกที่ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา การดมกลิ่นยังคงระดับดีต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 11 ส่วนอาการอื่นจัดอยู่ในเกณฑ์ดีในระหว่างติดตามการรักษา ยกเว้นอาการน้ำมูกไหล ซึ่งมีค่าใกล้เคียงเดิมก่อนการรักษา ซึ่งผลการวิจัยนี้แตกต่างจากการศึกษาของ Bachert และคณะ⁹³ ที่พบว่า

อาการน้ำมูกไหลและอาการคัดจมูกในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab ดีขึ้นกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 ($P=0.037, P=0.020$ ตามลำดับ) ส่วนการดมกลิ่น และเสมหะในลำคอพบว่าดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่สัปดาห์ที่ 9 อย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.012, P<0.001$ ตามลำดับ) การศึกษา systematic review & meta-analysis⁹⁰ พบว่าการดมกลิ่นจากการประเมินด้วย VAS นั้นดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (weighted mean difference: -1.40 ; 95% CI: -2.01 to -0.79 ; $P < 0.00001$) แต่จากการประเมินการดมกลิ่นด้วย UPSIT พบว่าอาการที่ดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted difference in medians 0.40 ; 95%CI -1.49 - 2.28 ; $P=0.30$)⁹⁴

การศึกษาของ Han และคณะ⁹⁴ ติดตามการรักษาต่อเนื่องถึง 49-52 สัปดาห์ พบว่าร้อยละ 71 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab มี VAS ของอาการคัดจมูกดีขึ้นมากกว่า 1 คะแนน ร้อยละ 60 มี VAS ของอาการคัดจมูกดีขึ้นมากกว่า 3 คะแนน และร้อยละ 44 มี VAS ของอาการคัดจมูกดีขึ้นมากกว่า 5 คะแนน

ประสิทธิภาพของยา ประเมินผลการรักษาด้วย Objective outcomes

จาก systemic review and meta-analysis^{70, 72, 73, 90} ในผู้ป่วยมีไซนัสอักเสบเรื้อรังรุนแรงปานกลางถึงมาก Gevaert และคณะ⁹² พบว่า NPS ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab ที่ 8 สัปดาห์มีคะแนนลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (difference -21.3 , SD 1.51 ; $P=0.028$) และ NPS ดีขึ้นร้อยละ 60 เมื่อเทียบกับยาหลอกดีขึ้นร้อยละ 10 (odds ratio 13.5 , $P=0.018$) ซึ่งผลการศึกษาค้นคว้ากับ Bachert และคณะ⁹³ ซึ่งพบว่า NPS ในผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกในสัปดาห์ที่ 9 (odds ratio 5.6 ; 95%CI 1.2 - 26.6 ; $P=0.031$) และยังคงดีกว่าจนถึงสัปดาห์ที่ 25 (odds ratio 6.6 ; 95%CI 1.3 - 34.5 ; $P=0.025$) ซึ่งร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab พบว่า NPS ดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนน การศึกษาของ Han และคณะ⁹⁴ ติดตามการรักษานานไปจนถึง 52 สัปดาห์ พบว่าคะแนน NPS ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab เมื่อเทียบกับยาหลอก (-0.73 ; 95%CI -1.11 to -0.34 ; $P<0.0001$) โดยพบว่าร้อยละ 50 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab มี NPS ดีขึ้นมากกว่า 1 คะแนน และร้อยละ 36 มี NPS ดีขึ้นมากกว่า 2 คะแนน จากการประเมินลักษณะภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ mepolizumab มีการพัฒนาในทางที่ดีขึ้นร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ($P=0.058$) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าดีขึ้นร้อยละ 20 ($P=0.24$) เปรียบเทียบพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.049$)⁹² การตรวจ PNIF พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($P=0.095$)⁹² แต่จากการศึกษาของ Han และคณะ⁹⁴ ที่ติดตามการรักษาที่ 52 สัปดาห์พบว่า PNIF ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (adjusted difference in medians 23.1 ; 95%CI: 10.2 - 36.0 ; $P<0.0001$)

การลดความจำเป็นในการรักษาด้วยการผ่าตัด การศึกษาของ Bachert และคณะ⁹³ ศึกษาในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคมามากจนพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัด กลุ่มที่ได้รับ Mepolizumab มีอาการดีขึ้นจนไม่เข้าข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ไม่เข้าข้อบ่งชี้ที่ร้อยละ 10 ($P=0.006$) ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของ Han และคณะ⁹⁴ ซึ่งติดตามการรักษาในผู้ป่วยไปจนถึง 52 สัปดาห์ พบว่าอาการของผู้ป่วยในกลุ่ม Mepolizumab ดีขึ้นเสี่ยงต่อการได้รับการผ่าตัดหลังการรักษาด้วยยาที่ร้อยละ 9 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ร้อยละ 23 (hazard ratio 0.43 , 95%CI: 0.25 - 0.76 ; $P=0.0032$)

ตัวชี้วัดโดย Biologic activity parameters การศึกษาของ Gevaert และคณะ⁹² พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Mepolizumab ที่ 8 สัปดาห์ มีจำนวน Serum eosinophils, ECP, serum IL-5 α ต่ำเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$; $P = 0.002$; $P < 0.001$ ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่า Median ratio to baseline ของ Serum eosinophils ลดลงชัดเจนซึ่งต่างจากในกลุ่มยาหลอกหลังจากติดตามการรักษาจนถึง สัปดาห์ที่ 25⁹³ Han และคณะ⁹⁴ ศึกษาติดตามการรักษาไปนานจนถึง 52 สัปดาห์พบว่า Serum eosinophils มีจำนวนน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ratio to placebo 0.19; 95%CI 0.17-0.22; $P < 0.0001$) เช่นกัน ระดับ IL-5 α , IL-6, IL-1 β , Secretion MPO ในกลุ่ม Mepolizumab ต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.010$; $P = 0.020$; $P = 0.043$; $P = 0.008$ ตามลำดับ)⁹² แต่ระดับ ECP, IL-5, Secretion total IgE ทั้งสองกลุ่ม แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($P = 0.260$; $P = 0.940$; $P = 0.170$ ตามลำดับ)⁹²

ประสิทธิภาพของยา ประเมินผลการรักษาด้วย Objective measurements อื่นๆ

Bachert และคณะ¹⁰ ประเมินคุณภาพชีวิตด้วย SNOT-22 พบว่าที่สัปดาห์ 25 คะแนนของผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (difference -13.2; 95%CI: -22.2 to -4.2; $P = 0.05$) และที่ 52 สัปดาห์พบว่า SNOT-22 ในกลุ่มที่ได้รับ Mepolizumab ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับ ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($P < 0.0001$)⁹⁴ สอดคล้องกับการศึกษา systematic review & meta-analysis⁴ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab มี SNOT-22 ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (weighted mean difference: -13.47; 95% CI: -17.94 to -8.99; $P < 0.00001$) แต่จากการประเมินคุณภาพชีวิตทั่วไปด้วย EQ-5D พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab พบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญที่สัปดาห์ 25 ทั้ง Index (difference 0; 95%CI: -0.06 to 0.07; $P = 0.891$) และ VAS score (difference 5.7; 95%CI: -1.3 to 12.7; $P = 0.111$)⁹⁴

ความปลอดภัยของยา

จาก systematic review and meta-analysis^{67, 72, 73, 90, 91} พบว่าผลข้างเคียงจากยา Mepolizumab พบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติกับยาหลอก (RR 1.13; 95%CI: 0.50-2.54)⁷⁰ โดยผลข้างเคียงจากยาเป็นอาการที่ไม่รุนแรง Han และคณะ⁹⁴ รายงานพบว่าจากรายงานผลข้างเคียงทั้งหมด คอหอยหลังโพรงจมูกอักเสบในร้อยละ 25 ปวดศีรษะในร้อยละ 18 เลือดกำเดาไหลในร้อยละ 8 เจ็บในลำคอในร้อยละ 8 และไซนัสอักเสบในร้อยละ 5 Bachert และคณะ⁹³ รายงานพบว่าจากรายงานผลข้างเคียงทั้งหมด ปวดศีรษะในร้อยละ 25 คอหอยหลังโพรงจมูกอักเสบในร้อยละ 19 และเจ็บในลำคอในร้อยละ 11

Summary of evidence

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาโดยการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) ซึ่งเป็นหลักฐานระดับ ก๑ พบว่าผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก อายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับ Mepolizumab มีการลดลงของขนาดริดสีดวงจมูก อาการคัดจมูก อาการรวมทางจมูก ประเมินโดย VAS และ SNOT-22 รวมถึงมีการรับกลิ่นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่จากการตรวจ UPSIT มีคะแนนแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญ โดยมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกับกลุ่มยาหลอก Mepolizumab ผ่านการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) แต่ยังไม่ผ่านการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย (อย.) สำหรับใช้

รักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามแพทย์ควรพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยที่จะให้ยาตามเกณฑ์อย่างเหมาะสม เพื่อให้เกิดประโยชน์และมีความคุ้มค่ามากที่สุด

ผู้ป่วยที่ได้รับยา Reslizumab มีการลดลงของขนาดริดสีดวงจมูก และอาการรวมทางจมูกประเมินโดย NSS ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับการสรุปเรื่องการลดลงของอาการคัดจมูกและการรับกลิ่น Reslizumab ยังไม่ผ่านการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย (อย.) สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกในปัจจุบัน จึงจัดในกลุ่มการรักษาที่ไม่แนะนำ และไม่คัดค้านจนกว่าจะมีหลักฐานสนับสนุนเพิ่มขึ้น

คำแนะนำรวม

หัวข้อ	คุณภาพหลักฐาน	ระดับคำแนะนำ	สรุป
Anti-IL5	ก๑	+	<p>Anti-IL5 (Mepolizumab) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่มีอายุมากกว่า 18 ปี สามารถลดขนาดริดสีดวงจมูก อาการคัดจมูก และอาการรวมทางจมูกอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งมีแนวโน้มในการรับกลิ่นที่ดีขึ้น Mepolizumab มีความปลอดภัย แต่ไม่ผ่านการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยในปัจจุบัน รวมถึงมีข้อจำกัดของการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะนำไปใช้ในการรักษา</p> <p>Anti-IL5 (Reslizumab) สามารถลดขนาดริดสีดวงจมูก และอาการรวมทางจมูกอย่างมีนัยสำคัญ แต่ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับการสรุปเรื่องการลดลงของอาการคัดจมูกและการรับกลิ่น Reslizumab ไม่ผ่านการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยในปัจจุบัน จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะนำไปใช้ในการรักษา</p>

Mepolizumab

การประเมินค่า	ปลอดภัย	ประสิทธิศักดิ์ (Efficacy)	ประสิทธิผล (Effectiveness)	ประชากรที่ได้รับประโยชน์	ประสิทธิภาพ (Efficiency)	รวมคะแนน	สรุปคำแนะนำ
น้ำหนัก	+	+	+	+	N/A	+4	+
ประเภทหลักฐาน	ก๑	ก๑	ก๑	ก๑	N/A	N/A	N/A
เลขที่เอกสารอ้างอิง	67,72,73, 90,91	67,72,73, 90,91	67,72,73, 90,91	67,72,73, 90,91	N/A	N/A	N/A

Reslizumab

การประเมินค่า	ปลอดภัย	ประสิทธิศักร์ (Efficacy)	ประสิทธิผล (Effectiveness)	ประชากรที่ได้ รับประโยชน์	ประสิทธิภาพ (Efficiency)	รวมคะแนน	สรุปคำแนะนำ
น้ำหนัก	+	+/-	+/-	+/-	N/A	+1	+/-
ประเภทหลักฐาน	ก๑	ก๑	ก๑	ก๑	N/A	N/A	N/A
เลขที่เอกสารอ้างอิง	67,72,73, 90,91	67,72,73, 90,91	67,72,73, 90,91	67,72,73, 90,91	N/A	N/A	N/A

Anti-IL5R

Benralizumab เป็น Anti IL-5 monoclonal antibody ที่มีการจับแบบจำเพาะกับ IL-5R alpha subunit บน Eosinophil และ Basophil เกิดขัดขวางการจับระหว่าง IL-5 กับ Receptors ยาออกฤทธิ์โดยการป้องกัน IL-5 ที่ส่งสัญญาณกระตุ้น Eosinophil และ Basophil ทำให้มีการลดลงของระดับ Eosinophil ทั้งในเนื้อเยื่อและในเลือด นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้เกิด Antibody-dependent cellular cytotoxic clearance ซึ่งทำลายและลดจำนวน Eosinophil โดยตรง Benralizumab ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2017 โดยมีข้อบ่งชี้ในการรักษาในผู้ป่วย Eosinophilic asthma อายุ ≥ 12 ปี และคาดว่าจะมีผลช่วยในการรักษาไซนัสอักเสบแบบมีริดสีดวงจมูกเช่นกัน ได้เนื่องจากการออกฤทธิ์โดยตรงที่ IL-5 และ Eosinophil ซึ่งเป็นกลไกหลักที่เกี่ยวข้องกับ Type 2 endotype⁹⁵⁻⁹⁹

Benralizumab บริหารยาโดยการฉีดขนาด 30 mg เข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ ติดต่อกัน 3 ครั้ง ก่อนฉีดต่อเนื่องขนาด 30 mg ทุก 8 สัปดาห์ จากงานวิจัยใน Eosinophilic asthma พบว่ามีการตอบสนองดีในกลุ่มผู้ป่วยที่มี peripheral serum eosinophil >300 cells/ μ L^{99, 100}

ตารางที่ 8 การทบทวนวรรณกรรมที่นำ Anti-IL5R ใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

การศึกษา	คุณภาพหลักฐาน	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มประชากร	ระยะเวลา (เดือน)	ตัวแปรที่ใช้ในการประเมินผล	ผลการศึกษา	Risk of bias and strength of conclusion
Oykhman et al. 2022 ⁶⁸	ก๑	Network meta-analysis	CRS w NP (N = 3461) 29 articles	6-14	VAS, SNOT-22, NPS, UPSIT, AEs, Sx rates, Lund-Mackay CT score, Rescue medication	<ul style="list-style-type: none"> Benralizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้าน SNOT-22, VAS, NPS, UPSIT และ Sx rates เมื่อเปรียบเทียบกับ Dupilumab พบว่า Dupilumab ให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าในหลายด้าน คือ NPS, UPSIT, Lund-Mackay CT score และ Sx rates 	-
Cai et al. 2022 ¹⁰¹	ก๑	Network meta-analysis	CRS w NP (N = 1913) 7 articles	2-13	VAS, SNOT-22, NPS, NCS UPSIT, AEs, Lund-Mackay CT score	<ul style="list-style-type: none"> Benralizumab มีประสิทธิภาพในการลดของ NCS และ SNOT-22 น้อยกว่า biologics อีก 3 ชนิด (dupilumab, mepolizumab, and omalizumab) ที่ 24 สัปดาห์ โดยไม่มีความแตกต่างกันในระหว่าง Biologics 3 ชนิด กลุ่มที่ได้รับ Dupilumab มีการลดลงของ NPS และ NCS ต่ำกว่า Biologics ชนิดอื่น 	-
Wang et al. 2022 ⁹⁰	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 779) 7 articles	6-18	VAS, SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, Lund-Mackay CT score	<ul style="list-style-type: none"> Benralizumab และ mepolizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้าน SNOT-22, NPS Benralizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้าน UPSIT และ LMS Mepolizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้าน nasal congestion score (VAS) 	-
Tversky et al. 2021 ¹⁰²	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 24) * Severe polyp (NP score $\geq 5/8$) * Serum eosinophil ≥ 300 cells/ μ L	5	SNOT-22, NPS, NBS UPSIT, Lund-Mackay CT score	<p>Benralizumab 30 mg SC q 4 week 3 time then q 8 week (n=12) Placebo (n=12)</p> <ul style="list-style-type: none"> กลุ่มที่ได้รับ Benralizumab มี endoscopic NP score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ baseline แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ของ Serum eosinophil ในกลุ่มที่ได้รับ Benralizumab เมื่อเทียบกับ baseline ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ LMS, SNOT-22, NBS, UPSIT เมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ Benralizumab และ ยาหลอก 	Low ROB (RoB 2)
Takabayashi et al. 2021 ¹⁰³ (phase II)	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 56) * Severe polyp (NP score $\geq 3/8$) * JESREC score ≥ 11	3-6	SNOT-22, NPS, Lund-Mackay CT score, rhinomanometry, olfactometry, Serum eosinophil	<p>Benralizumab 30 mg SC single dose (n=22) Benralizumab 30 mg SC q 4 week 3 time (n=23) Placebo (n=11)</p> <ul style="list-style-type: none"> ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ NP score ที่ 12 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่ม 	Low ROB (RoB 2)

						<ul style="list-style-type: none"> เมื่อทำ Post-hoc analysis พบว่ามีการลดลงของ (NCS \geq 2) 42.2% ของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่เป็น ECRS และในกลุ่มระดับ Eosinophil ในเลือดสูงมีการตอบสนองจากการรักษามากกว่า Serum eosinophil มีการลดเหลือ 0/μL ในกลุ่มได้รับ Benralizumab 	
Canonica et al. 2021 ¹⁰⁴	ก๒	RCT (sub-study population)	CRS w NP (N = 153) * Severe grade of eosinophilc asthma using ICS >2 yr * Have exacerbation despite controller	6	SNOT-22	Benralizumab (n=96) Placebo (n=57) <ul style="list-style-type: none"> กลุ่มที่ได้รับ Benralizumab มี SNOT-22 ที่ลดลงถึงระดับ MCID (>8.9 คะแนน) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และยัง มี OR ที่สูงขึ้นจากหาค่าเฉพาะกลุ่มที่มี Baseline SNOT-22 >30 พบผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง ในกลุ่ม Benralizumab มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญ ได้แก่ ปวดหัว ไซนัสอักเสบ มีไข้ 	Some concerns (RoB 2) D4 – Outcome measures
Bachert et al. 2022 ¹⁰⁵	ก๒	RCT (Multicenter study)	CRS w NP (N = 413) * Severe polyp (NP score \geq 5/8 with unilateral score \geq 2) * NBS \geq 2 * SNOT \geq 30	10	SNOT-22, NPS, NBS, ACQ-6, Sx rates, Lund-Mackay CT score, Rescue medication	Benralizumab 30 mg SC q 4 week 3 time then q 8 week (n=207) Placebo (n=206) <ul style="list-style-type: none"> กลุ่มที่ได้รับ Benralizumab มี NPS และ NBS ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มที่ได้รับ Benralizumab มี SNOT-22, Lund-Mackay CT ลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ระยะเวลาก่อนต้องได้รับการผ่าตัดและก่อนต้องได้ Oral steroid ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่ม 	Low ROB (RoB 2)
Lombardo et al. 2020 ¹⁰⁶	ข๓	Observational study	CRS w NP (N = 10) * Severe persistent uncontrolled eosinophilc asthma (ERS/ATS criteria) * NP score \geq 2/8 * Serum eosinophils \geq 300 cells/ μ L	6	SNOT-22, NPS, NRS, Lund-Mackay CT score, Serum eosinophil	Benralizumab 30 mg SC q 4 week3 then q 8 week <ul style="list-style-type: none"> กลุ่มที่ได้รับ Benralizumab มี SNOT-22, NRS, NPS, Serum eosinophil และ Lund-Mackay CT score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผลช่วงก่อนให้ยา ผู้ป่วย 2 รายมีไข้ต่ำหลังได้รับ Benralizumab เข็มแรกและดีขึ้นโดยไม่ต้องได้รับการรักษา 	Low ROB (STROBE)

ACQ-6, six item asthma control questionnaire; ATS/ERS, American Thoracic Society and European Respiratory Society; LMS, Lund-MacKay score; LK, Lund-Kennedy score; NBS, Nasal blockage score; NPS, Nasal polyp score; NCS, Nasal congestion score; NRS, Numerical rating scale for subjective pain; UPSIT, University of Pennsylvania smell identification test

ความปลอดภัย

Benralizumab ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา เพื่อใช้ในการรักษา Eosinophilic asthma ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2017 โดยมีงานวิจัย CALIMA ซึ่งเป็นงานวิจัยที่ทำในผู้ป่วย Eosinophilic asthma 1306 รายในศูนย์ 303 แห่งใน 11 ประเทศ ระหว่าง ค.ศ. 2013-2015 ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการฉีด benralizumab 30 mg เข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ติดต่อกัน 3 ครั้ง ต่อด้วยฉีดทุก 8 สัปดาห์อีก 5 ครั้ง โดยในการศึกษาพบผลข้างเคียงได้แก่ คอหอยอักเสบ โรคหืด หลอดลมอักเสบ ปวดศีรษะ ไซนัสอักเสบ ไข้หวัดใหญ่ เยื่อจมูกอักเสบ ปวดหลัง ปวดข้อ ไอ ไข้ ซึ่งพบไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา Benralizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก¹⁰⁷

ในการศึกษาส่วนใหญ่ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบ ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยา ผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ ปวดหัว คอหอยอักเสบ โรคหืด ซึ่งพบไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Benralizumab และยาหลอก แต่พบปฏิกิริยาที่ผิวหนังในตำแหน่งที่ฉีดยาแบบชั่วคราว และไม่รุนแรงได้ในกลุ่มที่ได้รับยา Benralizumab

สำหรับผลข้างเคียงรุนแรงในการศึกษา OSTRO ในผู้ป่วย 413 ราย ผลข้างเคียงรุนแรงที่พบในผู้ป่วยมากกว่า 1 รายในกลุ่มได้รับ Benralizumab ได้แก่ pericarditis 2 ราย และ gastritis 2 ราย และมีการตรวจพบ Neutralizing antibody 10% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Benralizumab แต่ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการพบ Neutralizing antibody และการเกิดผลข้างเคียง¹⁰⁵

Summary of evidence

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาโดยการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) ซึ่งเป็นหลักฐานระดับ ก๑ พบว่าผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับ Benralizumab มีการลดลงของขนาดริดสีดวงจมูก อาการคัดจมูก อาการรวมทางจมูก ประเมินโดย VAS และ SNOT-22 รวมถึงมีการรับกลิ่นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกับกลุ่มยาหลอก ยา Mepolizumab ยา Reslizumab ยังไม่ผ่านการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย (อย.) สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกในปัจจุบัน จึงจัดในกลุ่มการรักษาที่ไม่แนะนำและไม่คัดค้านจนกว่าจะมีหลักฐานสนับสนุนเพิ่มขึ้น

คำแนะนำรวม

หัวข้อ	คุณภาพหลักฐาน	ระดับคำแนะนำ	สรุป
Anti-IL5R	ก๑	+/-	Anti-IL5R (Benralizumab) ในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่มีอายุมากกว่า 18 ปี สามารถลดขนาดริดสีดวงจมูก อาการคัดจมูก และอาการรวมทางจมูก รวมถึงมีการรับกลิ่นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ยา Benralizumab มีความปลอดภัย แต่ไม่ผ่านการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยในปัจจุบัน รวมถึงมีข้อจำกัดของการศึกษาที่มีอยู่เกี่ยวกับประสิทธิผล และประสิทธิภาพของยา จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะนำไปใช้ในการรักษา

การประเมินค่า	ปลอดภัย	ประสิทธิศักดิ์ (Efficacy)	ประสิทธิผล (Effectiveness)	ประชากรที่ได้รับประโยชน์	ประสิทธิภาพ (Efficiency)	รวมคะแนน	สรุปคำแนะนำ
น้ำหนัก	+	+	+/-	+/-	+/-	+2	+/-
ประเภทหลักฐาน	ก๑	ก๑	ก๑	ก๑	ก๑	N/A	N/A
เลขที่เอกสารอ้างอิง	68, 90, 102, 106, 108	68, 90, 102	68, 90, 102	68, 90, 102	68, 90, 102	N/A	N/A

Anti-IL4R/Anti-IL13

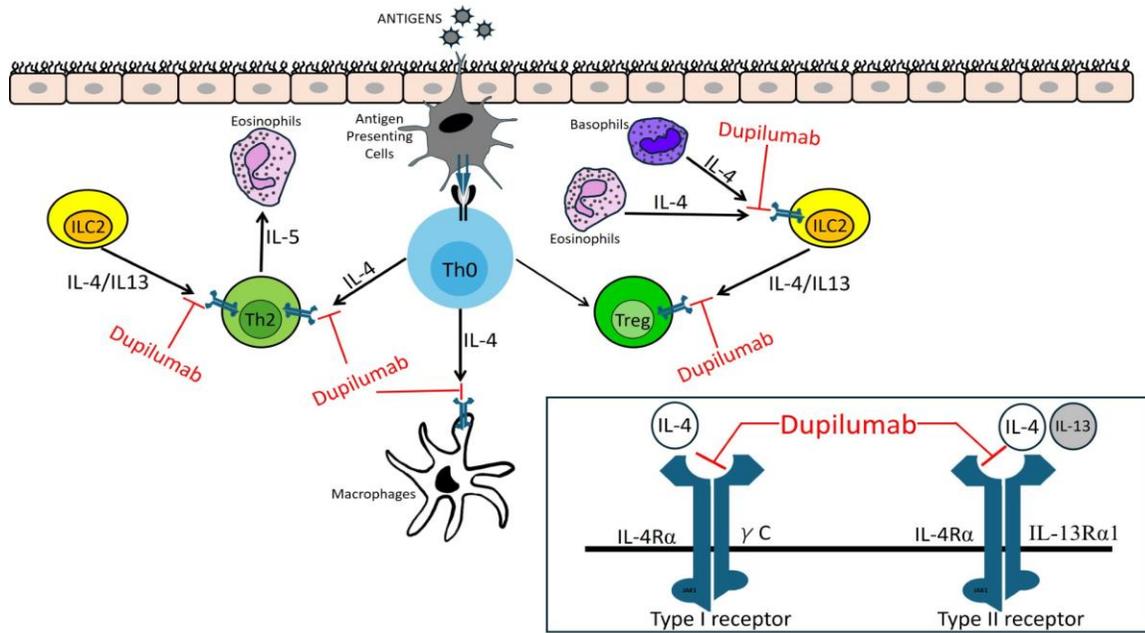
กลไกการออกฤทธิ์ของยา Anti-IL4R/Anti-IL13

Type-2 inflammation

เป็นที่ทราบดีว่าโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก (CRS w NP) มักเกิดจากกระบวนการอักเสบชนิด Type-2 inflammation^{108, 109} โดยแอนติเจนที่เข้าสู่ร่างกายในครั้งแรกทำปฏิกิริยากับ Dendritic cell ก่อให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาว Helper T-cell ให้เปลี่ยนแปลงเป็น Th2 cell¹¹⁰ ซึ่งหลั่ง Cytokine IL4 และ IL13 กระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวชนิด B-cell เปลี่ยนแปลงเป็น Plasma cell ทำหน้าที่ในการสร้าง IgE ที่จำเพาะต่อสารแอนติเจนนั้นๆ¹¹¹ IgE ที่ถูกสร้างขึ้นจะเกาะกับเม็ดเลือดขาว Basophil และ Macrophage ทำหน้าที่เป็นตัวรับที่จำเพาะต่อสารแอนติเจนนั้นๆ หากร่างกายได้รับสารแอนติเจนจับกับตัวรับในครั้งถัดไป จะเกิดการกระตุ้นการทำงานของ Basophil และ Macrophage ให้หลั่งสารตัวกลาง เช่น Histamine, Prostaglandins, และ Interleukins ก่อให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อ รวมทั้งเรียกเซลล์เม็ดเลือดขาว เช่น Eosinophil, Basophil, และ Macrophage เข้าสู่เนื้อเยื่อที่เกิดการอักเสบ¹¹¹

IL-4 และ IL-13

IL-4 และ IL-13 ถูกสร้างขึ้นโดย Th2 cell และ ILC2 (Innate lymphoid cell) เป็นหลัก ทั้งสองมักถูกเรียกว่า Sister cytokines เนื่องจากมีหน้าที่การทำงานที่ทับซ้อนกันอย่างมาก¹¹² การทำงานของ IL-4 และ IL-13 จะเกิดขึ้นเมื่อมีการเข้าจับกับตัวรับ IL-4R ซึ่งถูกใช้โดยทั้ง IL-4 และ IL-13. IL-4R แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ Type 1 ที่พบได้บนเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ ในขณะที่ Type 2 พบทั้งบนเซลล์เม็ดเลือดและเซลล์ชนิดอื่นๆ เช่น เซลล์ผิวหนังและเยื่อบุทางเดินหายใจ¹¹³ IL-4 และ IL-13 ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบแบบภูมิแพ้ ที่มีเม็ดเลือดขาว Eosinophil เป็นตัวหลักผ่านหลายกลไก ตั้งแต่การกระตุ้นให้เกิดการสร้าง IgE ทำให้ทางเดินหายใจไวต่อสิ่งกระตุ้น เพิ่มการสร้างเซลล์ Fibroblast ในหลอดลม เพิ่มการสร้างเสมหะ เพิ่มการสร้าง Nitric oxide และเรียก Eosinophil, Basophil, และ Macrophage มาที่เนื้อเยื่อบริเวณที่มีการอักเสบมากขึ้น ดังนั้นจะเห็นได้ว่า IL-4 และ IL-13 ส่งผลกระทบต่อเซลล์หลากหลายชนิดนอกเหนือจาก Eosinophil ซึ่งรวมถึงเซลล์กล้ามเนื้อทางเดินหายใจ Fibroblast, Mast cell, Basophil, และ Macrophage^{114, 115} นอกเหนือจากกลไกการอักเสบของทางเดินหายใจที่หลากหลาย IL-4 และ IL-13 ยังส่งผลลดการทำงานของกลไกการป้องกันของเซลล์ผิวหนังในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ผิวหนังอักเสบ เช่น ลดการทำงานของ Filaggrin, Ceramides, และ Antimicrobial peptides¹¹⁶⁻¹¹⁸ มีการศึกษาพบว่า การป้องกันการดำเนินงานของ IL-4 และ IL-13 มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะผิวหนังอักเสบได้ดีกว่าการป้องกันการดำเนินงานของ IL-5 หรือ IgE เพียงอย่างเดียว^{111, 119} การป้องกันการดำเนินงานของ IL-4 และ IL-13 ทำได้โดยการป้องกันไม่ให้ IL-4 และ IL-13 จับกับตัวรับบน Basophil และ Macrophage โดยจะเข้าจับกับตัวรับ IL-4R α ซึ่งเป็นตัวรับที่ทั้ง IL-4 และ IL-13 ใช้^{111, 120} ส่งผลป้องกันการดำเนินงานของ IL-4 และ IL-13 โดยสามารถลดการสร้าง IgE ลงได้ถึง 40%^{113, 121, 122} มีการคิดค้นยาเพื่อลดการออกฤทธิ์ตามกลไกข้างต้น คือ Dupilumab¹²³ ซึ่งเป็น Monoclonal antibody ที่จับจำเพาะกับกับ IL-4R α subunit ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้รับรองให้ยา Anti-IL4R/Anti IL-13 สามารถใช้ในการรักษาโรค Atopic dermatitis, Asthma, CRS w NP และ Eosinophilic esophagitis ควบคู่ไปกับการรักษาหลักได้ โดยแสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาดังภาพที่ 9



ภาพที่ 9 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Dupilumab

การทบทวนวรรณกรรม

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาการนำ Anti-IL4R/Anti-IL13 ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง พบว่ามี การศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) เกี่ยวข้องทั้งหมด 6 ฉบับ^{67, 68, 72, 101, 124, 125} เป็นการศึกษา Anti-IL4R/Anti-IL13 เปรียบเทียบกับ Biologics อื่น และมีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial : RCT) ที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 13 ฉบับ¹²⁶⁻¹³⁷ โดยเป็นการศึกษา Anti-IL4R/Anti-IL13 เปรียบเทียบกับยาหลอกทั้งหมด (ในจำนวนนี้เป็นการศึกษาใน กลุ่มประชากรเดียวกัน คือ SINUS-24,52 รวม 11 การศึกษา) และไม่พบการศึกษา Anti-IL4R/Anti-IL13 เปรียบเทียบกับ Biologics อื่นโดยตรง สรุปรวมข้อมูลการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) และการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial : RCT) ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 การทบทวนวรรณกรรมที่นำ Anti-IL4R/Anti-IL13 ใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

การศึกษา	คุณภาพหลักฐาน	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มประชากร	ระยะเวลา (เดือน)	ตัวแปรที่ใช้ในการประเมินผล	ผลการศึกษา	Risk of bias and strength of conclusion
Wu et al. 2022 ⁶⁷	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 1190) 9 articles	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, AEs	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก และ Omalizumab ในด้าน NPS, SNOT-22, UPSIT, NCS อีกทั้งมีคะแนน NPS, SNOT-22 ดีกว่า Mepolizumab ไม่มีข้อมูล UPSIT, NCS เพื่อเปรียบเทียบ AEs น้อยกว่า Omalizumab, Mepolizumab จากการเปรียบเทียบโดยใช้ SUCRA พบว่า Dupilumab มีประสิทธิภาพดีที่สุดใน NPS, SNOT-22, UPSIT, NCS Omalizumab ดีเป็นอันดับ 2 ใน SNOT-22, UPSIT, NCS Mepolizumab ดีเป็นอันดับ 2 ใน NPS 	-
Oykhman et al. 2022 ⁶⁸	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 3461) 29 articles	6-14	VAS, SNOT-22, NPS, Lund-Mackay CT score, UPSIT, AEs, Sx rates, Rescue medication	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, SNOT-22, LoS, VAS, LMK, UPSIT ดีกว่ายาหลอก และ Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab ทั้งในกลุ่มที่มีและไม่มีโรคหืด 	-
Cai et al. 2022 ¹⁰¹	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 1913) 7 articles	2-13	VAS, SNOT-22, NPS, UPSIT, AEs, Lund-Mackay CT score	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab มีคะแนน SNOT-22, VAS, UPSIT, OCS, Sx rate, NPS, LMK ดีกว่า และมี AEs น้อยกว่ายาหลอก Omalizumab, Mepolizumab, และ Benralizumab 	-
Peter et al. 2021 ¹²⁴	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 989) 4 articles	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, TSS, UPSIT, LoS Lund-Mackay CT score	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, LoS, UPSIT, TSS, LMK ดีกว่ายาหลอก และ Omalizumab Dupilumab ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ SNOT-22 เมื่อเทียบกับ Omalizumab ในผู้ป่วยที่มี Asthma ร่วมด้วย Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS ดีกว่า เมื่อเทียบกับ Omalizumab ในผู้ป่วยที่มี Asthma และ N-ERD ร่วมด้วย Dupilumab มีคะแนน NCS ดีกว่า เมื่อเทียบกับ Omalizumab แต่ NPS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ 	-
Chong et al. 2021 ⁷²	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP CRS s NP (N = 1262) 10 articles	6-13	SNOT-22, NPS, Lund-Mackay CT score, AEs, Sx rates	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab มีคะแนน NPS, SNOT-22, VAS, LMK, Sx rate ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และ รายงานการเกิดผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน 	-
Hellings et al. 2021 ¹²⁵	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 1178) 5 articles	4-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, LoS, Lund-Mackay CT score	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, LoS, UPSIT, LMK, SNOT-22 ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ Omalizumab, Mepolizumab 	-

Soler et al. 2022 ¹²⁶	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 724) <u>Subgroup from SINUS 24, SINUS 52</u>	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, LoS	SINUS 24, 52 study <u>subgroup with</u> moderate to severe loss of smell by LoS score <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, SNOT-22, LoS ต่ำกว่ายาหลอก ทั้งกลุ่มที่มีอาการปานกลาง และอาการรุนแรง โดยกลุ่มที่มีอาการรุนแรงมีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่มที่มีอาการปานกลาง 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Bachert et al 2022 ¹²⁷	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 724) <u>Subgroup from SINUS 24, SINUS 52</u>	6-13	NCS, LoS, Rhinorrhea Symptom-free days (SFD)	SINUS 24, 52 study <u>subgroup with</u> severe NCS and severe LoS <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีระดับความรุนแรงลดลงกว่ายาหลอก โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการรุนแรง และเพิ่มจำนวนวันที่ไม่มีอาการ (SFD) หลังจากติดตามการรักษาไปที่ 6 และ 13 เดือน 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Bachert et al 2022 ¹²⁸	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 724) <u>Subgroup from SINUS 24, SINUS 52</u>	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, LoS	SINUS 24, 52 study <u>subgroup with</u> <ul style="list-style-type: none"> * Onset of response (improve NPS, LoS in 16 week) * Maintenance of response (not worsen after 52 week) * Durability of response (improve 80% in all visit until 52 week) ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีอาการดีขึ้นกว่ายาหลอกภายใน 4 เดือน (Onset of response) ผู้ป่วย 82% มีอาการต่อเนื่อง ไปถึง 13 เดือน (Maintenance of response) ผู้ป่วยอาการดีขึ้นอย่างน้อย น้อย 80% ทุกครั้งหลังติดตามนาน 52 สัปดาห์ (Durability of response) มีการเปลี่ยนแปลงในแนวทางดีขึ้น 47% ใน NPS, NCS, LoS และ 62% ใน SNOT-22 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Bachert et al 2022 ¹³⁸	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 724) <u>Subgroup from SINUS 24, SINUS 52</u>	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, LoS, Lund-Mackay CT score	SINUS 24, 52 study <u>subgroup with</u> <ul style="list-style-type: none"> * Level of serum eosinophil (cut point 150 / 250 / 300) * Total IgE (cut point 100) * Co-existing type 2 condition (Asthma, Atopic dermatitis, and/or non-steroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease) ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, SNOT-22, UPSIT, LoS ที่ต่ำกว่ายาหลอก ในระหว่างกลุ่มย่อยผู้ป่วย Type 2 inflammation ทั้ง 6 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Mullol et al. 2022 ¹²⁹	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 724) <u>Subgroup from SINUS 24, SINUS 52</u>	6-13	UPSIT, LoS	SINUS 24, 52 study <u>subgroup with</u> UPSIT < 19 (Anosmia) and UPSIT ≥ 19 (Non anosmia) <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน LoS, UPSIT ต่ำกว่ายาหลอก และสัดส่วนผู้ที่มีคะแนน UPSIT < 19 (Anosmia) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ Dupilumab 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Mullol et al. 2021 ¹³⁰	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 724)	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, TSS, PNIF, Lund-Mackay CT score	SINUS 24, 52 study <u>subgroup with</u> N-ERD <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, LMK, SNOT-22 TSS, PNIF ต่ำกว่ายาหลอก ทั้งกลุ่มย่อยผู้ป่วยที่มี/ไม่มีภาวะ N-ERD 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports

			<u>Subgroup from SINUS 24, SINUS 52</u>			โดยที่ NCS, SNOT-22, TSS และ PNIF ดีกว่ายาหลอก แต่ NPS ไม่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ N-ERD	
Lee et al. 2021 ¹³¹	กบ	RCT	CRS w NP (N = 724) <u>Subgroup from SINUS 24, SINUS 52</u>	6-13	SNOT-22 EuroQoL-visual analog scale (EQ-VAS)	SINUS 24, 52 study <u>subgroup with</u> Asthma, N-ERD, Before and after surgery <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน SNOT-22 และ EuroQoL-visual analog scale (EQ-VAS) ดีกว่ายาหลอก ทั้งผู้ป่วย Asthma, N-ERD และ กลุ่มที่ได้รับยาก่อนหรือหลังการผ่าตัด 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Hopkins et al. 2021 ¹³²	กบ	RCT	CRS w NP (N = 724) <u>Subgroup from SINUS 24, SINUS 52</u>	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT Lund-Mackay CT score	SINUS 24, 52 study <u>subgroup with</u> timing of usage to surgery before ESS (<1, 1, 2, 3, >3 year) after ESS (<3, 3-4, 5-9, >10 year) <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, LMK, SNOT-22, UPSIT ที่ดีกว่ายาหลอก ทั้งกลุ่มได้รับยาก่อนหรือหลังการผ่าตัดในทุกช่วงระยะเวลา โดย NPS, LMK จะดีกว่าในกลุ่มหลังผ่าตัด <3 ปี เมื่อเทียบกับกลุ่มหลังผ่าตัด > 5 ปี 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Bachert et al. 2021 ¹³³	กบ	RCT	CRS w NP (N = 724) <u>Subgroup from SINUS 24, SINUS 52</u>	6-13	NPS, IL-5, Periostin, Eotaxin-3, Total IgE	SINUS 24, 52 study <u>subgroup with</u> NPS and Biomarker of type 2 inflammation <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS ตีขึ้น แต่ไม่สัมพันธ์กับ Biomarkers ของ type 2 inflammation หลังได้รับการรักษาด้วย Dupilumab 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Fujieda et al. 2021 ¹³⁴	กบ	RCT	CRS w NP (N = 49) * NP score $\geq 5/8$ with unilateral ≥ 2 * previous ESS or OCS in past 2 year	6-13	VAS, SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, AEs Lund-Mackay CT score	Dupilumab 300 mg SC q 2 weeks for 52 weeks (n=16) Dupilumab 300 mg SC q 2-4 weeks for 52 weeks (n=17) Placebo (n=16) <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, SNOT-22, VAS, LMK, UPSIT ดีกว่ายาหลอก พบรายงานการเกิดผลข้างเคียง Nasopharyngitis ในกลุ่มได้รับยา 	Some concerns (RoB 2) D1 – Randomization D2 – Intervention deviation D7 - Selection reports
Laidlaw TW et al. 2021 ¹³⁵	กบ	RCT	CRS w NP (N = 724) <u>Subgroup from SINUS 24, SINUS 52</u>	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, Lund-Mackay CT score PNIF, AEs	SINUS 24, 52 study <u>subgroup with</u> Asthma <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, LMK, SNOT-22, PNIF ดีกว่ายาหลอก ทั้งกลุ่มย่อยผู้ป่วยที่มี/ไม่มีภาวะโรคหืดร่วมด้วย แต่ไม่แตกต่างกันระหว่าง กลุ่มย่อยผู้ป่วยที่มี/ไม่มีภาวะโรคหืด พบรายงานการเกิดผลข้างเคียง Nasopharyngitis, Headache, Injection-site erythema ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไต่ยาหลอก 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Bachert et al. 2019 ¹³⁶ (SINUS 24, SINUS 52)	กบ	RCT	CRS w NP Sinus 24 (N=276) Sinus 52 (N=448)	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, AEs Lund-Mackay CT score	<u>SINUS 24</u> Dupilumab 300 mg SC q 2 weeks for 24 weeks (n=143) Placebo (n=133) <u>SINUS 52</u> Dupilumab 300 mg SC q 2 weeks for 52 weeks (n=150) Dupilumab 300 mg SC q 2 weeks for 24 weeks	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports

			* NP score $\geq 5/8$ with unilateral ≥ 2 * active symptoms			then q 4 week until 52 weeks (n=145) Placebo (n=153) <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, LMK, SNOT-22, UPSIT ต่ำกว่ายาหลอก พบรายงานการเกิดผลข้างเคียง Nasopharyngitis, Headache, Injection-site erythema ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก มีการศึกษา Subgroup analysis หลายงานวิจัย ดังตารางข้างต้น 	
Bachert et al. 2016 ¹³⁷	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 60) * NP score $\geq 5/8$ with unilateral ≥ 2 * active symptoms * no previous ESS * no OCS and ICS within 2 month	4	SNOT-22, NPS, UPSIT, AEs, Lund-Mackay CT score	Dupilumab 600 mg SC loading dose then 300 mg SC q 2 weeks for 15 weeks (n=30) Placebo (n=30) <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, LMK, SNOT-22, UPSIT ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก พบรายงานการเกิดผลข้างเคียง Nasopharyngitis และ Headache ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก 	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports

NPS, Nasal polyp score; NCS, Nasal congestion score; TNSS, Total nasal symptom score; TSS, Total symptom score; LoS, loss of smell score; N-ERD, NSAID exacerbated respiratory disease; VAS, Disease severity, PNIF, peak nasal inspiratory flow; SFD, symptom-free days

คุณลักษณะของผู้ป่วยที่สามารถพิจารณาให้ยา Anti-IL4R/Anti-IL13

จากแนวทางการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรัง EUFOREA³ และ EPOS2020¹ มีคำแนะนำให้เลือกใช้ยา Biologics ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังประเภทที่ 2 (Type 2 Chronic Rhinosinusitis) ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาแม้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมตามมาตรฐาน และผ่านการรักษาด้วยการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสด้วยกล้องเอนโดสโคปแล้ว อีกทั้ง FDA ได้ให้การรับรองการใช้ยา Anti-IL4R/Anti-IL13 (Dupilumab)¹³⁹ เป็นทางเลือกในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก สรุปคุณลักษณะของผู้ป่วยที่สามารถพิจารณาให้ยา Anti-IL4R/Anti-IL13 ดังต่อไปนี้ คือ ผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษา แม้ได้รับการรักษาที่เหมาะสม พิจารณาร่วมกับปัจจัยสนับสนุนอื่น เช่น มีโรคร่วมเป็นโรคหืด (Asthma) หรือ ภาวะ N-ERD เป็นต้น

แนวทางการบริหารยา Anti-IL4R/Anti-IL13

จากการศึกษาการนำยา Anti-IL4R/Anti-IL13 ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกในผู้ใหญ่ โดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ในครั้งแรก 600 mg (Initial dose) และ 300 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ ฉีด 300 mg ทุก 2 สัปดาห์ (ไม่ต้องมี Initial dose) มีระยะเวลาให้ยาระหว่าง 16 ถึง 52 สัปดาห์ โดยสามารถให้ร่วมไปกับยาสเตียรอยด์พ่นจมูกได้^{136, 137}

ประสิทธิผลของยา Anti-IL4R/Anti-IL13 ในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก

■ การประเมินผลการรักษาด้วย Subjective outcomes

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่าคะแนนอาการทางจมูก (TSS) ของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab โดย Bachert และคณะ¹³⁶ รายงานผลคะแนนอาการทางจมูกซึ่งประเมินค่า TSS ระหว่าง 0 ถึง 9 คะแนน พบว่าหลังการรักษา กลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เมื่อเทียบกับยาหลอก มีค่า TSS ลดลงเฉลี่ย -2.44 (95% CI; -2.87 to -2.02 , $p < 0.0001$) เมื่อพิจารณาผลต่ออาการทางจมูกแต่ละอาการได้แก่ อาการคัดจมูก (NCS) การได้กลิ่นลดลง (Loss of smell score; LoS) และ คะแนนความสามารถในการระบุกลิ่นโดยเป็นการตรวจแบบ UPSIT พบว่าอาการทั้งหมดมีผลที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เมื่อเทียบกับยาหลอก ผลคะแนนอาการทางจมูกซึ่งประเมินค่า NCS ระหว่าง 0 ถึง 3 คะแนน จากการศึกษา SINUS 24/52¹³⁶ พบว่าหลังการรักษา กลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เมื่อเทียบกับยาหลอก มีค่า NCS ลดลงเฉลี่ย -0.87 (95% CI; -1.03 to -0.71 , $p < 0.0001$) ผลคะแนน LoS ระหว่าง 0 ถึง 3 คะแนน รายงานผล LoS ลดลงเฉลี่ย -0.98 (95% CI; -1.15 to -0.81 , $p < 0.0001$) และคะแนนความสามารถในการระบุกลิ่นโดยเป็นการตรวจแบบ UPSIT ระหว่าง 0 ถึง 40 คะแนน พบว่ามีคะแนนดีขึ้น 10.52 (8.98 to 12.07, $p < 0.0001$) หลังจากติดตามผลการรักษาที่ระยะเวลา 13 เดือน

การประเมินผลการรักษาด้วย Objective Outcomes

ลักษณะจากการส่องกล้องเอ็นโดสโคป (Nasal Endoscope)

จากการทบทวนการศึกษาชนิด RCT ที่เกี่ยวข้อง การศึกษาโดย Bachert และคณะ SINUS 24/52¹³⁶ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา คะแนนจากการส่องกล้องจมูก Nasal polyp score (NPS) ประเมินค่า NPS ระหว่าง 0 ถึง 8 คะแนน ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่าลดลงเฉลี่ย -1.80 (95% CI; -2.10 to -1.51 , $p < 0.0001$) หลังจากติดตามผลการรักษา ที่ระยะเวลา 13 เดือน ใกล้เคียงกันกับการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) โดย Wu และคณะ⁶⁷ ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2022 ที่ NPS ลดลงเฉลี่ย -1.89 (95% CI; -2.15 to -1.64 , $p < 0.0001$) และเมื่อเปรียบเทียบกับ Biologics อื่นๆ พบว่า Dupilumab มีประสิทธิภาพดีกว่า ในการลดคะแนน NPS หลังการรักษา

ลักษณะจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized tomography: CT)

การศึกษาโดย Bachert และคณะ SINUS 24/52¹³⁶ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา การหนาตัวของเยื่อไซนัสจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Lund-Mackay CT score; LMK) ประเมินค่า LMK ระหว่าง 0 ถึง 24 คะแนน มีค่า LMK ลดลงเฉลี่ย -5.13 (95% CI; -5.80 to -4.46 , $p < 0.0001$) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เมื่อเทียบกับยาหลอก หลังจากติดตามผลการรักษาที่ระยะเวลา 13 เดือน โดยสอดคล้องกันกับการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) โดย Oykman และคณะ⁶⁸ ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2022 พบว่า LMK ลดลงเฉลี่ย -7.51 (95% CI; -10.13 to -4.89 , $p < 0.0001$) และเมื่อเปรียบเทียบกับ Biologics อื่นๆ พบว่า Dupilumab มีประสิทธิภาพดีกว่าในการลดคะแนน LMK

Objective measurements อื่นๆ

การศึกษาโดย Mullol และคณะ¹³⁰ และ Bachert และคณะ SINUS 24/52¹³⁶ ได้ประเมินค่า Peak nasal inspiratory flow (PNIF) ในกลุ่มผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก ที่มีภาวะ NSAID exacerbated respiratory disease (N-ERD) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะนี้ พบว่าก่อนและหลังการรักษา ค่า PNIF ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ โดยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่มีภาวะ N-ERD พบว่าค่า PNIF ดีขึ้น 52.05 (95% CI; 39.7 to 64.40 , $p < 0.0001$) ไม่มีภาวะ N-ERD พบว่าค่า PNIF ดีขึ้น 33.11 (95% CI; 25.48 to 40.74 $p < 0.0001$) โดยเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่ม พบว่ากลุ่มไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่มีภาวะ N-ERD มีค่า PNIF ที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะ N-ERD แต่เมื่อคำนวณทางสถิติแล้วไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

■ การประเมินผลการรักษาต่อคุณภาพชีวิต

การประเมินคุณภาพชีวิตจำเพาะโรค (Disease-specific quality of life evaluation)

ผลการศึกษาในส่วนของคะแนนคุณภาพชีวิต Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) ระหว่าง 0 ถึง 110 คะแนน ทั้งการศึกษาแบบ RCT และการการศึกษานิตการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab และยาหลอก จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Bachert และคณะ¹³⁷ SINUS 24/52¹³⁶ พบว่าหลังการรักษาค่า Mean difference ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เปรียบเทียบกับยาหลอก มีค่าเป็น -17.36 (95% CI; -20.87 to -13.85 , $p < 0.0001$) การศึกษาโดย Wu และคณะ⁶⁷ พบว่า Dupilumab มีประสิทธิภาพในการลดคะแนน SNOT-22 มีค่าเท่ากับ -18.95 (95% CI; -21.71 , -16.19 , $p < 0.0001$) ซึ่งคล้ายกับผลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณอื่นๆ⁶⁷⁻⁷⁰ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาเปรียบเทียบกับ Omalizumab พบว่าไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จากวิเคราะห์ห่อภิมาณ โดย Oykhman และคณะ⁶⁸ และ Peter และคณะ¹²⁴

■ การรักษาเพิ่มเติม

จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Oykhman และคณะ¹⁰¹ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab สามารถลดความ จำเป็นในการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสด้วยกล้องเอ็นโดสโคป (endoscopic sinus surgery) ได้มากกว่ากลุ่มที่ ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ที่ร้อยละ -16.35 (-18.3 to -13.48 ; RR 0.22) และมีอัตราการใช้จ่ายยาเดี่ยวรายดเสริม น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ที่ร้อยละ -21.73 (-24.61 to -18.22 ; RR 0.32) ซึ่งมีประสิทธิภาพดี ที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ Biologics อื่น

ความปลอดภัยของยา anti-IL4R/anti-IL13

ปัจจุบัน Dupilumab เป็น Monoclonal antibody ในกลุ่ม anti-IL4R/anti-IL13 ที่ได้รับการรับรองและ อนุญาตจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ให้นำมาใช้รักษาทางคลินิก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2017 ด้วยข้อบ่งชี้ โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก (Moderate to severe atopic dermatitis) และในปี ค.ศ. 2018 ด้วยข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยโรคหืด (Asthma) ต่อมาในปี 2019 Dupilumab เป็น anti anti-IL4R/anti-IL13 เพียงชนิดเดียว ที่ได้รับการรับรองให้สามารถนำมาใช้เพื่อรักษาภาวะไซนัสอักเสบเรื้อรัง ร่วมกับริดสีดวงจมูกที่อาการรุนแรง ในรายงานนี้จึงขอรายงานความปลอดภัยของ Dupilumab เพียงชนิดเดียว

ผลข้างเคียงที่พบได้จากการใช้ยา Dupilumab

กลุ่มประชากรผู้ใหญ่ทั่วไป

อาการข้างเคียงชนิดไม่รุนแรงที่พบได้บ่อยในกรณีรักษาภาวะไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก ด้วย Dupilumab ได้แก่ อาการคอดหอยหลังโพรงจมูกอักเสบ (nasopharyngitis) อาการปวดศีรษะ อาการเลือดกำเดา ไหล และ อาการผิวหนังแดงที่บริเวณที่ทำการบริหารยา (injection-site erythema) นอกจากนี้อาการที่พบได้ไม่

บ่งชี้ได้แก่ อาการริดสีดวงจมูกแย่งแย่ง อาการที่ด้อยลง (worsening asthma) อาการไอ อาการหลอดลมอักเสบ อาการปวดตามข้อ อาการตาอักเสบ (conjunctivitis) เป็นต้น^{136, 137, 140} ปัจจุบันยังไม่พบการรายงานอาการข้างเคียงชนิดรุนแรงที่สัมพันธ์กับการใช้ยา Dupilumab อย่างชัดเจน

หลักฐานสนับสนุน

ในปี ค.ศ. 2016 Bachert C และคณะ¹³⁷ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา Dupilumab เพิ่มเติมจากการรักษาด้วยการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก โดยเป็นการศึกษาชนิดสุ่มตัวอย่าง (RCT) ปกปิด 2 ทาง ในจำนวนประชากร 60 ราย โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาจริง (Dupilumab) 30 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) 30 ราย เป็นเวลา 16 สัปดาห์ และติดตามอาการต่อจนครบ 32 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจริงมีอาการข้างเคียงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ อาการอาการคอบหอยหลังโพรงจมูกอักเสบ คิดเป็น ร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก และร้อยละ 47 ในกลุ่มที่ได้ยาจริง อาการที่เกิดขึ้นที่บริเวณที่ทำการบริหารยา คิดเป็นร้อยละ 7 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก และร้อยละ 40 ในกลุ่มที่ได้ยาจริง และอาการปวดศีรษะ คิดเป็นร้อยละ 17 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก และร้อยละ 20 ในกลุ่มที่ได้ยาจริง พบรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรงจำนวน 7 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจำนวน 5 ราย อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นคือ อาการหูชั้นกลางอักเสบ อาการหลอดลมอักเสบ อาการปวดหัว อาการปวดท้อง และอาการที่ด้อยลงอีก 2 ราย ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาจริงมีอาการที่ปรากฏคือ อาการท้องผูก และการเกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังบริเวณที่บริหารยา ไม่พบรายงานการเสียชีวิตในงานวิจัยนี้

ในปี 2019 Bachert C และคณะ¹³⁶ ได้รายงานความปลอดภัยของการใช้ยา Dupilumab ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่มีอาการรุนแรง ในระหว่างและหลังการใช้ยา Dupilumab นาน 24 และ 52 สัปดาห์ ในประชากร 276 ราย และ 303 รายตามลำดับ พบว่าในกลุ่มที่ติดตามการรักษา 24 สัปดาห์นั้น กลุ่มที่ได้ยาหลอก (placebo) มีจำนวนประชากรคิดเป็นร้อยละมีผลข้างเคียงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาจริง (Dupilumab) แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 74 และ 69, 95%CI -13.04 – 0.08) อาการที่มีการรายงานได้แก่ คอบหอยหลังโพรงจมูกอักเสบ อาการริดสีดวงจมูกแย่งแย่ง อาการปวดศีรษะ อาการผิวหนังแดงที่บริเวณที่ทำการบริหารยา อาการที่ด้อยลง และ อาการเลือดกำเดาไหล คิดเป็นร้อยละ 15, 12, 9, 8, 7, และ 7 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการรักษาต่อเนื่อง 52 สัปดาห์ พบกลุ่มที่ได้รับยาจริง มีอาการไอ หลอดลมอักเสบ ปวดตามข้อ เยื่อตาอักเสบ ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกเล็กน้อย นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงผิดปกติได้จำนวน 3 รายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาจริง

ในปี 2020 Mullol J และคณะ¹³⁰ นำกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมในการศึกษาของ Bachert C และคณะ¹³⁶ เฉพาะกลุ่มที่มีไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกร่วมกับมีภาวะไวต่อยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAID-Exacerbation Respiratory Disease; N-ERD) ทั้งหมด 204 รายมาทำการวิเคราะห์เพิ่มเติม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาจริงมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกเช่นกัน (ร้อยละ 70.2 และ 79.3) โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ อาการคอบหอยส่วนจมูกอักเสบ อาการปวดศีรษะ และอาการเลือดกำเดาไหล อาการข้างเคียงที่มีการรายงานไม่แตกต่างจากกลุ่มประชากรที่ไม่มีภาวะไวต่อยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ในปี 2021 Hopkins C และคณะ¹³² ได้นำกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาของ Bachert C และคณะ¹³⁶ มาวิเคราะห์แยกกลุ่ม เป็นกลุ่มที่ไม่เคยได้รับการผ่าตัดไซนัสและกลุ่มที่เคยได้รับการผ่าตัดตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป ติดตามอาการเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าอุบัติการณ์เกิดผลข้างเคียงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาจริงทั้งกลุ่มที่ไม่เคยเข้ารับการรักษาและกลุ่มที่เคยได้รับการผ่าตัด

ในปี 2022 Kilty SJ และ Lasso A¹⁴¹ ได้ทำการศึกษาชนิดย้อนหลัง ในกลุ่มผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรัง ร่วมกับริดสีดวงจมูกอาศัยในประเทศแคนาดา ที่ได้รับการรักษาด้วย Dupilumab จำนวนทั้งหมด 53 ราย เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดไซนัส 48 ราย (ร้อยละ 90.56) จำนวนครั้งของการได้รับยา Dupilumab โดยเฉลี่ย 23 ครั้ง (4-36) พบรายงานการเกิดผลข้างเคียงในผู้ป่วย 5 ราย โดยอาการที่เกิดขึ้นได้แก่ อาการแดงชั่วคราวที่ผิวหนัง บริเวณที่ทำการบริหารยา อาการตาแห้ง อาการปวดตามข้อ อาการไอ และอาการหิดแย่งลง

ในปี 2022 Corso และคณะ¹⁴² ได้ทำการศึกษาโดยการสังเกตจากสถานการณ์จริง (real-life setting) ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่มีอาการรุนแรงและควบคุมได้ยาก จำนวน 57 ราย ได้รับการรักษาด้วยการให้ Dupilumab เพิ่มเติมจากการรักษาด้วยการพ่นยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ ติดตามการรักษาเป็นเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยทุกรายสามารถทนต่ออาการข้างเคียงได้เป็นอย่างดี อาการข้างเคียงที่พบได้แก่ อาการปวดศีรษะไม่เกรนหลังจากการรับยาครั้งที่สอง 1 ราย อาการตาอักเสบ (conjunctivitis) ที่ไม่จำเป็นต้องการรักษาเพิ่มเติม 3 ราย พบมีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลภายใน 4 สัปดาห์แรกของการรักษา 18 ราย และไม่พบการรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากรายงานวิจัยนี้

ในปี 2022 Swisher A R และคณะ¹⁴⁰ ได้รวบรวมข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Dupilumab ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้จากโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก โรคหืด และโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง จากรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (The Federal Adverse Event Reporting System; FAERS) ที่จัดทำโดยองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (The US Food and Drug Administration; US FDA) โดยรวบรวมข้อมูลตั้งแต่เดือน มกราคม ค.ศ. 2019 ถึง เดือน มิถุนายน ค.ศ. 2021 พบว่ามีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาจาก 3 ข้อบ่งชี้ข้างต้นทั้งหมด 12,562 รายงาน โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกพบการรายงานอาการข้างเคียง 911 รายงาน โดยพบอาการที่ระบบผิวหนังและบริเวณที่บริหารยาบ่อยที่สุดที่ร้อยละ 20 เช่น ผื่นผิวหนัง คันผิวหนัง อาการแดงที่บริเวณบริหารยา ตามด้วยอาการข้างเคียงที่เกิดบริเวณดวงตา ร้อยละ 6 เช่น คันตา ตาแห้ง ตาอักเสบ อาการข้างเคียงที่ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก ร้อยละ 6 เช่น อาการปวดตามข้อหรือกล้ามเนื้อแขน-ขา นอกจากนี้ยังพบอาการข้างเคียงกับระบบประสาท ร้อยละ 6 เช่น อาการปวดศีรษะ อาการชา อาการนอนหลับผิดปกติ และอาการข้างเคียงที่เกิดกับจมูกและไซนัส ร้อยละ 5 เช่น คอหอยส่วนจมูกอักเสบ อาการไซนัสอักเสบแย่งลง และอาการเลือดกำเดาไหล

ในการศึกษานี้ได้มีการวิเคราะห์อัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (Reported risk ratio; RRR) ของผลข้างเคียงทั่วไป ในกลุ่มผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก โดยพบว่า RRR ในเพศชาย คิดเป็น 0.84 (0.77, 0.92) เมื่อเทียบกับเพศหญิง และ RRR ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 49 ปี คิดเป็น 1.12 (1.04-1.22) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า ผลข้างเคียงที่รุนแรงพบว่าเพศชายมี Reported Odds Ratio (ROR) 1.37 (0.91-2.14) และ ROR ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 49 ปี คิดเป็น 1.39 (0.93-2.08)

ข้อมูลในประเทศไทยจากการสืบค้น ยังไม่พบรายงานวิจัยที่เป็นระบบเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ Dupilumab ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกในประเทศไทย แต่มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์บันทึกในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี พ.ศ. 2564 (Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions 2021)¹⁴³ จัดทำโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยเป็นการประเมินข้อมูลสะสมตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2527 ถึง พ.ศ. 2564 โดยพบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา Dupilumab จำนวน 6 เหตุการณ์ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

อาการความผิดปกติทางผิวหนัง	1 เหตุการณ์	ระดับความสัมพันธ์	อาจจะใช่
เกิดลมพิษ	2 เหตุการณ์	ระดับความสัมพันธ์	ไม่สามารถระบุระดับ
ผิวหนังหลุดลอก	1 เหตุการณ์	ระดับความสัมพันธ์	ไม่สามารถระบุระดับ
กระตุ้นให้เกิดผื่น	1 เหตุการณ์	ระดับความสัมพันธ์	ไม่สามารถระบุระดับ
อาการคัน	1 เหตุการณ์	ระดับความสัมพันธ์	ไม่สามารถระบุระดับ

ทั้งนี้ข้อมูลที่มีค่อนข้างน้อยและยังไม่สามารถระบุว่ามีสัมพันธ์กับการใช้ยา Dupilumab หรือไม่

กลุ่มประชากรพิเศษ: สตรีตั้งครรภ์

ในปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนการใช้ Dupilumab ในสตรีตั้งครรภ์สำหรับข้อบ่งชี้โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก เนื่องจากไม่มีการศึกษาคุณภาพสูงที่ทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ในสตรีตั้งครรภ์ พบเพียงงานวิจัยในสัตว์ทดลองที่ตั้งครรภ์ และการรายงานผู้ป่วยเฉพาะรายที่ได้รับการรักษาด้วย Dupilumab ในระหว่างการตั้งครรภ์ด้วยข้อบ่งชี้อื่นๆ นอกเหนือจากภาวะไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก จากความรู้พื้นฐานที่โมเลกุล IgG ของมารดาสามารถผ่านไปสู่บุตรได้ทางระบบไหลเวียนเลือดของรก จึงเป็นไปได้ที่ยา Dupilumab สามารถถ่ายผ่านจากมารดาไปสู่บุตรขณะตั้งครรภ์ได้¹⁴⁴

มีรายงานการทดลองให้ลิง ชนิด Cynomolgus ที่ตั้งครรภ์ ได้รับการฉีด Homologous antibody ที่ต้านต่อ IL-4R α ในชั้นใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ในปริมาณ 10 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ (Maximum Recommended Human Dose; MRHD) ตั้งแต่ระยะตั้งครรภ์ที่มีกระบวนการสร้างอวัยวะจนถึงตอนคลอด ผลการศึกษาไม่พบว่ามีอาการข้างเคียงในแง่การสร้างอวัยวะของทารก และการรบกวนด้านภูมิคุ้มกันของทารก โดยทำการสังเกตทารกถึงไปจนถึงอายุ 6 ปี¹⁴⁴

ในปี ค.ศ. 2021 Khamisy-Farah และคณะ¹⁴⁵ รายงานงานวิจัยที่รวบรวมข้อมูลการเฝ้าระวังการใช้ยาทั่วโลก (VigiBase™) ที่พัฒนาโดยองค์การอนามัยโลก (WHO) จากข้อมูลการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 94,065 อาการ จาก 37,848 รายงาน พบว่ามี 36 รายงานที่สัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ พบว่ามีการแท้งด้วยตนเอง 21 รายงาน ประกอบด้วย การแท้งที่สัมพันธ์กับเหตุอื่นๆ 8 ราย นอกจากนี้ยังพบภาวะตั้งครรภ์นอกมดลูก (ectopic pregnancy) 1 ราย ตั้งครรภ์ทั้งในและนอกมดลูก (heterotopic pregnancy) 1 ราย ภาวะครรภ์เป็นพิษ (pre-eclampsia) 1 ราย ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนกำหนด (pre-term premature rupture of membranes) 1 ราย และ ทารกตัวเหลืองหลังคลอด (neonatal jaundice) 1 ราย อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ กลับไม่พบ

ความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับการตั้งครรภ์ โดยอัตราความเสี่ยง (Odds Ratio; OR) มีค่าน้อยกว่า 1 ยกเว้นภาวะตั้งครรภ์ทั้งในและนอกมดลูก (heterotopic pregnancy) มี OR 21.66 (95% CI 2.95-159.02)

ในปี ค.ศ. 2022 Shakuntulla F และ Chiarella¹⁴⁶ รายงานบทความที่มีเนื้อหาเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ Biologics สำหรับทำการรักษา Atopic Disease ระหว่างการตั้งครรภ์ พบเพียงงานวิจัย 2 งานวิจัยที่เป็นลักษณะสังเกตไปข้างหน้าซึ่งอยู่ในกระบวนการรวบรวมข้อมูล ซึ่งคาดว่าจะวิเคราะห์สำเร็จในปี ค.ศ. 2026 และ 2027^{147, 148} และกล่าวถึงการรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (case report) จำนวน 7 รายงาน⁵⁰⁻⁵⁶ โดยสตรีตั้งครรภ์ทั้ง 7 ราย ได้รับการรักษาด้วย Dupilumab ในข้อบ่งชี้โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง จำนวน 6 ราย อีก 1 รายในข้อบ่งชี้ Pemphigoid gestationis พบว่าสตรีตั้งครรภ์ทั้ง 7 ราย สามารถให้กำเนิดทารกรอดชีพทั้งหมด โดยไม่พบความผิดปกติของอวัยวะในทารกทุกราย แต่เป็นที่สังเกตว่า มี 1 รายที่มีการคลอดก่อนกำหนด และ 1 รายที่ทารกมีน้ำหนักตัวแรกคลอดน้อยกว่าปกติ

กลุ่มประชากรพิเศษ: หญิงให้นมบุตร

ยังไม่พบข้อมูลสนับสนุนว่าพบ Dupilumab ในน้ำนมของมารดา ผลต่อการผลิตน้ำนมของมารดา และผลของน้ำนมจากมารดาที่ได้รับ Dupilumab ต่อเด็กทารก แต่อย่างไรก็ตาม โมเลกุล IgG สามารถพบในน้ำนมของหญิงให้นมบุตรทั่วไปได้ ดังนั้นการพิจารณาใช้ Dupilumab ในการรักษาโรคของหญิงให้นมบุตร ควรพิจารณาถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นต่อทารก ทั้งผลข้างเคียงจากยาโดยตรงและผลข้างเคียงจากโรคที่มารดาเป็นอยู่^{145, 147}

กลุ่มประชากรพิเศษ: ผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป)

ไม่พบความแตกต่างของความปลอดภัยของการใช้ยาและผลข้างเคียงในผู้สูงอายุ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า และไม่มีควมจำเป็นที่ต้องปรับระดับยาในประชากรกลุ่มผู้สูงอายุ¹⁴⁹ อย่างไรก็ตามควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวัง

กลุ่มประชากรพิเศษ: กลุ่มผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางตับ หรือ ไต

ยังไม่พบมีหลักฐานงานวิจัยที่ศึกษาถึงผลกระทบในผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของตับหรือไต รวมถึงการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว¹⁴⁹ อย่างไรก็ตามควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวัง

ปฏิกริยาระหว่างยา: วัคซีน¹⁴⁹

แนะนำเลี่ยงการรับวัคซีนเชื้อเป็น (live Vaccines) ขณะที่ทำการรักษาด้วย Dupilumab

สำหรับวัคซีนเชื้อตาย (non-Live vaccine) ไม่พบความแตกต่างของการสร้าง Antibody ที่ถูกกระตุ้นจากวัคซีนเชื้อตายระหว่างผู้ป่วยที่รับยา Dupilumab และ ผู้ป่วยที่รับยาหลอก (placebo) ในงานวิจัย

อย่างไรก็ตาม ด้วยข้อจำกัดของจำนวนข้อมูลในการใช้ยา Dupilumab ในการรักษาโรคไขข้ออักเสบเรื้อรังร่วมกับโรคผิวหนังภูมิแพ้ในกลุ่มประชากรเอเชีย การติดตามผลการรักษาและข้อมูลความปลอดภัยจึงควรดำเนินการต่อเนื่องในระยะยาว

Summary of evidence

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาโดยการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) ซึ่งเป็นหลักฐานระดับ ก๑ พบว่าผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับ Dupilumab มีการลดลงของขนาดริดสีดวงจมูก อาการคัดจมูก อาการรวมทางจมูก ประเมินโดย VAS และ SNOT-22 ผู้ป่วยที่ได้รับยา มีการรับกลิ่นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกรวมถึงยามีประสิทธิภาพสูงเมื่อเทียบกับ Biologics อื่น โดยมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกับกลุ่มยาหลอก Dupilumab ผ่านการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย (อย.) สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก อย่างไรก็ตามแพทย์ควรพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยที่จะให้ยาตามเกณฑ์อย่างเหมาะสม เพื่อให้เกิดประโยชน์และมีความคุ้มค่ามากที่สุด

คำแนะนำรวม

หัวข้อ	คุณภาพหลักฐาน	ระดับคำแนะนำ	สรุป
Anti-IL4R Anti-IL13	ก๑	++	Anti-IL4R/Anti-IL13 (Dupilumab) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่มีอายุมากกว่า 18 ปี สามารถลดขนาดริดสีดวงจมูก อาการคัดจมูก และอาการรวมทางจมูก รวมถึงมีการรับกลิ่นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และมีประสิทธิภาพสูงเมื่อเทียบกับ Biologics อื่น Dupilumab มีความปลอดภัย และได้รับการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย

การประเมินค่า	ปลอดภัย	ประสิทธิศักดิ์ (Efficacy)	ประสิทธิผล (Effectiveness)	ประชากรที่ได้รับประโยชน์	ประสิทธิภาพ (Efficiency)	รวมคะแนน	สรุปคำแนะนำ
น้ำหนัก	+	+	+	+	+	+5	++
ประเภทหลักฐาน	ก๑	ก๑	ก๑	ก๑	ก๑	N/A	N/A
เลขที่เอกสารอ้างอิง	67-68, 72, 101, 125-126, 144-149	67-68, 72, 101, 125-126	67-68, 72, 101, 125-126	67-68, 72, 101, 125-126	67-68, 72, 101, 125-126	N/A	N/A

การใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบทุติยภูมิ (Biologic therapies in secondary CRS)

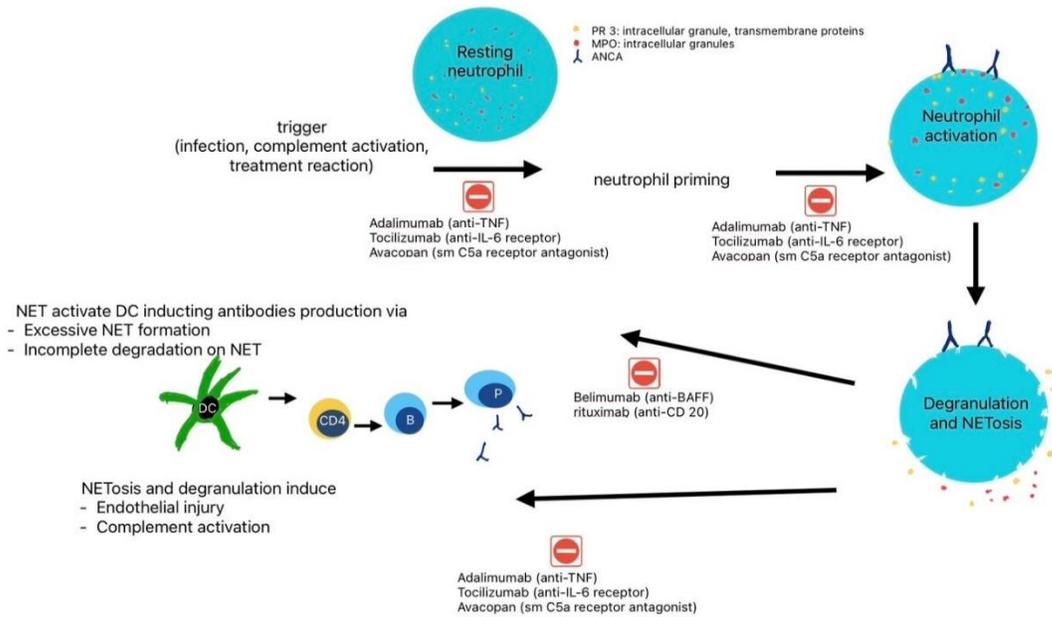
Secondary chronic rhinosinusitis

Secondary chronic rhinosinusitis แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามตำแหน่งทางกายวิภาคที่ตรวจพบ¹⁵⁰ โดยยา Biologics อาจมีบทบาทในกลุ่มโรคที่มีอาการแสดงในหลายไซนัส (diffuse disease) ผ่านกลไกของการอักเสบและภูมิคุ้มกัน

1. Localized (unilateral) ได้แก่ จมูกและโพรงไซนัสอักเสบที่มีสาเหตุจากฟัน (odontogenic) ไซนัสอักเสบจากก้อนเชื้อรา (fungal ball) และเนื้องอกในโพรงไซนัส (tumor)
2. Diffuse (bilateral) ซึ่งแบ่งตามกลไกการเกิดโรค ได้เป็น 3 กลุ่ม คือ
 - 1) Inflammatory: Granulomatosis with polyangiitis (GPA), Eosinophilic granulomatosis (EGPA)
 - 2) Mechanical: Primary ciliary dyskinesia, Cystic fibrosis
 - 3) Immunity: Selective immunodeficiency, Uncontrolled Diabetes
Common variable immunodeficiency

Inflammatory: Granulomatosis with polyangiitis (GPA), Eosinophilic granulomatosis (EGPA)

กลุ่มโรค Antineutrophil Cytoplasmic antibody (ANCA)-associated Vasculitis (AAV) มีพยาธิสภาพเกี่ยวข้องกับการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็ก มีการแสดงที่ปอด ไต ผิวหนัง และระบบประสาท รวมทั้งสามารถมีอาการแสดงภายในโพรงจมูกและไซนัส อันก่อให้เกิดความทุพพลภาพและการเสียชีวิตของผู้ป่วย ตัวอย่าง เช่น Granulomatosis with polyangiitis (GPA), Microscopic polyangiitis และ Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EPGA)¹⁵¹ โดย ANCA แบ่งย่อยได้เป็น Anti-proteinase 3 (anti-PR3) และ Anti-myeloperoxidase (anti-MPO) ยา Biologics อาจมีบทบาทในการยับยั้งในพยาธิกำเนิดได้จากความเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันและกลไกในการอักเสบ ดังภาพที่ 10



NET: neutrophil extra cellular traps, DC: dendritic cells

ภาพที่ 10 พยาธิกำเนิด และการยับยั้งด้วยยา Biologics ใน Antineutrophil Cytoplasmic antibody (ANCA)-associated Vasculitis (AAV)

■ Granulomatosis with polyangiitis (GPA)

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) เป็นโรคที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil เป็นตัวหลักในพยาธิกำเนิดของโรค โดยผู้ป่วยจะมีการทำงานของ Neutrophil ที่ผิดปกติ มีการสร้าง Proteinase 3 (PR 3) autoantigen ซึ่งต่อต้าน PR 3 ในนิวโตรฟิล¹⁵² เมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น Neutrophil เหล่านี้จะรวมตัวกันบริเวณที่อักเสบเพื่อทำหน้าที่ต่อต้านจุลชีพต่างๆ อย่างไรก็ตามอาจทำให้มีการทำลายเนื้อเยื่อเกิดข้างเคียงได้ในสภาวะสรีระวิทยาปกติ PR3 เป็นส่วนที่ใช้ส่งสัญญาณแปลกล้อมกับร่างกาย ว่าเซลล์นี้จำเป็นต้องรับการกำจัดแก่ Macrophages เพื่อกระตุ้นการกลืนกินของเซลล์ที่ผิดปกติ (Phagocytosis) และการแจ้งเตือนกับระบบภูมิคุ้มกัน PR 3 autoantigen ซึ่งแสดงออกบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของ Neutrophil ที่ตาย (Apoptosis) จะขัดขวางการถูกกำจัดโดย Macrophages ทำให้เกิดการแพ้ภูมิตนเอง (Autoimmune response) อันเป็นปัจจัยสำคัญในพยาธิกำเนิด

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) สามารถแบ่งได้เป็น 2 แบบ คือ

1. Systemic/diffuse form ซึ่งจะมีลักษณะรอยโรคที่ไต และ/หรือ เลือดออกในระดับถุงลม (alveolar hemorrhage) อย่างมีนัยสำคัญ และ/หรืออวัยวะอื่นๆ อย่างน้อยหนึ่งอวัยวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอวัยวะสำคัญ (vital organ) ร่วมกับอาการโดยทั่วไปของร่างกาย (systemic signs)

2. Limited/localized form ส่วนมากเกี่ยวข้องกับทางเดินหายใจ เช่น ทางหู คอ จมูก และ/หรือ ปอด โดยที่ไม่มีเลือดออกในระดับถุงลม ไม่มีรอยโรคที่ไต ไม่มีผลกระทบต่อสุขภาพหรือมีอันตรายต่อชีวิต โดยในการดำเนินโรค ผู้ป่วยในกลุ่ม limited/localized form สามารถกลายเป็น systemic/diffuse form และเปลี่ยนแปลงในทางกลับกันได้

สำหรับการรักษาด้วยยา Biologics ใน GPA เช่น Rituximab (Anti-CD20 monoclonal antibody), Infliximab (TNF inhibitors) มีบทบาทในผู้ป่วยรายที่เป็นรุนแรง หรือกลับมาเป็นซ้ำหลังการรักษา¹⁵³ ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาไซนัสอักเสบที่เกิดร่วมในภาวะนี้

■ Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EPGA)

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EPGA) เป็นภาวะทางระบบภูมิคุ้มกันที่พบได้น้อย โดยพยาธิกำเนิดทางภูมิคุ้มกันยังไม่ทราบแน่ชัดและมีความเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย ทั้งพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน โดยพยาธิกำเนิดอาจทับซ้อนกันระหว่างกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันที่พบใน AAVs และกลไกใน Eosinophilic syndromes¹⁵³

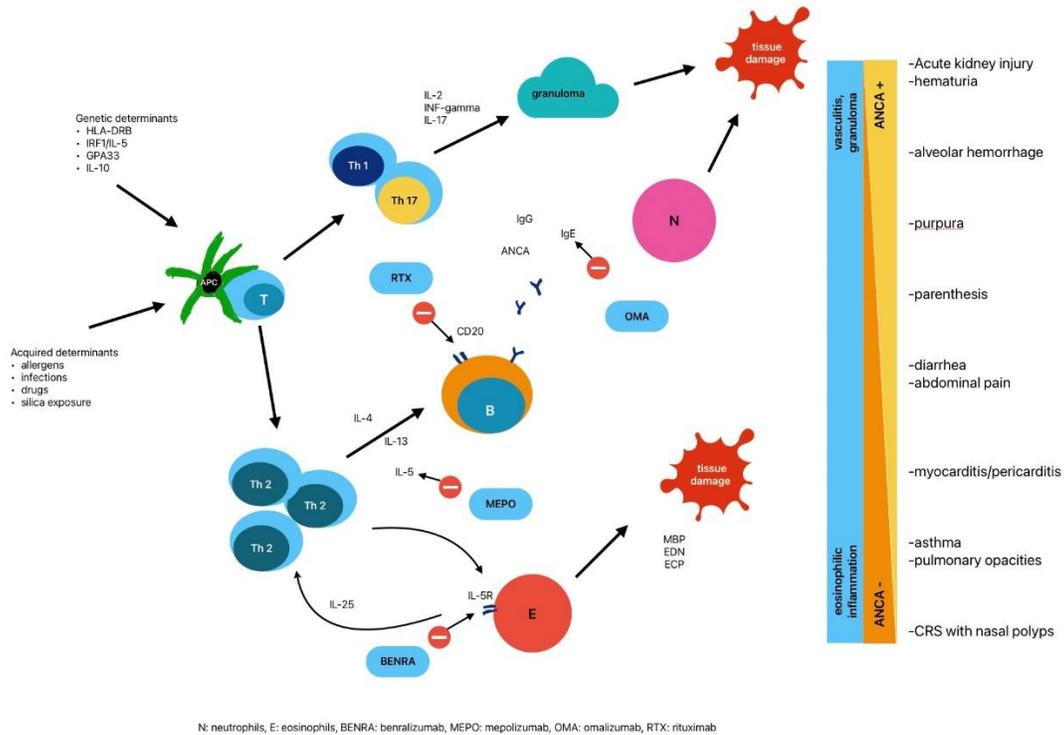
โดยลักษณะของโรคแบ่งได้เป็น 3 ระยะ คือ

1. Prodromal phase มีอาการของโรคหืด (late-onset asthma) และอาการของภูมิแพ้อื่น
2. Eosinophilic phase มีเม็ดเลือดขาวชนิด Eosinophil เพิ่มขึ้นทั้งในกระแสเลือดและเนื้อเยื่อ
3. Vasculitis phase มีการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กและมีการทำลายเนื้อเยื่อโดยรอบ

การรักษาใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) เพื่อให้โรคสงบและป้องกันการเป็นซ้ำ เช่น Systemic corticosteroid, Cyclophosphamide และสูตรยาที่ใช้เป็นมาตรฐาน ได้แก่ DMARDs (Azathioprine, Methotrexate หรือ Mycophenolate mofetil) แต่ยาเหล่านี้มีความปลอดภัยน้อย และผู้ป่วยบางรายอาจทนต่อผลข้างเคียงไม่ได้ ร่วมกับมีหลักฐานทั้งในการวิจัยและประสบการณ์การตอบสนองต่อการรักษาพุ่งเป้า เช่น ยา Biologics เพิ่มขึ้น มีการรักษาด้วย Rituximab ซึ่งเป็น Monoclonal antibody จับกับ CD 20 ที่อยู่บนผิวของเซลล์ B-lymphocyte แต่ผลกดภูมิคุ้มกันของ Rituximab มีผลให้เกิดโรคร่วมได้ เช่น การติดเชื้อเรื้อรังหรือมะเร็ง และมีข้อจำกัดในการใช้ในระยะเวลาในผู้ป่วยที่มีการกลับซ้ำของโรค จึงได้มีการคิดค้นการรักษาพุ่งเป้าอื่นทดแทน

จากความเกี่ยวข้องระหว่างโรคหืดที่รุนแรง และ EGPA ในแง่ของพื้นฐานพยาธิกำเนิด อาการแสดงทางคลินิก และการดำเนินโรค ทำให้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ Anti T2 monoclonal antibodies ที่ได้รับการรับรองสำหรับรักษาในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง (ดังภาพที่ 11) เป็นทางเลือกในการรักษา EPGA ได้แก่ Mepolizumab ซึ่งเป็น Anti-IL5 monoclonal antibody ได้รับการอนุมัติโดย FDA และมีหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพในการ

นำมาใช้จริง โดยอาจใช้เป็นการรักษาเดี่ยวหรือร่วมกับยาตัวอื่นในการรักษา ซึ่งพิจารณาตามระยะเวลาและความรุนแรงของโรค¹⁵⁴ สำหรับยา Biologics อื่นๆ ที่ยับยั้ง T2 inflammation ได้แก่ Omalizumab, Benralizumab และ Reslizumab ยังอยู่ในช่วงระหว่างการศึกษาคู่ต่อเนือง



ภาพที่ 11 กลไกทางภูมิคุ้มกันวิทยา ลักษณะทางคลินิก และการยับยั้งด้วยยา Biologics ใน Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EPGA)

Mepolizumab เป็น Monoclonal antibody เป็นยาตัวเดียวที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย EGPA จากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา โดยขนาดยาที่ได้รับการรับรองคือ 300 มก. ทุก 4 สัปดาห์ การรับรองดังกล่าวเกิดจากการศึกษาของ Wechsler และคณะ¹⁵⁵ ที่เปรียบเทียบการใช้ยา Mepolizumab ขนาด 300 มก. ทุก 4 สัปดาห์ กับการใช้ยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยโรค EGPA ที่กลับเป็นซ้ำ (relapsing) หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory) โดยทำการศึกษาคู่เป็นเวลา 52 สัปดาห์ พบว่าอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้ Mepolizumab มีภาวะโรคสงบ (remission) นานกว่าและมีอัตราส่วนของอาสาสมัครที่เข้าสู่ภาวะสงบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ร้อยละ 44 ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้ Mepolizumab สามารถลดการใช้สเตียรอยด์จนเหลือน้อยกว่า 4 มก. ต่อวัน เมื่อเทียบกับร้อยละ 7 ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก เมื่อพิจารณาถึงความปลอดภัยพบว่าอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาระหว่างทั้งสองกลุ่มนั้นไม่ต่างกัน

ต่อมามีการศึกษาโดย Canzian และคณะ¹⁵⁶ รวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลังของกลุ่มผู้ป่วย EGPA ที่มีอาการกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเคยได้รับการรักษาด้วย Rituximab, Omalizumab, หรือ

Mepolizumab มาแล้ว ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคหืดที่จำเป็นต้องใช้สเตียรอยด์ เมื่อได้รับยา Mepolizumab ทั้งขนาด 100 มก. ต่อเดือน หรือ 300 มก.ต่อเดือน สามารถลดการใช้สเตียรอยด์ จาก 10 มก. ต่อวัน เหลือ 3.9 มก. ต่อวัน ที่ 12 เดือน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Omalizumab ที่ลดจาก 15 มก. ต่อวัน เหลือ 10 มก. ต่อวัน ที่ 12 เดือน เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง Mepolizumab ขนาด 100 มก. ต่อเดือน กับ 300 มก. ต่อเดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ขนาดยา 100 มก. และ 300 มก. พบโรคสงบร้อยละ 76 และร้อยละ 82 ตามลำดับซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในช่วงปี ค.ศ. 2022 Bettiol และคณะ^{157, 158} รายงานผลการศึกษาสองฉบับ ฉบับที่หนึ่งเป็นการรวบรวมจากพหุสถาบันในรูปแบบ cohort study ย้อนหลัง (multicenter retrospective cohort study) เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างการใช้ Mepolizumab ขนาด 100 มก. ทุก 4 สัปดาห์ และ 300 มก. ทุก 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ Mepolizumab ขนาด 100 มก. มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (Birmingham Vasculitis activity score (BVAS) เท่ากับ 0 และใช้ Prednisolone ไม่เกิน 4 มก. ต่อวัน) ร้อยละ 12 ร้อยละ 23.2 และร้อยละ 31.2 ที่ระยะเวลา 3 เดือน, 6 เดือน, และ 12 เดือนตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่ได้ขนาดยา 300 มก. มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์อยู่ที่ ร้อยละ 18.2 ร้อยละ 28.1 และร้อยละ 37.9 ที่ระยะเวลา 3 เดือน, 6 เดือน, และ 12 เดือนตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลแล้วไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ นอกจากนี้อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน รายงานฉบับที่สองได้รวมผลการรักษากลุ่มผู้ป่วย (case series) ในผู้ป่วยโรค EGPA ที่เคยได้รับยา Rituximab ตามด้วยยา Mepolizumab ขนาด 100 หรือ 300 มก. ทุก 4 สัปดาห์ ภายใน 12 เดือนหลังได้ยา Rituximab พบผู้ป่วย EGPA อยู่ในภาวะโรคสงบร้อยละ 28.9 ที่ 26 เดือนหลังได้รับยา Mepolizumab โดยมีค่า BVAS, Serum eosinophils และการใช้ Prednisolone/Immunosuppressant ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ไม่พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการรักษา

จากการศึกษาทั้งสี่ฉบับสรุปได้ว่า Mepolizumab ที่ขนาด 300 มก. ทุก 4 สัปดาห์ น่าจะสามารถช่วยควบคุมโรค EGPA ที่กลับเป็นซ้ำ (relapsing) หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory) ได้ ส่วนขนาด 100 มก. นั้นต้องรอผลการประเมินผลจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมก่อน

ในปี ค.ศ. 2021 The American College of Rheumatology¹⁵⁹ ได้ให้คำแนะนำในการใช้ยา โดยแบ่งความรุนแรงของโรค EGPA เป็นกลุ่มที่มีอาการรุนแรง (severe disease) คือ ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) มีอันตรายถึงชีวิตเสี่ยงต่อการสูญเสียอวัยวะ เช่น alveolar hemorrhage, glomerulonephritis, cardiac involvement และ กลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรง (non-severe disease) หมายถึงผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอักเสบไม่อันตรายถึงชีวิตหรือเสี่ยงต่อการสูญเสียอวัยวะ ตัวอย่างเช่น rhinosinusitis, asthma, mild inflammatory arthritis โดยแนะนำดังนี้

- การรักษาหวังผลให้โรคสงบ (induce remission)
ไม่แนะนำให้ใช้ Mepolizumab ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง
พิจารณาใช้ Mepolizumab ร่วมกับสเตียรอยด์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง
- การรักษาระหว่างโรคสงบ (remission maintenance)
ไม่แนะนำให้ใช้ Mepolizumab ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติมีอาการรุนแรง

แนะนำเพิ่มยา Mepolizumab หากผู้ป่วยที่มีประวัติอาการไม่รุนแรง และมีการกลับเป็นซ้ำของโรคในขณะที่ได้ยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันอยู่ มากกว่าการเปลี่ยนกลุ่มยา หรือเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันในแผนการรักษา

ยา Biologics อื่น ที่มีการนำมาใช้ในผู้ป่วย EGPA ได้แก่ Benralizumab ออกฤทธิ์ในรูปแบบ anti-IL-5 α receptor antibodies ใกล้เคียงกับ Mepolizumab ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ในรูปแบบ anti-IL-5 antibodies ในปี ค.ศ. 2023 Benralizumab มีข้อบ่งชี้ในการใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะหืดรุนแรง (severe asthma) เท่านั้น จากการทบทวนวรรณกรรมของ Koga และคณะ¹⁶⁰ พบว่ามีรายงานการใช้ Benralizumab ในผู้ป่วย EGPA ในรูปแบบ Case report หรือ Case series ขนาดเล็ก ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยมาได้ทั้งหมด 41 ราย¹⁶¹⁻¹⁷⁵ พบว่าได้รับ Benralizumab แล้ว ผู้ป่วยร้อยละ 40 สามารถลดการใช้สเตียรอยด์ได้ นอกจากนี้มีผู้ป่วย 9 รายใน 41 ราย ที่เคยไม่ตอบสนองต่อ Mepolizumab เมื่อได้รับ Benralizumab แล้วมีผลการรักษาที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดังกล่าวได้มาจากกลุ่มผู้ป่วยจำนวนไม่มากและไม่ใช่ว่าข้อมูลที่ได้มาจากการศึกษาที่มีระเบียบวิธีที่รัดกุม ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา Benralizumab ในผู้ป่วย EGPA ในรูปแบบการสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (RCT)¹⁷⁶ ซึ่งจะช่วยให้ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์มากขึ้นเมื่อเสร็จสิ้นการศึกษา

ตารางที่ 10 การทบทวนวรรณกรรมที่ใช้ Biologics ในผู้ป่วย Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

การศึกษา	คุณภาพหลักฐาน	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มประชากร	ระยะเวลา (เดือน)	ตัวแปรที่ใช้ในการประเมินผล	ผลการศึกษา	Risk of bias and strength of conclusion
Wechsler et al. 2017 ¹⁵⁵	ก๒	RCT	EGPA * relapsing or refractory to conventional treatment	12	BVAS, prednisolone per day, time to recurrence	Mepolizumab 300 mg SC q 4 weeks for 52 weeks (n=68) Placebo (n=68) กลุ่มที่ได้ Mepolizumab มีอัตราที่เข้าสู่ภาวะสงบ (Remission) สูงกว่าระยะเวลาภาวะสงบที่นานกว่า และลดการใช้สเตียรอยด์ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ	Low ROB (RoB 2)
Bettiol et al. 2022 ¹⁵⁷	ข๓	Multicenter retrospective cohort study	EGPA	24	BVAS, prednisolone per day, Respiratory outcome, serum eosinophil	ผู้ป่วยโรค EGPA ที่เคยรับยา Mepolizumab มาแล้ว ไม่พบความแตกต่างระหว่างการใช้ Mepolizumab ขนาด 100 มก. และขนาด 300 มก. สำหรับ BVAS , ปริมาณ Prednisolone, และจำนวนเซลล์ Eosinophils ในช่วงเวลาศึกษา 3 ถึง 24 เดือน	Moderate ROB (STROBE) D2 – Confounding control
Canzian et al. 2020 ¹⁵⁶	ข๓	Retrospective case-control study	EGPA * relapsing or refractory to conventional treatment * already use biologics	-	BVAS, prednisolone per day, Respiratory outcome, serum eosinophil	ผู้ป่วยโรคที่จำเป็นต้องใช้สเตียรอยด์ เมื่อได้รับยา Mepolizumab สามารถลดการใช้สเตียรอยด์ และมีผลการตอบสนองโดยรวมดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab ทั้งนี้ไม่พบว่าขนาดของ Mepolizumab 100 มก./เดือน และ 300 มก./เดือน มีผลทำให้โรคสงบต่างกัน	Low ROB (STROBE)
Bettiol et al. 2022 ¹⁵⁸	ข๓	Case Series	EGPA	26	BVAS, prednisolone per day, serum eosinophil, asthma exacerbation AEs	ผู้ป่วยที่เคยได้รับยา Rituximab ตามด้วยยา Mepolizumab ขนาด 100 หรือ 300 มก. ทุก 4 สัปดาห์ ภายใน 12 เดือนหลังได้ยา Rituximab ผู้ป่วย EGPA อยู่ในภาวะโรคสงบร้อยละ 28.9 ที่ 26 เดือนหลังได้รับยา Mepolizumab มีค่า BVAS จำนวนเซลล์ Eosinophils และการใช้ Prednisolone/immunosuppressant ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ไม่พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการรักษา	Case Series

EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; BVAS, Birmingham vasculitis activity score

Mechanical: Mucociliary clearance

กลไกการป้องกันปฐมภูมิ (innate immune defense) ของทางเดินหายใจ ประกอบด้วยเยื่อเมือกที่มีขนกวัด (cilia) และเมือกเคลือบผิว (mucus) จับสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจส่วนบนก่อนอาศัยการทำงานของขนกวัดกำจัดออก หากมีความผิดปกติของเมือกหรือขนกวัด ทำให้เกิดภาวะการค้างอยู่ของเมือก (mucostasis) นำไปสู่การเพิ่มจำนวนของแบคทีเรียในบริเวณดังกล่าว (bacterial colonization) และการอักเสบ

■ Cystic fibrosis

เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีน Transmembrane conductance regulator (CFTR gene) ทำให้มีความผิดปกติของ Chloride channel บนเนื้อเยื่อเมือกที่สร้างสารคัดหลั่ง (secretion) มีความเหนียวข้นมากกว่าคนปกติ พบในผู้ป่วยเด็กที่ตรวจพบโรคสีตดวงจุมกทั้ง 2 ข้าง น้ำหนักน้อย มีความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร และทางเดินหายใจ

การวินิจฉัย Sweat chloride test หากมีประวัติครอบครัว มีจุดตัดที่ ≥ 60 mmol/L หรือการตรวจทางพันธุกรรมพบ DNA alleles CFTR gene บน Long arm ของโครโมโซมคู่ที่ 7

การรักษา ปัจจุบันเน้นการรักษาตามอาการและการผ่าตัด Extended endoscopic sinus surgery เพิ่มการระบายด้วยการล้างจมูกให้ระบายออกได้ตามแรงโน้มถ่วงโลก เริ่มมีการศึกษาแนวทางการรักษาใหม่โดยการใช้ Gene therapy เพื่อแก้ไขความผิดปกติ อาทิเช่น TgAAC-CF; Adeno-associated cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) viral vector/gene construct, Ivacaftor Ivacaftor (CFTR potentiator) เพื่อเพิ่มโอกาสการเปิด CFTR channels ที่ผิวเซลล์ เพิ่ม ion flow, และ Tezacaftor (Selective CFTR corrector) เพื่อช่วย Cellular transport ของ CFTR และทำให้ CRTR ที่ผิวเซลล์อยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้อง, Lumacaftor corrector เพิ่ม CFTR proteins ที่ผิวด้านนอก รวมทั้งใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เช่น Tezacaftor/Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor^{150, 177}

■ Primary ciliary dyskinesia (PCD)

เป็นโรคทางพันธุกรรมแบบ Autosomal recessive ที่มีความผิดปกติของขนกวัด มียีนที่เกี่ยวข้องที่พบบ่อยคือ DNAH5; DNAH11; DNAI1; CCDC39; CCDC40 พบ Situs inversus (Kartagener syndrome) ในร้อยละ 50 และเป็นหมัน หรือมีไข่น้ำสออักเสบเรื้อรังร่วมกับโรคสีตดวงจุมกในร้อยละ 15-30 ของผู้ป่วย

การวินิจฉัย เก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อประเมินด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนเพื่อดูโครงสร้างของขนกวัด หรือ Exhaled nitric oxide (NO) ที่ต่ำใน PCD มีจุดตัดที่ < 77 nL/min (Sensitivity 98%, Specificity >99%)

การรักษา มีการให้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Macrolide ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน และผ่าตัดเมื่อใช้ยาไม่ได้ผล¹ เพื่อเพิ่มการระบายด้วยการล้างจมูกและระบายออกได้ตามแรงโน้มถ่วงโลก

Immunity: Immunodeficiency

ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency) แบ่งตามความสามารถของการเกิดโรคแบบปฐมภูมิ (primary) และ ทุติยภูมิ (secondary) ในการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของ Schwitzguébel และคณะ¹⁷⁸ รวบรวม

ผู้ป่วยทั้งหมด 1,418 คนใน 13 การศึกษา พบว่า ร้อยละ 23 ของผู้ป่วยไข้น้ำสออักเสบเรื้อรังที่รักษายาก และ ร้อยละ 13 ของผู้ป่วยที่มีไข้น้ำสออักเสบเรื้อรังกลับเป็นซ้ำ มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง Primary antibody defect ร่วมด้วย

ใน EPOS 2020¹ ได้กล่าวถึง ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบปฐมภูมิ (Primary immunodeficiency) ว่าเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม โดยส่วนมากพบโรคไข้น้ำสออักเสบในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการสร้างอิมมูโนโกลบูลิน (Immunoglobulin; Ig) โดยเฉพาะอิมมูโนโกลบูลินชนิด G (IgG) จากความบกพร่องของภูมิคุ้มกันชนิด Humoral immunity ส่งผลให้เกิดการสร้างอิมมูโนโกลบูลินไม่ได้หรือสร้างได้น้อย ตรวจพบมีระดับ IgG ในซีรัมต่ำ (Hypogammaglobulinemia) ผู้ป่วยมักมีการติดเชื้อของทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่าง เช่น ปอดติดเชื้อ (pneumonia) หลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis) และหูน้ำหนวก (otitis media) ได้บ่อย โดยเชื้อที่เป็นสาเหตุมักเป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีแคปซูลหุ้ม เช่น *Streptococcal species*, *Haemophilus influenzae* และ *Moraxella catarrhalis* บางรายมีประวัติการเจ็บป่วยลักษณะเดียวกันในครอบครัว นอกจากนี้ยังมีโรคที่ก่อให้เกิดความบกพร่องของ IgG ที่ตอบสนองต่อแบคทีเรียชนิดคัดเลือก (Selective antibody deficiency; SAD) โดยเฉพาะ *Streptococcus pneumoniae* กลุ่มโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องปฐมภูมิอื่นที่พบในผู้ป่วยโรคไข้น้ำสออักเสบ เช่น กลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของ T lymphocyte ซึ่งผู้ป่วยมักมีประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสร่วมด้วย เช่น *Candida species* หรือ *Pneumocystis jiroveci* อีกทั้งยังพบกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของระบบ Complement หรือ ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวที่ทำหน้าที่เป็น Phagocyte อีกด้วย

โรคในกลุ่ม Primary antibody defect ที่พบได้บ่อย ได้แก่

1. X-linked Agammaglobulinemia มักเจอในเด็กผู้ชายที่มีประวัติติดเชื้อทางเดินหายใจซ้ำ โดยมากเกิดในเด็กทารกอายุ 6 เดือนขึ้นไป มีประวัติติดเชื้อทางเดินหายใจและทางเดินอาหารเป็นซ้ำ และมักมีประวัติคล้ายคลึงกันในครอบครัว
2. Common variable immunodeficiency (CVID) มักเจอในผู้ใหญ่ วินิจฉัยได้จากการมีระดับ อิมมูโนโกลบูลินในซีรัมต่ำ และมีการตอบสนองของวัคซีนที่ต่ำกว่าปกติ
3. Selective immunoglobulin A (IgA) deficiency เกิดจากความบกพร่องของการสร้างอิมมูโนโกลบูลินชนิด A (IgA) ซึ่งเป็นภาวะพร่องภูมิคุ้มกันที่พบได้บ่อยที่สุดในประชากรทั่วไป พบได้ตั้งแต่ 1:173 ถึง 1:3024 ของประชากร ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ หรืออาจมีความเสี่ยงที่เป็นไข้น้ำสออักเสบ หรือภูมิแพ้มากขึ้น
4. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency เป็นการพร่องภูมิคุ้มกัน IgG ระดับกลุ่มย่อยกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งกลุ่ม จาก 4 กลุ่มย่อย โดยระดับ IgG ในซีรัมปกติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการ อาจพบร่วมกับ SAD การวินิจฉัยต้องใช้ความระมัดระวัง เนื่องจากมีผลบวกลวงค่อนข้างมาก ส่งผลให้ทำการรักษาโดยไม่จำเป็น
5. Selective antibody deficiency ผู้ป่วยมีความบกพร่องในการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ที่จำเพาะสำหรับการต่อต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีแอนติเจนที่เป็น Polysaccharide ผู้ป่วยมักมีระดับ IgG ในซีรัมปกติ แต่มีการสร้าง IgG จำเพาะ หลังได้รับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* น้อยกว่าปกติ

ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบทุติยภูมิ (secondary immunodeficiency) มักเกิดจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ยากลุ่มสเตียรอยด์ หรือ Rituximab จากการศึกษาของ Robert DM และคณะ¹⁷⁹ พบว่าร้อยละ 26 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Rituximab มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยร้อยละ 4.2 ต้องได้รับ Immunoglobulin replacement therapy นอกจากนี้ยังพบภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบทุติยภูมิที่ทำให้เกิดไซนัสอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV โดยมักตรวจพบการติดเชื้อที่ไม่พบในคนปกติ เช่น *Alternaria alternata*, *Aspergillus*, *Pseudallescheria boydii* *Cryptococcus*, *Candida albicans*, *Acanthamoeba castellanii*, *Microsporidium* และ *Legionella pneumophila*^{180, 181} นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน โดยเฉพาะในรายที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกิน ผู้ป่วยขาดสารอาหารจำพวกโปรตีน หรือผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ ก็เป็นกลุ่มที่เสี่ยงต่อภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบทุติยภูมิได้เช่นกัน

ประวัติที่ควรระมัดระวังไซนัสอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง คือ การไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน หรือมีอาการกลับเป็นซ้ำอย่างรวดเร็วหลังจากที่ยาปฏิชีวนะหมดฤทธิ์ ร่วมกับมีประวัติติดเชื้อทางเดินหายใจซ้ำซ้อน เช่น หนองใน ปอดติดเชื้อหรือหลอดลมโป่งพอง

การวินิจฉัยมักสิ้นสุดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านระบบภูมิคุ้มกัน (immunologist) จากการตรวจภูมิคุ้มกัน เช่น Lymphocyte enumeration assay การตรวจระดับ IgG, IgA และ IgM ในซีรัม การตรวจ IgG subclass หรือตรวจการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนด้านการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* และวัคซีนป้องกันบาดทะยัก (Tetanus toxoid) บทบาทของแพทย์ทั่วไป หรือ แพทย์หู คอ จมูก คือการตระหนักถึงภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องในผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัว หรือประวัติติดเชื้อทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่างเป็นซ้ำ มีต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติ ตับม้ามโต หรือรอยโรคทางผิวหนัง โดยอาจทำการตรวจ Complete blood count หรือวัดระดับอิมมูโนโกลบูลินในเลือด หากพบว่าปกติ แต่ยังคงสงสัยว่ามีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอยู่ ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านระบบภูมิคุ้มกันเพื่อทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมต่อไป

การรักษาภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ทำได้โดยการให้การให้อิมมูโนโกลบูลินทดแทน (Immunoglobulin replacement therapy) ทางหลอดเลือดดำหรือฉีดใต้ผิวหนังเป็นการรักษาหลัก ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะในระยะยาวเพื่อป้องกันการติดเชื้อซ้ำเมื่อมีข้อบ่งชี้ ในรายที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเพียงเล็กน้อยหรือเพียงบางกลุ่มย่อยอาจไม่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาดังกล่าว¹⁸² จากการศึกษาของ Gill PK และ Betschel SD¹⁸³ ในผู้ป่วย CVID จำนวน 31 คน ในสถาบันเดียว พบว่าหลังการได้รับ Immunoglobulin replacement therapy ผู้ป่วยมีการติดเชื้อของปอดและโพรงไซนัสลดลง จากการลดลงของคะแนน Lund-Mackay CT score อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยการฉีด Conjugated pneumococcal vaccine ในกลุ่มที่มี Antibody ต่อเชื้อ *Pneumococcus* ต่ำเพื่อป้องกันการติดเชื้อซ้ำและลดโอกาสการใช้ยาฆ่าเชื้อ

การผ่าตัดมีบทบาทในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยการศึกษาของ Khalid AN และคณะ¹⁸⁴ เปรียบเทียบผลการผ่าตัดไซนัสผ่านการส่องกล้องระหว่างผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุและผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องทุติยภูมิร่วมด้วย พบว่าผลการรักษาไม่ต่างกัน การศึกษาของ Dao และคณะ¹⁸⁵ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องทุติยภูมิ พบว่าการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะตามมาตรฐานให้ได้ผลการรักษาที่ดี

หัตถ์นี้ไม่พบหลักฐานการให้ยา Biologics ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

คำแนะนำรวม

หัวข้อ	คุณภาพหลักฐาน	ระดับคำแนะนำ	สรุป
Biologic for secondary CRS	ก๒	+/-	ยังไม่แนะนำให้ใช้ยา Biologics ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังที่เป็น Secondary CRS รวมถึงยังไม่มีการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยในปัจจุบันสำหรับการใช้รักษา และข้อจำกัดของการศึกษาที่มีอยู่เกี่ยวกับประสิทธิผล และประสิทธิภาพของยา อย่างไรก็ตาม Mepolizumab ผ่านการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) สำหรับใช้รักษาผู้ป่วย Secondary CRS ประเภท Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)

การประเมินค่า	ปลอดภัย	ประสิทธิศักดิ์ (Efficacy)	ประสิทธิผล (Effectiveness)	ประชากรที่ได้รับประโยชน์	ประสิทธิภาพ (Efficiency)	รวมคะแนน	สรุปคำแนะนำ
น้ำหนัก	+	+	N/A	N/A	N/A	+2	+/-
ประเภทหลักฐาน	ก๑	ก๒	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
เลขที่เอกสารอ้างอิง	155-158	155-158	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้จัดทำขอขอบคุณ คุณจันทิมา พรรณนาโส ที่ช่วยจัดการประชุม รวมถึงบริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท ซาโนฟี-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด ที่ให้การสนับสนุนการดำเนินการจัดทำแนวทางฯ นี้

เอกสารอ้างอิง

1. Fokkens, W.J., et al., *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*. Rhinology, 2020. 58(Suppl S29): p. 1-464.
2. Orlandi, R.R., et al., *International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021*. Int Forum Allergy Rhinol, 2021. 11(3): p. 213-739.
3. Fokkens, W.J., et al., *EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma*. Allergy, 2019. 74(12): p. 2312-2319.
4. Xu, X., et al., *Updates in biologic therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and NSAID-exacerbated respiratory disease*. Allergy, 2022. 77(12): p. 3593-3605.
5. Tai, J., M. Han, and T.H. Kim, *Therapeutic Strategies of Biologics in Chronic Rhinosinusitis: Current Options and Future Targets*. Int J Mol Sci, 2022. 23(10).
6. Patel, G.B. and A.T. Peters, *The Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps*. Ear Nose Throat J, 2021. 100(1): p. 44-47.
7. Roland, L.T., et al., *Guidance for contemporary use of biologics in management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: discussion from a National Institutes of Health-sponsored workshop*. Int Forum Allergy Rhinol, 2020. 10(9): p. 1037-1042.
8. Hirsch, A.G., et al., *Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample*. Allergy, 2017. 72(2): p. 274-281.
9. Bhattacharyya, N. and S. Gilani, *Prevalence of potential adult chronic rhinosinusitis symptoms in the United States*. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2018. 159(3): p. 522-525.
10. Klossek, J.M., et al., *Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study*. Allergy, 2005. 60(2): p. 233-237.
11. Yao, Y., M. Zeng, and Z. Liu, *Revisiting Asian chronic rhinosinusitis in the era of type 2 biologics*. Clinical & Experimental Allergy, 2022. 52(2): p. 231-243.
12. Chee, J., et al., *Epidemiology and aetiology of chronic rhinosinusitis in Asia—A narrative review*. Clinical Otolaryngology, 2022.
13. Ahn, J.-C., et al., *Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and nasal septal deviation: results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008-2012*. JAMA otolaryngology–head & neck surgery, 2016. 142(2): p. 162-167.
14. Wang, X.D., et al., *An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011*. Allergy, 2016. 71(8): p. 1170-1180.

15. Shi, J.B., et al., *Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities*. Allergy, 2015. 70(5): p. 533-539.
16. Bachert, C., et al., *Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity*. Current allergy and asthma reports, 2010. 10: p. 194-201.
17. Bhan, N., et al., *Time trends in racial and ethnic disparities in asthma prevalence in the United States from the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) Study (1999–2011)*. American journal of public health, 2015. 105(6): p. 1269-1275.
18. Heffler, E., et al., *The severe asthma network in Italy: findings and perspectives*. The journal of allergy and clinical immunology: In practice, 2019. 7(5): p. 1462-1468.
19. Thanaviratnanich, S., et al., *Burden of respiratory disease in Thailand: results from the APBORD observational study*. Medicine, 2016. 95(28).
20. Gliklich, R.E. and R. Metson, *The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care*. Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 1995. 113(1): p. 104-109.
21. Fu, C.H., et al., *Nasal nitric oxide in relation to quality-of-life improvements after endoscopic sinus surgery*. Am J Rhinol Allergy, 2015. 29(6): p. e187-91.
22. Remenschneider, A.K., et al., *EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis*. Laryngoscope, 2015. 125(5): p. 1056-61.
23. Schlosser, R.J., et al., *Burden of illness: a systematic review of depression in chronic rhinosinusitis*. American Journal of Rhinology & Allergy, 2016. 30(4): p. 250-256.
24. Hopkins, C., et al., *Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test*. Clin Otolaryngol, 2009. 34(5): p. 447-54.
25. Fuller, J.C., P.A. Levesque, and R.W. Lindsay, *Assessment of the EuroQol 5-dimension questionnaire for detection of clinically significant global health-related quality-of-life improvement following functional septorhinoplasty*. JAMA facial plastic surgery, 2017. 19(2): p. 95-100.
26. Alt, J.A., et al., *Sleep quality and disease severity in patients with chronic rhinosinusitis*. The Laryngoscope, 2013. 123(10): p. 2364-2370.
27. Alt, J.A., et al., *Sleep and quality of life improvements after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis*. Int Forum Allergy Rhinol, 2014. 4(9): p. 693-701.
28. Soler, Z.M., et al., *Cognitive function in chronic rhinosinusitis: a controlled clinical study*. Int Forum Allergy Rhinol, 2015. 5(11): p. 1010-7.
29. Caulley, L., et al., *Direct costs of adult chronic rhinosinusitis by using 4 methods of estimation: results of the US Medical Expenditure Panel Survey*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015. 136(6): p. 1517-1522.

30. Rudmik, L., *Economics of chronic rhinosinusitis*. Current allergy and asthma reports, 2017. 17: p. 1-10.
31. Murphy, M.P., et al., *Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. 127(5): p. 367-76.
32. Bhattacharyya, N., et al., *Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps*. Laryngoscope, 2019. 129(9): p. 1969-1975.
33. Goetzel, R.Z., et al., *The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large US employers in 1999*. Journal of occupational and environmental medicine, 2003: p. 5-14.
34. Stull, D.E., et al., *Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity*. Current medical research and opinion, 2007. 23(4): p. 811-819.
35. Rudmik, L., et al., *Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis*. The Laryngoscope, 2014. 124(9): p. 2007-2012.
36. Thanaviratnanich, S., et al., *Burden of respiratory disease in Thailand: Results from the APBORD observational study*. Medicine (Baltimore), 2016. 95(28): p. e4090.
37. Scangas, G.A., et al., *Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps*. Laryngoscope, 2021. 131(1): p. E26-E33.
38. ณะวัฒน์ วงศ์ผั่น, ก., และ กระทรวงสาธารณสุข, รายงานวิจัยเรื่องการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และข้อเสนอเพื่อปรับราคา ยา *Omalizumab* ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยหอบหืดในประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุข, 2013.
39. กรมการค้าภายใน. ระบบค้นหาและเปรียบเทียบราคา ยา. 2023; Available from: https://hospitals.dit.go.th/app/drug_price_search.php.
40. Fokkens, W., V. Lund, and J. Mullol, *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007*. Rhinol Suppl, 2007. 20: p. 1-136.
41. Fokkens, W.J., et al., *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*. Rhinol Suppl, 2012. 23: p. 3 p preceding table of contents, 1-298.
42. Tomassen, P., et al., *Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers*. J Allergy Clin Immunol, 2016. 137(5): p. 1449-1456.e4.
43. Akdis, C.A., et al., *Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. J Allergy Clin Immunol, 2013. 131(6): p. 1479-90.
44. Annunziato, F., C. Romagnani, and S. Romagnani, *The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity*. J Allergy Clin Immunol, 2015. 135(3): p. 626-35.

45. Khan, A., et al., *The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps*. *Rhinology*, 2019. 57(1): p. 32-42.
46. Zhang, Y., et al., *Chronic rhinosinusitis in Asia*. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. 140(5): p. 1230-1239.
47. Cao, P.P., et al., *Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese*. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 124(3): p. 478-84, 484.e1-2.
48. Bachert, C., et al., *Nasal polyposis: from cytokines to growth*. *Am J Rhinol*, 2000. 14(5): p. 279-90.
49. Bachert, C., et al., *Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. 145(3): p. 725-739.
50. Hu, J., et al., *Anti-IgE therapy for IgE-mediated allergic diseases: from neutralizing IgE antibodies to eliminating IgE(+) B cells*. *Clin Transl Allergy*, 2018. 8: p. 27.
51. Oettgen, H.C., *Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases*. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. 137(6): p. 1631-1645.
52. Lawrence, M.G., et al., *Half-life of IgE in serum and skin: Consequences for anti-IgE therapy in patients with allergic disease*. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. 139(2): p. 422-428.e4.
53. McCoy, K.D., et al., *Natural IgE production in the absence of MHC Class II cognate help*. *Immunity*, 2006. 24(3): p. 329-39.
54. Wright, J.D., et al., *Structural and Physical Basis for Anti-IgE Therapy*. *Sci Rep*, 2015. 5: p. 11581.
55. Presta, L.G., et al., *Humanization of an antibody directed against IgE*. *J Immunol*, 1993. 151(5): p. 2623-32.
56. MacGlashan, D.W., Jr., et al., *Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody*. *J Immunol*, 1997. 158(3): p. 1438-45.
57. Novosad, J. and I. Krčmová, *Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: Where do we stand today?* *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020. 34: p. 2058738420942386.
58. Chang, T.W., et al., *Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases*. *Adv Immunol*, 2007. 93: p. 63-119.
59. Navines-Ferrer, A., et al., *IgE-Related Chronic Diseases and Anti-IgE-Based Treatments*. *J Immunol Res*, 2016. 2016: p. 8163803.

60. Kariyawasam, H.H. and L.K. James, *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Targeting IgE with Anti-IgE Omalizumab Therapy*. Drug Des Devel Ther, 2020. 14: p. 5483-5494.
61. Schulman, E.S., *Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(8 Pt 2): p. S6-11.
62. Bachert, C., et al., *Staphylococcus aureus and its IgE-inducing enterotoxins in asthma: current knowledge*. Eur Respir J, 2020. 55(4).
63. Zhang, N., et al., *Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB*. Allergy, 2011. 66(1): p. 141-8.
64. *Xolair [package insert]*. 2019, Novartis Pharma AG: Switzerland.
65. Gevaert, P., et al., *Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study*. J Allergy Clin Immunol, 2022. 149(3): p. 957-965.e3.
66. Damask, C., et al., *Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis*. Am J Rhinol Allergy, 2022. 36(1): p. 135-141.
67. Wu, Q., et al., *Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis*. Int Arch Allergy Immunol, 2022. 183(3): p. 279-288.
68. Oykhman, P., et al., *Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis*. J Allergy Clin Immunol, 2022. 149(4): p. 1286-1295.
69. Cai, S., et al., *Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022. 10(7): p. 1876-1886.e7.
70. Wu, Q., et al., *Efficacy and safety of omalizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ Open, 2021. 11(9): p. e047344.
71. Peters, A.T., et al., *Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. 9(6): p. 2461-2471.e5.
72. Chong, L.Y., et al., *Biologics for chronic rhinosinusitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2021. 3(3): p. Cd013513.
73. Rivero, A. and J. Liang, *Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2017. 126(11): p. 739-747.

74. Ashraf A. Wahba, A.M.A., *Anti-immunoglobulin E therapy: is it a valid option for the management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis?* The Egyptian Journal of Otolaryngology, 2019. 35: p. 269-277.
75. NCT01066104. *Subcutaneous omalizumab for treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis.* <https://clinicaltrials.gov/show/nct010661042009>. CENTRAL. 2017.
76. EUCTR2017-001718-28-BE. *A phase 3 clinical trial of omalizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps [A phase III, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial of omalizumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps].* <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001718-28/BE> (first received 10 November 2017). [CENTRAL: CN-01908643] CENTRAL. 2017.
77. EUCTR2017-001724-22-PL. *A phase 3 clinical trial of omalizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps [A phase III, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial of omalizumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps].* <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001724-22/GB> (first received 6 November 2017). [CENTRAL: CN-01889769] CENTRAL. 2017.
78. Gevaert, P., et al., *Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma.* J Allergy Clin Immunol, 2013. 131(1): p. 110-6.e1.
79. Pinto, J.M., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis.* Rhinology, 2010. 48(3): p. 318-24.
80. Gevaert, P., et al., *Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials.* J Allergy Clin Immunol, 2020. 146(3): p. 595-605.
81. Corren, J., et al., *Safety and tolerability of omalizumab.* Clin Exp Allergy, 2009. 39(6): p. 788-97.
82. Kawamatawong, T., et al., *Long-term effectiveness of omalizumab treatment in Thai severe asthmatic patients: A real-life experience.* Asian Pac J Allergy Immunol, 2018. 36(4): p. 238-243.
83. Kaplan, A., et al., *Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy.* J Allergy Clin Immunol, 2013. 132(1): p. 101-9.
84. Long, A., et al., *Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab.* J Allergy Clin Immunol, 2014. 134(3): p. 560-567.e4.
85. Busse, W., et al., *Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis.* J Allergy Clin Immunol, 2012. 129(4): p. 983-9.e6.
86. *Omalizumab [Thai package insert]. Approved version: Dec 2019.*

87. Aarden LA, e.a., *Revised nomenclature for antigen-nonspecific T cell proliferation and helper factors*. J Immunol, 1979. 123(6): p. 2928-9.
88. Lopez, A.F., et al., *Murine eosinophil differentiation factor. An eosinophil-specific colony-stimulating factor with activity for human cells*. J Exp Med, 1986. 163(5): p. 1085-99.
89. FDA, : *Nucala (mepolizumab) for subcutaneous injection*.
90. Wang, Q., et al., *Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapies in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Int Arch Allergy Immunol, 2022. 183(7): p. 732-743.
91. Gevaert, P., et al., *Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps*. J Allergy Clin Immunol, 2006. 118(5): p. 1133-41.
92. Gevaert, P., et al., *Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis*. J Allergy Clin Immunol, 2011. 128(5): p. 989-95.e1-8.
93. Bachert, C., et al., *Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial*. J Allergy Clin Immunol, 2017. 140(4): p. 1024-1031 e14.
94. Han, J.K., et al., *Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Respir Med, 2021. 9(10): p. 1141-1153.
95. Nasta, M.S., V.A. Chatzinakis, and C.C. Georgalas, *Updates on current evidence for biologics in chronic rhinosinusitis*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2020. 28(1): p. 18-24.
96. Desai, M., J. Oppenheimer, and D.M. Lang, *Immunomodulators and Biologics: Beyond Stepped-Care Therapy*. Clin Chest Med, 2019. 40(1): p. 179-192.
97. Damask, C.C., et al., *Targeted Molecular Therapies in Allergy and Rhinology*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2021. 164(1_suppl): p. S1-S21.
98. Pelaia, C., et al., *Benralizumab: From the Basic Mechanism of Action to the Potential Use in the Biological Therapy of Severe Eosinophilic Asthma*. Biomed Res Int, 2018. 2018: p. 4839230.
99. Agache, I., et al., *Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologics in severe asthma*. Allergy, 2020. 75(5): p. 1043-1057.
100. Al Efraij, K. and J.M. FitzGerald, *Benralizumab for the add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older with an eosinophilic phenotype*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018. 11(7): p. 669-676.

101. Cai, S., et al., *Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022. 10(7): p. 1876-1886 e7.
102. Tversky, J., A.P. Lane, and A. Azar, *Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial*. Clin Exp Allergy, 2021. 51(6): p. 836-844.
103. Takabayashi, T., et al., *A Phase II, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Benralizumab, a Humanized Anti-IL-5R Alpha Monoclonal Antibody, in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis*. Am J Rhinol Allergy, 2021. 35(6): p. 861-870.
104. Canonica, G.W., et al., *Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis*. Allergy, 2022. 77(1): p. 150-161.
105. Bachert, C., et al., *Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol, 2022. 149(4): p. 1309-1317 e12.
106. Lombardo, N., et al., *Real-life effects of benralizumab on allergic chronic rhinosinusitis and nasal polyposis associated with severe asthma*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2020. 34: p. 2058738420950851.
107. FitzGerald, J.M., et al., *Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha 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(10056): p. 2128-2141.
108. Takabayashi, T. and R.P. Schleimer, *Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin*. J Allergy Clin Immunol, 2020. 145(3): p. 740-750.
109. Schleimer, R.P., *Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis*. Annu Rev Pathol, 2017. 12: p. 331-357.
110. Wynn, T.A., *Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies*. Nat Rev Immunol, 2015. 15(5): p. 271-82.
111. Gandhi, N.A., et al., *Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease*. Nat Rev Drug Discov, 2016. 15(1): p. 35-50.
112. LaPorte, S.L., et al., *Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system*. Cell, 2008. 132(2): p. 259-72.
113. Nelms, K., et al., *The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions*. Annu Rev Immunol, 1999. 17: p. 701-38.
114. Le Floc'h, A., et al., *Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation*. Allergy, 2020. 75(5): p. 1188-1204.

115. Barranco, P., et al., *Dupilumab in the management of moderate-to-severe asthma: the data so far*. Ther Clin Risk Manag, 2017. 13: p. 1139-1149.
116. Klonowska, J., et al., *New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-New Therapeutic Targets*. Int J Mol Sci, 2018. 19(10).
117. Strid, J., W.H.I. McLean, and A.D. Irvine, *Too Much, Too Little or Just Enough: A Goldilocks Effect for IL-13 and Skin Barrier Regulation?* J Invest Dermatol, 2016. 136(3): p. 561-564.
118. Zuyderduyn, S., et al., *IL-4 and IL-13 exposure during mucociliary differentiation of bronchial epithelial cells increases antimicrobial activity and expression of antimicrobial peptides*. Respir Res, 2011. 12(1): p. 59.
119. Guttman-Yassky, E., et al., *Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol, 2019. 143(1): p. 155-172.
120. Harb, H. and T.A. Chatila, *Mechanisms of Dupilumab*. Clin Exp Allergy, 2020. 50(1): p. 5-14.
121. Wenzel, S., et al., *Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels*. N Engl J Med, 2013. 368(26): p. 2455-66.
122. Moran, A. and I.D. Pavord, *Anti-IL-4/IL-13 for the treatment of asthma: the story so far*. Expert Opin Biol Ther, 2020. 20(3): p. 283-294.
123. Jansen, F., et al., *Dupilumab (Dupixent®) tends to be an effective therapy for uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: real data of a single-centered, retrospective single-arm longitudinal study from a university hospital in Germany*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2023. 280(4): p. 1741-1755.
124. Peters, A.T., et al., *Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. 9(6): p. 2461-2471 e5.
125. Hellings, P.W., E. Verhoeven, and W.J. Fokkens, *State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP*. Rhinology, 2021. 59(2): p. 151-163.
126. Soler, Z., et al., *ASSOCIATION BETWEEN SMELL LOSS, DISEASE BURDEN, AND DUPILUMAB EFFICACY IN CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2022. 129: p. S72.
127. Bachert, C., Hopkins, C., Han, J., Fokkens, W., Mannent, L, *Symptom free days in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps treated with dupilumab*. JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, 2022. 149(2): p. AB143-AB143.
128. Bachert, C., et al., *Onset, Maintenance, and Durability of Response with Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*. 2022. 1711.
129. Mullol, J., et al., *Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022. 10(4): p. 1086-1095 e5.

130. Mullol, J., et al., *Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: Results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials*. *Allergy*, 2022. 77(4): p. 1231-1244.
131. Lee, S.E., et al., *Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies*. *Allergy*, 2022. 77(7): p. 2211-2221.
132. Hopkins, C., et al., *Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021. 11(7): p. 1087-1101.
133. Bachert, C., et al., *Dupilumab efficacy and biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Association between dupilumab treatment effect on nasal polyp score and biomarkers of type 2 inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 trials*. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022. 12(9): p. 1191-1195.
134. Fujieda, S., et al., *The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan*. *Laryngoscope*, 2021. 131(6): p. E1770-E1777.
135. Laidlaw, T.M., et al., *Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021. 126(5): p. 584-592.e1.
136. Bachert, C., et al., *Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials*. *Lancet*, 2019. 394(10209): p. 1638-1650.
137. Bachert, C., et al., *Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2016. 315(5): p. 469-79.
138. Bachert, C., et al., *DUPILUMAB IMPROVES CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS DISEASE OUTCOMES IRRESPECTIVE OF TYPE 2 SIGNATURE DEFINITION*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2022. 129: p. S72-S73.
139. Kim, J. and R. Naclerio, *Therapeutic Potential of Dupilumab in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Evidence to Date*. *Ther Clin Risk Manag*, 2020. 16: p. 31-37.
140. Swisher, A.R., et al., *Dupilumab Adverse Events in Nasal Polyp Treatment: Analysis of FDA Adverse Event Reporting System*. *Laryngoscope*, 2022. 132(12): p. 2307-2313.

141. Kilty, S.J. and A. Lasso, *Canadian real-world study of access and clinical results using dupilumab for chronic rhinosinusitis with polyps*. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2022. 51(1): p. 17.
142. De Corso, E., et al., *Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Severe Uncontrolled CRSwNP: A "Real-Life" Observational Study in the First Year of Treatment*. J Clin Med, 2022. 11(10).
143. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ, *สรุปรายงาน ADR/AE ประจำปี (Spontaneous Report Summary, SRS)*. 2023.
144. Brentwood TN, O.o.T.I.S.O., *Mother To Baby | Fact Sheets*. 2023.
145. Khamisy-Farah, R., et al., *Safety profile of Dupilumab during pregnancy: a data mining and disproportionality analysis of over 37,000 reports from the WHO individual case safety reporting database (VigiBase)*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021. 25(17): p. 5448-5451.
146. Shakuntulla, F. and S.E. Chiarella, *Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022. 10(12): p. 3149-3155.
147. Sanofi, *Post-authorization Safety Study in North America to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During Planned or Unexpected Pregnancy*. 2019.
148. Sanofi, *An Observational Retrospective Cohort Study Being Conducted in Women With Atopic Dermatitis (AD)*. 2019.
149. *DUPIXENT® (dupilumab) injection package insert*. 2017.
150. Grayson, J.W., et al., *Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis Beyond Polyps vs No Polyps: A Review*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020. 146(9): p. 831-838.
151. Sciascia, S., C. Ponticelli, and D. Roccatello, *Pathogenesis-based new perspectives of management of ANCA-associated vasculitis*. Autoimmun Rev, 2022. 21(3): p. 103030.
152. Puéchal, X., *Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)*. Joint Bone Spine, 2020. 87(6): p. 572-578.
153. Bayrak Durmaz, M.S., Z. Çelebi Sözen, and S. Bavbek, *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A new target for biologics*. Tuberk Toraks, 2022. 70(1): p. 93-101.
154. Caminati, M., et al., *Biologics for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2023. 23(1): p. 36-43.
155. Wechsler, M.E., et al., *Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*. N Engl J Med, 2017. 376(20): p. 1921-1932.
156. Canzian, A., et al., *Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study*. Arthritis Rheumatol, 2021. 73(3): p. 498-503.

157. Bettiol, A., et al., *Sequential rituximab and mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a European multicentre observational study*. Ann Rheum Dis, 2022. 81(12): p. 1769-1772.
158. Bettiol, A., et al., *Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study*. Arthritis Rheumatol, 2022. 74(2): p. 295-306.
159. Chung, S.A., et al., *2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis*. Arthritis Rheumatol, 2021. 73(8): p. 1366-1383.
160. Koga, Y., et al., *Perspectives on the Efficacy of Benralizumab for Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis*. Front Pharmacol, 2022. 13: p. 865318.
161. Takenaka, K., et al., *Decrease in MPO-ANCA after administration of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. Allergol Int, 2019. 68(4): p. 539-540.
162. Nanzer, A.M., et al., *Steroid-sparing effects of benralizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. ERJ Open Res, 2020. 6(4).
163. Padoan, R., et al., *Benralizumab as a glucocorticoid-sparing treatment option for severe asthma in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020. 8(9): p. 3225-3227.e2.
164. Coppola, A., K.R. Flores, and F. De Filippis, *Rapid onset of effect of benralizumab on respiratory symptoms in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. Respir Med Case Rep, 2020. 30: p. 101050.
165. Colantuono, S., et al., *Early benralizumab for eosinophilic myocarditis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. Allergol Int, 2020. 69(3): p. 483-484.
166. Lee, Y. and M. Hojjati, *Benralizumab as a Potential Adjunctive Therapy in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis*. J Clin Rheumatol, 2021. 27(8s): p. S401-s402.
167. Carrillo-Martin, I., et al., *An alternative approach against eosinophils for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020. 8(6): p. 2079-2080.
168. Chica-Guzman, M.V., et al., *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis successfully treated with benralizumab*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020. 125(2): p. 228-230.
169. Martinez-Rivera, C., et al., *Rapid effect of benralizumab in exacerbation of severe eosinophilic asthma associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. BMC Pulm Med, 2021. 21(1): p. 35.
170. Guntur, V.P., et al., *Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. 9(3): p. 1186-1193.e1.

171. Hinds, D.M., et al., *Pulmonary eosinophilic vasculitis with granulomas and benralizumab in children*. *Pediatr Pulmonol*, 2021. 56(6): p. 1789-1792.
172. Bormioli, S., et al., *Benralizumab: Resolution of Eosinophilic Pulmonary Vasculitis in a Patient With EGPA*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2021. 31(6): p. 519-521.
173. Kolios, A.G.A., et al., *Benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis complicated by Staphylococcus aureus sepsis*. *Clin Immunol*, 2021. 222: p. 108574.
174. Menzella, F., et al., *Efficacy and steroid-sparing effect of benralizumab: has it an advantage over its competitors?* *Drugs Context*, 2019. 8: p. 212580.
175. Miyata, Y., et al., *Efficacy of Benralizumab and Clinical Course of IgG4 in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2021. 31(4): p. 346-348.
176. AstraZeneca, *A study to evaluate if benralizumab compared to mepolizumab may be beneficial in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (MANDARA)*. 2023.
177. Southern, K.W., et al., *Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del)*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 12(12): p. Cd010966.
178. Schwitzguébel, A.J., et al., *Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136(6): p. 1523-1531.
179. Roberts, D.M., et al., *Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease*. *J Autoimmun*, 2015. 57: p. 60-5.
180. Iacovou, E., et al., *Diagnosis and treatment of HIV-associated manifestations in otolaryngology*. *Infect Dis Rep*, 2012. 4(1): p. e9.
181. Sanjar, F.A., B.E. Queiroz, and I.D. Miziara, *Otolaryngologic manifestations in HIV disease--clinical aspects and treatment*. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2011. 77(3): p. 391-400.
182. Chiarella, S.E. and L.C. Grammer, *Immune deficiency in chronic rhinosinusitis: screening and treatment*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017. 13(2): p. 117-123.
183. Gill, P.K. and S.D. Betschel, *Timing of infections in patients with primary immunodeficiencies treated with intravenous immunoglobulin (IVIg)*. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018. 14: p. 35.
184. Khalid, A.N., J.C. Mace, and T.L. Smith, *Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction*. *Am J Rhinol Allergy*, 2010. 24(3): p. 230-3.
185. Dao, A.M., et al., *Management of non-invasive rhinosinusitis in the immunosuppressed patient population*. *Laryngoscope*, 2015. 125(8): p. 1767-71.

Can Acupressure Reduce Symptom Severity and Drug Usage in Patients with Allergic Rhinitis?

Pathra Chaiyanam¹, Nutthiya Hanprasertpong², Supanimit Teekachunhatean², Saisawat Chaiyasate¹.

Received: 1 November 2023

Revised: 25 December 2023

Accepted: 1 February 2024

Abstract

Background Patients with allergic rhinitis are increasing worldwide. Though treatment guidelines have been provided, many patients remain with uncontrolled symptoms and search for add-on or alternative treatments.

Objective: To explore the effect of add-on acupressure on the nasal symptoms of allergic rhinitis.

Methods: We performed pre- and post-treatment study in patients with allergic rhinitis. The patients were instructed to apply pressure on five acupuncture points: 1 Yin tang, 2 Ying xiang, 2 He gu acupoints, as an add-on treatment. The acupressure was applied for ten seconds, followed by massaging for ten seconds. The procedure was repeated five times for each point. The nasal symptom scores, visual analog scale (VAS) scores, and peak nasal inspiratory flow (PNIF) were measured before acupressure and two weeks after acupressure. At the last visit, they were asked whether acupressure helped reduce their symptoms or drug usage.

Results: This study enrolled eight patients. The median age was 37.5 years (range: 19–74 years). Further, seven (87.5 %) patients presented moderately severe persistent symptoms. There was a significant improvement in the total nasal symptom scores (p-value = 0.012), VAS scores (p-value = 0.0018), and PNIF (p-value = 0.0287). At the end of the study, 75% and 25% of the patients reported that acupressure reduced their symptoms and drug usage, respectively.

Conclusion: Through both subjective and objective assessments, two-week add-on acupressure can reduce symptom severity in patients with allergic rhinitis.

Keywords: acupressure, complementary therapies, allergic rhinitis

Corresponding author: Saisawat Chaiyasate: saisawat.c@cmu.ac.th , schaiyasate@gmail.com

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, 50200, Thailand. 053935562 Fax 053935564

Department of Otolaryngology¹, Department of Pharmacology² Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand