ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย
The Royal College of Otolaryngologists-Head and Neck Surgeons of Thailand

ปีที่ 24 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2566
Vol 24 No. 2 July – December 2023
ISSN: 0857-2321

Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery

วารสาร หู คอ จมูกและใบหน้า

https://he02.tci-thaijo.org/index.php/rcotJ
credit picture: nirutbps

วารสารหู คอ จมูก และใบหน้า

เจ้าของ

ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย

บรรณาธิการ
ผศ.นพ.ภูริช ประณีตวตกุล[1]

รองบรรณาธิการ
รศ.ดร.นพ.ภาธร ภิรมย์ไชย[2]

กองบรรณาธิการ

รศ.นพ.ไวพจน์ จันทร์วิเมลือง[3] รศ.พญ.นันทิการ์ สันสุวรรณ[4] รศ.นพ.วิรัช เกียรติศรีสกุล[5]
รศ.ดร.นพ.ภาธร ภิรมย์ไชย[6] ผศ.นพ.เจษฎา กาญจนอัมพร[7] ผศ.พญ.จรินรัตน์ สิริรัฐวรรณ[8]
ผศ.นพ.ศรัญ ประกายรุ้งทอง[9] ผศ.พญ.กังสดาล ตันจรารักษ์[10] ผศ.นพ. พลพร อภิวัฒนเสวี[11]
พ.อ.หญิง อุศนา พรหมโยธิน[12] น.ท.หญิง พญ.สาธนี งามสง่า[13] นพ.วิรัช จิตสุทธิภากร[14]

สำนักงาน

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี

กรุงเทพมหานคร 10400

เบอร์โทร 02-201-1515 , 02-201-1525 โทรสาร 02-354-7293

E-mail address: editorthaientjournal@gmail.com

[1] : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี / Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital , Mahidol University
[2] : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น / Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Khonkaen University
[3] : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ / Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Thammasat University
[4] : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ / Department of Otolaryngology , Faculty of Medicine ,Chiang Mai university
[5] : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ / Songklanagarind Hospital, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University
[6] : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น / Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University
[7]ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย / Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Chulalongkorn University
[8] : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ / Faculty of Medicine Srinakharinwirot University
[9]: ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล / Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
[10] : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี / Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital , Mahidol University
[11] : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช / Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University
[12] : ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า / Department of Otolaryngology, Phramongkutklao Hospital of the Royal Thai Army
[13]: กองโสต ศอ นาสิกกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ / Department of Otolaryngology, Bhumibol Adulyadej Hospital
[14] : ศูนย์การแพทย์เฉพาะทาง โสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี / Department of Otolaryngology ,Rajavithi Hospital

Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery

The Royal College of Otolaryngologists-Head and Neck Surgeons of Thailand

Editor in chief

Phurich Praneetvatakul[1]

Associate Editors

Patorn Piromchai[2]

Editorial staff

Waiphot Chanvimalueng[3] Nuntigar Sonsuwan[4] Virat Kirtsreesakul[5]
Patorn Piromchai[6] Jesada Kanjanaumporn[7] Jarinratn Sirirattawan[8]
Sarun Prakairungthong[9] Kangsadarn Tanjararak[10] Polporn Apiwattanasawee[11]
Ussana Promyothin[12] Satanee Ngamsanga[13] Wirach Chitsuthipakorn[14]

Office

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

Tel. 02-201-1515, 02-201-1525; FAX 02-354-7293

E-mail address: editorthaientjournal@gmail.com

[1] : Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital , Mahidol University
[2] : Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Khonkaen University
[3] : Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Thammasat University
[4] : Department of Otolaryngology , Faculty of Medicine ,Chiang Mai university
[5] : Songklanagarind Hospital, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University
[6] : Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University
[7] : Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Chulalongkorn University
[8] : Faculty of Medicine Srinakharinwirot University
[9] : Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
[10] : Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital , Mahidol
[11] : Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University
[12] : Department of Otolaryngology, Phramongkutklao Hospital of the Royal Thai Army University
[13] : Department of Otolaryngology, Bhumibol Adulyadej Hospital
[14] : Department of Otolaryngology ,Rajavithi Hospital

วารสาร หู คอ จมูก และใบหน้า
ปีที่ 24 ฉบับที่ 2 : กรกฎาคม - ธันวาคม 2566

บทบรรณาธิการ

สวัสดีครับท่านสมาชิกราชวิทยาลัยโสตฯ ทุกท่าน ฉบับนี้เป็นฉบับต้อนรับปีใหม่ พ.ศ. 2567 จึงนำภาพบรรยากาศพลุเฉลิมฉลองที่วัดอรุณราชวรารามที่ผ่านมา ซึ่งในโอกาสต่อไปจะเปิดโอกาสให้สมาชิกส่งภาพเข้ามาเพื่อเป็นภาพปกหรือประกอบในส่วนในวารสารการแนะนำสถานที่สำคัญในประเทศไทยหรือสถานที่ท่องเที่ยวที่น่าสนใจเพื่อแนะนำสมาชิกหรือประชาสัมพันธ์งานต่างๆ ในส่วนเนื้อหาวารสาร ยังต้องการบทความวิชาการจากท่านสมาชิกจากทุกภาคส่วนไม่ว่าจากสถาบันฝึกอบรม ส่วนงานบริการจากราชการหรือเอกชน เพื่อผลักดันให้วารสารของราชวิทยาลัยของทุกท่าน เลื่อนระดับขึ้นไปสู่สากลอันเป็นเป้าหมายสูงสุดของทีมบรรณาธิการ สำหรับบทความเด่นในฉบับนี้ขอเสนอแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยากลุ่มชีววัตถุในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (ฉบับ พ.ศ. 2566) ซึ่งขอขอบคุณสมาคมแพทย์โรคจมูกไทย และ สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย ที่ส่งบทความมาลงตีพิมพ์ในวารสารฉบับนี้ มีภาพบรรยากาศจากงานประชุมวิชาการก้าวไกล ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย ครั้งที่ 2/2566 และ The 8th Conference of ASHNO 2023 Asian Society of Head and Neck Oncology ที่ผ่านไปได้อย่างสวยงามพร้อมเสียงตอบรับที่ดีจากผู้เข้าร่วมการประชุมทั้งในและนอกประเทศและภาพการรับวุฒิบัตร อนุมัติบัตรและประกาศนียบัตรของแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาต่างๆ ในปีนี้เป็นการต้อนรับสมาชิกใหม่เข้าสู่ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแห่งประเทศไทยนะครับ ขอให้ท่านสมาชิกทุกท่านสุขภาพดีและมีความสุขในตลอดปีนี้ด้วยครับ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ภูริช ประณีตวตกุล

บรรณาธิการ

ภาพบรรยากาศงานประชุมวิชาการก้าวไกล ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย ครั้งที่ 2/2566 และ

The 8th Conference of ASHNO 2023 Asian Society of Head and Neck Oncology

Vol. 24 No. 2: Jul - Dec 2023

วารสารหู คอ จมูกและใบหน้า (ไทย)
Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery of Thailand

Original Article หน้า

Prevalence of Chronic Rhinosinusitis in Rajavithi Hospital Workers, Bangkok, Thailand 4
Wirach Chitsuthipakorn, MD Suphitsara Naphapunsakul, MD Patlada Korwattanamongkol, MD Kittichai Mongkolkul, MD Somjin Chindavijak, MD

แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยากลุ่มชีววัตถุ (Biologics) ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (ฉบับ พ.ศ. 2566) 14
Clinical Practice Guidelines on Biologics for Chronic Rhinosinusitis
สมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย) และ สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืดและวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย

Can Acupressure Reduce Symptom Severity and Drug Usage in Patients with Allergic Rhinitis? 107
Pathra Chaiyanam MD, Nutthiya Hanprasertpong MD, Supanimit Teekachunhatean, Saisawat Chaiyasate.

Validation of using 2-Item and 5-Item of the Dizziness Handicap Inventory Thai version for Screening Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV) in Thai Population 120
Krittanai Teeratamtada MD, Areewan Intamanon, Alongkot Emasithi

Case Report 133

A Case Report: Neonatal Infected Congenital Sublingual Cyst with Upper Airway Obstruction.
Arunrat Dumkliang, M.D.

วารสาร หู คอ จมูก และใบหน้า
ปีที่ 24 ฉบับที่ 2 : กรกฎาคม - ธันวาคม 2566

Prevalence of Chronic Rhinosinusitis in Rajavithi Hospital Workers, Bangkok, Thailand

Wirach Chitsuthipakorn, MD[1,2] Suphitsara Naphapunsakul, MD[1] Patlada Korwattanamongkol, MD[1,2]
Kittichai Mongkolkul, MD[1,2] Somjin Chindavijak, MD[1,2]

Received: 5 September 2023
Revised: 26 December2023
Accepted: 1 February 2024

ABSTRACT

Background: The prevalence of chronic rhinosinusitis (CRS) has been reported to range from 5% to 12% in different parts of the world. However, the prevalence of CRS in Thailand has not been investigated. Our objective was to determine the prevalence of CRS among hospital workers and identify any potential problems encountered during the survey.

Methods: Adult workers (>18 years) of Rajavithi Hospital, a tertiary hospital in Bangkok, Thailand, were recruited. This cross-sectional survey was conducted from September 2021 to September 2022. The participants were given a link to online questionnaires asking if they had nasal obstruction, discharge, decreased smell sensation, or facial pain and their respective duration. Phone numbers and email were asked for contact when needed. The participants who fulfilled the symptom and duration according to the European position paper on rhinosinusitis and nasal polyp 2020 were counted as symptom-based CRS patients. These patients were then contacted for nasal endoscopy. The endoscopic-based diagnosis of CRS was made after positive endoscopy findings.

Result: A total of 1,025 participants (mean age of 33.7 years) were recruited. Of total, there were 34 (3.3%) and 6 (0.58%) participants fulfilled symptom- and endoscopy-based diagnoses, respectively. Fourteen participants did not respond to calls or emails. Five patients refused to visit the clinic due to inconveniences. One patient refused nasal endoscopy because of the expenses.

Conclusion: The overall prevalence of chronic rhinosinusitis in workers of Rajavithi Hospital, was 3.3% and 0.58% by symptom- and endoscopy-based criteria, respectively. Difficulty reaching the participants for nasal endoscopy was the leading survey problem.

Keywords: Prevalence, Chronic rhinosinusitis, nasal endoscopy, Rajavithi hospital, Bangkok;

[1] College of Medicine, Rangsit University, Bangkok, Thailand
[2] Otolaryngology department, Rajavithi hospital, Bangkok, Thailand
Corresponding author and postal address
Wirach Chitsuthipakorn, MD, Center of excellence in Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Rajavithi Hospital, Phayathai Rd. Rajathewee district, Bangkok, 10400, Thailand Telephone: +66831667813 Email: drwirach@gmail.com

Vol. 24 No. 2: Jul - Dec 2023

ความซุกของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังของผู้ปฏิบัติงานภายในโรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพ ประเทศไทย

นพ. วิรัช จิตสุทธิภากร[1,2] พญ.ศุภิสรา นภาพรรณสกุล[1] พญ.ภัทรลดา ก่อวัฒนมงคล[1,2] นพ.กิตติชัย มงคลกุล[1,2]
พญ.สมจินต์ จินดาวิจักษณ์[1,2]

Received: 5 กันยายน 2566
Revised: 26 ธันวาคม 2566
Accepted: 1 กุมภาพันธ์ 2567

บทคัดย่อ

บทนำ: มีการรายงานความซุกของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังหรือ Chronic rhinosinusitis (CRS) ในประเทศต่างๆ ระหว่าง 5-12% แต่ยังไม่มีการศึกษาเรื่องนี้ในประเทศไทย จุดประสงค์ของการศึกษานี้จึงเป็นการมุ่งหาความซุกของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังในชาวไทย โดยศึกษานำร่องในผู้ที่ทำงานที่โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์ กรุงเทพมหานคร และเพื่อรวบรวมปัญหาอุปสรรคต่างๆที่เกิดขึ้น ซึ่งจะนำไปใช้ในการศึกษาในลักษณะเดียวกันที่มีขนาดใหญ่ขึ้นในอนาคต

วิธีการ: การศึกษานี้ทำในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และทำงานอยู่ในรพ.ราชวิถี กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนกันยายน 2564 ถึง เดือนกันยายน 2565 โดยคณะผู้วิจัยจะให้ลิงก์แก่อาสาสมัครผ่านทางจดหมายเวียนหรือสื่อสังคมออนไลน์หรือโดยการชักชวนทางวาจา เพื่อเข้าไปตอบแบบสอบถามออนไลน์เกี่ยวกับอาการทางจมูกและระยะเวลาของอาการเหล่านั้นซึ่งมีความสัมพันธ์กับโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังตามนิยามของ The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyp ฉบับปี 2020 ประกอบด้วย อาการคัดจมูก น้ำมูกข้น เปลี่ยนสี การรับกลิ่นผิดปกติ และอาการปวดใบหน้า โดยมีระยะเวลานานกว่า 12 สัปดาห์ ในแบบสอบถามจะให้อาสาสมัครกรอกอีเมล์และเบอร์โทรศัพท์เพื่อติดต่อในภายหลังหากจำเป็น อาสาสมัครที่เข้าข่ายเป็นโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังจากอาการและระยะเวลาที่เป็น (symptom-based CRS) จะได้รับการติดต่อผ่านช่องทางที่อาสาสมัครได้ให้ไว้เพื่อทำการส่องกล้องเอ็นโดสโคป ณ แผนกผู้ป่วยนอกหู คอ จมูก รพ.ราชวิถี อาสาสมัครที่มีลักษณะเข้าได้กับโรคภายหลังการส่องกล้องแล้วจะได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (endoscopic-based diagnosed CRS)

ผลการศึกษา: มีอาสาสมัครเข้าร่วมทั้งสิ้น 1,025 ราย มีอายุเฉลี่ย 33.7 ปี ในจำนวนนี้มีอาสาสมัคร 34 ราย ที่เข้าได้กับการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบตามอาการ (symptom-based CRS) คิดเป็นความซุก ร้อยละ 3.3 และเมื่อทำการติดต่ออาสาสมัครทั้งหมดเพื่อเชิญมาส่องกล้องเอ็นโดสโคป พบว่ามีอาสาสมัคร 14 รายไม่ตอบกลับอีเมล์หรือโทรศัพท์หรือทั้งสองอย่าง มีอาสาสมัครไม่สะดวกเนื่องจากติดงาน 5 ราย และมีอาสาสมัครไม่มาเนื่องจากสิทธิ์การรักษายังไม่พร้อม 1 ราย ในจำนวน 14 รายที่เหลือ เมื่อได้รับการส่องกล้องแล้วพบว่ามี 6 ราย ที่เข้าได้กับการวินิจฉัยหลังการส่องกล้อง (endoscopy-based diagnosed) คิดเป็นความซุกเท่ากับ ร้อยละ 0.58

สรุป: ความชุกของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังในผู้ที่ทำงานที่โรงพยาบาลราชวิถีเท่ากับ ร้อยละ 3.3 และเมื่อยืนยันด้วยการส่องกล้องแล้วจะเท่ากับ ร้อยละ 0.58 ปัญหาเรื่องการติดต่อสื่อสารเพื่อเข้ามาส่องกล้องถือเป็นปัญหาหลัก นอกจากนี้ยังมีความไม่สะดวกด้านเวลาของการนัดส่องกล้องระหว่างแพทย์และอาสาสมัคร

คำสำคัญ : ความชุก, ไซนัสอักเสบเรื้อรัง, ส่องกล้อง, ราชวิถี, กรุงเทพมหานคร

[1] วิทยาลัยแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต กรุงเทพ ประเทศไทย
[2] ศูนยการแพทยเฉพาะทาง โสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพ ประเทศไทย

Corresponding author and postal address
นพ. วิรัช จิตสุทธิภากร ศูนยการแพทยเฉพาะทาง โสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี
ถนนพญาไท ราชเทวี กรุงเพท 10400 ประเทศไทย เบอร์โทร +66831667813 อีเมล์: drwirach@gmail.com

INTRODUCTION

The prevalence of chronic rhinosinusitis (CRS) has been reported in various geographical locations, ranging from 5% to 12% in different populations.[1] A European study reported the mean prevalence of CRS at 10.9%, with a range of 6.9% to 27.1% based on data from 12 countries.[2] Prevalence studies in other parts of the world found rates of 5.51% in Sao Paulo,[3] 6.8% in China,[4] 6.95% in Korea,[5] and 12% in the United States.[6]

CRS is a chronic disease that requires both surgical and long-term medical management. Therefore, prevalence of the disease may determine the magnitude of the problem in health economics and serves as a basis for resource allocation and medical services. It draws attention from policymakers to assess the cost-effectiveness of current and novel treatment like biologics. The European position paper on rhinosinusitis and nasal polyp 2020 (EPOS2020) has defined two diagnostic criteria for CRS in epidemiological studies.[2] First, the symptom-based or epidemiological diagnosis relies on symptoms and duration. Second, the endoscopy-based or clinical diagnosis criteria require the presence of symptoms along with objective evidence.

The prevalence of CRS in Thai adults has not yet been determined. Conducting a nationwide population-based survey, which may be time-consuming and require a considerable budget, is necessary. Therefore, we conducted this pilot study among workers at Rajavithi Hospital in Bangkok, Thailand, to assess the prevalence of CRS using both symptom-based and endoscopy-based criteria and to identify any problems that may arise during the survey before conducting a larger study.

METHOD

Participants

The study protocol received approval from the institutional review board of Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand, on 27th August 2021 (no. 208/2564) and was registered in Thai Clinical Trial Registry number TCTR20210922007, on 22nd September 2021. The cross-sectional survey was conducted from September 2021 to September 2022. Participants were recruited through verbal communication by all authors, hospital circulating letters, or social network communications. Informed consent was obtained from participants through voluntary scanning of the QR code or clicking the online link provided either verbally or in the letter. Participants had to be at least 18 years old and have a good understanding of the Thai language in both reading and speaking.

Instruments and data collection

The demographic data, including gender, age, occupation, and residential district, were collected. Other factors such as influenza vaccination, smoking status, stress level, underlying diseases, and education level were also recorded. Participants were asked to provide their email addresses and/or phone numbers for contact purposes, based on their comfort level.

The four symptoms assessed were nasal congestion, nasal discharge, impaired sense of smell, and facial pain, along with their respective durations. According to EPOS2020 guidelines, CRS criteria were defined as a combination of at least two out of the four mentioned symptoms, with at least one symptom (either nasal obstruction or nasal discharge) persisting for a minimum of 12 weeks.[2] Participants whose symptoms and duration matched the CRS criteria were identified as symptom-based CRS patients. Participants who met the symptom-based criteria were then contacted for a formal nasal endoscopic assessment at the Rajavithi hospital ENT clinic. The clinical diagnosis,based on symptoms and positive nasal endoscopy findings, was made by the rhinology staff (W.C.), Table 1.

Table 1 Definitions of CRS according to the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyp 2020

Definition of CRS: Inflammation of the nose and the paranasal sinuses characterized by two or more symptoms, one of which should be either nasal blockage/obstruction/congestion or nasal discharge (anterior/posterior nasal drip)
Symptom-based CRS Nasal blockage/obstruction/congestion or nasal discharge (anterior/posterior nasal drip) ± Facial pain/pressure, ± loss of smell. Duration of symptoms > 12 weeks
Endoscopy-based CRS Symptom-based CRS AND Endoscopic finding: the presence of polyps, presence of edema in the middle meatus or presence of thick purulent discharge in the middle meatus to define endoscopy positive CRS.

Abbreviations: CRS=chronic rhinosinusitis

Outcomes

The main outcome of this study was to determine the prevalence of CRS among workers at Rajavithi Hospital by considering both symptom-based and endoscopy-based criteria. Additionally, the study aimed to identify any potential challenges or issues that may occur during the survey process in order to address them before conducting a larger-scale study.

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to summarize the demographic characteristics of the participants, including gender, age, occupation, and residential district. The prevalence of CRS was calculated by dividing the number of participants who met the CRS criteria by the total number of participants in the study. The prevalence rate was expressed as a percentage with a corresponding 95% confidence interval (95%CI). To assess the association between CRS and various factors such as influenza vaccination, smoking, stress level, underlying disease, and education, appropriate statistical tests were performed. Chi-square test or Fisher's exact test was used for categorical variables, while t-test or Mann-Whitney U test was used for continuous variables, depending on the distribution of the data. All statistical analyses were performed using statistical software Stata 17 at a significance level of $p < 0.05$.

Result

A total of 1,025 participants with a mean age of 33.7 were enrolled in the study, consisting of 829 (80.9%) females and 196 (19.1%) males. The age distribution showed that 767 (74.8%) participants were between 18 and 40 years old, 241 (23.5%) were between 41 and 60 years old, and 17 (1.65%) were above 61 years old. Regarding smoking status, 26 (2.50%) participants reported being smokers, while 999 (97.5%) reported not smoking.

Among the total participants, 34 (3.3%) met the criteria for symptom-based diagnosis of CRS. However, out of these 34 participants, 20 were not evaluated with nasal endoscopy. Among the remaining 14 participants who underwent nasal endoscopy, 6 had positive pus discharge from the sinus ostium, confirming the diagnosis of CRS based on endoscopy findings. In 6 patients diagnosed with CRS, 5 patients had CRS with polyps, and 1 patient did not have polyps. Thus, the least possible prevalence of CRS based on endoscopy-based diagnosis was 0.58% of the total study population. Table 2 provides a summary of the demographic of participants and numbers of CRS patients in each category.

Table 2 Demographics of included participants and number of CRS patients with respect to each characteristic

Characteristics	Number (%) n=1025	CRS (symptoms), n= 34	Prevalence (%)	CRS (confirmed), n=6	Prevalence (%)
Sex					
Female	829 (80.9)	21	2.53	5	0.60
Male	196 (19.1)	13	6.63	1	0.51
Age (year old)					
18-40	767 (74.8)	27	3.52	6	0.78
41-60	241(23.5)	6	2.48	0	0
>61	17 (1.65)	1	5.88	0	0
Smoking					
Yes	26 (2.50)	3	11.53	0	0
No	999 (97.5)	31	3.10	6	0.60
Education					
Primary school	7 (0.7)	0	0	0	0
Junior High school	14 (1.4)	1	7.14	0	0
Senior High school	146 (14.2)	3	2.05	2	1.36
High vocational certificate	104 (10.1)	1	0.96	0	0
Bachelor's degree	653 (63.7)	24	3.67	4	0.61
Master's degree	87 (8.5)	5	5.75	0	0
Doctor of Philosophy	14 (1.4)	0	0	0	0
Stress					
Light	893 (87.1)	30	3.25	6	0.67
Heavy	124 (12.1)	4	3.22	0	0
Influenza Vaccination					
Yes	753 (73.5)	21	2.78	5	0.66
No	272 (26.5)	13	4.78	1	0.36
Patients' history of CRS					
Yes	18 (1.8)	2	11.11	2	11.1
No	1007 (98.2)	32	3.17	4	0.39
Hypertension					
Yes	45 (4.4)	1	2.22	0	0
No	980 (95.6)	33	3.36	6	0.61
Diabetics mellitus					
Yes	13 (1.3)	0	0	0	0
No	1012 (98.7)	34	3.35	6	0.59
Dyslipidemia					
Yes	54 (5.3)	3	5.55	1	1.85
No	971 (94.7)	31	3.19	5	0.51
Allergic rhinitis					
Yes	435 (42.4)	15	3.45	3	0.69
No	590 (57.6)	19	3.22	3	0.50

Abbreviations: CRS=chronic rhinosinusitis

Among the 20 participants who were not evaluated, 14 did not respond to calls, emails, or both, 5 refused to visit the clinic due to conflicts with clinic operating times and their working schedules, and 1 patient declined nasal endoscopy due to concerns about the associated expenses.

Over a period of four months, which accounted for 33% of the total study duration, non-direct communication methods such as messaging via social groups or circulating letters between hospital departments were primarily used. A total of 199 participants, representing 19.4% of the total participants, were successfully enrolled through these methods. The remaining 80.6% of enrollments were completed during the subsequent eight months, comprising 66% of the study duration. This phase involved a combination of both direct and indirect communication approaches with hospital workers to enhance participation. Of all participants, 352 (34.3%) did not provide their phone numbers in the online survey, despite explicitly provided privacy statement.

DISCUSSION

This pilot study aimed to assess the prevalence of chronic rhinosinusitis (CRS) among workers at Rajavithi Hospital in Bangkok, Thailand. The findings revealed a prevalence of 3.31% for symptom-based CRS and 0.58% for endoscopy-based CRS in the study population using the EPOS2020 criteria. These figures are lower than the prevalence rates reported in other countries, which typically range from 5.5% to 12%.[1,7–9]

Among the participants who qualified for symptom-based CRS, only 6 individuals underwent nasal endoscopy and were confirmed as having CRS, resulting in a prevalence of 0.58% for endoscopy-based CRS. However, if all 20 participants who qualified for symptom-based CRS had undergone nasal endoscopy and were positive, the highest possible prevalence could have been 2.53%. This suggests that the proper estimated prevalence of endoscopy-based CRS in the study population could range between 0.58% and 2.53%, which is comparable to the reported prevalence of 1.01% to 6.95% in South Korea using similar criteria.[5,10]

The low response rate from messaging or circulating letters during the initial phase of the survey highlights the limitations of relying solely on non-direct communication methods. Face-to-face enrollment not only expedited the recruitment process but also built trust and provided an opportunity to address any questions or concerns. Despite explicitly providing a privacy statement, 34.3% of the total participants did not provide their phone numbers in the online survey. This could suggest concerns about privacy or other reasons still exists. The lack

of phone numbers provided by participants hindered effective communication, potentially leading to an underestimation of the prevalence. In future larger-scale studies, the inclusion of mandatory phone number fields or a clear direct communication about the purpose of collecting this information may help improve input rates.

Five participants (15%) did not comply with clinic visits for nasal endoscopy. Our clinic operates during daytime opening hours (9am - 4pm) of the hospital, which is likely overlapping to the daytime shift of other hospital workers. To avoid this, we could prepare 3-4 portable nasal endoscope sets for 100 enrollments in the future study and be ready for the procedure when a symptoms-based CRS candidate appears.

It is important to acknowledge the limitations of this survey. The study participants only represented a specific group of individuals working in the hospital, which may introduce selection bias and limit the generalizability of the findings to the broader population. Additionally, the skewed distribution of age and sex in the participant characteristics may further affect the generalizability of the results. Post hoc risk factor analysis was not performed in this pilot study due to the heavily skewed distribution and lack of endoscopic result in 20 out of 34 symptom-based patients. However, identifying potential risk factors for CRS would be valuable in understanding the disease better and developing appropriate preventive strategies. The nasal endoscopy was provided as the only option in this study. If imaging were allowed as another option, the prevalence might increase.

Despite these limitations, this study provides an initial benchmark for CRS prevalence among small group of Thai people. Lessons learned from the challenges faced during this study will inform the planning and execution of larger-scale surveys in the future, including proper sampling processes, enhanced participant engagement, and improved data collection. A national-level study with a more representative sample would be essential to accurately determine the magnitude of the CRS problem in Thailand.

CONCLUSION

The overall prevalence of chronic rhinosinusitis at Rajavithi Hospital in Bangkok was 3.3% based on symptoms and 0.58% based on endoscopy criteria, respectively. Direct communications should be encouraged to improve enrolments.

ACKNOWLEDGEMENT: None

REFERENCES

1. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, Freling NJM, Wolvers MDJ, Reitsma S, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. J Allergy Clin Immunol. 2019 Mar;143(3):1207–14.

2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1–464.

3. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. Rhinology. 2012 Jan 1;50(2):129–38.

4. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. Allergy. 2015 May;70(5):533–9.

5. Kim JH, Cho C, Lee EJ, Suh YS, Choi BI, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. Rhinology. 2016 Dec 1;54(4):329–35.

6. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. Allergy. 2017 Feb ;72(2):274–81.

7. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA2LEN study: Chronic rhinosinusitis in Europe. Allergy.2011 Sep ;66(9):1216–23.

8. Zhang L, Zhang R, Pang K, Liao J, Liao C, Tian L. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis among Chinese: A systematic review and meta-analysis. Front Public Health. 2022;10:986026.

9. Chen Y, Dales R, Lin M. The Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis in Canadians: Laryngoscope.2003Jul;113 (7):1199–205.

10. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1996;253(7):435–9.

วารสาร หู คอ จมูก และใบหน้า
ปีที่ 24 ฉบับที่ 2 : กรกฎาคม - ธันวาคม 2566

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

Clinical Practice Guidelines on Biologics for Chronic Rhinosinusitis

ทรงกลด เอี่ยมจตุรภัทร, พ.บ.[1], ดิชพงศ์ กาญจนวาสี, พ.บ.[2], ปร.ด., เปรม หวังเจริญ, พ.บ.[1], กรเกียรติ สนิทวงศ์ พ.บ., ปร.ด.[1], กรรณิการ์ รุ่งโรจน์วัฒนศิริ, พ.บ.[3], กวินญรัตน์ จิตรอรุณฑ์, พ.บ.[4], กังสดาล ตันจรารักษ์, พ.บ.[5], กิตติชัย มงคลกุล, พ.บ.[6], กวิตา อธิภาส, พ.บ.[2], ขจร เสรีศิริขจร, พ.บ., ปร.ด.[1], จักรพันธุ์ พรหมโสภา, พ.บ.[7], จันทิมา พรรณนาโส[1], จิระพงษ์ อังคะรา, พ.บ.[4], เจตน์ ลำยองเสถียร, พ.บ.[2], เจษฎา กาญจนอัมพร, พ.บ.[1], ฉวีวรรณ บุนนาค, พ.บ.[2], เดชาศักดิ์ สุขนวล, พ.บ.[8], ไตรภูมิ สุวรรณเวช, พ.บ.[2], ทุนชัย ธนสัมพันธ์, พ.บ.[4], ธนิต เฉลิมวัฒนชัยธนิต, พ.บ., ปร.ด.[9], ธันยธร ธีรนรเศรษฐ์, พ.บ.[3], นวรัตน์ เกษมสุข, พ.บ., เนาวรัตน์ ตั้งบำรุงธรรม, พ.บ.[5], บุญสาม รุ่งภูวภัทร, พ.บ.[5], ประยุทธ ตันสุริยวงษ์, พ.บ.[10], ปริยนันทน์ จารุจินดา, พ.บ.[8], ปารยะ อาศนะเสน, พ.บ.[2], เปรมยศ เงาเทพพฤฒาราม, พ.บ.[2], พงศกร ตันติลีปิกร พ.บ., ปร.ด.[2], พรเทพ เกษมศิริ, พ.บ.[11], พีรพันธ์ เจริญชาศรี, พ.บ.[12], ภัคจิรา นาคเสน, พ.บ.[9], ยศวี วังวรวุฒิ, พ.บ.[13], ฤทัยรัตน์ สุพฤกษ์ทวีชัย, พ.บ.[13], วรรณรวี ไทยตระกูล, พ.บ.[9], วิชญ์ บรรณหิรัญ, พ.บ.[2], วิรัช เกียรติศรีสกุล, พ.บ.[7], วิรัช จิตสุทธิภากร, พ.บ.[6], วิสูตร รีชัยพิชิตกุล, พ.บ.[11], สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตนานิจ, พ.บ.[11], สายสวาท ไชยเศรษฐ, พ.บ., ปร.ด.[3], สิระ นันทพิศาล, พ.บ., ปร.ด.[14] สุปราณี ฟูอนันต์, พ.บ.[3], สุพินดา ชูสกุล, พ.บ.[1], สุรพล ซื่อตรง, พ.บ.[11], เสกสันต์ ชัยนันสมิตย์, พ.บ.[11], ฮิโรชิ จันทาภากุล, พ.บ.[15]

Received: 25 กันยายน 2566
Revised: 27 ธันวาคม 2566
Accepted: 1 กุมภาพันธ์ 2567

บทคัดย่อ (Abstract)

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังเป็นโรคที่พบบ่อย และรบกวนต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การรักษาประกอบด้วยการรักษาด้วยยา และการผ่าตัด ในผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะไซนัสอักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Recalcitrant sinusitis) ถึงแม้จะได้รับการรักษาที่เหมาะสมตามมาตรฐานแล้ว จากการค้นคว้าวิจัยในปัจจุบันถึงกลไกในการก่อโรค 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 สมาคมแพทย์โรคจมูก (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 คณะแพทยศาสตรศิริราชพยาบาล 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 โรงพยาบาลกรุงเทพสิริโรจน์
13. ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
14. ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
15. ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

โดยความร่วมมือระหว่าง

สมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย)

สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย
ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย

รายชื่อคณะทำงาน

ศ.เกียรติคุณ พญ.ฉวีวรรณ บุนนาค	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 จิตรอรุณฑ์	พญ.กังสดาล ตันจรารักษ์
นพ.กิตติชัย มงคลกุล	พญ.กวิตา อธิภาส
ดร.นพ.ขจร เสรีศิริขจร	รศ.นพ.จักรพันธุ์ พรหมโสภา
รศ.นพ.จิระพงษ์ อังคะรา	ผศ.นพ.เจตน์ ลำยองเสถียร
รศ.นพ.เจษฎา กาญจนอัมพร	นพ.เดชาศักดิ์ สุขนวล
นพ. ไตรภูมิ สุวรรณเวช	นพ.ทุนชัย ธนสัมพันธ์
พ.อ.ดร.นพ.ธนิต เฉลิมวัฒนชัย	พญ.ธันยธร ธีรนรเศรษฐ์
พญ.นวรัตน์ เกษมสุข	พญ.เนาวรัตน์ ตั้งบำรุงธรรม
นพ.บุญสาม รุ่งภูวภัทร	ผศ.นพ.ประยุทธ ตันสุริยวงษ์
พล.ต.หญิง รศ.พญ.ปริยนันทน์ จารุจินดา	รศ.นพ.ปารยะ อาศนะเสน
ผศ.นพ.เปรมยศ เงาเทพพฤฒาราม	รศ.ดร.นพ.พงศกร ตันติลีปิกร
รศ.นพ.พรเทพ เกษมศิริ	ร.อ.หญิง พญ.ภัคจิรา นาคเสน
นพ.ยศวี วังวรวุฒิ	พญ.ฤทัยรัตน์ สุพฤกษ์ทวีชัย
น.ท.หญิง พญ.วรรณรวี ไทยตระกูล	รศ.นพ.วิชญ์ บรรณหิรัญ
รศ.นพ.วิรัช เกียรติศรีสกุล	นพ.วิรัช จิตสุทธิภากร
รศ.นพ.วิสูตร รีชัยพิชิตกุล	รศ.ดร.พญ.สายสวาท ไชยเศรษฐ
ผศ.ดร.นพ.สิระ นันทพิศาล	รศ.พญ.สุปราณี ฟูอนันต์
รศ.พญ.สุพินดา ชูสกุล	รศ.นพ.สุรพล ซื่อตรง

รศ.นพ.เสกสันต์ ชัยนันสมิตย์ รศ.นพ.ฮิโรชิ 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 ที่ทันสมัย ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการเรียนการสอนนิสิตนักศึกษาแพทย์ แพทย์ใช้ทุน แพทย์ประจำบ้าน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด รวมทั้งแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป

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

วิธีการร่างแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยากลุ่ม Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (ฉบับ พ.ศ. 2566)

สมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย) เห็นสมควรจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยากลุ่ม Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (ฉบับ พ.ศ. 2566) เพื่อให้เข้ากับบริบทในการรักษาในปัจจุบัน โดยได้ดำเนินตามขั้นตอนดังนี้

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.ดิชพงศ์ กาญจนวาสี เป็นเลขานุการ ร่วมกับผู้ทรงคุณวุฒิทางสาขานาสิกวิทยา โรคภูมิแพ้ และวิทยาภูมิคุ้มกันในประเทศไทย
3. นำเสนอร่างแนวทางเวชปฏิบัติฯ ที่ปรับปรุงแล้วผ่านที่ประชุมซึ่งประกอบด้วย โสต ศอ นาสิกแพทย์ เภสัชกร 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. สร้างแนวทางการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังในคนไทยด้วยยากลุ่ม Biologic และสรุปในรูปแบบที่ประยุกต์ใช้ได้ง่าย ในรูปแบบภาพผังงานการตัดสินใจ (Flowchart)

วิธีการค้นบทความที่ได้รับการตีพิมพ์เพื่อประกอบการจัดทำ

มีการค้นบทความแนวทางการตรวจรักษาและบทความการใช้ยากลุ่ม Biologic ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้อง 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 ต้องผ่านกระบวนการแบ่งระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานข้อมูลและให้น้ำหนักของคำแนะนำ โดยใช้หลักการของแนวทางการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ (Guide to Develop Clinical Practice Guidelines) พุทธศักราช 2559 ซึ่งจัดทำโดยสถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

หลักการแบ่งระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานข้อมูลและการให้น้ำหนักของคำแนะนำ

คุณภาพหลักฐาน (Quality of Evidence)

ประเภท ก หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

ก1 การทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) หรือการวิเคราะห์อภิมาน (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 การศึกษาควบคุมแต่ไม่สุ่มตัวอย่างที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed, non-randomized, controlled clinical trial) หรือ

ข3 หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษา วิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัย เป็นอย่างดี ซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม หรือ

ข4 หลักฐานจากพหุกาลานุกรม (multiple time series) ซึ่งมีหรือไม่มีมาตรการดำเนินการ หรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกรูปแบบอื่นหรือทดลองแบบไม่มีการควบคุม ซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติมาตรการที่เด่นชัดมาก เช่น ผลของการนำยาเพนิซิลลินมาใช้ในราว 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 ประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ บนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก หรือ

ง2 รายงานอนุกรมผู้ป่วยจากการศึกษาในประชากรต่างกลุ่ม และคณะผู้ศึกษาต่างคณะ อย่างน้อย 2 ฉบับ รายงานหรือความเห็นที่ไม่ได้ผ่านการวิเคราะห์แบบมีระบบ เช่น เกร็ดรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (Anecdotal report) ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเฉพาะราย จะไม่ได้รับการพิจารณาว่าเป็นหลักฐานที่มีคุณภาพในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ

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) คือความมั่นใจยังก้ำกึ่งในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่า อาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ (อาจทำหรืออาจไม่ทำก็ได้)

น้ำหนัก - หมายถึง “ไม่แนะนำ” (not recommend) คือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่า หากไม่จำเป็น (อาจทำก็ได้กรณีมีความจำเป็น แต่โดยทั่วไป “ไม่น่าทำ”)

น้ำหนัก - - หมายถึง “ไม่แนะนำอย่างยิ่ง/คัดค้าน” (strongly not recommend / against) คือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูง 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 ❑ Serum eosinophilia ≥ 250 cells/mcL or ≥ 5% of differential ❑ Tissue eosinophilia ≥ 10 cells/HPF ❑ Total serum IgE ≥ 100 IU/mL
ได้รับการรักษาที่เหมาะสมแล้ว	อย่างน้อย 1 ใน 2 ข้อ ของ ❑ ได้รับการผ่าตัดไซนัสอย่างเหมาะสมด้วยวิธีส่องกล้อง* และได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมด้วยยาหลังผ่าตัดแล้ว ❑ ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้จากโรคประจำตัว และได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมด้วยยาแล้ว * การผ่าตัดทุกไซนัสที่เป็นโรคเพื่อการเข้าถึงของยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ หรือเทียบเท่า Full House Functional Endoscopic Sinus Surgery
ไม่สามารถควบคุมโรค	อย่างน้อย 3 ใน 5 ข้อ ของ ❑ รบกวนคุณภาพชีวิตอย่างเด่นชัด ประเมินโดย Thai version SNOT-22 ≥ 40/110 หรือ ประเมินอาการรวมทางจมูกโดย VAS ≥ 5/10

	❑ รบกวนการได้กลิ่น ประเมินโดย VAS ≥ 7/10 (0 คือได้กลิ่นปกติ และ 10 คือไม่ได้กลิ่นเลย) ❑ ขนาดริดสีดวงจมูกรวมสองทั้งข้าง ≥ 4/6 ❑ ได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดกิน เพื่อควบคุมโรคไซนัสอักเสบ ≥ 2 ครั้งต่อปี ในแต่ละครั้งระยะเวลามากกว่า 5 วัน ❑ ได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดสูดทางปาก เพื่อคุมโรคหืดอย่างต่อเนื่อง

1.2 แนวทางประเมินผลตอบสนองกับการให้ยา

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

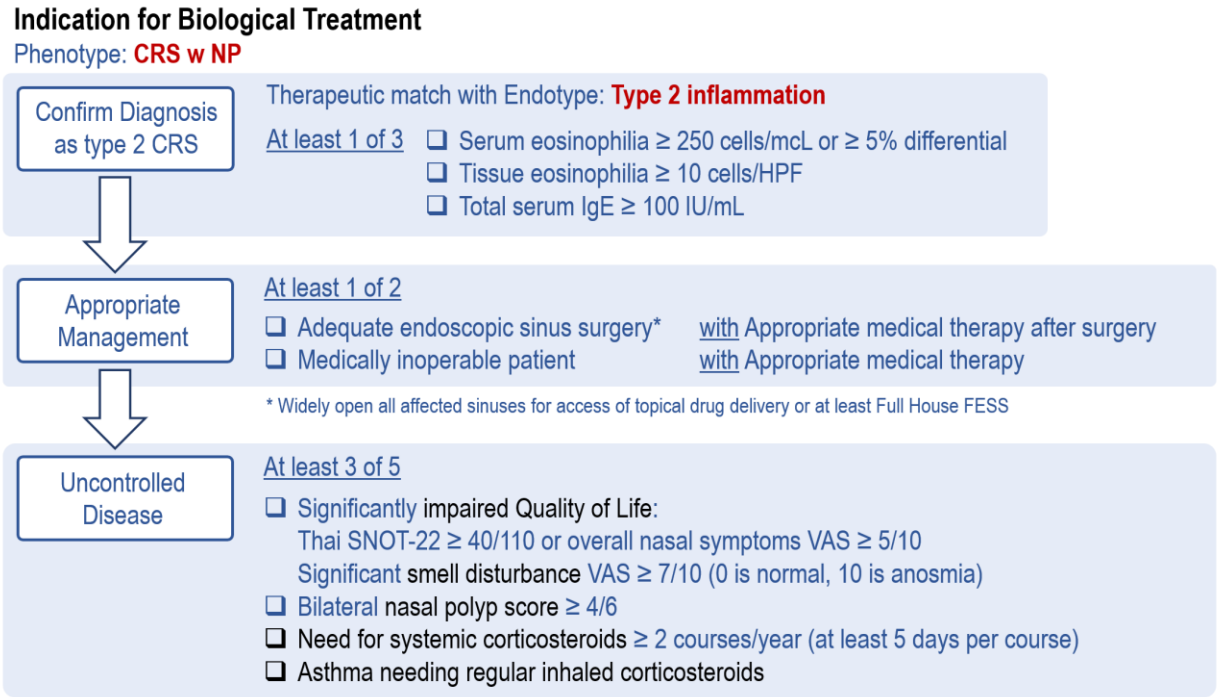
นิยามการตอบสนอง คือ ต้องมีคุณลักษณะครบทั้ง 2 หัวข้อ ดังต่อไปนี้

หัวข้อ	**เงื่อนไข**
การประเมินจากอาการ	เปรียบเทียบกับช่วงก่อนรับการรักษาด้วยยา Biologics อย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อ ของ ❑ การรบกวนคุณภาพชีวิต ประเมินโดย Thai version SNOT-22 ลดลง ≥ 12 คะแนน ❑ อาการรวมทางจมูก ประเมินโดย VAS ลดลง ≥ 2 คะแนน ❑ การรบกวนการได้กลิ่น ประเมินโดย VAS ลดลง ≥ 2 คะแนน
การประเมินจากอาการแสดงและการใช้ยาควบคุมโรค	เปรียบเทียบกับช่วงก่อนรับการรักษาด้วยยา Biologics อย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อ ของ ❑ ขนาดริดสีดวงจมูกรวมทั้งสองข้าง ลดลง ≥ 2 คะแนน ❑ ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดกิน เพื่อควบคุมโรคไซนัสอักเสบ ❑ ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดทางปาก เพื่อควบคุมโรคหืด

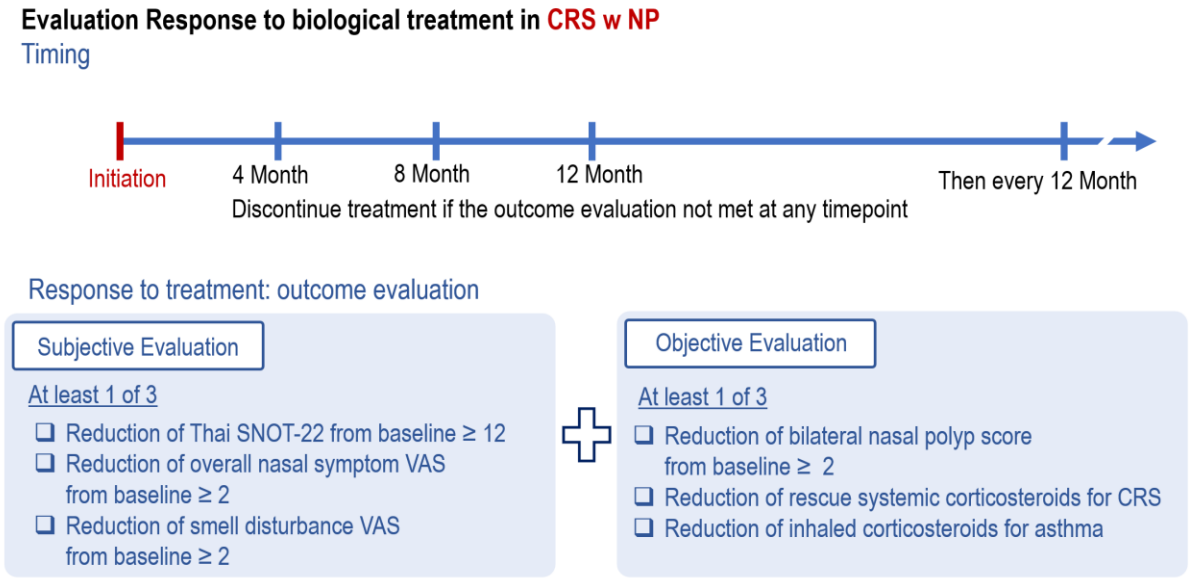
2. คำแนะนำในการใช้ Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังทุติยภูมิ (secondary chronic rhinosinusitis)

ยังไม่แนะนำให้ใช้ยา Biologics ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังที่เป็น secondary chronic rhinosinusitis

ภาพที่ 1 ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังปฐมภูมิ



ภาพที่ 2 แนวทางประเมินผลตอบสนองกับการให้ยา Biologics ในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังปฐมภูมิ



คำจำกัดความและนิยาม (Definition and classification)

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (Chronic rhinosinusitis)

หมายถึง การอักเสบของจมูก และโพรงอากาศข้างจมูก เป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์[1, 2]

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (Chronic rhinosinusitis) ในผู้ใหญ่

หมายถึง การอักเสบของจมูก และโพรงอากาศข้างจมูก เป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 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/เยื่อบุโพรงจมูกตัน บริเวณ Middle meatus

และ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงจมูกบริเวณ osteomeatal complex และ/หรือบริเวณโพรงอากาศข้างจมูก

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง (Chronic rhinosinusitis) ในเด็ก

หมายถึง การอักเสบของจมูก และโพรงอากาศข้างจมูก เป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 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/เยื่อบุโพรงจมูกตัน บริเวณ Middle meatus

และ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงจมูกบริเวณ osteomeatal complex และ/หรือบริเวณโพรงอากาศข้างจมูก

การรักษาด้วยยาในกลุ่มชีววัตถุ (Biologics) ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

หมายถึง การรักษาด้วยสารภูมิต้านทาน monoclonal antibodie ที่ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงต่อ immune cells และ Inflammatory pathways ในการก่อโรคและการดำเนินโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง[3-5] ใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังที่มีอาการแสดงแบบมีริดสีดวงจมูก

(chronic rhinosinusitis with nasal polyps) และมีลักษณะทางพยาธิสภาพ (endotype) เป็นการอักเสบประเภทที่ 2 (type II inflammatory diseases) ที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยา หรือเป็นซ้ำหลังการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสด้วยกล้องเอนโดสโคป (endoscopic sinus surgery)[4-7]

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

Disease burden

โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังพบในประชากรทั่วโลก ร้อยละ 5 ถึง 12[8] พบสัดส่วนของผู้ใหญ่ที่มีอาการของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง ร้อยละ 2.1 และ 2.1 ถึง 4.3 และ 2.1 ถึง 28.4 จากการสำรวจในสหรัฐอเมริกา[9] ยุโรป[10] และเอเชีย[11] ตามลำดับ และพบเป็นโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกถึงร้อยละ 20 ถึง 30[12]

จากการสำรวจในทวีปเอเชีย โดยแบบสำรวจสุขภาพและโภชนาการแห่งชาติในประเทศเกาหลี ด้วยการสัมภาษณ์ และการส่องกล้องทางโพรงจมูก โดย Ahn JC และคณะ[13] ในปี พ.ศ. 2551 ถึง 2555 พบอุบัติการณ์ของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร้อยละ 8.4 ประกอบด้วย โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบไม่มีริดสีดวงจมูก ร้อยละ 5.8 และโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกร้อยละ 2.6 ทั้งนี้ พบโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังจากพยาธิสภาพที่เป็นการอักเสบประเภทที่ 2 (Type 2 inflammation) ในผู้ป่วยเอเชีย ร้อยละ 5 ถึง 55 และอัตราการอักเสบชนิดที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด Eosinophils เด่นในระดับที่ต่ำกว่าผู้ป่วยในประเทศแถบตะวันตก[11]

Wang XD และคณะ[14] พบอุบัติการณ์ของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร้อยละ 2.1 จากการสำรวจโดยสอบถามทางโทรศัพท์ใน 18 เมืองใหญ่สาธารณรัฐประชาชนจีน Shi JB และคณะ[15] สำรวจภาคตัดขวางจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ใน 7 มณฑลในสาธารณรัฐประชาชนจีน พบอุบัติการณ์ของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร้อยละ 8 เป็นไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบไม่มีริดสีดวงจมูกร้อยละ 6.8 และไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกร้อยละ 1.2

โรคหืดมักเกิดร่วมกับโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูก โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 65[16] ซึ่งสูงกว่าอุบัติการณ์ของโรคหืดของประชากรทั่วไปในสหรัฐอเมริการ้อยละ 8.5[17] โดยร้อยละ 43 ของผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงมักพบโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกร่วมด้วย[18]

สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตนานิจ และคณะ[19] พบว่ามีโรคทางเดินหายใจเรื้อรังในประเทศไทย 4 โรค ที่เป็นภาระหลักในระบบสุขภาพ ส่งผลกระทบต่อการทำงาน และก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายสูง ประกอบด้วย โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง ร้อยละ 24.1 โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ร้อยละ 44.2 โรคหืด ร้อยละ 23.7 และโรคถุงลมโป่งพอง ร้อยละ 8 อีกทั้งพบว่าร้อยละ 31.6 ของผู้ป่วยในกลุ่มประชากรที่ศึกษา มีโรคทางเดินหายใจดังกล่าวร่วมกันมากกว่าหรือเท่ากับสองโร

ผลกระทบของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังต่อคุณภาพชีวิต

อาการของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังก่อให้เกิดความรำคาญและรบกวนชีวิตประจำวัน โดยเฉพาะอาการคัดจมูก Gliklich RE และ Metson R[20] พบว่าโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังส่งผลกระทบต่อการทำงานทางสังคมมากกว่าโรคเส้นเลือดหัวใจตีบหรือภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ทั้งนี้ เพศหญิงมักมีความรุนแรงของอาการโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

และส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตมากกว่าเพศชาย เมื่อวัดด้วยเครื่องมือเฉพาะโรคที่เป็นมาตรฐานสากล เช่น SF-36[21] หรือ Eq-5D[22] นอกจากนี้ ยังพบการเกิดโรคซึมเศร้าที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่แย่ลงในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังอีกด้วย[23]

อาการผิดปกติทางจมูก ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตในองค์ประกอบอื่น ได้แก่ การนอนหลับที่ไม่มีคุณภาพ ความเหนื่อยล้า ความผิดปกติทางการรับรู้ (cognitive dysfunction)[24] และประสิทธิภาพการทำงานที่แย่ลง[25] พบว่าผู้ป่วยที่มีแนวโน้มเลือกการรักษาด้วยผ่าตัดแทนการรักษาด้วยยามักมีปัญหาในเรื่องการนอนหลับและความผิดปกติทางจิตใจ (psychologic dysfunction) อีกทั้งร้อยละ 75 ของผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมีคุณภาพการนอนหลับที่ไม่ดี[26] ความรุนแรงของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมีความสัมพันธ์กับการลดลงของคุณภาพการนอนหลับและความรุนแรงของโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea)[26, 27] และในอีกการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังที่รักษาด้วยยาไม่ได้ผล และต้องการการรักษาด้วยการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสผ่านกล้องเอ็นโดสโคป (endoscopic sinus surgery) มักมีระดับการหยุดหายใจและหายใจลดลงในช่วงการนอนค่อนข้างสูง[27]

การศึกษาแบบกรณีควบคุมเปรียบเทียบอาสาสมัครที่เป็นโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังกับคนปกติ โดยใช้แบบสอบถามชนิด Cognitive failure (CFQ-25) พบว่าผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมีการทำงานด้านความรู้ความเข้าใจแย่ลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ[28]

ภาระค่าใช้จ่ายในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

ภาระค่าใช้จ่ายในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง ประกอบด้วย ค่าใช้จ่ายทางตรง (direct cost)[29] และค่าใช้จ่ายทางอ้อม (indirect cost) โดยค่าใช้จ่ายทางตรงจะเกี่ยวข้องกับค่ารักษาพยาบาล เช่น ค่าตรวจรักษาทางการแพทย์ ค่ายาตามใบสั่งแพทย์ การผ่าตัด และการดูแลหลังผ่าตัด ค่าใช้จ่ายทางอ้อม หมายถึงการสูญเสียประสิทธิภาพในการทำงานของผู้ป่วย พบว่ามีค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่เกี่ยวเนื่องกับโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังในสหรัฐอเมริกามากกว่า 3 หมื่นล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี โดยนับเป็นค่าใช้จ่ายทางอ้อมถึง 2 หมื่นล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี[30]

ผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมีอัตราการเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกมากกว่าร้อยละ 43 และเข้ารับการรักษากรณีเร่งด่วน มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังถึงร้อยละ 25 โดยเป็นค่าใช้จ่ายทางตรงประมาณ 2,609 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี[31] มากกว่าค่าเฉลี่ยรวมของการรักษาโดยทั่วไปถึงร้อยละ 6 จากฐานข้อมูล Truven Health Market Scan US ในปี พ.ศ. 2562 อีกทั้งมีการเพิ่มขึ้นของค่าใช้จ่ายทุกปี ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกสูงถึง 11,507 ดอลลาร์สหรัฐ[32]

ร้อยละ 85 ของผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบอยู่ในวัยแรงงาน (ช่วงอายุ 18-65 ปี) การขาดงาน และการลดลงของประสิทธิผลในการทำงาน เพิ่มภาระทางเศรษฐกิจของโลกอย่างมีนัยสำคัญ[33] Stull DE และคณะ[34] พบว่าการคัดจมูกเพียงอย่างเดียวทำให้การนอนหลับแย่ลง เกิดความเมื่อยล้าที่เพิ่มขึ้น และความง่วงนอนในเวลากลางวันมีส่วนทำให้ประสิทธิภาพการทำงานลดลง Rudmik LU และคณะ[35] พบว่าค่าเฉลี่ยรายปีของอัตราการขาดงาน 25 - 39 วันต่อคนต่อปีเท่ากับต้นทุนทางอ้อมโดยเฉลี่ยมากกว่า 10,000 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี โดยรวมต้นทุนทางอ้อมทั้งหมดของการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังมีมูลค่าเกินกว่า 2 หมื่นล้านเหรียญสหรัฐฯ ต่อปีในสหรัฐอเมริกา

สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตนานิจ และคณะ[36] พบว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาและค่าใช้จ่ายจากประสิทธิผลของการทำงานที่ลดลงในประเทศไทยจากโรคทางเดินหายใจเรื้อรังเฉลี่ยเท่ากับ 1,495 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี โดยค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับประสิทธิผลการทำงานที่ลดลงโดยโรคไซนัสอักเสบ มีอัตราการเกิดประสิทธิผลของการทำงานที่ลดลง ร้อยละ 43.5 ซึ่งมากกว่าโรคหืด (ร้อยละ 19.6) และโรคถุงลมโป่งพอง (ร้อยละ 17.1)

George SC และคณะ[37] พบว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังแบบมีริดสีดวงจมูกในประเทศสหรัฐอเมริกา ด้วยการผ่าตัดไซนัสผ่านกล้องเอนโดสโคปเฉลี่ย 50,436.99 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี ในขณะที่การรักษาด้วยยา Dupilumab มีค่าใช้จ่าย 536,420.22 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี และพบว่าคะแนนสุขภาวะเพิ่มขึ้น (Quality adjusted life year: QALY) ซึ่งแสดงถึงความคุ้มค่าของการพัฒนาคุณภาพชีวิตเมื่อเทียบกับค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่รักษาด้วยการผ่าตัด (9.80) สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Dupilumab (8.95)

ธนะวัฒน์ วงศ์ผัน และคณะ[38] ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ของยา Omalizumab ในผู้ป่วยโรคหืดในประเทศไทย พบการใช้ยา Omalizumab ทำให้ปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น (Quality adjusted life year: QALY) 32 ปีสุขภาวะ เมื่อเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐาน และการรักษาด้วยยา Omalizumab จะมีต้นทุนเพิ่มขึ้นประมาณ 21.5 ล้านบาท และมีค่าต้นทุนที่เพิ่มขึ้นประมาณ 21.91 ล้านบาท มีค่าต้นทุนอรรถประโยชน์ส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio: ICER) เท่ากับ 689,045.26 บาทต่อปีสุขภาวะ เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน

ทั้งนี้ ตามข้อมูลจากกรมการค้าภายใน กระทรวงพาณิชย์[39] 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) สามารถเบิกจ่ายตามสิทธิ์การรักษาประกันสุขภาพถ้วนหน้าได้ 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 เป็นโรคที่มีการอักเสบของเยื่อบุโพรงจมูกและโพรงไซนัสเป็นเวลาตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังสามารถแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่มตามผลการตรวจร่างกายที่พบหรือไม่พบริดสีดวงจมูก[40] ในอดีตมีความเชื่อว่า โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดไม่มีริดสีดวงจมูกเป็นรูปแบบการดำเนินโรคในขั้นที่ยังไม่รุนแรง ในขณะที่โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกเป็นรูปแบบการดำเนินโรคในขั้นที่รุนแรง ต่อมาเชื่อว่า โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดไม่มีริดสีดวงจมูกเป็นผลมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่รักษาไม่หายขาด หรือไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม ในขณะที่โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกถูกพิจารณาว่ามีความเชื่อมโยงกับภาวะภูมิแพ้ (atopy)[41] จากผลการวิจัยในช่วง 20 ถึง 30 ปีที่ผ่านมา ได้ระบุว่าสาเหตุและการเกิดโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังทั้งสองรูปแบบมีความซับซ้อนและซ้อนทับกัน[42] โดยขึ้นกับปัจจัยจากตัวผู้ป่วย (host factors) และปัจจัยด้านสภาพแวดล้อม (environmental factors) ที่มีจุดเด่นของพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค คือ การอักเสบ[43] โดยกลไกการอักเสบที่นำมาใช้อธิบายพยาธิวิทยาของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังอ้างอิงตาม Types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity[44] ตามตารางที่ 1

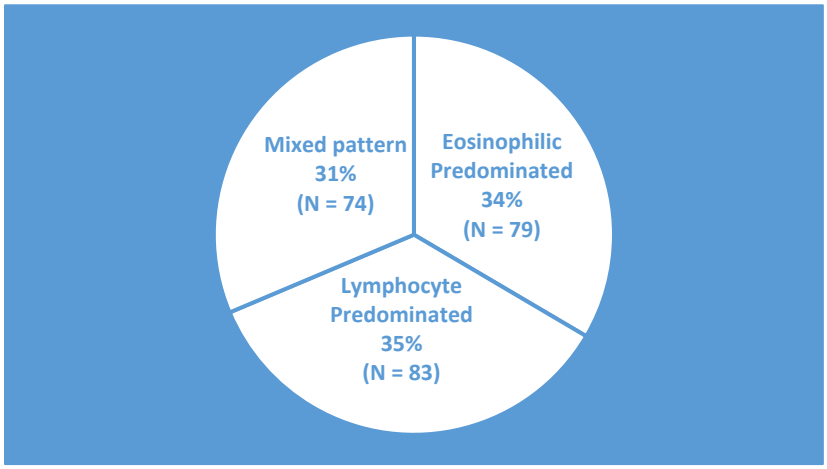
ตารางที่ 1 รูปแบบการอักเสบที่นำมาใช้อธิบายพยาธิวิทยาของโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง

รูปแบบการอักเสบ	Intended target	Principal cytokines	Immune activation	Pathological outcome in chronic rhinosinusitis
Type 1	Intracellular bacteria and viruses	IFNγ, TNFα	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)

ปัจจุบันเชื่อว่ารูปแบบของการอักเสบของโรคไซนัสอักเสบทั้งสองแบบนั้นแตกต่างกัน รูปแบบการอักเสบในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดไม่มีริดสีดวงจมูกนั้นยังมีการศึกษาที่ค่อนข้างจำกัด โดยข้อมูลที่มีอยู่แสดงให้เห็นว่าโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดไม่มีริดสีดวงจมูกมีลักษณะของการอักเสบประเภทที่ 1 (Type 1 inflammation) หรือการอักเสบประเภทที่ 3 (Type 3 inflammation) ในขณะที่รูปแบบการอักเสบในโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกมีการศึกษาที่ครอบคลุมและมีรายละเอียดมากกว่า พบว่าโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกในประเทศตะวันตกส่วนใหญ่เป็นการอักเสบประเภทที่ 2 (Type 2 inflammation) ที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นในริดสีดวงจมูก[42,45] ในขณะที่โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกในประเทศทางแถบเอเชีย พบรูปแบบการอักเสบแบบผสม[46] โดยพบอัตราส่วนของริดสีดวงที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นและริดสีดวงที่เซลล์ Eosinophil ไม่เด่นในสัดส่วนที่พอกัน[47]

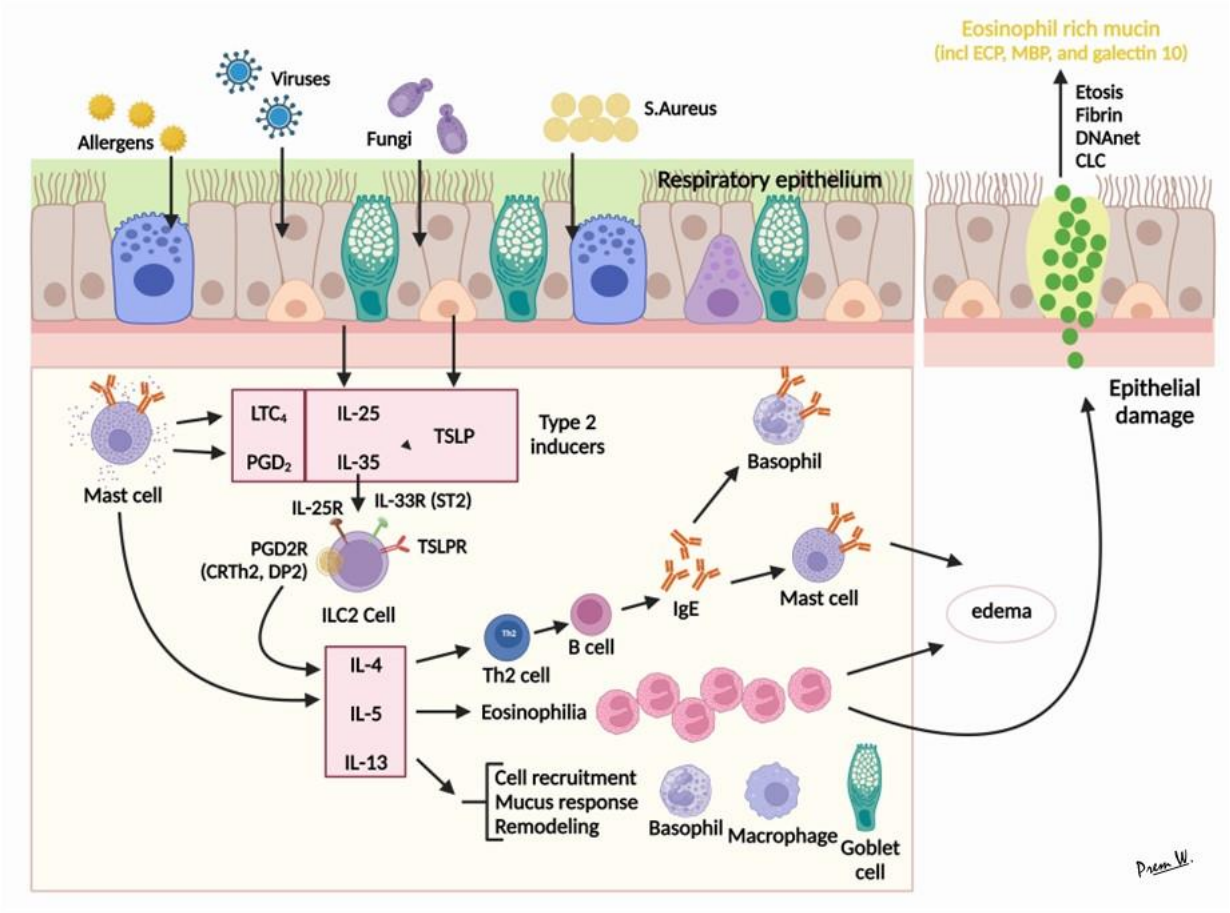
สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษารูปแบบการอักเสบของริดสีดวงจมูกรวม 3 รายงาน คือ ในปี 2545 พบริดสีดวงจมูกรูปแบบที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นอยู่ร้อยละ 18.1 (ข้อมูลจากคณะแพทยศาสตรศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล) ในปี 2562 พบริดสีดวงจมูกรูปแบบที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นร้อยละ 37 (ข้อมูลจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) 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 ในสัดส่วนที่เท่ากันจำนวน 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-13[48] ซึ่งผลิตจากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น T-Helper 2 cells, Mast cells, และ Type 2 innated lymphoid cells (ILC2s) โดย IL-5 กระตุ้นการสร้าง การเจริญพัฒนาการ การดำรงชีวิต และการปลุกฤทธิ์ Eosinophils ในขณะที่ IL-13 มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการสร้าง Immunoglobulin E (IgE) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบแบบภูมิแพ้ จากการทดลองทางคลินิกพบว่า Monoclonal Ab ที่ต่อต้าน IL-5, IL-4Rα, IgE และ TSLP ให้ผลดีในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบประเภท 2 ได้แก่ โรคหืด โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ซึ่งบ่งชี้ว่าสามารถเป็นเป้าหมายในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังชนิดมีริดสีดวงจมูกรูปแบบที่มีเซลล์ Eosinophil เด่นได้[49]

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.

	5. Filling the nasal cavity with no portion of the turbinate visible.
Johansen, 1993	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	0. None 1. Nasal polyps confined to middle meatus 2. Nasal polyps beyond middle meatus
Lildholdt, 1995	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	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	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	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	0. No visible nasal polyps seen. 1. Small amount of polypoid disease confined within the middle meatus.

	2. Multiple nasal polyps occupying the middle meatus. 3. Nasal polyps extending beyond the middle meatus, within the sphenoethmoid recess but not totally obstructing, or both. 4. Nasal polyps completely obstructing the nasal cavity.
Bachert, Gevaert & Van Zele, 2006	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

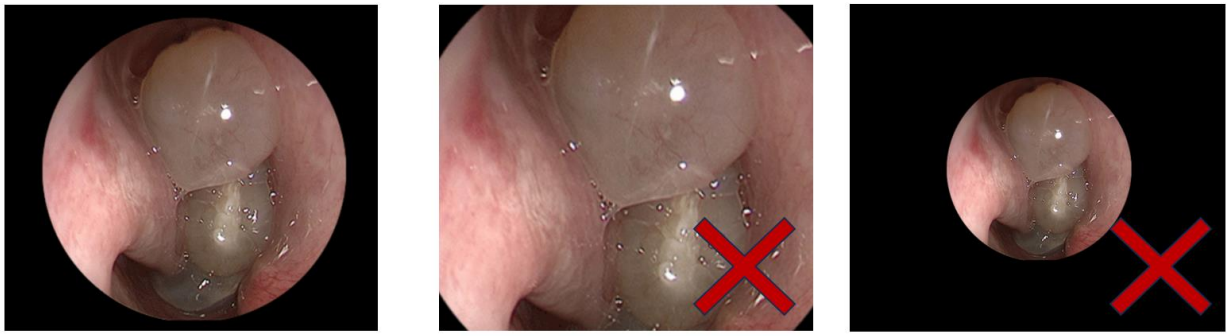
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Group 1	No polyps	Small polyps not reaching the upper edge of the inferior turbinate and causing only slight obstruction	Medium-sized polyps reaching between the upper and the lower edge of the inferior turbinate and causing troublesome obstruction	Large polyps 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	Polyps extending beyond the middle meatus, **within the sphenoethmoid recess but not totally obstructing, or both**	**Polyps 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	Polyps 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 polyps 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 รออย่างน้อย 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

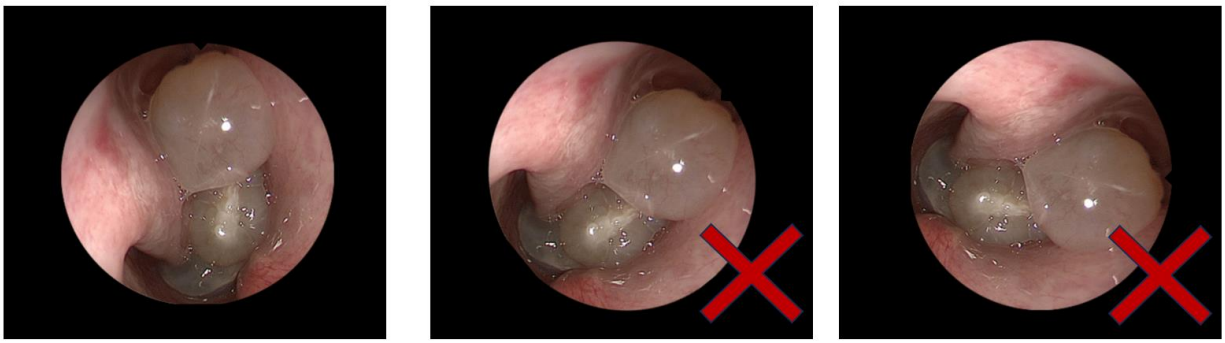
ขั้นตอนการตรวจจมูกด้วยวิธีส่องกล้อง

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. จัดทิศทางของภาพโดยให้ผนังกั้นโพรงจมูก (Nasal septum) อยู่ในแนวตั้งเสมอ ดังภาพที่ 6



ภาพที่ 6 การจัดเรียงภาพที่เหมาะสมจากการส่องกล้อง Nasal endoscope
(ซ้าย) แสดงทิศทางของภาพที่ผนังกั้นโพรงจมูกในแนวตั้ง (กลาง) แสดงทิศทางของภาพที่ผนังกั้นโพรงจมูกในแนวนอนด้านล่าง (ขวา) แสดงทิศทางของภาพที่ผนังกั้นโพรงจมูกในแนวนอนด้านบน

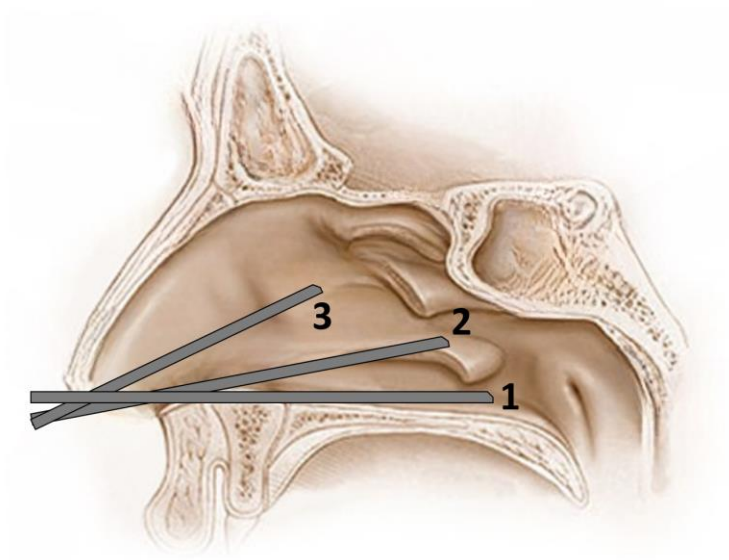
3. ส่องกล้องเพื่อตรวจภายในโพรงจมูกโดย

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) อีกส่วนเป็นส่วนที่ไม่มีความหลากหลาย (Constant region หรือ Fc portion) ส่วนของ Fc portion นี้ใช้ในกระบวนการนำส่งโมเลกุลของ Immunoglobulin ไปตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย เพื่อปกป้องร่างกายจากสิ่งแปลกปลอม ส่วนของ Fc portion ที่จับกับตัวรับ Fc (Fc receptor) บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว เมื่อเกิดการทำงานมีหน้าที่กระตุ้นให้เซลล์ทำลายสิ่งแปลกปลอมและหลั่งสารในปฏิกิริยาการอักเสบ 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]

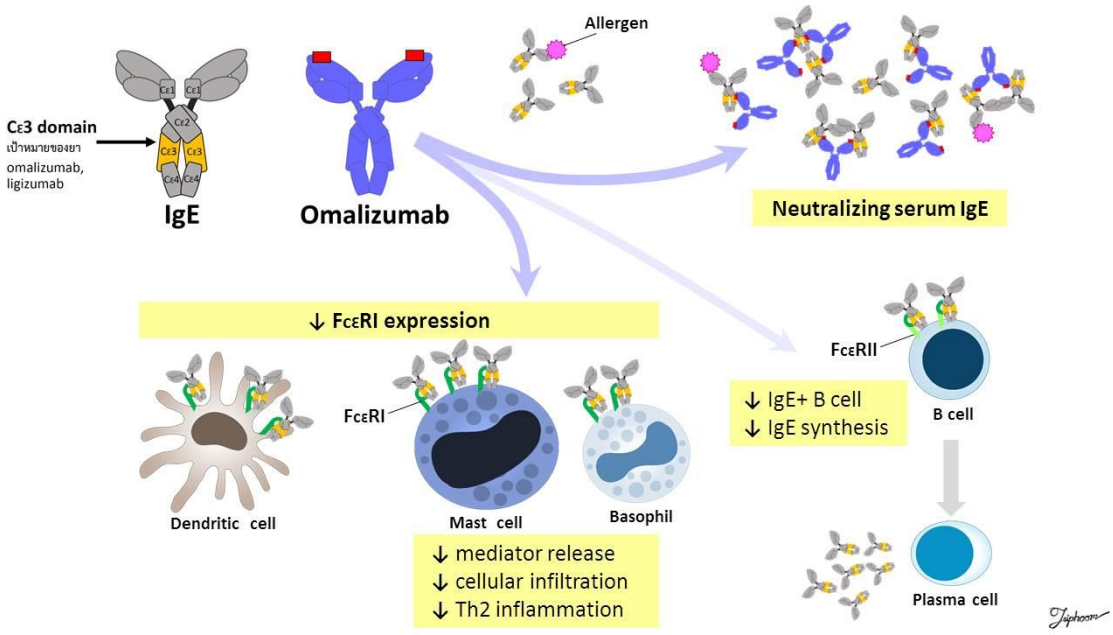
ยา Anti-IgE สามารถแบ่งกลุ่มของการออกฤทธิ์ ได้แก่ การจับกับ serum IgE แล้วทำให้เป็นกลาง (Neutralizing serum IgE) การป้องกันการจับของ IgE กับ Mast cells และทำให้เกิด Apoptosis ของ Mast cells (IgE effector cell inhibition) และการกำจัดเซลล์ IgE+ B cells (Targeting IgE+ B cells)[50]

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 (Fc**ε**RI) ในตำแหน่ง C-epsilon-3 ซึ่งเป็น Domain เฉพาะของ IgE ก่อนจะจับกับตัวรับที่อยู่บนผิวเซลล์ของ Eosinophils, Mast cells, Basophils และ Antigen presenting cells ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่สำคัญในปฏิกิริยาการแพ้[54, 55] หน้าที่ทางชีวภาพของตัวรับ Fc**ε**RI 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 Fc**ε**RII (CD23) ที่อยู่บนผิวของ B cells ทำให้ไม่สามารถรับการส่งต่อ Antigen ที่จะทำให้เกิดการสร้าง IgE ในลำดับต่อไปและลดปริมาณ IgE+ B cell ลงได้[50, 58-60] ดังในภาพที่ 8

คุณลักษณะของยา Omalizumab[61]

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 และไม่ก่อเกิดปฏิกิริยาการแพ้ (Non anaphylactogenic mechanism)
6. เมื่อรวมตัวเป็น Omalizumab–IgE complexes แล้ว มีความเฉื่อยทางชีวภาพ (Biologically inert)



ภาพที่ 8 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Omalizumab

การอักเสบของทางเดินหายใจที่มี IgE เป็นสื่อกลางการอักเสบ อาจพบในผู้ป่วยกลุ่มโรคภูมิแพ้ (Classic atopic status) จากการที่เยื่อบุผิวสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ เมื่อจับกับ Specific IgE กระตุ้นให้ Mast cells และ Basophils หลั่ง Granule ที่มี Cytokines และ Chemokines เหนี่ยวนำให้ Eosinophils, Memory TH2 cells, Neutrophils และ Basophils มายังเนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าว แล้วสร้าง Type 2 cytokines ทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อ, ผลิต Local IgE, กระตุ้นการสร้างมูก ทำให้ปราการของเยื่อบุผิวจมูกและไซนัสอ่อนแอลง จนสารก่อภูมิแพ้ สิ่งระคายเคือง และเชื้อโรคต่างๆ ผ่านเข้าสู่ชั้นในของเยื่อบุผิวได้มากขึ้น
นอกจากนี้ Superantigen ที่มาจากเชื้อ *Staphylococcus aureus* สามารถกระตุ้นการทำงานทั้ง T และ B cells ทำให้เพิ่มจำนวนเซลล์และสร้าง IgE มากขึ้น[62, 63]

สำหรับโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก Endotype ประเภทที่ 2 จะมีกลุ่มผู้ป่วยที่มี Serum IgE สูงหรือมีการเพิ่มขึ้นของ Local IgE และกลุ่มผู้ป่วยที่มี Eosinophils ในเลือดหรือในเนื้อเยื่อสูง ซึ่งพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ Type 2 cytokines ได้แก่ IL-4, IL-5 และ IL-13 อีกด้วย[1]

การรักษาด้วยยา Omalizumab จะยับยั้งการอักเสบที่มี IgE เป็นสื่อกลางการอักเสบ มีโดยมีหลักฐานพบ Eosinophils ในเลือดและเนื้อเยื่อลดลง ลดสารที่เป็นสื่อกลางการอักเสบ รวมถึง IL-4, IL-5 และ IL-13 โดย Innate, Adaptive และ Non-immune cells โดยมีข้อบ่งชี้ในการรักษา[64] ได้แก่

1. โรคหืดภูมิแพ้ ในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 6 ปีขึ้นไป ที่มีอาการปานกลางจนถึงรุนแรงซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดสูดแล้ว แต่ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้
2. ริดสีดวงจมูก ในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ชนิดพ่นจมูกได้ไม่ดีพอ
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 วัน[59]

การทบทวนวรรณกรรม

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาการนำ Anti-IgE มาใช้ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง พบว่ามีการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) ที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 7 ฉบับโดยเป็นการศึกษา Anti-IgE เปรียบเทียบกับ Biologics อื่นทั้งสิ้น 4 ฉบับ การศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial : RCT) ที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 8 ฉบับ โดยเป็นการศึกษา Anti-IgE เปรียบเทียบกับยาหลอกทั้งหมด (ในจำนวนนี้เป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรเดียวกัน คือ POLYP 1,2 2 การศึกษา[65, 66]) และไม่พบการศึกษา Anti-IgE เปรียบเทียบกับ Biologics อื่นโดยตรง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเชิงพรรณนารูปแบบอื่นเช่น Cohort study และรายงานกลุ่มผู้ป่วย (case series) ที่เกี่ยวข้องทั้งสิ้น 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]	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 1190) 9 articles	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, AEs	▪ Omalizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้าน NPS, SNOT-22, UPSIT และ NCS ▪ 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	▪ Omalizumab 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[69]	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 1913) 7 articles	6	SNOT-22, NPS, NCS, Lund-Mackay CT score, UPSIT, AEs	▪ Omalizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้าน NPS, NCS, SNOT-22, UPSIT ▪ เมื่อวิเคราะห์ Subgroup ที่มีและไม่มีโรคหืดร่วมด้วย พบว่าไม่แตกต่างกันทั้งในด้าน NPS และ NCS ▪ เมื่อเปรียบเทียบกับ Dupilumab พบว่า Dupilumab ให้ผลลัพธ์ดีกว่าในหลายด้าน คือ NPS, NCS, UPSIT	-
Wu et al. 2021[70]	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 303) 4 articles	4-6	SNOT-22, NPS, NCS, TNSS, AEs, Sx rates, Rescue medication	▪ Omalizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้าน NPS, NCS, SNOT-22, TNSS และ Sx rates แต่ไม่ลดการใช้ยาสเตียรอยด์เสริมอย่างมีนัยสำคัญ	-
Peter et al. 2021[71]	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 989) 4 articles	6	SNOT-22, NPS, NCS, TSS, UPSIT, LoS	▪ เมื่อเปรียบเทียบ MD 24 สัปดาห์พบว่า TSS, NCS, LoS, UPSIT, และ NPS ดีขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบ SNOT-22 พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ▪ เมื่อประเมินในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหืดร่วม พบว่าค่า MD ก่อนและหลังการรักษา NCS และ NPS ดีขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab ▪ เมื่อประเมินในผู้ป่วยที่มีภาวะ N-ERD ร่วม พบว่าค่า 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	▪ 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	▪ เมื่อเปรียบเทียบ NPS พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบ NPS ในผู้ที่มีโรคหืดร่วม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีผลที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ▪ ในส่วนตัวแปรอื่นข้อมูลในช่วงเวลาที่ทำการศึกษายังไม่เพียงพอต่อการนำมาวิเคราะห์อภิมาน	-
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	▪ ผู้ป่วยที่ได้รับ Omalizumab มีปัจจัยที่ดีขึ้น คือ NPS, NCS, SNOT-22, TNSS, UPSIT ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาต่อจาก 24 สัปดาห์แรกจนครบ 52 สัปดาห์ และกลุ่มที่ได้รับ Omalizumab ต่อจากยาหลอกเป็นเวลา 28 สัปดาห์ ▪ หลังหยุดยาที่ 52 สัปดาห์ พบว่าคะแนนกลับมาแย่ลงในช่วงระยะเวลาติดตามที่ 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	▪ 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	▪ 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	▪ เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา 18 สัปดาห์ พบว่า NPS และ Lund-Mackay CT score มีแนวโน้มดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อย่างไรก็ตามเมื่อ	Some concerns (RoB 2) D1 - Randomization

			* VAS ≥ 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	▪ เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา 24 สัปดาห์ พบว่า TNSS, NCS, น้ำมูก, ระดับการได้กลิ่น, 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	▪ เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา 24 สัปดาห์ พบว่า TNSS, NCS, น้ำมูก, ระดับการได้กลิ่น, 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, Seum eosinophils, Serum IgE, Cytokines level, AEs	▪ เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา 20 สัปดาห์ พบว่าอาการทางจมูกและหืด, 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,	▪ เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา 6 เดือน พบว่า SNOT-20, UPSIT, การหนาตัวของเยื่อบุไซนัสจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab รวมถึงมีการใช้ยาเสริมที่ลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม TNSS, NPS, PNIF, SF-36 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ	Some concerns (RoB 2) D2 – Intervention deviation

					Nasal eosinophils, AEs, Rescue medication,	▪ 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] การทดสอบภูมิแพ้ให้ผลบวกต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ[75] หรือมีระดับ Serum IgE เข้าเกณฑ์เมื่อพิจารณาจากน้ำหนักตัว[75-79] 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 และคณะ[65] 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
≥30-100	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 และคณะ[79] ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2010 พบว่าคะแนนอาการทางจมูก Total nasal symptom score (TNSS) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab แต่การศึกษาส่วนใหญ่ซึ่งตีพิมพ์ในระยะหลังปี ค.ศ. 2010[75-78] พบว่าคะแนนอาการทางจมูก TNSS ของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าคะแนนอาการทางจมูก TNSS ของผู้ป่วยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญโดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab โดยผลคะแนนอาการทางจมูกจากการศึกษา POLYP 1[77] ซึ่งประเมินค่า TNSS ระหว่าง 0 ถึง 12 คะแนน พบว่าหลังการรักษากลุ่มที่ได้รับยา 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 2[76] พบว่าหลังการรักษากลุ่มที่ได้รับยา 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) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์อภิมานโดย โดย Wu และคณะ[70] ที่วิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา POLYP 1,2 และการศึกษาโดย Pinto และคณะ[79] 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) อาการทั้งหมดมีผลที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าอาการทางจมูกแต่ละอาการพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญโดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab โดยเมื่อประเมินผลคะแนนอาการคัดจมูก Nasal congestion score (NCS) ซึ่งประเมินค่าระหว่าง 0 ถึง 3 คะแนน จากการศึกษา POLYP 1[77] พบว่าหลังการรักษากลุ่มที่ได้รับยา 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 2[76] พบว่าหลังการรักษากลุ่มที่ได้รับยา 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) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์อภิมาน[67, 69, 70] พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีค่า NCS ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์อภิมานโดย Cai และคณะ[69] ซึ่งเปรียบเทียบ Omalizumab กับ Biologics อื่น พบว่า Dupilumab มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า Omalizumab ในการลดอาการคัดจมูก (SMD = 0.37 [95%CI; 0.66 to 0.08] ที่ 24 สัปดาห์) เช่นเดียวกับการวิเคราะห์อภิมานโดย Wu และคณะ[67] ที่พบว่า Omalizumab มีประสิทธิภาพเป็นอันดับ 2 รองจาก Dupilumab จากการประเมินค่า Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)

ในส่วนของคะแนนการได้กลิ่น University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT®) ทุกการศึกษาพบค่าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเป็นไปในแนวทางเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าคะแนนการได้กลิ่น UPSIT มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อีกด้วย เมื่อประเมินผลคะแนนการได้กลิ่นจากการศึกษา POLYP 1[77] 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 2[76] 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) ซึ่งการวิเคราะห์อภิมาน[67-69] ให้ผลใกล้เคียงกัน โดยพบว่า Omalizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้านการรับกลิ่น แต่มีประสิทธิภาพน้อยกว่า Dupilumab

- **การประเมินผลการรักษาด้วย Objective outcomes**

ลักษณะจากการส่องกล้องเอ็นโดสโคป (Nasal endoscope)

จากการทบทวนการศึกษาชนิด RCT ที่เกี่ยวข้อง การศึกษาโดย Gevaert และคณะ[78], POLYP 1[77] และ POLYP 2[76] พบว่าเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา คะแนนจากการส่องกล้องจมูก Nasal polyp score (NPS) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาโดย Pinto และคณะ[79] และการศึกษา NCT01066104[75] (ผลงานวิจัยที่ยังไม่ได้รับการตีพิมพ์) สรุปผลว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษารวมทั้งยังไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) โดย Rivero และคณะ[73] ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2017 พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์อภิมานในระยะหลังโดย Chong และคณะ[72] ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2021 ที่มีข้อมูลการศึกษาชนิด RCT เพิ่มมากขึ้น พบว่าคะแนนจากการส่องกล้องจมูกของผู้ป่วยมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab เมื่อประเมินผลคะแนนการส่องกล้องเอ็นโดสโคปโดยใช้ค่าคะแนนริดสีดวงจมูก 0 ถึง 8 คะแนน (Nasal polyp score) พบว่าหลังการรักษาค่า Mean difference ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab เปรียบเทียบกับยาหลอกมีค่าเป็น -1.26 (95% CI; -2.20 to -0.31) ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการวิเคราะห์อภิมานอื่นๆ หลังจากนั้น[67-70] ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีคะแนนจากการส่องกล้องจมูกที่ลดลงมากกว่ายาหลอก อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับ Biologics อื่นๆ พบว่า Omalizumab มีประสิทธิภาพน้อยกว่า Dupilumab ในการลดคะแนนจากการส่องกล้องจมูก[68, 69, 71] และมีประสิทธิภาพเป็นอันดับสามรองจาก Dupilumab และ Mepolizumab ตามลำดับจากค่า SUCRA value[67]

ลักษณะจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized tomography: CT)

การศึกษาโดย Wabha และคณะ[74] Gevaert และคณะ[78] และการศึกษาโดย Pinto และคณะ[79] พบว่าเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา การหนาตัวของเยื่อบุไซนัสจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab

และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกผลการศึกษายังมีความขัดแย้งกันอยู่ โดยการศึกษาโดย Wabha และคณะ[74] และการศึกษาโดย Gevaert และคณะ[78] ซึ่งประเมินการหนาตัวของเยื่อบุไซนัสจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วย Lund-Mackay score ประเมินคะแนนระหว่าง 0 ถึง 24 คะแนนพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีลักษณะที่พบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษาโดย Pinto และคณะ[79] ซึ่งประเมินการหนาตัวของเยื่อบุไซนัสจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยร้อยละการเปลี่ยนแปลงความหนาของเยื่อบุจากการนำภาพรังสีก่อนและหลังการรักษามาเปรียบเทียบกัน (% Opacification compared with baseline CT) พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบหลังการรักษา

การวิเคราะห์อภิมานโดย Chong และคณะ[72] ซึ่งประเมินการหนาตัวของเยื่อบุไซนัสจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วย Lund-Mackay score โดยรวมข้อมูลจากการศึกษาโดย Gevaert และคณะ[78] และการศึกษา NCT01066104[75] พบว่าลักษณะที่พบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าหลังการรักษาค่า Mean difference ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab เปรียบเทียบกับยาหลอกมีค่าเป็น -0.20 (95% CI; -1.55 to 1.14) เช่นเดียวกับการวิเคราะห์อภิมานโดย Oykhman และคณะ[68] ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Omalizumab มีแนวโน้มที่ดีกว่ายาหลอกแต่ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า Mean difference -2.66 (95% CI; -5.70 to 0.37) และพบว่า Dupilumab สามารถลดคะแนนการหนาตัวของเยื่อบุไซนัสจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ได้ดีกว่า Omalizumab โดยมีค่า Mean difference -4.85 (95% CI; -8.86 to -0.84)

Objective measurements อื่นๆ

การศึกษาโดย Pinto และคณะ[79] ได้ประเมินค่า Peak nasal inspiratory flow (PNIF) เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าค่า PNIF ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน

- **การประเมินผลการรักษาต่อคุณภาพชีวิต**

การประเมินคุณภาพชีวิตจำเพาะโรค (Disease-specific quality of life evaluation)

ผลการศึกษาในส่วนของคะแนนคุณภาพชีวิต Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) ทั้งการศึกษาแบบ RCT และการวิเคราะห์อภิมานพบค่าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเป็นไปในแนวทางเดียวกันทั้งหมด เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าคะแนน SNOT-22 มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญโดยมีผลที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อีกด้วย โดยเมื่อประเมินผลคะแนน SNOT-22 จากการวิเคราะห์อภิมานโดย Chong และคณะ[72] พบว่าหลังการรักษาค่า mean difference ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab เปรียบเทียบกับยาหลอกมีค่าเป็น -15.62 (95% CI; -19.79 to -11.45) ซึ่งคล้ายกับผลจากการวิเคราะห์อภิมานอื่น[67-70] ที่พบว่า Omalizumab มีคะแนน SNOT-22 ที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับ biologics อื่น จากการศึกษาโดย Wu และคณะ[67] Omalizumab มีประสิทธิภาพในการลดคะแนน SNOT-22 เป็นอันดับสองรองจาก Dupilumab แต่ดีกว่า Mepolizumab จากค่า SUCRA value อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์

อภิมานโดย Oykhman และคณะ[68] และ Peter และคณะ[71] เมื่อเปรียบเทียบกับ Dupilumab แล้ว พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

การประเมินคุณภาพชีวิตทั่วไป (Generalized quality of life evaluation)

ในส่วนของคะแนนแบบสอบถามคุณภาพชีวิตชนิดทั่วไป (SF-36 questionnaire) การศึกษาโดย Gevaert และคณะ[78] พบว่าเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาคะแนน SF-36 ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab อย่างไรก็ตามการศึกษาโดย Pinto และคณะ[79] พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา

- **การรักษาเพิ่มเติม**

การวิเคราะห์อภิมาน[68, 70, 72] พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab สามารถลดความจำเป็นในการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสด้วยกล้องเอ็นโดสโคป (endoscopic sinus surgery) ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์อภิมานโดย Wu และคณะ[70] พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ Dupilumab แล้ว Omalizumab มีประสิทธิภาพน้อยกว่าในการลดการผ่าตัด

ในด้านการใช้ยาเสริมนั้น ข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม (RCT) โดย Pinto และคณะ[79] พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Omalizumab มีอัตราการใช้ยาสเตียรอยด์เสริมที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.043$) และการศึกษา POLYP 1,2[76, 77] มีผลเป็นไปในแนวทางเดียวกันคือสามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์เสริมได้ โดยพบว่ามี Relative reduction ที่ ร้อยละ 62.5 และ Absolute difference ที่ ร้อยละ 3.9 แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างนัยสำคัญทางสถิติ (P value 0.16) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์อภิมานโดย Oykhman และคณะ[68] และ Wu และคณะ[70] ไม่พบว่ามีการลดการใช้สเตียรอยด์มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน

ความปลอดภัยของยา Anti-IgE

Omalizumab เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย มีการใช้ในทางคลินิกโดยเฉพาะในโรคหืดเป็นระยะเวลานานมากกว่า 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 และคณะ[80] 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, กระดูกมือหัก และการกำเริบของโรคหืด อย่างไรก็ตามสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการรักษาด้วย Omalizumab (Omalizumab-related

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

ต่อมาในปี ค.ศ. 2022 Gevaert และคณะ[65] 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 มีรายงานผู้ป่วยถอนตัวระหว่างการศึกษา 1 รายเนื่องจากอาการคัน อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบบ่อยได้แก่ ปฏิกิริยาที่ผิวหนังบริเวณตำแหน่งฉีดยาเช่นรอยฟกช้ำ อาการปวดและการอักเสบบริเวณตำแหน่งฉีดยา ในระยะหลังจากหยุดการใช้ Omalizumab มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรง 190 อาการและพบอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง 11 อาการ อาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรงที่พบบ่อยที่สุดได้แก่การกลับเป็นซ้ำของริดสีดวงจมูก 13 รายคิดเป็นร้อยละ 5.2, nasopharyngitis 12 รายคิดเป็นร้อยละ 4.8 และการกำเริบของโรคหืด 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 4

การวิเคราะห์อภิมานโดยWu และคณะ[70] พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดอาการไม่ถึงประสงค์ระหว่างกลุ่มที่ได้ Omalizumab และยาหลอก โดยมีค่า Relative risk เท่ากับ 0.88 (95% CI 0.73 to 1.07, P value 0.21) และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดอาการไม่ถึงประสงค์ระหว่าง Biologics ชนิดต่างๆ พบว่ามีแนวโน้มการเกิดอาการไม่ถึงประสงค์จากการใช้ยา Dupilumab, Omalizumab และ Mepolizumab ตามลำดับจากน้อยไปมากแต่ไม่พบความแตกต่างระหว่าง Biologics แต่ละชนิดอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากจะมีการศึกษาความปลอดภัยของ Omalizumab ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบและริดสีดวงจมูกแล้ว ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดทั้งในต่างประเทศ[81] และในประเทศไทย[82] รวมถึงผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรัง[83] ผลการศึกษาพบว่า Omalizumab มีความปลอดภัยและมีความทนต่อยาที่ดี อุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Omalizumab เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบรายงานการเกิดการแพ้รุนแรงชนิด Anaphylaxis น้อย คิดเป็นร้อยละ 0.14 ในกลุ่มที่ได้ Omalizumab และร้อยละ 0.07 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก[81] ที่ผ่านมายังไม่มีรายงานการเกิดมะเร็ง[84, 85] Thrombocytopenia หรือการเสียชีวิต นอกจากนี้ยังไม่มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดการสร้าง Anti-Omalizumab antibodies

ประชากรกลุ่มพิเศษ[86]

- **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 อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้ว่ายาปราศจากความเสี่ยงอย่างแน่ชัด เนื่องจากข้อจำกัดด้านวิธีการศึกษาที่ไม่มีการสุ่ม รวมถึงความแตกต่างระหว่างกลุ่มประชากรที่ได้รับยาและกลุ่มเปรียบเทียบ ปัจจุบัน Omalizumab จัดกลุ่มยาตามความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์อยู่ในระดับ Pregnancy category B

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

- **หญิงให้นมบุตร**

ยังไม่มีการศึกษาว่ามีการตรวจพบ Omalizumab ในน้ำนมมนุษย์หรือไม่ ภายหลังการได้รับยา 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

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาโดยการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (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

กลไกการออกฤทธิของยา Anti-IL5

Interleukin คือ สารจำพวกหนึ่งซึ่งเป็นสื่อกลางส่งสัญญาณติดต่อระหว่างเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ[87] และเกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย Interleukin-5 (IL-5) เป็นกรดอะมิโนสร้างจาก Mast cell และ T helper type 2 ซึ่ง Th2 cytokine มีความเกี่ยวข้องกับสาเหตุของโรคภูมิแพ้หลายชนิดรวมถึงโรคภูมิแพ้ทางจมูกและโรคหืด นอกจากนี้ยังพบว่า IL-5 เป็น Eosinophil colony-stimulating factor[88] 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 ทำให้ลดกระตุ้นการสร้าง การเจริญ พัฒนาการ และการดำรงอยู่ของ Eosinophils

แนวทางการบริหารยา Anti-IL5

Reslizumab เป็น Humanized monoclonal IgG4/k antibody ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ซึ่งปริมาณยาจะสูงสุดในหลอดเลือดหลังจากฉีด จากนั้นปริมาณยาจะค่อยๆ ลดลง แนะนำให้มีการฉีดต่อเนื่องหลายครั้งเพื่อให้ระดับยาสะสมถึง 1.5-1.9 เท่าที่ Steady state[89] โดย Half-life ของ Reslizumab นานประมาณ 24 วัน[89] ร่างกายมีการกำจัด Reslizumab ออกในอัตราประมาณ 7 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง[89]

Mepolizumab เป็น Humanized monoclonal N-glycosylated IgG1/k antibody ฉีดเข้าในชั้นไขมันใต้ผิวหนัง โดยยาจะสามารถเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดประมาณร้อยละ 80 ต่อปริมาณยาที่ฉีด 100 มิลลิกรัม มีคำแนะนำฉีดยาทุก 4 สัปดาห์ เพื่อให้ระดับยาสะสมถึง 2 เท่าที่ Steady state[89] โดย Half-life ของ mepolizumab ประมาณ 16-22 วัน[89] ร่างกายมีการกำจัด mepolizumab ออกจากร่างกาย 280 มิลลิลิตรต่อวัน[89]

การทบทวนวรณกรรม

จากการทบทวนวรรณกรรมที่มีการนำ Anti-IL5 ใช้ในการรักษาไซนัสอักเสบเรื้อรัง พบว่ามีการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (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]	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 779) 7 articles	6-18	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, Lund-Mackay CT score	▪ Mepolizumab มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก ในด้าน NPS, NCS, SNOT-22, และ UPSIT อย่างมีนัยสำคัญ	-
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	▪ จากการเปรียบเทียบโดยใช้ SUCRA พบว่า Mepolizumab ดีเป็นอันดับ 2 ใน NPS Dupilumab มีประสิทธิภาพดีที่สุดใน NPS, SNOT-22, UPSIT, NCS Omalizumab ดีเป็นอันดับ 2 ใน SNOT-22, UPSIT, NCS	-
Chong et al. 2021[72]	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 1260) 10 articles	6-13	VAS, SNOT-22, EQ5D, NPS, Lund-Mackay CT score	▪ ประสิทธิภาพของ mepolizumab อาจช่วยให้คุณภาพชีวิตและอาการของโรค ประเมินโดย VAS, SNOT-22, EQ5D, NPS ดีขึ้น แต่หลักฐานทางการแพทย์ต่ำและต่ำมากตามลำดับ	-
Rivero et al. 2017[73]	ก๑	systematic review and meta-analysis	CRS w NP (N = 100) 7 articles	8-10	NPS, SS, Lund-Mackay CT score	▪ เมื่อเปรียบเทียบ NPS, SS และ Lund-Mackay CT score พบว่ากลุ่มที่ได้รับ anti IL-5 มีการพัฒนาในแนวทางที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก	-
Gevaert et al. 2006 [91]	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 24)	9	NSS, NPS, PNIF, Serum eosinophil, IL-3, IL-5, SOL IL-5Rα, eotaxin, ECP, blood GM-CSF, secretion GM-CSF	▪ 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 ที่ลดลงในช่วงแรกมีการเพิ่มกลับเป็นเท่าเดิมในช่วงเวลาต่อมา	Some concerns (RoB 2) D1 - Randomization D2 – Intervention deviation D3 – Missing outcome
Gevaert et al. 2011 [92]	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 30)	12	NPS, PNIF, NSS, Lund-Mackay CT score Serum eosinophil, Nasal and serum Cytokines and Mediators	▪ 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	▪ 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	▪ 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 และคณะ[91] 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 คะแนนแย่ลงกว่าเดิม เมื่อประเมินกลุ่มผู้ป่วย 8 ราย ที่ได้รับ Reslizumab IV (3mg/kg) พบว่าผู้ป่วย 1 ราย มีคะแนนที่ดีขึ้น 3 ราย คะแนนเท่าเดิมไม่เปลี่ยนแปลง และ 4 ราย คะแนนแย่ลงกว่าเดิม และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกพบว่าผู้ป่วย 3 รายมีคะแนนที่ดีขึ้น 2 ราย คะแนนเท่าเดิมไม่เปลี่ยนแปลง และ 3 ราย คะแนนแย่ลงกว่าเดิม พบความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเพียงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Reslizumab IV (1mg/kg)

Biologic activity

จากการศึกษา Gevaert และคณะ[91] 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-5Rα ลดลงอย่างมีนัยสำคัญจนถึงสัปดาห์ที่ 4 และเริ่มมีระดับสูงขึ้นคล้ายกับ Eosinophil แต่ระดับไม่เปลี่ยนแปลงมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ ECP และ SOL IL-5Rα ในน้ำมูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญจนถึงสัปดาห์ที่ 8 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Reslizumab ทั้งสองกลุ่ม ระดับ IL-5 ในน้ำมูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 2 สัปดาห์ ระดับ Serum eotaxin และ Nasal secretion eotaxin แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญ ระดับ IL-3 และ GM-CSF ในเลือด และน้ำมูกนั้นตรวจพบน้อยมากจนไม่สามารถวิเคราะห์ได้

นอกจากนี้จากการศึกษา Gevaert และคณะ[91] 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 ราย[91] พบว่ามีการอักเสบทางเดินหายใจส่วนบน แต่ไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรงที่ต้องรับการรักษาเพิ่มเติม

Mepolizumab

ประสิทธิภาพของยา ประเมินผลการรักษาด้วย Subjective outcomes

Gavaert และคณะ[92] พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab มีอาการทางจมูก การดมกลิ่น น้ำมูกไหลลงคอ และคัดจมูกดีขึ้นกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกที่ 8 สัปดาห์หลังได้รับยา การดมกลิ่นยังคงระดับดีต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 11 ส่วนอาการอื่นจัดอยู่ในเกณฑ์ดีในระหว่างติดตามการรักษา ยกเว้นอาการน้ำมูกไหลซึ่งมีค่าใกล้เคียงเดิมก่อนการรักษา ซึ่งผลการวิจัยนี้แตกต่างจากการศึกษาของ Bachert และคณะ[93] 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-analysis[90] 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 และคณะ[94] 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 และคณะ[92] 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) ซึ่งผลการศึกษาคล้ายกับ Bachert และคณะ[93] 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 และคณะ[94] 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 และคณะ[94] 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 และคณะ[93] ศึกษาในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคมากจนพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัด กลุ่มที่ได้รับ Mepolizumab มีอาการดีขึ้นจนไม่เข้าข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่พิจารณาไม่เข้าข้อบ่งชี้ที่ร้อยละ 10 (P=0.006) ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของ Han และคณะ[94] 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 และคณะ[92] พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Mepolizumab ที่ 8 สัปดาห์ มีจำนวน Serum eosinophils, ECP, serum IL-5Rα ต่ำเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.001; P=0.002; P<0.001 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่า Median ratio to baseline ของ Serum eosinophils ลดลงชัดเจนซึ่งต่างจากในกลุ่มยาหลอกหลังจากติดตามการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 25[93] Han และคณะ[94]ศึกษาติดตามการรักษาไปนานจนถึง 52 สัปดาห์พบว่า Serum eosinophils มีจำนวนน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ratio to placebo 0.19; 95%CI 0.17-0.22; P<0.0001) เช่นกันระดับ IL-5Rα, IL-6, IL-1β, 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 ทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ (P=0.260; P=0.940; P=0.170 ตามลำดับ)[92]

ประสิทธิภาพของยา ประเมินผลการรักษาด้วย Objective measurements อื่นๆ

Bachert และคณะ[10] ประเมินคุณภาพชีวิตด้วย SNOT-22 พบว่าที่สัปดาห์ 25 คะแนนของผู้ป่วยที่ได้รับ Mepolizumab ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (different -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-analysis[4] 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 และคณะ[94] รายงานพบว่าจากรายงานผลข้างเคียงทั้งหมดคอหอยหลังโพรงจมูกอักเสบในร้อยละ 25 ปวดศีรษะในร้อยละ 18 เลือดกำเดาไหลในร้อยละ 8 เจ็บในลำคอในร้อยละ 8 และไซนัสอักเสบในร้อยละ 5 Bachert และคณะ[93] รายงานพบว่าจากรายงานผลข้างเคียงทั้งหมดปวดศีรษะในร้อยละ 25 คอหอยหลังโพรงจมูกอักเสบในร้อยละ 19 และเจ็บในลำคอในร้อยละ 11

Summary of evidence

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาโดยการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) ซึ่งเป็นหลักฐานระดับ ก๑ พบว่าผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกอายุมากกว่า 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	+	Anti-IL5 (Mepolizumab) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่มีอายุมากกว่า 18 ปี สามารถลดขนาดริดสีดวงจมูก อาการคัดจมูก และอาการรวมทางจมูกอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งมีแนวโน้มในการรับกลิ่นที่ดีขึ้น Mepolizumab มีความปลอดภัย แต่ไม่ผ่านการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยในปัจจุบัน รวมถึงมีข้อจำกัดของการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะนำไปใช้ในการรักษา Anti-IL5 (Reslizumab) สามารถลดขนาดริดสีดวงจมูก และอาการรวมทางจมูกอย่างมีนัยสำคัญ แต่ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับการสรุปเรื่องการลดลงของอาการคัดจมูกและการรับกลิ่น Reslizumab ไม่ผ่านการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยในปัจจุบัน จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะนำไปใช้ในการรักษา

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	ประสิทธิศักดิ์ (Efficacy)	ประสิทธิผล (Effectiveness)	ประชากรที่ได้รับประโยชน์	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 และคาดว่าน่าจะมีผลช่วยในการรักษาไซนัสอักเสบแบบมีริดสีดวงจมูกเช่นกัน ได้เนื่องจากมีการออกฤทธิ์โดยตรงที่ IL-5 และ Eosinophil ซึ่งเป็นกลไกลหลักที่เกี่ยวข้องกับ Type 2 endotype[95-99]

Benralizumab บริหารยาโดยการฉีดขนาด 30 mg เข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ ติดต่อกัน 3 ครั้ง ก่อนฉีดต่อเนื่องในขนาด 30 mg ทุก 8 สัปดาห์ จากงานวิจัยใน Eosinophilic asthma พบว่ามีการตอบสนองดีในกลุ่มผู้ป่วยที่มี peripheral serum eosinophil >300 cells/μL[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	▪ 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	▪ Benralizumab มีประสิทธิภาพในการลดชอง 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 ดีกว่า 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	▪ 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 ≥5/8) * Serum eosinophil ≥300 cells/μL	5	SNOT-22, NPS, NBS UPSIT, Lund-Mackay CT score	Benralizumab 30 mg SC q 4 week 3 time then q 8 week (n=12) Placebo (n=12) ▪ 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 ll)	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 56) * Severe polyp (NP score ≥3/8) * JESREC score ≥11	3-6	SNOT-22, NPS, Lund-Mackay CT score, rhinomanometry, olfactometry, Serum eosinophil	Benralizumab 30 mg SC single dose (n=22) Benralizumab 30 mg SC q 4 week 3 time (n=23) Placebo (n=11) ▪ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ NP score ที่ 12 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่ม	Low ROB (RoB 2)

						▪ เมื่อทำ Post-hoc analysis พบว่ามีการลดลงของ (NCS ≥ 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) ▪ กลุ่มที่ได้รับ Benralizumab มี SNOT-22 ที่ลดลงถึงระดับ MCID (>8.9 คะแนน) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และยิ่งมี OR ที่สูงขึ้นจากหากแบ่งเฉพาะกลุ่มที่มี Baseline SNOT-22 >30 ▪ พบผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลางในกลุ่ม 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 ≥5/8 with unilateral score ≥2) * NBS≥2 * SNOT≥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) ▪ 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 eosinophilic asthma (ERS/ATS criteria) * NP score ≥2/8 * Serum eosinophils ≥300 cells/μL	6	SNOT-22, NPS, NRS, Lund-Mackay CT score, Serum eosinophil	Benralizumab 30 mg SC q 4 week3 then q 8 week ▪ 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 เยื่อบุจมูกอักเสบ ปวดหลัง ปวดข้อ ไอ ไข้ ซึ่งพบไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา Benralizumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก[107]

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

สำหรับผลข้างเคียงรุนแรงในการศึกษา OSTRO ในผู้ป่วย 413 ราย ผลข้างเคียงรุนแรงที่พบในผู้ป่วยมากกว่า 1 ราย ในกลุ่มได้รับ Benralizumab ได้แก่ pericarditis 2 ราย และ gastritis 2 ราย และมีการตรวจพบ Neutralizing antibody 10% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Benralizumab แต่ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการพบ Neutralizing antibody และการเกิดผลข้างเคียง[105]

Summary of evidence

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาโดยการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (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-I5R	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

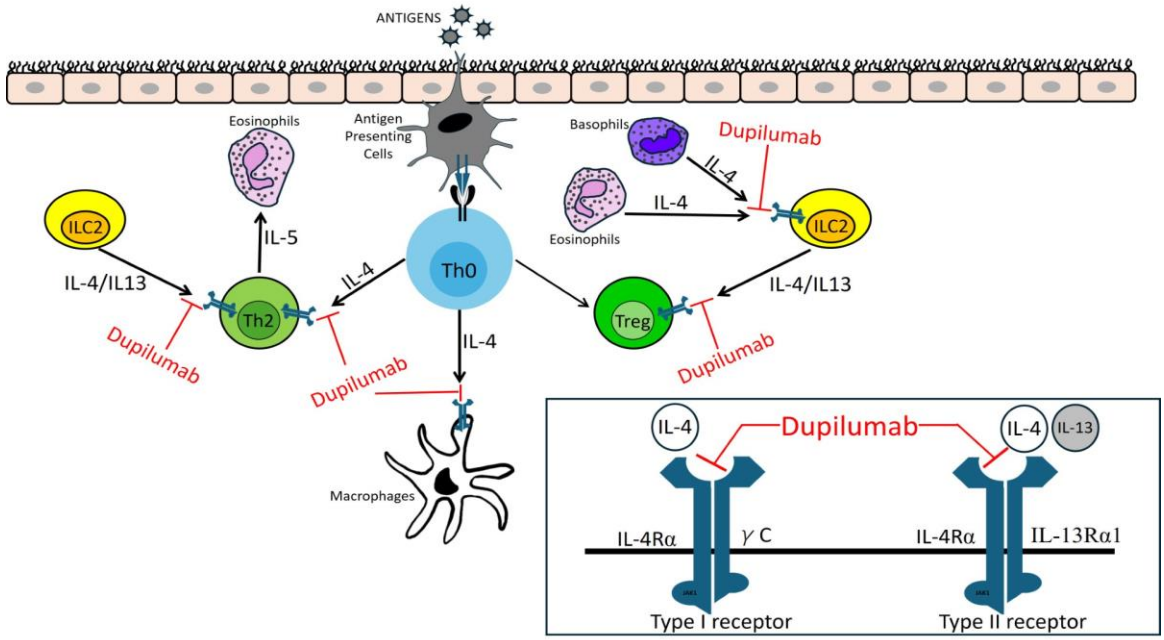
กลไกการออกฤทธิ์ของยา Anti-IL4R/Anti-IL13

Type-2 inflammation

เป็นที่ทราบดีว่าโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก (CRS w NP) มักเกิดจากกระบวนการอักเสบชนิด Type-2 inflammation[108, 109] โดยแอนติเจนที่เข้าสู่ร่างกายในครั้งแรกทำปฏิกิริยากับ Dendritic cell ก่อให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาว Helper T-cell ให้เปลี่ยนแปลงเป็น Th2 cell[110] ซึ่งหลั่ง Cytokine IL4 และ IL13 กระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวชนิด B-cell เปลี่ยนแปลงเป็น Plasma cell ทำหน้าที่ในการสร้าง IgE ที่จำเพาะต่อสารแอนติเจนนั้นๆ[111] IgE ที่ถูกสร้างขึ้นจะเกาะกับเม็ดเลือดขาว Basophil และ Macrophage ทำหน้าที่เป็นตัวรับที่จำเพาะต่อสารแอนติเจนนั้นๆ หากร่างกายได้รับสารแอนติเจนจับกับตัวรับในครั้งถัดไป จะเกิดการกระตุ้นการทำงานของ Basophil และ Macrophage ให้หลั่งสารตัวกลาง เช่น Histamine, Prostaglandins, และ Interleukins ก่อให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อ รวมทั้งเรียกเซลล์เม็ดเลือดขาว เช่น Eosinophil, Basophil, และ Macrophage เข้าสู่เนื้อเยื่อที่เกิดการอักเสบ [111]

IL-4 และ IL-13

IL-4 และ IL-13 ถูกสร้างขึ้นโดย Th2 cell และ ILC2 (Innate lymphoid cell) เป็นหลัก ทั้งสองมักถูกเรียกว่า Sister cytokines เนื่องจากมีหน้าที่การทำงานที่ทับซ้อนกันอย่างมาก[112] 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 เซลล์ผิวหนังและเยื่อบุทางเดินหายใจ[113] 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 ส่งผลต่อเซลล์หลากหลายชนิดนอกเหนือจาก Eosinophil ซึ่งรวมถึงเซลล์กล้ามเนื้อทางเดินหายใจ Fibroblast, Mast cell, Basophil, และ Macrophage[114, 115] นอกเหนือจากกลไกการอักเสบของทางเดินหายใจที่หลากหลาย IL-4 และ IL-13 ยังส่งผลลดการทำงานของกลไกการป้องกันของเซลล์ผิวหนังในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ผิวหนังอักเสบ เช่น ลดการทำงานของ Filaggrin, Ceramides, และ Antimicrobial peptides[116-118] มีการศึกษาพบว่าการป้องกันการทำงานของ IL-4 และ IL-13 มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะผิวหนังอักเสบได้ดีกว่าการป้องกันการทำงานของ IL-5 หรือ IgE เพียงอย่างเดียว[111, 119] การป้องกันการทำงานของ IL-4 และ IL-13 ทำได้โดยการป้องกันไม่ให้ IL-4 และ IL-13 จับกับตัวรับบน Basophil และ Macrophage โดยจะเข้าจับกับตัวรับ IL-4Rα ซึ่งเป็นตัวรับที่ทั้ง IL-4 และ IL-13 ใช้[111, 120] ส่งผลป้องกันการทำงานของ IL-4 และ IL-13 โดยสามารถลดการสร้าง IgE ลงได้ถึง 40%[113, 121, 122] มีการคิดค้นยาเพื่อลดการออกฤทธิ์ตามกลไกข้างต้น คือ Dupilumab[123] ซึ่งเป็น Monoclonal antibody ที่จับจำเพาะกับกับ IL-4Rα subunit ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาสหรัฐ (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 พบว่ามีการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (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 ฉบับ[126-137] โดยเป็นการศึกษา Anti-IL4R/Anti-IL13 เปรียบเทียบกับยาหลอกทั้งหมด (ในจำนวนนี้เป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรเดียวกัน คือ SINUS-24,52 รวม 11 การศึกษา) และไม่พบการศึกษา Anti-IL4R/Anti-IL13 เปรียบเทียบกับ Biologics อื่นโดยตรง สรุปรวมข้อมูลการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (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	▪ 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	▪ 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	▪ 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	▪ 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	▪ 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	▪ 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) Subgroup from SINUS 24, SINUS 52	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, LoS	SINUS 24, 52 study subgroup with moderate to severe loss of smell by LoS score ▪ ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, SNOT-22, LoS ดีกว่ายาหลอก 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) Subgroup from SINUS 24, SINUS 52	6-13	NCS, LoS, Rhinorrhea Symptom-free days (SFD)	SINUS 24, 52 study subgroup with severe NCS and severe LoS ▪ 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) Subgroup from SINUS 24, SINUS 52	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, LoS	SINUS 24, 52 study subgroup with * 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% มีอาการดีต่อเนื่อง 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) Subgroup from SINUS 24, SINUS 52	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, LoS, Lund-Mackay CT score	SINUS 24, 52 study subgroup with * 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 ที่ดีกว่ายาหลอก 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) Subgroup from SINUS 24, SINUS 52	6-13	UPSIT, LoS	SINUS 24, 52 study subgroup with UPSIT < 19 (Anosmia) and UPSIT ≥ 19 (Non anosmia) ▪ ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน LoS, UPSIT ดีกว่ายาหลอก 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 subgroup with N-ERD ▪ ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, LMK, SNOT-22 TSS, PNIF ดีกว่ายาหลอก ทั้งกลุ่มย่อยผู้ป่วยที่มี/ไม่มีภาวะ N-ERD	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports

			Subgroup from SINUS 24, SINUS 52			โดยที่ NCS, SNOT-22, TSS และ PNIF ดีกว่ายาหลอก แต่ NPS ไม่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ N-ERD	
Lee et al. 2021[131]	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 724) Subgroup from SINUS 24, SINUS 52	6-13	SNOT-22 EuroQoL-visual analog scale (EQ-VAS)	SINUS 24, 52 study subgroup with Asthma, N-ERD, Before and after surgery ▪ ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน SNOT-22 และ EuroQoL-visual analog scale (EQ-VAS) ดีกว่ายาหลอก ทั้งผู้ป่วย Asthma, N-ERD และ และกลุ่มได้รับยาก่อนหรือหลังการผ่าตัด	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Hopkins et al. 2021[132]	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 724) Subgroup from SINUS 24, SINUS 52	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT Lund-Mackay CT score	SINUS 24, 52 study subgroup with timing of usage to surgery before ESS (<1, 1, 2, 3, >3 year) after ESS (<3, 3-4, 5-9, >10 year) ▪ 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]	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 724) Subgroup from SINUS 24, SINUS 52	6-13	NPS, IL-5, Periostin, Eotaxin-3, Total IgE	SINUS 24, 52 study subgroup with NPS and Biomarker of type 2 inflammation ▪ ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS ดีขึ้น แต่ไม่สัมพันธ์กับ Biomarkers ของ type 2 inflammation หลังได้รับการรักษาด้วย Dupilumab	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Fujieda et al. 2021[134]	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 49) * NP score ≥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) ▪ 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]	ก๒	RCT	CRS w NP (N = 724) Subgroup from SINUS 24, SINUS 52	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, Lund-Mackay CT score PNIF, AEs	SINUS 24, 52 study subgroup with Asthma ▪ ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, LMK, SNOT-22, PNIF ดีกว่ายาหลอก ทั้งกลุ่มย่อยผู้ป่วยที่มี/ไม่มีภาวะโรคหืดร่วมด้วย แต่ไม่แตกต่างกันระหว่าง กลุ่มย่อยผู้ป่วยที่มี/ไม่มีภาวะโรคหืด ▪ พบรายงานการเกิดผลข้างเคียง Nasopharyngitis, Headache, Injection-site erythema ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก	Some concerns (RoB 2) D3 – Missing outcome D7 - Selection reports
Bachert et al. 2019 [136] (SINUS 24, SINUS 52)	ก๒	RCT	CRS w NP Sinus 24 (N=276) Sinus 52 (N=448)	6-13	SNOT-22, NPS, NCS, UPSIT, AEs Lund-Mackay CT score	SINUS 24 Dupilumab 300 mg SC q 2 weeks for 24 weeks (n=143) Placebo (n=133) SINUS 52 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 ≥5/8 with unilateral ≥2 * active symptoms			then q 4 week until 52 weeks (n=145) Placebo (n=153) ▪ ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, NCS, LMK, SNOT-22, UPSIT ดีกว่ายาหลอก ▪ 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 ≥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) ▪ ผู้ป่วยที่ได้รับ Dupilumab มีคะแนน NPS, LMK, SNOT-22, UPSIT ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ▪ 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 EUFOREA[3] และ EPOS2020[1] มีคำแนะนำให้เลือกใช้ยา Biologics ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังประเภทที่ 2 (Type 2 Chronic Rhinosinusitis) ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาแม้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมตามมาตรฐาน และผ่านการรักษาด้วยการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสด้วยกล้องเอ็นโดสโคปแล้ว อีกทั้ง FDA ได้ให้การรับรองการใช้ยา Anti-IL4R/Anti-IL13 (Dupilumab)[139] เป็นทางเลือกในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก สรุปคุณลักษณะของผู้ป่วยที่สามารถพิจารณาให้ยา Anti-IL4R/Anti IL-13 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]

ประสิทธิภาพของยา Anti-IL4R/Anti-IL13 ในการรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก

- **การประเมินผลการรักษาด้วย Subjective outcomes**

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่าคะแนนอาการทางจมูก (TSS) ของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab โดย Bachert และคณะ[136] 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 พบว่าอาการทั้งหมดมีผลที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เมื่อเทียบกับยาหลอก ผลคะแนนอาการทางจมูกซึ่งประเมินค่า NCS ระหว่าง 0 ถึง 3 คะแนน จากการศึกษา SINUS 24/52[136] 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 24/52[136] 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 ใกล้เคียงกันกับการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) โดย Wu และคณะ[67] 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 24/52[136] พบว่าเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา การหนาตัวของเยื่อบุไซนัสจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (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) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มได้รับยา Dupilumab เมื่อเทียบกับยาหลอก หลังจากติดตามผลการรักษาที่ระยะเวลา 13 เดือน โดยสอดคล้องกันกับการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) โดย Oykhman และคณะ[68] 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 และคณะ[130] และ Bachert และคณะ SINUS 24/52[136] ได้ประเมินค่า Peak nasal inspiratory flow (PNIF) ในกลุ่มผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก ที่มีภาวะ NSAID exacerbated respiratory disease (N-ERD) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะนี้ พบว่าก่อนและหลังการรักษา ค่า PNIF ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มได้รับยา 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 และการการศึกษาชนิดการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab และยาหลอก จากการวิเคราะห์อภิมานโดย Bachert และคณะ[137] SINUS 24/52[136] พบว่าหลังการรักษาค่า Mean difference ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab เปรียบเทียบกับยาหลอก มีค่าเป็น –17·36 (95% CI; –20·87 to –13·85, p<0·0001) การศึกษาโดย Wu และคณะ[67] พบว่า Dupilumab มีประสิทธิภาพในการลดคะแนน SNOT-22 มีค่าเท่ากับ –18.95 (95% CI;–21.71, –16.19, p<0·0001) ซึ่งคล้ายกับผลจากการวิเคราะห์อภิมานอื่นๆ[67-70] อย่างไรก็ตามจากการศึกษาเปรียบเทียบกับ Omalizumab พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จากวิเคราะห์อภิมาน โดย Oykhman และคณะ[68] และ Peter และคณะ[124]

- **การรักษาเพิ่มเติม**

จากการวิเคราะห์อภิมานโดย Oykhman และคณะ[101] พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Dupilumab สามารถลดความจำเป็นในการผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสด้วยกล้องเอ็นโดสโคป (endoscopic sinus surgery) ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ที่ร้อยละ -16.35 (-18.3 to -13.48; RR 0.22) และมีอัตราการใช้ยาสเตียรอยด์เสริมน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ที่ร้อยละ -21.73 (-24.61 to -18.22; RR 0.32) ซึ่งมีประสิทธิภาพดีที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ Biologics อื่น

ความปลอดภัยของยา anti-IL4R/anti-IL13

ปัจจุบัน Dupilumab เป็น Monoclonal antibody ในกลุ่ม anti-IL4R/anti-IL13 ที่ได้รับการรับรองและอนุญาตจากองค์การอาหารและยา 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 ที่ได้รับการรับรองให้สามารถนำมาใช้เพื่อรักษาภาวะไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่อาการรุนแรง ในรายงานนี้จึงขอรายงานความปลอดภัยของ Dupilumab เพียงชนิดเดียว

ผลข้างเคียงที่พบได้จากการใช้ยา Dupilumab

กลุ่มประชากรผู้ใหญ่ทั่วไป

อาการข้างเคียงชนิดไม่รุนแรงที่พบได้บ่อยในกรณีรักษาภาวะไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก ด้วย Dupilumab ได้แก่ อาการคอหอยหลังโพรงจมูกอักเสบ (nasopharyngitis) อาการปวดศีรษะ อาการเลือดกำเดาไหล และ อาการผิวหนังแดงที่บริเวณที่ทำการบริหารยา (injection-site erythema) นอกจากนี้อาการที่พบได้ไม่

บ่อยได้แก่ อาการริดสีดวงจมูกแย่ลง อาการหืดแย่ลง (worsening asthma) อาการไอ อาการหลอดลมอักเสบ อาการปวดตามข้อ อาการตาอักเสบ (conjunctivitis) เป็นต้น[136, 137, 140] ปัจจุบันยังไม่พบการรายงานอาการข้างเคียงชนิดรุนแรงที่สัมพันธ์กับการใช้ยา Dupilumab อย่างชัดเจน

หลักฐานสนับสนุน

ในปี ค.ศ. 2016 Bachert C และคณะ[137] 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 อาการอาการคอหอยหลังโพรงจมูกอักเสบ 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 และอาการหืดที่แย่ลงอีก 2 ราย ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาจริงมีอาการที่ปรากฏคือ อาการท้องผูก และการเกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังบริเวณที่บริหารยา ไม่พบรายงานการเสียชีวิตในงานวิจัยนี้

ในปี 2019 Bachert C และคณะ[136] 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 คอหอยหลังโพรงจมูกอักเสบ อาการริดสีดวงจมูกแย่ลง อาการปวดศีรษะ อาการผิวหนังแดงที่บริเวณที่ทำการบริหารยา อาการหืดแย่ลง และ อาการเลือดกำเดาไหล คิดเป็นร้อยละ 15, 12, 9, 8, 7, และ 7 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการรักษาต่อเนื่อง 52 สัปดาห์ พบกลุ่มที่ได้รับยาจริง มีอาการไอ หลอดลมอักเสบ ปวดตามข้อ เยื่อบุตาอักเสบ ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกเล็กน้อย นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงผิดปกติได้จำนวน 3 รายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาจริง

ในปี 2020 Mullol J และคณะ[130] นำกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมในการศึกษาของ Bachert C และคณะ[136] เฉพาะกลุ่มที่มีไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกร่วมกับมีภาวะไวต่อยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAID-Exacerbation Respiratory Disease; N-ERD) ทั้งหมด 204 รายมาทำการวิเคราะห์เพิ่มเติม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาจริงมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกเช่นกัน (ร้อยละ 70.2 และ 79.3) โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ อาการคอหอยส่วนจมูกอักเสบ อาการปวดศีรษะ และอาการเลือดกำเดาไหล อาการข้างเคียงที่มีการรายงานไม่แตกต่างจากกลุ่มประชากรที่ไม่มีภาวะไวต่อยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ในปี 2021 Hopkins C และคณะ[132] ได้นำกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาของ Bachert C และคณะ[136] มาวิเคราะห์แยกกลุ่ม เป็นกลุ่มที่ไม่เคยได้รับการผ่าตัดไซนัสและกลุ่มที่เคยได้รับการผ่าตัดตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป ติดตามอาการเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าอุบัติการเกิดผลข้างเคียงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาจริงทั้งกลุ่มที่ไม่เคยเข้ารับการผ่าตัดและกลุ่มที่เคยรับการผ่าตัด

ในปี 2022 Kilty SJ และ Lasso A[141] ได้ทำการศึกษาชนิดย้อนหลัง ในกลุ่มผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกอาศัยในประเทศแคนาดา ที่ได้รับการรักษาด้วย Dupilumab จำนวนทั้งหมด 53 ราย เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดไซนัส 48 ราย (ร้อยละ 90.56) จำนวนครั้งของการได้รับยา Dupilumab โดยเฉลี่ย 23 ครั้ง (4-36) พบรายงานการเกิดผลข้างเคียงในผู้ป่วย 5 ราย โดยอาการที่เกิดขึ้นได้แก่ อาการแดงชั่วคราวที่ผิวหนังบริเวณที่ทำการบริหารยา อาการตาแห้ง อาการปวดตามข้อ อาการไอ และอาการหืดแย่ลง

ในปี 2022 Corso และคณะ [142] ได้ทำการศึกษาโดยการสังเกตจากสถานการณ์จริง (real-life setting) ในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกที่มีอาการรุนแรงและควบคุมได้ยาก จำนวน 57 ราย ได้รับการรักษาด้วยการให้ Dupilumab เพิ่มเติมจากการรักษาด้วยการพ่นยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ ติดตามการรักษาเป็นเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยทุกรายสามารถทนต่ออาการข้างเคียงได้เป็นอย่างดี อาการข้างเคียงที่พบได้แก่ อาการปวดศีรษะไมเกรนหลังจากการรับยาครั้งที่สอง 1 ราย อาการตาอักเสบ (conjunctivitis) ที่ไม่จำเป็นต้องการการรักษาเพิ่มเติม 3 ราย พบมีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลภายใน 4 สัปดาห์แรกของการรักษา 18 ราย และไม่พบการรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากรายงานวิจัยนี้

ในปี 2022 Swisher A R และคณะ[140] ได้รวบรวมข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Dupilumab ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้จากโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก โรคหืด และโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง จากระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (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 อาการไซนัสอักเสบแย่ลง 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 สามารถถ่ายผ่านจากมารดาไปสู่บุตรขณะตั้งครรภ์ได้[144]

มีรายงานการทดลองให้ลิง ชนิด Cynomolgus ที่ตั้งครรภ์ ได้รับการฉีด Homologous antibody ที่ต้านต่อ IL-4Rα ในชั้นใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ในปริมาณ 10 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ (Maximum Recommended Human Dose; MRHD) ตั้งแต่ระยะตั้งครรภ์ที่มีกระบวนการสร้างอวัยวะจนถึงตอนคลอด ผลการศึกษาไม่พบว่ามีอาการข้างเคียงในแง่การสร้างอวัยวะของทารก และการรบกวนด้านภูมิคุ้มกันของทารก โดยทำการสังเกตทารกลิงไปจนถึงอายุ 6 ปี[144]

ในปี ค.ศ. 2021 Khamisy-Farah และคณะ[145] 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 ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนำหนด (pre-term premature rupture of membranes) 1 ราย และทารกตัวเหลืองหลังคลอด (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 Chiarella[146] รายงานบทความที่มีเนื้อหาเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ Biologics สำหรับทำการรักษา Atopic Disease ระหว่างการตั้งครรภ์ พบเพียงงานวิจัย 2 งานวิจัยที่เป็นลักษณะสังเกตไปข้างหน้าซึ่งอยู่ในกระบวนการรวมรวมข้อมูล ซึ่งคาดว่าน่าจะวิเคราะห์สำเร็จในปี ค.ศ. 2026 และ 2027[147, 148] และกล่าวถึงการรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (case report) จำนวน 7 รายงาน[50-56] 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 และไม่มีความจำเป็นที่ต้องปรับระดับยาในประชากรกลุ่มผู้สูงอายุ[149] อย่างไรก็ตามควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวัง

กลุ่มประชากรพิเศษ: กลุ่มผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางตับ หรือ ไต

ยังไม่พบมีหลักฐานงานวิจัยที่ศึกษาถึงผลกระทบในผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของตับหรือไต รวมถึงการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว[149] อย่างไรก็ตามควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวัง

ปฏิกิริยาระหว่างยา: วัคซีน[149]

แนะนำเลี่ยงการรับวัคซีนเชื้อเป็น (live Vaccines) ขณะที่ทำการรักษาด้วย Dupilumab

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

อย่างไรก็ตาม ด้วยข้อจำกัดของจำนวนข้อมูลในการใช้ยา Dupilumab ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกในกลุ่มประชากรเอเชีย การติดตามผลการรักษาและข้อมูลความปลอดภัยจึงควรดำเนินต่อเนื่องในระยะยาว

Summary of evidence

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาโดยการทบทวนแบบมีระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) ซึ่งเป็นหลักฐานระดับ ก๑ พบว่าผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูกอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับ Dupilumab มีการลดลงของขนาดริดสีดวงจมูก อาการคัดจมูก อาการรวมทางจมูก ประเมินโดย VAS และ SNOT-22 ผู้ป่วยที่ได้รับยามีการรับกลิ่นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก รวมถึงยามีประสิทธิภาพสูงเมื่อเทียบกับ 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)

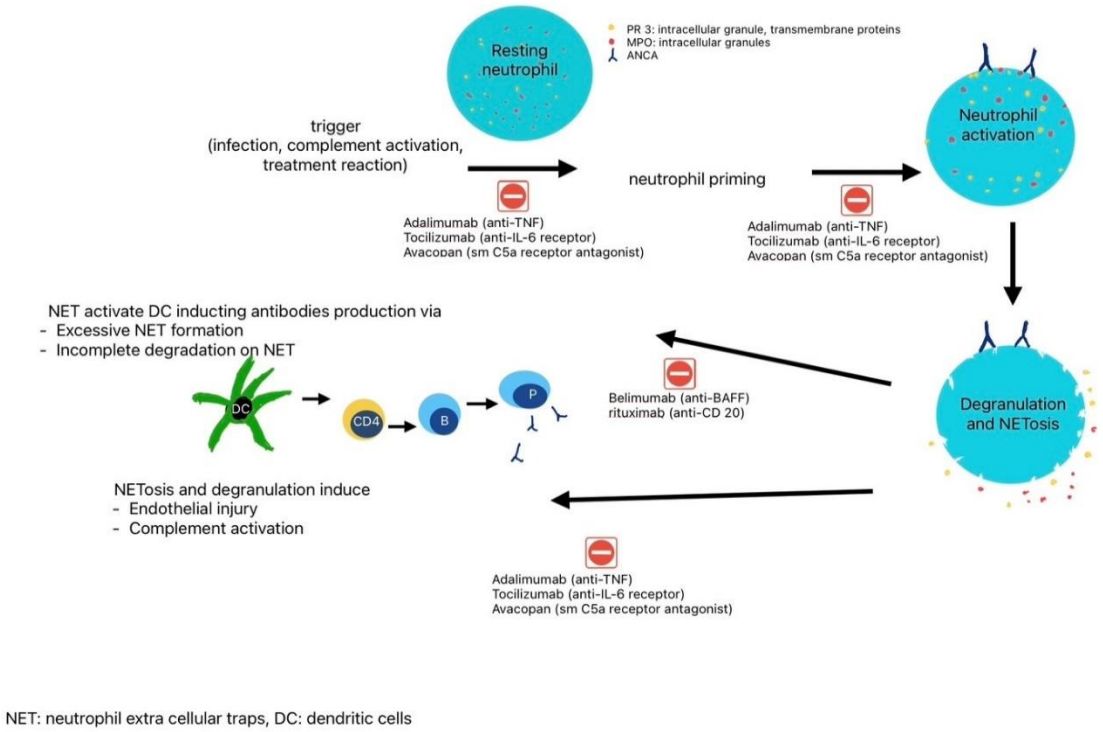
Secondary chronic rhinosinusitis

Secondary chronic rhinosinusitis แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามตำแหน่งทางกายวิภาคที่ตรวจพบ[150] 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

<u>Inflammatory</u>: 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 ในนิวโตรฟิล[152] เมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น Neutrophil เหล่านี้จะรวมตัวกันบริเวณที่อักเสบเพื่อทำหน้าที่ต่อต้านจุลชีพต่างๆ อย่างไรก็ตามอาจทำให้มีการทำลายเนื้อเยื่อเกิดข้างเคียงได้ ในสภาวะสรีระวิทยาปกติ PR3 เป็นส่วนที่ใช้ส่งสัญญาณแปลกปลอมกับร่างกาย 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 หรือกลับมาเป็นซ้ำหลังการรักษา[153] ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาไซนัสอักเสบที่เกิดร่วมในภาวะนี้

- **Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EPGA)**

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EPGA) เป็นภาวะทางระบบภูมิคุ้มกันที่พบได้น้อย โดยพยาธิกำเนิดทางภูมิคุ้มกันยังไม่ทราบแน่ชัดและมีความเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย ทั้งพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน โดยพยาธิกำเนิดอาจทับซ้อนกันระหว่างกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันที่พบใน AAVs และกลไกใน Eosinophilic syndromes[153]

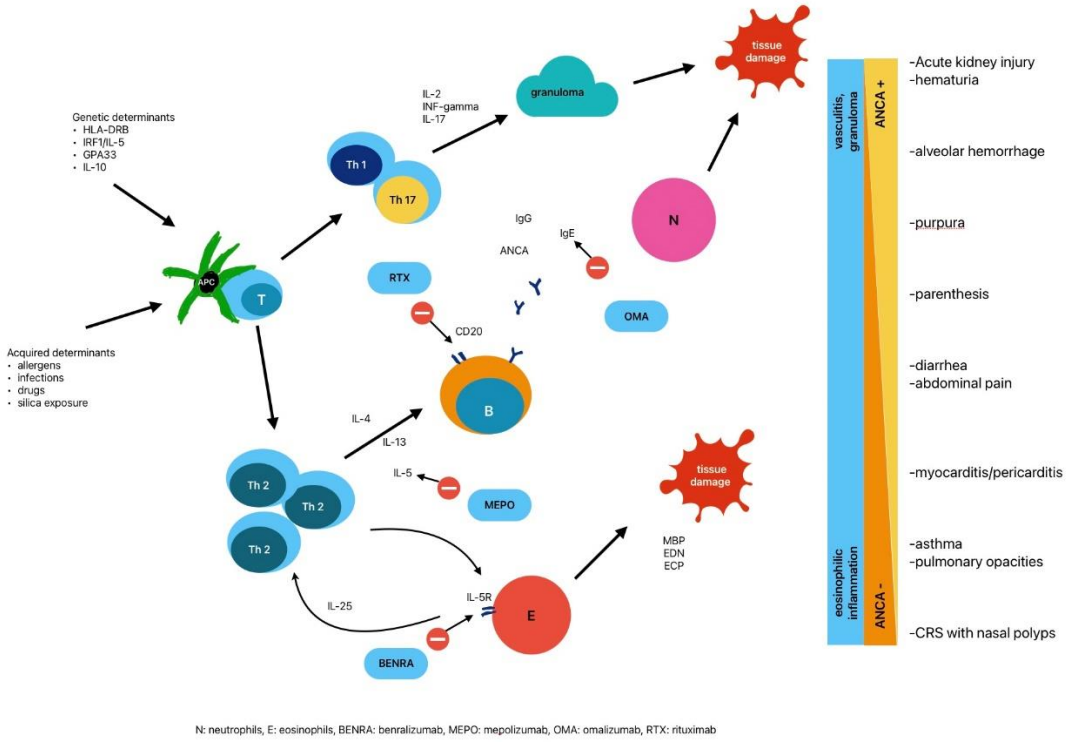
โดยลักษณะของโรคแบ่งได้เป็น 3 ระยะ คือ

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

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

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 ซึ่งพิจารณาตามระยะเวลาและความรุนแรงของโรค[154] สำหรับยา Biologics อื่นๆ ที่ยับยั้ง T2 inflammation ได้แก่ Omalizumab, Benralizumab และ Reslizymab ยังอยู่ในช่วยระหว่างการศึกษาต่อเนื่อง



N: neutrophils, E: eosinophils, BENRA: benralizumab, MEPO: mepolizumab, OMA: omalizumab, RTX: rituximab

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 และคณะ[155] ที่เปรียบเทียบการใช้ยา Mepolizumab ขนาด 300 มก. ทุก 4 สัปดาห์ กับการใช้ยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยโรค EGPA ที่กลับเป็นซ้ำ (relapsing) หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory) โดยทำการศึกษาเป็นเวลา 52 สัปดาห์ พบว่าอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้ Mepolizumab มีภาวะโรคสงบ (remission) นานกว่าและมีอัตราส่วนของอาสาสมัครที่เข้าสู่ภาวะสงบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ร้อยละ 44 ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้ Mepolizumab สามารถลดการใช้สเตียรอยด์จนเหลือน้อยกว่า 4 มก. ต่อวัน เมื่อเทียบกับร้อยละ 7 ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก เมื่อพิจารณาด้านความปลอดภัยพบว่าอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาระหว่างทั้งสองกลุ่มนั้นไม่ต่างกัน

ต่อมามีการศึกษาโดย Canzian และคณะ[156] 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) เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการใช้ 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 เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพแล้วไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ 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 Rheumatology[159] 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-5α receptor antibodies ใกล้เคียงกับ Mepolizumab ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ในรูปแบบ anti-IL-5 antibodies ในปี ค.ศ. 2023 Benralizumab มีข้อบ่งชี้ในการใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะหืดรุนแรง (severe asthma) เท่านั้น จากการทบทวนวรรณกรรมของ Koga และคณะ[160] พบว่ามีรายงานการใช้ Benralizumab ในผู้ป่วย EGPA ในรูปแบบ Case report หรือ Case series ขนาดเล็ก ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยมาได้ทั้งหมด 41 ราย[161-175] พบว่าได้รับ Benralizumab แล้ว ผู้ป่วยร้อยละ 40 สามารถลดการใช้สเตียรอยด์ได้ นอกจากนี้มีผู้ป่วย 9 รายใน 41 ราย ที่เคยไม่ตอบสนองต่อ Mepolizumab เมื่อได้รับ Benralizumab แล้วมีผลการรักษาที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดังกล่าวได้มาจากกลุ่มผู้ป่วยจำนวนไม่มากและไม่ใช่ข้อมูลที่มาจากการศึกษาที่มีระเบียบวิจัยที่รัดกุม ปัจจุบันมีการศึกษากี่ยวกับประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา Benralizumab ในผู้ป่วย EGPA ในรูปแบบการสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (RCT)[176] ซึ่งจะทำให้ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์มากขึ้นเมื่อเสร็จสิ้นการศึกษา

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) สูงกว่า ระยะเวลาภาวะสงบที่นานกว่า 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	ผู้ป่วยโรคหืดที่จำเป็นต้องใช้สเตียรอยด์ 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 ประกอบด้วยเยื่อบุผิวที่มีขนกวัด (cilia) และเมือกเคลือบผิว (mucus) จับสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจส่วนบนก่อนอาศัยการทำงานของขนกวัดกำจัดออก หากมีความผิดปกติของเมือกหรือขนกวัด ทำให้เกิดภาวะการค้างอยู่ของเมือก (mucostasis) นำไปสู่การเพิ่มจำนวนของแบคทีเรียในบริเวณดังกล่าว (bacterial colonization) และการอักเสบ

- **Cystic fibrosis**

  เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีน Transmembrane conductance regulator (CFTR gene) ทำให้มีความผิดปกติของ Chloride channel บนเนื้อเยื่อผิวที่สร้างสารคัดหลั่ง (secretion) มีความเหนียวข้นมากกว่าคนปกติ พบในผู้ป่วยเด็กที่ตรวจพบริดสีดวงจมูกทั้ง 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 เริ่มมีการศึกษาแนวทางรักษาใหม่โดยการใช้ Gene therapy เพื่อแก้ไขความผิดปกติ อาทิเช่น TgAAC-CF; Adeno-associated cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) viral vector/gene construct, Lvacaftor 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/Ivacator[150, 177]

- **Primary ciliary dyskinesia (PCD)**

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

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

  การรักษา มีการให้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Macrolide ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน และผ่าตัดเมื่อใช้ยาไม่ได้ผล[1] เพื่อเพิ่มการระบายด้วยการล้างจมูกและระบายออกได้ตามแรงโน้มถ่วงโลก

Immunity: Immunodeficiency

ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency) แบ่งตามสามารถของการเกิดโรคแบบปฐมภูมิ (primary) และ ทุติยภูมิ (secondary) ในการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของ Schwitzguébel และคณะ[178] รวบรวม

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

ใน EPOS 2020[1] ได้กล่าวถึง ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบปฐมภูมิ (Primary immunodeficiency) ว่าเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม โดยส่วนมากพบโรคไซนัสอักเสบในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการสร้างอิมมูโนโกลบูลิน (Immunoglobulin; Ig) โดยเฉพาะอิมมูโนโกลบูลินชนิด G (IgG) จากความบกพร่องของภูมิคุ้มกันชนิด Humoral immunity ส่งผลให้เกิดการสร้างอิมมูโนโกลบูลินไม่ได้หรือสร้างได้น้อย ตรวจพบมีระดับ IgG ในซีรั่มต่ำ (Hypogammaglobulinemia) ผู้ป่วยมักมีการติดเชื้อของทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่าง เช่น ปอดติดเชื้อ (pneumonia) หลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis) และหูน้ำหนวก (otitis media) ได้บ่อย โดยเชื้อที่เป็นสาเหตุมักเป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีแคปซูลหุ้ม เช่น *Streptococcal species, Haemophilus influenzae* และ *Moraxella catarrhalis* บางรายมีประวัติการเจ็บป่วยลักษณะเดียวกันในครอบครัว นอกจากนี้ยังมีโรคที่ก่อให้เกิดความบกพร่องของ IgG ที่ตอบสนองต่อแบคทีเรียผิดปกติ (Selective antibody deficiency; SAD) โดยเฉพาะ *Streptococcus pneumoniae* กลุ่มโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องปฐมภูมิอื่นที่พบในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบ เช่น กลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของ T lymphocyte ซึ่งผู้ป่วยมักมีประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสร่วมด้วย เช่น *Candida species* หรือ *Pneumocystis jiroveci* อีกทั้งยังพบกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของระบบ Complement หรือความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวที่ทำหน้าที่เป็น 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 อิมมูโนโกลบูลินในซีรั่มต่ำ และมีการตอบสนองของวัคซีนที่ต่ำกว่าปกติ

3. Selective immunoglobulin A (IgA) deficiency เกิดจากความบกพร่องของการสร้างอิมมูโนโกลบูลินชนิด A (IgA) ซึ่งเป็นภาวะพร่องภูมิคุ้มกันที่พบได้บ่อยที่สุดในประชากรทั่วไป พบได้ตั้งแต่ 1:173 ถึง 1:3024 ของประชากร ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ หรืออาจมีความเสี่ยงที่เป็นไซนัสอักเสบ หรือภูมิแพ้มากขึ้น

4. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency เป็นการพร่องภูมิคุ้มกัน IgG ระดับกลุ่มย่อยกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งกลุ่ม จาก 4 กลุ่มย่อย โดยระดับ IgG ในซีรั่มปกติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการ อาจพบร่วมกับ SAD การวินิจฉัยต้องใช้ความระมัดระวัง เนื่องจากมีผลบวกลวงค่อนข้างมาก ส่งผลให้ทำการรักษาโดยไม่จำเป็น

5. Selective antibody deficiency ผู้ป่วยมีความบกพร่องในการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ที่จำเพาะสำหรับการต่อต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีแอนติเจนที่เป็น Polysaccharide ผู้ป่วยมักมีระดับ IgG ในซีรั่มปกติ แต่มีการสร้าง IgG จำเพาะ หลังได้รับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* น้อยกว่าปกติ

ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบทุติยภูมิ (secondary immunodeficiency) มักเกิดจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ยากลุ่มสเตียรอยด์ หรือ Rituximab จากการศึกษาของ Robert DM และคณะ[179] พบว่าร้อยละ 26 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Rituximab มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยร้อยละ 4.2 ต้องได้รับ Immunoglobulin replacement therapy นอกจากนั้นยังพบภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบทุติยภูมิที่ทำให้เกิดไซนัสอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV โดยมักตรวจพบการติดเชื้อที่ไม่พบในคนปกติ เช่น *Alternaria alternata, Aspergillus, Pseudallescheria boydii Cryptococcus, Candida albicans, Acanthamoeba castellani, Microsporidium* และ *Legionella pneumophila*[180, 181] นอกจากนั้นกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน โดยเฉพาะในรายที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกิน ผู้ป่วยขาดสารอาหารจำพวกโปรตีน หรือผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ ก็เป็นกลุ่มที่เสี่ยงต่อภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบทุติยภูมิได้เช่นกัน

ประวัติที่ควรระมัดระวังไซนัสอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง คือ การไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน หรือมีอาการกลับเป็นซ้ำอย่างรวดเร็วหลังจากที่ยาปฏิชีวนะหมดฤทธิ์ ร่วมกับมีประวัติติดเชื้อทางเดินหายใจซ้ำซ้อน เช่น หูน้ำหนวก ปอดติดเชื้อหรือหลอดลมโป่งพอง

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

การรักษาภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ทำได้โดยการให้การให้อิมมูโนโกลบูลินทดแทน (Immunoglobulin replacement therapy) ทางหลอดเลือดดำหรือฉีดใต้ผิวหนังเป็นการรักษาหลัก ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะในระยะยาวเพื่อป้องกันการติดเชื้อซ้ำเมื่อมีข้อบ่งชี้ ในรายที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเพียงเล็กน้อยหรือเพียงบางกลุ่มย่อยอาจไม่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาดังกล่าว[182] จากการศึกษาของ Gill PK และ Betschel SD[183] ในผู้ป่วย CVID จำนวน 31 คน ในสถาบันเดียว พบว่าหลังการได้รับ Immunoglobulin replacement therapy ผู้ป่วยมีการติดเชื้อของปอดและโพรงไซนัสลดลง จากการลดลงของคะแนน Lund-Mackay CT score อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนั้นยังมีการรักษาด้วยการฉีด Conjugated pneumococcal vaccine ในกลุ่มที่มี Antibody ต่อเชื้อ Pneumococcus ต่ำเพื่อป้องกันการติดเชื้อซ้ำและลดโอกาสการใช้ยาฆ่าเชื้อ

การผ่าตัดมีบทบาทในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรังจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยการศึกษาของ Khalid AN และคณะ[184] เปรียบเทียบผลการผ่าตัดไซนัสผ่านการส่องกล้องระหว่างผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุและผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องทุติยภูมิร่วมด้วย พบว่าผลการรักษาไม่ต่างกัน การศึกษาของ Dao และคณะ[185] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องทุติยภูมิ พบว่าการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะตามมาตรฐานให้ได้ผลการรักษาที่ดี

ทั้งนี้ไม่พบหลักฐานการให้ยา 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 ซาโนฟี่-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 rhinosinusitus, 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 C hinese 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. Thanaviratananich, 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. Thanaviratananich, 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. ธนะวัฒน์ วงศ์ผัน, ก., และ กระทรวงสาธารณสุข, รายงานวิจัยเรื่องการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และข้อเสนอเพื่อปรับราคายา *Omalizumab* ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยหอบหืดในประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุข, 2013.
39. กรมการค้าภายใน. ระบบค้นหาและเปรียบเทียบราคายา. 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, Novatis 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 biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma.* Allergy, 2020. 75(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-4Rα 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.* OURNAL 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 Sözener, and S. Bavbek, *Eosinophilic granulomatosis with polyangitis: A new target for biologicals.* 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 Chaiyanam[1], Nutthiya Hanprasertpong[2], Supanimit Teekachunhatean[2], Saisawat Chaiyasate[1].

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 Otolaryngology[1], Department of Pharmacology[2] Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

การกดจุดช่วยลดความรุนแรงของอาการและการใช้ยาในผู้ป่วยจมูกอักเสบภูมิแพ้ได้หรือไม่

พญ. ภัทรา ไชยนาม[1] ผศ.ดร.พญ.ณัฐิยา หาญประเสริฐพงษ์[2] รศ.ดร.นพ.ศุภนิมิต ทีฆชุณหเถียร[2]
รศ.ดร.พญ.สายสวาท ไชยเศรษฐ[1]

Received: 1 พฤศจิกายน 2566
Revised: 25 ธันวาคม 2566
Accepted: 1 กุมภาพันธ์ 2567

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหาการวิจัย ผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้มีจำนวนเพิ่มขึ้นทั่วโลก แม้จะมีแนวทางการรักษา ผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังคงไม่สามารถควบคุมอาการได้หรือต้องการการรักษาทางเลือกอื่น

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลการกดจุดต่ออาการทางจมูก เมื่อเพิ่มการกดจุดในการรักษาจมูกอักเสบภูมิแพ้

วิธีการศึกษา

ศึกษาเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา ในผู้ป่วยที่มีภาวะจมูกอักเสบภูมิแพ้ โดยผู้ป่วยจะได้รับการสอนกดจุด 5 ตำแหน่ง ได้แก่ จุดอิ้นถัง(1) จุดอิ๋งเซี้ยง(2) และจุดเหอกู่(2) โดยกดจุดละ 10 วินาที จากนั้นนวดคลึงอีก 10 วินาที ทำซ้ำจุดละ 5 รอบ เป็นการรักษาเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาที่ได้รับ ประเมินผลโดยดูจากอาการทางจมูก (visual analogue score; VAS) และ อัตราการไหลของอากาศในช่วงหายใจเข้าสูงสุดทางจมูก เปรียบเทียบก่อนและหลังการกดจุด 2 สัปดาห์ และในครั้งสุดท้ายจะสอบถามว่าการกดจุดช่วยลดอาการและการใช้ยาหรือไม่

ผลการศึกษา

การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 8 คน ค่ามัธยฐานอายุ 37.5 ปี (ตั้งแต่19-74 ปี) ผู้ป่วย 7 คน (87.5%) อยู่ในกลุ่มที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงเป็นต่อเนื่องหลังการกดจุด 2 สัปดาห์พบว่า คะแนนอาการทางจมูกโดยรวม (p=0.012) ความรุนแรงของอาการโดยรวม (p=0.012) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และอัตราการไหลของอากาศในช่วงหายใจเข้าสูงสุดทางจมูก เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.039) เมื่อสิ้นสุดการศึกษาร้อยละ 75 ของผู้ป่วยตอบว่า การกดจุดสามารถลดอาการทางจมูกได้ และร้อยละ 25 ของผู้ป่วยตอบว่า การกดจุดสามารถช่วยลดการใช้ยาได้

สรุปผลการวิจัย

จากการประเมินด้วยตัวผู้ป่วยเอง และการจากตรวจ พบว่าการเพิ่มการกดจุดในการรักษา 2 สัปดาห์ สามารถลดอาการทางจมูกของผู้ป่วยจมูกอักเสบภูมิแพ้

ภาควิชาโสตศอนาสิกวิทยา[1], ภาควิชาเภสัชวิทยา[2] คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่ 50200

INTRODUCTION

Allergic rhinitis is an IgE-mediated inflammatory condition characterized by nasal symptoms (itching, sneezing, rhinorrhea, obstruction) and symptoms in other organs, e.g. eyes. It affects the health and quality of life; moreover, it is resource-intensive. Treatment guidelines have been provided; however, many patients remain with uncontrolled symptoms and search for add-on or alternative treatments.[1-8]

Acupuncture, which is a traditional Chinese medicine technique, can be used to treat allergic rhinitis. Up to 80% of acupuncture points perforate the superficial body fascia, which has a rich neurovascular supply, and may serve as trigger points for balancing the body's energy.[9] The underlying complex mechanisms remain unclear; however, suggested mechanisms include cytokine modulation, anti-inflammatory effects, and neural pathway adjustment.[10] Affected mediators include IL-10, IL-2, and IFN-γ.[9] The acupuncture effect can be physiological and psychosomatic.[11] A systematic review and other studies have reported that acupuncture reduces the nasal symptom score, medical score, and serum IgE levels with no serious side effects.[11-15] The treatment effect has been observed in 2 weeks.[16] Acupuncture is recommended as an optional or alternative treatment for allergic rhinitis.[8, 12, 17]

Acupressure, which involves pressure application and massaging over an acupuncture point, is not well studied in both mechanisms and outcome of treatment. Heatley et al.[18] compared nasal irrigation with pressure application on fingers and toes in patients with chronic rhinosinusitis. They observed symptom improvement and reduction of medication usage in 65% and 30% of the patients, respectively. Takeuchi et al.[19] assessed the nasal massage of the Ying xiang acupoints in acute respiratory tract infection and observed a significant improvement in nasal symptoms within two minutes of treatment. However, there was a non-significant reduction in the nasal airway resistance compared with the control. There were various studied acupoints but the three most common used were Ying xiang, Yin tang, He gu.[11, 17, 19-21] Patients can self-administer acupressure without added direct expenses and adverse effects. This study aimed to explore the effect of add-on acupressure on nasal symptoms in patients with allergic rhinitis and whether it could reduce drug usage.

METHODS

This preliminary prospective pre- post treatment study included patients with allergic rhinitis at the outpatient otolaryngology clinic, Chiang Mai University Hospital, between March to December 2018. The inclusion criteria were as follows: age more than 18 years, skin prick test positive with aeroallergen[22], regularly used of antiallergic medications e. g. antihistamine, intranasal steroid for more than a month. The exclusion criteria were surgery of the nose and paranasal sinuses in 3 months, presence of signs and symptoms of sinusitis, usage of systemic corticosteroids, skin diseases over the area of acupoints, coagulopathy and asthma. Estimated sample size for a one-sample proportion test of 30% medication usage reduction were 18 patients.

Volunteers were requested to rate their nasal symptom scores of nasal obstructions, rhinorrhea, sneezing, itching, and postnasal drip ranging from 0 (no symptoms) to 3 (severe symptoms); moreover, the overall symptom score was determined using a 10-cm visual analog scale (VAS, 0–100 mm, 0=no symptoms 100=worst symptoms). The total nasal symptom score-4 (TNS-4) was obtained as the sum of the obstruction, rhinorrhea, sneezing, and itching scores. The peak nasal inspiratory flow (PNIF) was measured thrice using In-Check® with the maximum value being recorded.[23, 24] Subsequently, the patients were instructed and observed to apply strong pressure (until they felt numbness or pain) on five acupuncture points[11]: 1 Yin tang acupoint, 2 Ying xiang acupoints, and 2 He gu acupoints. Brochure and VDO clip linked to procedure were given to each patient. The acupressure was applied using the index finger(s) or thumb(s) for ten seconds, followed by massaging for ten seconds. Figure 1.

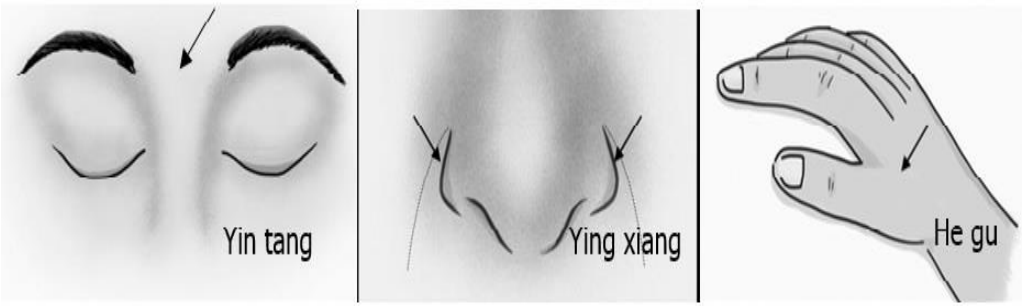


Figure 1. Acupressure points

The procedure was repeated five times for each point (twice a day for two weeks) with a twice-daily group notification from a mobile application. The nasal symptom scores, VAS, and PNIF were measured before acupressure and two weeks after acupressure during the outpatient department visit. Moreover, patients were asked to daily record their nasal symptoms score and medication usage. At the final visit, patients were asked whether acupressure helped reduce their symptoms or anti-allergic drug usage. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Chiang Mai University. The study was registered in the Thai Clinical Trials Registry (TCTR20200617005). All statistical analyses were performed using STATA version 14.0 (Stata Corporation, Texas, USA). A paired t-test was used to compare VAS scores, while the Wilcoxon sign-rank test was used for other non-parametric data.

RESULTS

This study enrolled 8 patients with an equal sex proportion. The median age was 37.5 (range: 19–74 years). Seven (87.5 %) patients presented moderately severe persistent symptoms. All patients were skin-test positive for *Dermatophagoides farinae* and had at least two indoor allergen sensitivities (Table I). Medication usage and self-care were intranasal corticosteroids (INS), oral antihistamines, and nasal saline irrigation.

Table I. Patient Characteristics	
Sex	
Men	4 (50%)
Women	4 (50%)
Age (Year)	
Median (range)	37.5 (19-74)
Underlying diseases	2 (25%)[1]

Duration of previous treatment (year)	
Median (range)	1.5 (0.2-5)
Allergen skin test positive	
D. farinae	8 (100%)
D. pteronyssinus	1 (12.5%)
Cockroach	6 (75%)
Bermuda grass	4 (50%)
Cotton	1 (12.5%)
Kapok	2 (25%)
Feather	1 (12.5%)
Allergic classification	
Mild persistent	1 (12.5%)
Moderate to severe persistent	7 (87.5%)

[1]1 dyslipidemia, 2 hypertension, dyslipidemia, coronary artery disease

The median total nasal symptom score was 4.5 (range: 2–8). The most common symptoms were nasal obstruction rhinorrhea and post-nasal drip (87.5%). Moreover, 37.5% and 25% of the patients presented sneezing and nasal itching, respectively. There were significant improvements in the total nasal symptom scores (p = 0.012), VAS scores (p = 0.0189), and PNIF (p = 0.0287) after 2 weeks of acupressure (Table 2, Figure 2). Regarding symptoms, rhinorrhea showed a significant reduction (p = 0.0285).

Assessment	Baseline	Post Acupressure	p-value[1]
Total nasal symptom score			
median (IQR)	4.5 (3, 5)	2 (2, 3)	0.0189
range	2-8	1-4	
Nasal obstruction	1.5 (1, 2)	0.5 (0, 1.5)	0.1441
Rhinorrhea	1 (1, 2)	0 (0, 0.5)	0.0285
Sneezing	0 (0, 1)	0 (0, 0.5)	0.6547
Itching	0 (0, 0.5)	0 (0, 0)	0.3173
Postnasal drip	1 (1, 1)	1 (0.5, 1)	0.1573
TNS-4			
median (IQR)	3.5 (2, 4)	1.5 (1, 2.5)	0.0209
TNS-4 change: median (IQR)		-2 (-3, 0)	
VAS			
mean ± SD	4.7 ± 2.1	3.5 ± 1.7	0.0018[2]
range	1.2-7.0	0.8-6.0	
PNIF (L/min)			
median (IQR)	72.5 (70, 105)	82.5 (75, 160)	0.0287
range	50 -200	50-250	
PNIF change: median (IQR)		10 (0, 25)	

Table 2. Subjective and objective assessment before acupuncture and two weeks after acupressure

IQR: interquartile range; TNS-4: total nasal symptom (obstruction, rhinorrhea, sneezing, itching); SD: standard deviation; CI: confidence interval; VAS: visual analog scale; PNIF: peak nasal inspiratory flow

[1] Wilcoxon sign-rank test,[2] paired t-test

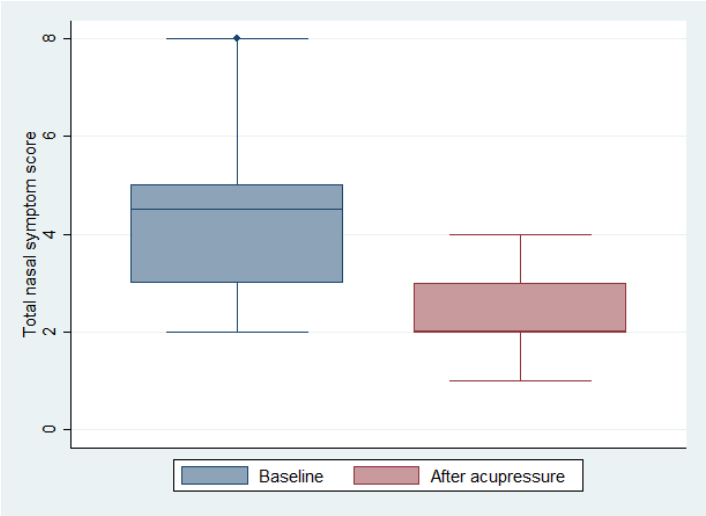


Figure 2: Total nasal symptom score at baseline and after 2-week acupressure

Seventy-five percent of the patients stated that the acupressure relieved their symptoms; among them, half were markedly relieved. Additionally, 25 % of the patients reported a reduction in drug usage (antihistamines and INS). All patients indicated that they would suggest acupressure to other patients with allergic rhinitis.

DISCUSSION

Acupressure is a complementary treatment modified from acupuncture in traditional Chinese medicine. Takeuchi et al.[19] conducted an open randomized controlled parallel study of the short-term effect of pressure application on the Ying xiang acupoint in patients with a common cold. They reported an improvement in both VAS scores and nasal airway resistance; however, the latter was not statistically significant. Using more acupoints, Albrecht et al.[11] studied the acupuncture effect on patients with nasal obstruction compared with sham acupuncture. Compared with sham acupuncture, acupuncture caused a significantly greater reduction in the VAS and nasal congestion scores at 10 and 20 minutes.

The present study found a significant reduction in the nasal symptom and VAS scores, as well as an increase in the PNIF. Regarding nasal symptoms, rhinorrhea showed a significant improvement. Based on the minimal clinically important difference, a TNS-4 change of -2 showed a significant clinical improvement (reference: 0.55) and PNIF of 10 (reference 6 L/min)[25]; however, there was no improvement in PNIF across all patients. This could be attributed to the different evaluation timing since previous studies evaluated the symptoms within 20 post-acupuncture minutes. Liang et al.[21] studied acupressure in a single blinded randomized controlled trial of fourteen patients. They used LI-4 Hegu, GV-23 Shangxing, BL-2 Zanzhu, LI-20 Yingxiang and GB-20 Fengchi as acupoints and found no significant difference in symptom severity scores, quality of life scores or medication usage. Our acupoints were Yin tang, Ying xiang and He gu as Albrecht et al.[11] suggested. Israel et al.[20] used 5 acupoints; LI-4 Hegu , LI-11, LI-20 Yingxiang, Gb-20 and Ex-HN 3 Yintang, in randomized controlled trial of patients with seasonal allergic rhinitis and found significant improvement in VAS score, Rhinitis Quality of Life Questionnaire scores and rescued medication usage in the acupressure group. Seventy-five percent of our patients experienced symptom relief, however, the majority of the patients could not reduce medication usage. This could be attributed to a true acupuncture effect, Hawthorne effect, or the effect of small sample size. This requires further research in a longer period of treatment, a larger number of patients and a suitable blinded randomized controlled study. In this exploratory study, we conducted a single-arm pre- and post-study to evaluate the add-on effect of concurrent medication. Both subjective and objective assessments revealed a positive effect. However, this study had a small sample size study. There is a need for larger randomized controlled trials to confirm the benefit of acupressure, as well as to elucidate the underlying mechanism.

CONCLUSIONS

Through subjective and objective assessments, our findings indicate that two weeks of add-on acupressure can reduce symptom severity in patients with allergic rhinitis.

Authors contribution

Pathra Chaiyanam: methodology, investigations, data collection, writing first draft

Nutthiya Hanprasertpong: methodology, investigations

Supanimit Teekachunhatean: conceptualization, methodology
Saisawat Chaiyasate: conceptualization, data analysis, writing manuscript
All authors reviewed and approved the submitted manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand for the support on the study, and we would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

Declaration of Competing Interests

None.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008; 63 Suppl 86: 8-160.

2. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 367-74.

3. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 1049-62.

4. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 950-8.

5. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 466-76.

6. Pawankar R, Bunnag C, Khaltaev N, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma in Asia Pacific and the ARIA Update 2008. World Allergy Organ J 2012; 5: S212-7.

7. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. Clin Exp Allergy 2008; 38: 260-75.

8. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2015; 152: S1-43.

9. Hauswald B and Yarin YM. Acupuncture in allergic rhinitis: A Mini-Review. Allergo J Int 2014; 23: 115-9.

10. McDonald JL, Cripps AW and Smith PK. Mediators, Receptors, and Signalling Pathways in the Anti-Inflammatory and Antihyperalgesic Effects of Acupuncture. Evid Based Complement Alternat Med 2015; 2015: 975632.

11. Albrecht T, Wu S, Baumann I, et al. Measurable impact of acupuncture on mucosal swelling of inferior turbinates: a prospective, randomized, controlled study. Acta Otolaryngol 2015; 135: 169-76.

12. Acupuncture: Review and Analysis of Reports on Controlled Clinical Trial By World Health Organization 2002 ISBN: 9789241545433, 9241545437

13. Brinkhaus B, Ortiz M, Witt CM, et al. Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized trial. Ann Intern Med 2013; 158: 225-34.

14. Feng S, Han M, Fan Y, et al. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol Allergy 2015; 29: 57-62.

15. Xue CC, Zhang AL, Zhang CS, et al. Acupuncture for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 115: 317-24.

16. Yin Z, Geng G, Xu G, et al. Acupuncture methods for allergic rhinitis: a systematic review and bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. Chin Med 2020; 15: 109.

17. สมาคมแพทย์โรคจมูก. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในคนไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ.2565). Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery 2022; 23.

18. Heatley DG, McConnell KE, Kille TL, et al. Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 125: 44-8.

19. Takeuchi H, Jawad MS and Eccles R. The effects of nasal massage of the "yingxiang" acupuncture point on nasal airway resistance and sensation of nasal airflow in patients with nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. Am J Rhinol 1999; 13: 77-9.

20. Israel L, Rotter G, Förster-Ruhrmann U, et al. Acupressure in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled exploratory trial. Chin Med 2021; 16: 137.

21. Liang Y, Lenon GB, Li M, et al. Feasibility of self-administered acupressure for allergic

rhinitis: a pilot randomized controlled trial and lessons learnt for future studies. Acupunct Med 2022; 40: 142-51.

22. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ J 2020; 13: 100080.

23. Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, et al. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. Rhinology 1990; 28: 191-6.

24. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, et al. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: S442-59.

25. Barnes ML, Vaidyanathan S, Williamson PA, et al. The minimal clinically important difference in allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2010; 40: 242-50.

วารสาร หู คอ จมูก และใบหน้า
ปีที่ 24 ฉบับที่ 2 : กรกฎาคม - ธันวาคม 2566

Validation of using 2-item and 5-item of the Dizziness Handicap Inventory Thai version for screening Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV) in Thai population

Krittanai Teeratamtada[1], Areewan Intamanon[1], Alongkot Emasithi[1]

Received: 10 November 2023
Revised: 28 January 2024
Accepted 1 February 2024

Abstract

Objective: To validate the use of total score, 5-item score, and 2-item score of the Thai version of the Dizziness Handicap Inventory (DHI-TH) for screening benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) in Thai population.

Study Design: A retrospective electronic medical chart review
Setting: Tertiary care teaching hospital

Patients: A total of 60 electronic medical records of patients who were diagnosed with BPPV at the vestibular clinic were identified during the period from January 2021 to May 2022. The electronic medical records of another 60 patients with other vestibular disorders were also reviewed.

Main Outcome Measures: The total score, 2-item score, and 5-item score of the DHI-TH were obtained.
Results: The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of the 2-item and 5-item score for predicting BPPV was 0.855 (95% confidence interval: 0.788-0.923) and 0.806 (95% confidence interval: 0.728-0.884), respectively. Using a cut-off value of 6 in the 2-item score had a good sensitivity of 73.33%, specificity of 80% in discriminating BPPV from those without BPPV. For the 5-item score, a cut-off value of 15 had 63.33% sensitivity and 90% specificity in separating BPPV from non-BPPV.

Conclusions: Both 5-item and 2-item scores from the DHI-TH are valid for initial BPPV screening. We recommend using 2-item score due to its time efficiency, aligning with comparable sensitivity and specificity observed in the 5-item score.

Keywords: Benign paroxysmal positional vertigo—Dizziness—Screening—Dizziness Handicap Inventory

[1] Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, MahidolUniversity, Bangkok, Thailand

Correspondence

Alongkot Emasithi

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, MahidolUniversity, 270 Rama VI Road, Ratchathewi district, Bangkok, 10400

Fax number: +66 02-354-7293

Telephone: +66 02-201-1515

Email: alongkot.ema@mahidol.edu

INTRODUCTION

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is one of the most common diagnoses among patients who visit the hospital with a presentation of vertigo.[1] In the United States, BPPV is diagnosed in approximately 5.6 million visits per year.[2-4] In our vestibular clinic at tertiary hospital in Bangkok, the prevalence of BPPV is approximately 50% of dizziness during 2020-2022. BPPV is more prevalent among women aged over 40 years, and could be associated with a history of head injury, diabetes mellitus, or vitamin D deficiency.[5-7] BPPV is mostly caused by a detached otoconia in utricle into semicircular canals, causing vertigo when the patients move their head from sides to sides. The patients mostly presented with recurring positional vertigo lasting seconds from the nystagmus which are caused by stimulation of the affected semicircular canals[8,9]. Patients with BPPV has increased chance of falling and impaired daily life activities[10]. Although BPPV can be spontaneously resolved in 1–3 months,[11,12] the canalith repositioning procedure (CRP) help patients recover in a timely fashion.[13] To accurately diagnose the condition, clinicians need to perform the diagnostic maneuver specifically for BPPV.[8,14-18] Patients with true BPPV must experience a brief spinning sensation and have typical nystagmus. [14,19-20] During the COVID-19 pandemic, diagnosing BPPV is challenging because the clinicians need to closely observe for nystagmus and some patients may feel nauseated or vomit, leading to removal of their face masks. Moreover, some patients do not provide a clear history of BPPV during the interview. As a result, clinicians may overlook BPPV and omit the BPPV diagnostic test. Initial screening of BPPV may help reduce the chance of BPPV going undiagnosed. The Dizziness Handicap Inventory (DHI), developed by Jacobson and Newman in 1990, is primarily used for evaluation of the effects of dizziness or imbalance in daily life activities.[21] The DHI consists of 25 questions and requires approximately 10–15 minutes to complete. Each question has three possible answers: yes (4 points), sometimes (2 points), and no (0 points). The total score ranges from 0 to 100. A higher score correlates with greater impact of dizziness on daily life activities. Several research studies have investigated the possibility of using the DHI score for screening BPPV. Whitney et al. reported that extracting five of the following items on the DHI questionnaire could be beneficial for BPPV prediction: Item 1: Does looking up increase your problem? Item 5: Do you have difficulty getting into or out of bed? Item 11: Do quick movements of your head increase your problem? Item 13: Does rolling over in bed increase your problem? Item 25: Does bending over increase your problem? This scale is called the 5-item BPPV subscale and was found to indicate a significant likelihood of BPPV ($\chi 2 = 8.35$; $p < 0.01$) and it could be easily computed and used to

further decide whether the patient should undergo the Dix-Hallpike examination, especially if not routinely done.[22] Chen et al. also postulated that the DHI subscale would be more accurate in predicting BPPV due to its relevance to the symptoms of BPPV compared to the Total DHI and finally reported that in the Chinese version of the DHI questionnaire, the 5-item subscale can be used to screen BPPV, with sensitivity of 74.5% and specificity of 88.7% at a cut-point value of 12 points.[23] Additionally, the 2-item subscale (Items 5 and 13) with a cut-point value of 6 points can predict BPPV, with a sensitivity of 78.2% and specificity of 88.7%. Saxena et al. stated that the likelihood of correctly diagnosing BPPV was 16 times greater if the total DHI score was greater than or equal to 50.[24] The DHI has been translated into Thai language and verified its reliability and validity in patients with vestibular disorders with excellent test–retest reliability (ICC ranged from 0.91 to 0.97, $p < 0.001$) and good discriminate ability in detecting the patients with dizziness (AUC1/40.99, 95% CI1/40.98–1.00. p<0.001)[25]. The DHI-TH has been used to compare the horizontal canal BPPV and posterior canal BPPV groups, and the results show that the horizontal canal BPPV group has higher scores. Additionally, items 7 and 23 are found to be more related to horizontal canal BPPV.[26] However, to the best of our knowledge, the 2-item and 5-item scores have never been utilized to predict BPPV in the Thai population. Thai patients with BPPV may respond to the Thai version of DHI (DHI-TH) in a different way due to Thai lifestyle and culture. The aim of this study was to validate the use of the total score, 5-item score, and 2-item score of the DHI-TH and find the optimal cut-off value for screening BPPV in Thai population.

MATERIALS AND METHODS

The design of this study was a retrospective medical chart review in a tertiary referral center. Sixty patients who were diagnosed with BPPV without any other coexisting vestibular disorders (e.g. Meniere's Disease, vestibular migraine, or concurrent vestibulopathy) at the vestibular clinic of Ramathibodi Hospital were retrospectively identified from the electronic medical records during the period from January 2021 to May 2022. The diagnosis of BPPV was confirmed with the presence of typical nystagmus provoked by the Dix-Hallpike maneuver or supine roll test. The medical records of another 60 patients of similar age who were diagnosed with other vestibular disorders were also reviewed. The exclusion criteria were individuals with age <25 or >85 years, patients with any psychiatric disorders, and patients who have been prescribed vestibular suppressant 3 days prior to the visit. All patients had to complete the DHI-TH on their first visit to be included in the analyses. The DHI-TH has demonstrated good internal consistency and excellent test–

retest reliability.[25] The total score of the DHI-TH also had good discriminating ability between patients with dizziness and healthy individuals. The 2-item score is the sum of scores on Item 5 (getting in or out of bed) and Item 13 (rolling over in bed). The 5-item score is the sum of scores on Item 1 (looking up), Item 5 (getting in or out of bed), Item 11 (quick head movements), Item 13 (rolling over in bed), and Item 25 (bending over). The total (0–100), 2-item (0–8), and 5-item (0–20) scores were used for data analysis. This study was approved by the Human Research Ethics Committee, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University (MURA2022/298).

Statistical analysis

All statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistical Software for Windows version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics was used for the demographic characteristics and DHI-TH scores of all patients. To examine the distribution of scores, the Shapiro–Wilk test of normality was used. The Mann–Whitney *U* test was used to compare the total, 2-item, and 5-item DHI-TH scores between the two groups. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. To evaluate the screening ability of the total, 2-item, and 5-item DHI-TH scores in discriminating BPPV and non-BPPV groups, a receiver operating characteristic (ROC) curve was used. The area under the ROC curve (AUC) and 95% confidential interval (CI), sensitivity, specificity, Youden index, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated accordingly. The optimal cut-off value from the ROC curve was the point at which the Youden index was maximal.

RESULTS

Patient characteristics

Table 1 shows the characteristics of patients in each group. The average age of patients with BPPV was 60.25 ± 13.56 years and 76.67% out of the total of 60 patients were women. The average age of patients without BPPV was 61.78 ± 15.96 years and 86.67% were women. In approximately 70% of our patients with BPPV had involvement of the posterior canal and right ear was found more frequently than the left ear. This finding was in agreement with previous studies. [27-29]

TABLE 1. Characteristics of patients in BPPV and Non-BPPV groups

Variable	BPPV (n = 60)	Non – BPPV (n = 60)
Age (yr), mean±SD	60.25 ± 13.56	61.78 ± 15.96
Gender, n (%)		
Male	14 (23.33%)	8 (13.33%)
Female	46 (76.67%)	52 (86.67%)
Canal involvement, n (%)		
Lateral semicircular canal		
Left	4 (6.67%)	
Right	7 (11.67%)	
Posterior semicircular canal		
Left	17 (28.33%)	
Right	24 (40%)	
Multiple canals (>1 canal)	8 (13.34%)	
Diagnosis, n (%)		
Bilateral vestibulopathy		13 (21.67%)
Central vestibular lesion		3 (5%)
Cervicogenic dizziness		1 (1.67%)
Dysequilibrium		8 (13.33%)
Meniere's Disease		2 (3.33%)
Multifactorial dizziness		14 (23.33%)
Unilateral vestibulopathy		12 (20%)
Vestibular Migraine		7 (11.67%)

BPPV, Benign Paroxysmal Positional Vertigo

DHI-TH scores

TABLE 2. Mean ± standard deviation, median, and range of the DHI-TH total score, domain subscores (physical, emotional, functional), 2-item scores and 5-item scores of patients with BPPV (n=60) and non-BPPV (n=60)

Variable	BPPV (n = 60)	Non – BPPV (n = 60)	***p* value**
DHI-TH total			*p > 0.05*
Mean ± SD	47.23 ± 23.63	42.73 ± 20.81	*p > 0.05*
Median	45	46	
Range	0 – 100	4 – 86	
DHI-TH physical domain[a]			*p > 0.05*
Mean ± SD	17.23 ± 6.69	13.30 ± 6.09	*p* < 0.05

Median	18	13	
Range	0 – 28	0 – 24	
DHI-TH emotional domain			*p > 0.05*
Mean ± SD	10.67 ± 9.03	10.47 ± 7.60	*p > 0.05*
Median	8	10	
Range	0 – 36	0 – 32	
DHI-TH functional domain			*p > 0.05*
Mean ± SD	19.33 ± 10.60	17.87 ± 9.28	*p > 0.05*
Median	18	20	
Range	0 – 36	0 – 34	
DHI-TH 2–item score[b]			*p* < 0.05
Mean ± SD	6.53 ± 1.98	2.80 ± 2.58	
Median	8	2	
Range	0 – 8	0 – 8	
DHI-TH 5–item score[c]			*p* < 0.05
Mean ± SD	15.40 ± 4.76	9.70 ± 4.64	
Median	16	10	
Range	0 – 20	0 – 20	

[a]Mann – Whitney U, z = 3.15, $p < 0.05$; [b]Mann – Whitney U, z = 6.93, $p < 0.05$; [c]Mann – Whitney U, z = 5.83, $p < 0.05$

DHI-TH indicates Thai version of Dizziness Handicap Inventory, BPPV, Benign Paroxysmal Positional Vertigo

Table 2 demonstrates the DHI-TH total, domain subscores, 2-item, and 5-item scores for patients with BPPV and non-BPPV. The mean DHI-TH total scores were 47.23 ± 23.63 and 42.73 ± 20.81 for patients with BPPV and non-BPPV, respectively. The DHI-TH scores in each domain were not normally distributed according to the Shapiro–Wilk test of normality ($p < 0.05$). Using the Mann–Whitney U-test, the median DHI-TH total scores did not differ significantly between groups (45 vs. 46 for BPPV and non-BPPV groups; $p > 0.05$). Significantly higher physical domain scores (greater perceived disability) were detected in patients with BPPV. Scores of the 2-item as well as the 5-item questionnaires were significantly higher in patients with BPPV than in those without BPPV (6.53 ± 1.98 and 15.40 ± 4.76 vs. 2.8 ± 2.58 and 9.70 ± 4.64, respectively; $p < 0.05$).

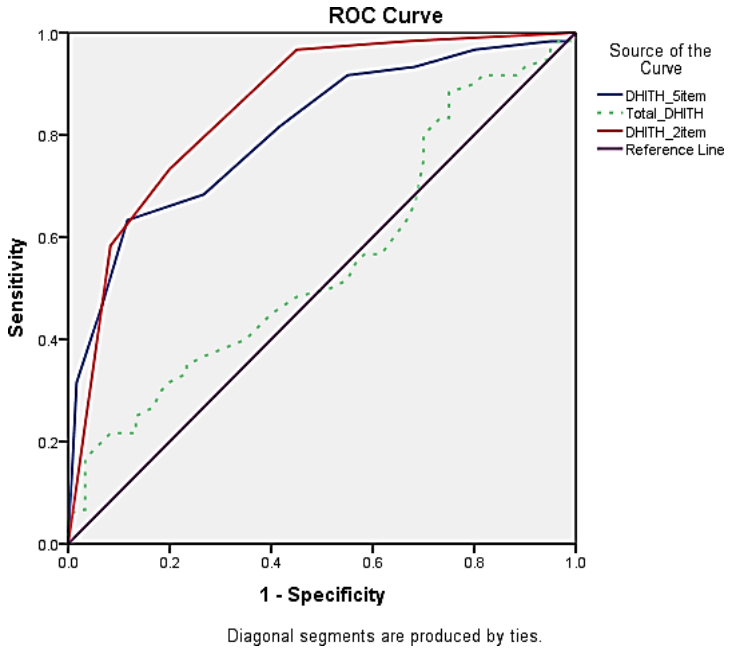


FIG. 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves for the DHI-TH totalscore, 2-item score, and 5-item score

Figure 1 presents the ROC curves for total, 5-item, and 2-item DHI-TH scores. Based on the ROC curves, the AUC of the 2-item and 5-item scores were significantly different from 0.5. The AUC of the 2-item score was 0.855 (95% CI: 0.788 to 0.923) and the best cut-off score of at least 6 had a good sensitivity of 73.33%, specificity of 80%, PPV of 78.6%, and NPV of 75% for discriminating patients with BPPV from those without BPPV. The AUC of the 5-item score was 0.806 (95% CI: 0.728 to 0.884) and the cut-off score of at least 15 had a sensitivity of 63.33%, specificity of 90%, PPV of 86.4%, and NPV of 71.1%. as shown in Table 3

TABLE 3. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV of 2-item and 5-item DHI score with best cut point according to ROC curves.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
2-item score with cut point 6	73.3%	80%	78.6%	75%
5-item score with cut point 15	63.33%	90%	86.4%	71.1%

DISCUSSION

This study retrospectively explored the possibility of using the total DHI-TH score or its subscores (either 2-item or 5-item questionnaire) for screening BPPV. Interestingly, the mean total DHI-TH scores did not differ between patients with and without BPPV. In our study, patients with BPPV perceived greater difficulty with physical movements than patients without BPPV. This finding could be expected because free-floating debris moves during changes in the head position related to gravity. The result is in agreement with those previous studies.[22,23] The top five "yes" responses in our patients with BPPV were quick head movements, turning over in bed, getting into or out of bed, bending over, and avoiding heights. Notably, the first four items were included in the 2-item and 5-item scores. On the contrary, most patients without BPPV reported difficulty with quick head movements, strenuous housework, bending over, feeling frustrated, and avoiding heights. Strikingly, patients in both groups were quite sensitive to heights. We hypothesized that patients with dizziness generally have fear of falling so their confidence is compromised in high places. Our results suggested that screening for BPPV using either the 2-item or 5-item DHI-TH subscale was acceptable. Chen and colleagues also reported that the subscale scores of the Chinese DHI were effective in predicting the presence of BPPV.[23] For the 2-item questions (getting into or out of bed and rolling over in bed), the best cut-off value was 6, with sensitivity of 78.2 and specificity of 88.7. We obtained the same optimal cut-off value of 6, with sensitivity 73.33% and specificity 80%. Many patients with BPPV frequently describe their symptoms being provoked when lying down in bed or turning onto their side. In this study, approximately 90% of patients with BPPV described dizziness during these activities. In contrast, Lindell et al. found that only 32 of 324 participants (10%) reported positional dizziness when lying down or turning over in bed, and 8 out of 20 participants who underwent diagnostic tests had positive results for BPPV.[30] However, their participants were aged between 70–85 years, which were older than our patients. For the 5-item questionnaire, our optimal cut-off value was 15, with sensitivity of 63.33% and specificity of 90%. Compared to Chen's study, they reported a cut-off value of 12, with sensitivity of 74.5% and specificity of 88.7.[23] We, therefore, recommend using either the 5-item or 2-item of the DHI-TH questionnaire to screen Thai patients with dizziness because it is quick to do and has good sensitivity and specificity. The 2-item DHI-TH offers higher sensitivity and lower specificity, whereas the 5-item DHI-TH provides a test with lower sensitivity and higher specificity. Since we initially identified this test for use as a screening tool, we recommend employing the 2-item DHI-TH due to its superior sensitivity,

ease of use, and comparable specificity. To simplify the process, clinicians need only ask two simple questions during the history-taking process. Based on the results of this study, performing the diagnostic maneuver for BPPV should be considered if patients feel dizzy during these two movements. The findings of this study have to be seen in light of some limitations. First, this was a small, retrospective, single-site study. The data was collected during the COVID-19 pandemic so fewer patients than usual presented to our center; thus, the generalizability of the study results was somewhat limited. Second, although most patients with BPPV had posterior canal involvement, we also included those with lateral canal and multiple canal involvement. They probably experienced different degrees of severity, which could have had an impact on their responses on the DHI-TH. We recommend recruiting more patients with BPPV and grouping them according to the involved canals, duration of onset, and severity in future studies. In addition, we did not screen out patients with a history of BPPV from the non-BPPV group. It is possible that these individuals avoid certain movements that could provoke dizziness, leading to negative answers on the DHI-TH.

CONCLUSION

Screening for BPPV using scores of the DHI-TH is a feasible solution for general physicians who are not familiar with this condition. BPPV is often underdiagnosed and undertreated. Many patients with dizziness, especially elderly individuals, are unable to describe the characteristics of their dizziness to their physicians. Using the subscores of the DHI-TH help increase awareness, ease the screening diagnosis of probable BPPV, and encourage referral to a specialist for further evaluation and management. We recommend using 2-item score due to its time efficiency, aligning with comparable sensitivity and specificity observed in the 5-item score.

Appendix 1: แบบประเมินผลกระทบอาการเวียนศีรษะต่อการดำรงชีวิตประจำวัน

REFERENCES

1. Froehling DA, Bowen JM, Mohr DN, et al. The canalith repositioning procedure for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2000;75:695–700.
2. Schappert SM. National Ambulatory Medical Care Survey: 1989 summary. *Vital Health Stat* 1992;13:1–80.
3. Katsarkas A. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): Idiopathic versus post-traumatic. *Acta Otolaryngol* 1999;119:745–9.
4. Hanley K, O'Dowd T, Considine N. A systematic review of vertigo in primary care. *Br J Gen Pract* 2001;51:666–71.
5. Neuhauser HK, Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol* 2009;29:473–81.
6. Jeong SH, Kim JS, Shin JW, et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 2013;260:832–8.
7. Cohen HS, Kimball KT, Stewart MG. Benign paroxysmal positional vertigo and comorbid conditions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004;66:11–5.
8. Cakir BO, Ercan I, Cakir ZA, Civelek S, Sayin I, Turgut S. What is the true incidence of horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:451–4.
9. Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and manage- ment of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ*. 2003;169:681-693.
10. Lopez-Escamez JA, Gamiz MJ, Fernandez-Perez A, et al. Long-term outcome and health-related quality of life in benign paroxysmal positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:507-511.
11. Lynn S, Pool A, Rose D, Brey R, Suman V. Randomized trial of the canalith repositioning procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:712–20.
12. Burton MJ, Eby TL, Rosenfeld RM. Extracts from the Cochrane Library: modifications of the Epley (canalith repositioning) maneuver for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147:407–11.
13. Hilton MP, Pinder DK. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD003162.

14. Furman JM, Cass SP. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med* 1999;341:1590–6.
15. Dix MR, Hallpike CS. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1952;61:987–1016.
16. Casani AP, Nacci A, Dallan I, et al. Horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo: effectiveness of two different methods of treatment. *Audiol Neurootol* 2011;16:175–84.
17. Fife TD. Positional dizziness. *Continuum (Minneap Minn)* 2012;18:1060–85.
18. Nuti D, Agus G, Barbieri MT, Passali D. The management of horizontal-canal paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 1998;118:455–60.
19. Honrubia V, Baloh RW, Harris MR, Jacobson KM. Paroxysmal positional vertigo syndrome. *Am J Otol* 1999;20:465–70.
20. White JA, Coale KD, Catalano PJ, Oas JG. Diagnosis and management of lateral semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:278–84.
21. Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:424–7.
22. Whitney SL, Marchetti GF, Morris LO. Usefulness of the dizziness handicap inventory in the screening for benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2005;26:1027–33.
23. Chen W, Shu L, Wang Q, et al. Validation of 5-item and 2-item questionnaires in Chinese version of Dizziness Handicap Inventory for screening objective benign paroxysmal positional vertigo. *Neurol Sci* 2016;37:1241–6.
24. Saxena A, Prabhakar MC. Performance of DHI score as a predictor of benign paroxysmal positional vertigo in geriatric patients with dizziness/vertigo: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8:e58106.doi:10.1371/journal.pone.0058106.
25. Emasithi A, Pakdee S, Isaradisaikul SK, Uthaikhup S. Translation and validation of the Dizziness Handicap Inventory into Thai language. *Otol Neurotol* 2022;43:e252–8.
26. Mahasitthiwat V. Dizziness Handicap Inventory Scores in Aiding the Diagnosis between Horizontal and Posterior Canal Benign Paroxysmal

Positional Vertigo. J Med Assoc Thai 2018;101:1437-42.

27. Korres S, Balatsouras DG, Kaberos A, Economou C, Kandiloros D, Ferekidis E. Occurrence of semicircular canal involvement in benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2002;23:926–
28. Caruso G, Nuti D. Epidemiological Data from 2270 PPV patients. *Audiol Med* 2005;3:7–11.
29. Soto-Varela A, Santos-Perez S, Rossi-Izquierdo M, Sanchez-Sellero I. Are the three canals equally susceptible to benign paroxysmal positional vertigo? *Audiol Neurootol* 2013;18:327–34.
30. Lindell E, Karlsson T, Johansson M, Magnusson M, Finizia C. Investigation of self-reported dizziness in the elderly when lying down or turning over in bed, and possible benign paroxysmal positional vertigo. *J Laryngol Otol* 2019;133:275–80.

A case report: Neonatal infected congenital sublingual cyst with upper airway obstruction.

Arunrat Dumkliang, M.D.

Received: 25 September 2023
Revised: 16 October 2023
Accepted: 1 February 2024

Abstrast

Congenital sublingual cyst (CSC) is an exceptionally rare anomaly in newborn, with limited case studies published to date. The occurrence of symptomatic CSC in newborn is extremely uncommon, and this case is the first reported case of a neonate with an infected CSC leading to airway obstruction.

A three-week-old female infant presented at the emergency room with symptoms of aspiration pneumonia and upper airway obstruction attributed to a substantial turbid within sublingual cyst. Emergency measures included securing her airway by Dual PAP and admitted to NICU. Immediate bedside intervention involved needle aspiration, revealing a cystic content comprising 18 ml of pus. Over the subsequent two weeks, the sublingual cyst gradually returned to its previous size. Consequently, a scheduled marsupialization was performed. The postoperative outcome was favorable, with successful reversal, extubation on the first day postoperatively, resuming normal oral feeding, and mild sublingual bulging. The infant was discharged on the third week, and notably, there was no recurrence of the cyst during the 18 months of follow up.

In conclusion, this reported case highlights the rare occurrence of symptomatic CSC in a newborn necessitating definitive surgical management. The goal of surgical intervention is to restore normal function while minimized the risk of recurrence and less of morbidity. This extraordinary case report serves as a valuable contribution to medical knowledge, motivation the sharing of this unique clinical experience with the broader medical community.

Department of Otorhinolaryngology, Thung Song hospital

Introduction

Congenital tumor's incidence is in the range of 1.7-13.5 per 100,000 live births,[1] congenital sublingual cyst (CSC) stand out as an exceptionally rare anomaly in newborns, with only limited case studies have been published. Typically, diagnosis of CSC occurs in late childhood, as these cysts are often asymptomatic at birth and may grow to a size that poses airway or feeding problem.[2,3] Symptomatic CSC in newborn is extremely uncommon, necessitation a surgical management. Radiological assessments play a crucial role in establishing the diagnosis by precisely locating the cyst and determining its content.[2,4]

The optimal treatment remains controversial. Some advocate for early surgical intervention to prevent complications, while others propose a watchful observation strategy with surgery reserved for case with evident airway or feeding issues.[5-7] The goal is to restore normal function and minimize the risk of recurrence with less morbidity.

This report highlights a unique case involving an infected CSC in a newborn, leading to airway compromise. The emergent need for a secured airway prompted a surgical intervention involving marsupialization, a procedure not yet documented in the existing literature. This case shows aspect of CSC management, emphasizing the importance of adapting surgical strategies to address specific clinical challenges and improve overall outcomes.

Case report

A female infant born by vaginal delivery at 40weeks gestation, weighing 3,150 g., Apgar scores were 9 and 10 at 1and 5 minutes, respectively. The mother had an unremarkable medical and obstetric history, and there was no family history of any congenital anomalies. On clinical examination the infant exhibited a slight elevation of the tongue, accompanied by a cyst bulge on the anterior floor of mouth, about 1.2 cm. in size. Despite this, there were no apparent issues with breathing or feeding, and the overall general examination was normal. The doctor recommended referral to an excellent center for further evaluated as outpatient, but financial constraints prevented the mother from pursuing this option.

At the three weeks of age, the infant presented at the emergency room with a fever, increased difficulty breathing while in a supine position, and poor feeding over the preceding two days. Physical examination was BT 38 C, RR 64 bpm, PR 122 bpm, dry lip, and poor air entry in the lung with subcostal

retractions. A diagnosis of aspiration pneumonia with upper

airway obstruction was made, and the airway was secured by DuoPAP and admitted to NICU. Further examination revaluated the sublingual cyst, which appeared more enhanced, turbid and fluctuant (Figure 1). The differential diagnosis included an infected ranula cyst, dermoid cyst, thyroglossal duct cyst, and lymphangioma. Bedside aspiration yielded 18 ml of pus, which was sent for gram strain and bacterial culture (figure 2). Treatment included intravenous Amoxicillin/clavulanic acid, intravenous fluid and a retained oral gastric tube for feeding.

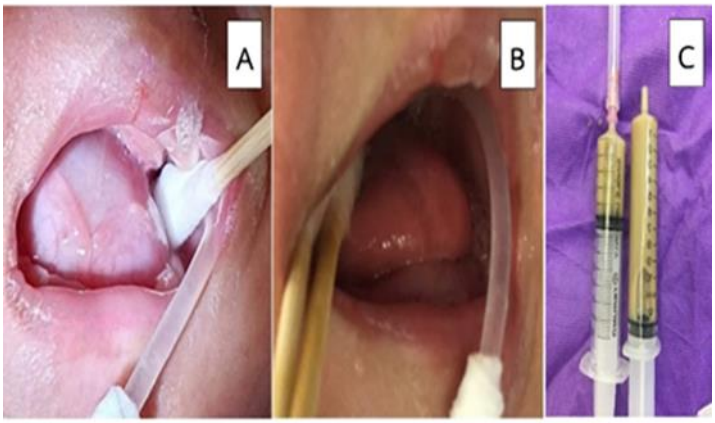


Figure 1. Clinical pictures of the treated patient.

A. A well-defined, symmetrical sublingual swelling was found, with no inflammatory signs, covered by normal-looking mucosa and about 3.2 cm in diameter. Upon palpation, the lesion showed a soft consistency with fluctuation. Due to the volume of the lesion, the tongue was raised and displaced posteriorly, no any discharge per Wharton's duct.
B. Post bedside aspiration for symptomatic relief and content investigation, a clinical examination of the oral cavity revealed a downward position of the tongue, and there was mild swelling observed in the sublingual region.
C. An 18-gauge needle was utilized for bedside aspiration, resulting in the extraction of aspirated content with a yellowish and viscous appearance.

Laboratory reports indicated patchy lung infiltration on chest x-ray and a hypoechogenic cystic lesion measuring 1.8x2.2x1.9 cm in the submental region, there was no gross calcification or hypervascularity, and the thyroid gland appeared unremarkable on ultrasonography. Pus culture identified *S. aureus* sensitive to Amoxicillin/clavulanic acid, while electrolyte and hemoculture showed no abnormalities.

After a week, the infant still had a low-grade fever, mild sublingual bulging, and successfully to transitioned off ventilator support, moving to the pediatric ward for continuous intravenous antibiotics which changed to Vancomycin to cover hospital-acquired *S. aureus* and Amikacin to cover gram-negative hospital-acquired infections.

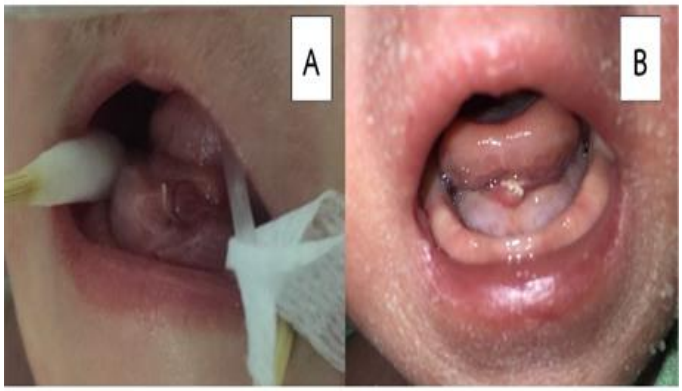


Figure 2. After marsupialization.
A. Post-op Day 1: mild swelling of sublingual region and the tongue was slightly raised. Absorbable suture of edge of wound with oral mucosal.
B. Post-op Day 7: the floor of mouth exhibited good health, and the tongue had returned to its normal position.

Two weeks later, despite the persisting low-grade fever, the sublingual cyst gradually increased in size. Consequently, marsupialization was scheduled. The cyst yielded 15 ml of pus, which was sent for gram strain and culture. The infant recovered successfully, was off the ventilator on the first postoperative day, normal oral feeding, displayed mild sublingual bulging (Figure 2), and was discharged on the third week. Over the subsequent 18 months of follow-up, there was no recurrence of the cyst, and the infant exhibited normal development in feeding and speech.

Discussion

The CSC in newborn is exceptionally rare, with limited case studies documented in the literature. Typically, the diagnosis of CSC occurs in late childhood, as these cysts often go unnoticed at birth and subsequently grow, potentially causing airway or feeding issues.[2,3] Only two cases of symptomatic CSC in newborn were described in the literature.[8,9] This is the first reported case of a neonatal infected CSC with airway obstruction, where need needle aspiration

failed, and successful marsupialization was employed.

The patient presented with airway compromise and feeding difficulties associated with a sizable sublingual cyst. The physical examination of lesion showed turbid, well-circumscribed and fluctuated whose differential diagnosis, including ranula cyst, dermoid cysts, epidermal cyst, lymphatic malformation, vascular malformation, teratoma, thymoma, and ectopic thyroglossal duct cyst.[2,4] Radiologic workup may help establish the diagnosis, in this case's ultrasonography showed hypoechoic cyst at the submental region which no gross calcification or hypervascularity, unremarkable of thyroid gland. While the clinical and ultrasonography finding favored ranula cyst, other possibilities to considered such as dermoid or epidermoid cyst which appear as cystic lesions in the midline of sublingual or submental spaced[4] and less likely possibility for solid-cystic lesion (lymphatic malformation, teratoma).[2]

Ranula cyst, characterized by the dilatation of a sublingual gland, is localized anteriorly on the floor of the mouth between the mylohyoid and hyoglossus muscles, elevating the tongue.[2] The cause of ranula cyst in newborn remains unknown, potentially arising from a congenital failure of canalization of the terminal end of the duct.[7] Other hypotheses may be more plausible accounting for the increased incidence in sublingual glands[9]. The definite diagnosis of congenital ranula cyst is often confirmed through histology, although it was not performed in this case.

The treatment protocol for sublingual cyst in newborn remains controversial. Options of treatment include observation for spontaneous resolution in uncomplicated cases, early surgery for preventing complications and surgical management to relieve symptoms.[2,5-7,9-10] In this case, with airway compromise and feeding difficulties, definitive surgical management was necessary. Needle aspiration was initially attempted due to its bedside, quick, easy, less complication, but recurrence occurred in this instance. Other surgical treatment options are marsupialization, excision, cryosurgery, and sclerotherapy.[2,7] Marsupialization was chosen as the second surgical intervention for this case due to its advantages of shorter general anesthesia time, low risk of complications such as Wharton's duct injury, lingual nerve paraesthesia, bleeding, or infection, despite a recurrence rate of 66.7%.[11]

In conclusion, symptomatic sublingual cyst is uncommon in newborn, and surgical intervention becomes necessary to restore normal function and reduce the risk of

recurrence with minimal morbidity. This case report is extraordinary and motivated to share the clinical experience to the medical community.

Conflict of interest: none

Funding statement: none

Ethical approval: written consent was obtained from the legal representative of patient (Her parents) for publication of this case report and accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor.

References:

1. Paula J. Woodward, Roya Sohaey, Anne kennedy. A comprehensive review of fetal tumor with pathological correlation. Radiographics 2005;25(1):215-42.
2. Karam O, La Scala G, Extermann P, Pfister RE.Congenital sublingual cyst. Swiss society of neonatology 2005:1-16
3. Oluleke OO, Akau KS, Godwin AI, Kene AI, Sunday AO. Sublingual dermoid cyst: review of 14 cases. Ann of maxillofac surg 2020;10:279-83
4. Chapman MC, Soares BP, Yi Li, Shum DJ, Glenn OA, Glastonbury CM, et.al. Congenital oral masses: An anatomic approach to diagnosis. Radiographics 2019;19:1143-60.
5. Arvind Soni, Pooja Suyal, Amit Suyul. Congenital ranula in a newborn: a rare presentation. Indian J otolaryngol head and neck surg 2012;64(3):295-7.
6. Park SW, Lee JJ, Chae SA, Yoo BH, Kim GJ, Lee SY. Congenital epidermoid cyst of the oral cavity: prenatal diagnosis by sonography. Clinical and experimental otorhinolaryngology 2013;6(3):191-3.
7. Simba JM, Marete IK, kuremu RT. Congenital sublingual cyst: A case report. East Cent. Afr. J. surg. 2011;16(2):157-61.
8. George MM, Mirza O, Solanki K, Goswamy J, Rothera MP. Serious neonatal airway obstruction with massive congenital sublingual ranula and contralateral occurrence. Annals of medicine and surgery 2015;4:136-9.
9. Singh GB, Rai AK, Arora R, Garg S, Abbey P, Shukla S. A rare case of congenital simple cystic rannula in a neonate. Case reports in otolaryngology 2013: 841930.

10. Baliga M, Nandita S, Poojary D, Mohan R, Naik R. Epidermoid cyst of the floor of the mouth. National journal of maxillofacial surgery 2014;5(1):79-83.

11. Zhao YF, Jia Y, Chen XM, Zhang WF. Clinical review of 580 ranulas. Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod 2004;98(3):281-7.

Appendix

1.แบบประเมินผลกระทบอาการเวียนศีรษะต่อการดำรงชีวิตประจำวัน

คลินิกโรคเวียนศีรษะและการทรงตัว ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ ชั้น 4

ชื่อ-นามสกุล.....HN.....วันที่..... P VR#.....

แบบประเมินผลกระทบอาการเวียนศีรษะต่อการดำรงชีวิตประจำวัน

แบบประเมินนี้ต้องการค้นหาความยากลำบากที่ท่านมีเนื่องจากอาการเวียนศีรษะหรือโคลงเคลง ตอบโดยการทำเครื่องหมาย ✓ ในช่อง "ใช่" "ไม่ใช่" หรือ "บางครั้ง" เฉพาะที่สัมพันธ์กับอาการเวียนศีรษะหรือโคลงเคลงในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมาเท่านั้น และตอบทุกข้อ

ข้อ	คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	บางครั้ง
P1	การเงยหน้ามองขึ้นด้านบน ทำให้คุณมีปัญหาเพิ่มขึ้นหรือไม่?			
E2	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ ทำให้คุณรู้สึกหงุดหงิดหรือไม่?			
F3	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ จำกัดการเดินทางเพื่อทำธุรกิจ หรือการพักผ่อนของคุณหรือไม่?			
P4	การเดินในช่องทางเดิน ของห้างสรรพสินค้าทำให้คุณมีปัญหาเพิ่มขึ้นหรือไม่?			
F5	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ คุณมีความยากลำบากในการลุกขึ้นจากที่นอนหรือเอนตัวลงนอนหรือไม่?			
F6	คุณรู้สึกว่าอาการเวียนศีรษะจำกัดการเข้าร่วมกิจกรรมทางสังคม เช่น การออกไปรับประทานอาหารนอกบ้าน การออกไปโรงภาพยนตร์ เต้นรำ หรืองานเลี้ยงต่างๆ อย่างมีนัยสำคัญหรือไม่?			
F7	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ ทำให้คุณมีความยากลำบากในการอ่านหนังสือหรือไม่?			
P8	การทำกิจกรรม อาทิเช่น การเล่นกีฬา การเต้นรำ การทำงานบ้าน เช่น ปัดกวาดหรือการจัดเก็บจานชาม ทำให้คุณมีปัญหาเพิ่มขึ้นหรือไม่?			
E9	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ ทำให้คุณรู้สึกกลัวที่จะออกจากบ้านคนเดียวหรือไม่?			
E10	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ คุณเคยรู้สึกอายเมื่ออยู่ต่อหน้าผู้อื่นหรือไม่?			
P11	การเคลื่อนไหวศีรษะเร็วๆ ทำให้คุณมีปัญหาเพิ่มขึ้นหรือไม่?			
F12	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ ทำให้คุณหลีกเลี่ยงการอยู่ในที่สูงหรือไม่?			
P13	การพลิกตะแคงตัวบนเตียงทำให้คุณมีปัญหาเพิ่มขึ้นหรือไม่?			
ข้อ	**คำถาม**	**ใช่**	**ไม่ใช่**	**บางครั้ง**

Version July 19, 2023 คลินิกฯ ขอสงวนสิทธิ์ในการคัดลอก แจกจ่ายหรือเผยแพร่ เอกสารฉบับนี้

คลินิกโรคเวียนศีรษะและการทรงตัว ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ ชั้น 4

F14	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ ทำให้คุณทำงานบ้านที่หนักๆ หรือการดูแลสนามหญ้ารอบบ้านยากขึ้นหรือไม่?			
E15	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ ทำให้คุณกลัวว่าคนอื่นอาจคิดว่าคุณมีลักษณะเหมือนคนเมาเหล้าหรือไม่?			
F16	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ การจะออกไปเดินตามลำพังเป็นเรื่องยากสำหรับคุณหรือไม่?			
P17	การเดินตามทางเท้า ทำให้คุณมีปัญหาเพิ่มขึ้นหรือไม่?			
E18	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ การใช้สมาธิเป็นเรื่องยากสำหรับคุณหรือไม่?			
F19	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ คุณมีความยากลำบากในการเดินรอบบ้านตอนกลางคืนหรือไม่?			
E20	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ ทำให้คุณกลัวการอยู่บ้านคนเดียวหรือไม่?			
E21	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ ทำให้คุณรู้สึกว่าตนเองพิการหรือไม่?			
E22	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ สร้างความตึงเครียดต่อความสัมพันธ์กับสมาชิกในครอบครัว หรือเพื่อนของคุณหรือไม่?			
E23	จากปัญหาที่คุณมีอยู่ ทำให้คุณมีภาวะซึมเศร้าหรือไม่?			
F24	ปัญหาที่คุณมีอยู่รบกวนการทำงานหรือภาระหน้าที่ทางครอบครัวของคุณหรือไม่?			
P25	การก้มตัวลงทำให้คุณมีปัญหาเพิ่มขึ้นหรือไม่?			

Total = ... [16 - 34 points (mild handicap); 36 - 52 points (moderate handicap); 54+ points (severe handicap)]

P1, 4, 8, 11, 13, 17, 25 = ...; E2, 9, 10, 15, 18, 20, 21, 22, 23 = ...; F3, 5, 6, 7, 12, 14, 16, 19, 24 = ...

BPPV: 1+5+11+13+25 = .../20*100 =..... [Whitney SL. Usefulness of the DHI in screening for BPPV (2005)]

Cervicogenic dizziness screening: 1+11+9 =..... (>9 is likely to be C-dizziness)
[Reid SA et al. Utility of a brief assessment tool developed from the DHI to screen for cervicogenic dizziness (2017)]

**MCID for DHI = 18
Total DHI <20 -- unlikely to be vest

Version July 19, 2023 คลินิกฯ ขอสงวนสิทธิ์ในการคัดลอก แจกจ่ายหรือเผยแพร่ เอกสารฉบับนี้