

12.2.1 Drugs used in nasal allergy

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	สรุปเหตุการณ์การคัดเลือกยา
1	Beclometasone dipropionate	Nasal spray	คัดออกจากบัญชี เหตุผล ยามี potency น้อยกว่ายา Budesonide แต่มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดมากกว่า
2	Budesonide	Nasal spray	บัญชี ข เงื่อนไข ใช้กับผู้ป่วยอายุ 6 ปีขึ้นไป
3	Fluticasone propionate	Nasal spray	คัดออกจากบัญชี เหตุผล มี fluticasone furoate ใช้ได้ครอบคลุมแล้ว
4	Triamcinolone acetonide	Nasal spray	คัดออกจากบัญชี เหตุผล มี fluticasone furoate ใช้ได้ครอบคลุมแล้ว
5	Mometasone furoate	Nasal spray	ไม่เลือก เหตุผล มี fluticasone furoate ใช้ได้ครอบคลุมแล้ว
6	Fluticasone furoate	Nasal spray	บัญชี ง เงื่อนไข <ol style="list-style-type: none"> 1. โพรเจกต์จากภูมิแพ้ที่เกิดตามฤดูกาลและตลอดปี 2. เยื่อบุตาอักเสบจากภูมิแพ้ เหตุผล มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปี ขึ้นไป โดยมีราคาขายที่ต่อซองได้เป็น 8.03 บาท/วัน

1. ข้อมูลโดยสรุป

ในการพิจารณาข้อมูลยาในกลุ่ม nasal corticosteroid ซึ่งภาคเอกชนเสนอในข้อบ่งใช้ที่แตกต่างกัน เมื่อพิจารณากรอบรายการยาทั้งหมดแล้วพบว่ามี 4 ข้อบ่งใช้ ได้แก่ allergic rhinitis (perennial & seasonal), sinusitis (acute & chronic), nasal polyps และ allergic conjunctivitis (ที่เกี่ยวข้องกับ allergic rhinitis)

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้พิจารณาหลักฐานเชิงประจักษ์แล้ว ([หัวข้อที่ 3](#)) ให้ความเห็นว่หลักฐานต่างๆ ชี้ว่า nasal corticosteroid ให้ผลการรักษาเหมือนกันทั้งกลุ่ม (class effect) กล่าวคือ มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยทั้ง 4 ข้อบ่งใช้นั้นใกล้เคียงกัน ไม่ว่าจะยาแต่ละชื่อจะมีความแรง (potency of corticosteroid) ต่างกันหรือไม่ก็ตาม ด้วยเหตุดังกล่าว คณะอนุกรรมการฯ จึงได้พิจารณาคัดเลือกยาตามความครอบคลุมของอายุผู้ป่วยและราคาต่อวัน

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุ 6 ปี ขึ้นไป budesonide มีราคาต่อวันต่ำที่สุดจึงคงไว้ในบัญชีเช่นเดิม ส่วน beclometasone คัดออกจากบัญชีด้วยเหตุผลด้านราคา ร่วมกับความเห็นของคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยา สาขาโรกระบบทางเดินหายใจ โสต ศอ นาสิก และลาริงซ์วิทยา ดังนี้ “beclometasone มี potency น้อยกว่ายา budesonide แต่มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดมากกว่า”

ในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 2-6 ปี เลือกเฉพาะ fluticasone furoate ซึ่งครอบคลุมทุกช่วงอายุ ([ตารางที่ 8](#)) และมีราคาต่อวันต่ำที่สุดในกลุ่มที่ครอบคลุมช่วงอายุ 2-6 ปี ([ตารางที่ 11](#))

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

ยากลุ่ม nasal corticosteroid เป็นยาที่จัดทำข้อมูลโดย external reviewer นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลบางส่วนที่ฝ่ายเลขานุการฯ จัดทำเพิ่มเติม โดยประเด็นที่จัดทำข้อมูลมีดังต่อไปนี้

- ISaE score เพื่อพิจารณาในภาพรวม
- ข้อบ่งใช้ที่พิจารณา ได้แก่ allergic rhinitis (perennial & seasonal), sinusitis (acute & chronic), nasal polyps และ allergic conjunctivitis
- ตัวแปรสำคัญที่ใช้ประกอบการพิจารณา ได้แก่ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความคุ้มค่า โดยเปรียบเทียบยาทุกตัวในกลุ่ม corticosteroid nasal spray

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1. Allergic rhinitis

3.1.1. ข้อสรุปจาก external reviewer

ประสิทธิผลและความปลอดภัยในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุของยากลุ่ม corticosteroids nasal spray ในข้อบ่งใช้ Allergic rhinitis ไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบราคาแล้ว Budesonide nasal spray ราคาต่อวันน้อยที่สุด และสามารถใช้อย่างปลอดภัยในหญิงมีครรภ์ (รายละเอียดข้อมูล [คลิกที่นี่](#))

3.1.2. ข้อสรุปจาก Oregon drug class review⁽¹⁾

ตารางที่ 1 สรุปประสิทธิผลและความปลอดภัยใน allergic rhinitis

Evaluation of allergic rhinitis	Adults		Children
	Seasonal	Perennial	
Efficacy	Generally No sig. different	Very few different	All show efficacy, however, difference is unknown due to few information
Safety	<ul style="list-style-type: none"> - No significant different among the group - No evidence of increasing of cataract or glaucoma - Mometasone was superior to beclometasone in symptomatic prevention but more headache 		<ul style="list-style-type: none"> - Beclometasone was associated growth retardation in 1 trial (vs placebo) but not expected height in observational study - Others were not associated with growth retardation

3.1.3. ข้อมูลจาก ISaE score

พบว่า fluticasone propionate มีค่า ISaE สูงสุด (0.93) รองลงมา คือ budesonide (0.90) แต่เมื่อพิจารณาจากค่า score พบว่า budesonide มีค่า score ต่ำกว่า (4-8 vs 22) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า budesonide มีความคุ้มค่ามากกว่า สำหรับข้อมูลรายการยาอื่นๆ ([ตารางที่ 9](#))

3.1.4. ข้อมูลจาก Micromedex 2012

ตารางที่ 2 สรุปการประเมินยา intra nasal corticosteroid ในข้อบ่งใช้ allergic rhinitis⁽²⁾

Evaluation	US FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of evidence	
	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric
Beclometasone dipropionate	Yes	Yes (6yr+)	E	E	IIb	IIb	B	B
Budesonide	Yes	Yes (6yr+)	E	E	IIa	IIa	B	B
Fluticasone furoate	Yes	Yes (2yr+)	E	E	IIa	IIa	B	B
Fluticasone propionate	Yes	Yes (4yr+)	E	E	I	I	B	B
Mometasone furoate	Yes	Yes (2yr+)	E	E	IIa	IIa	B	B
Triamcinolone acetonide	Yes	Yes (2yr+)	E	E	IIa	IIa	B	B

หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

3.2. Sinusitis

3.2.1. ข้อสรุปจาก external reviewer

แนวทางการรักษาไซนัสอักเสบเฉียบพลันและเรื้อรังมีการแนะนำการใช้ corticosteroid nasal spray เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย และแนะนำให้ใช้ทั้งในผู้ป่วยที่มีริดสีดวงจมูก (nasal polyp) ร่วมด้วย โดยมีการศึกษาพบว่าการใช้ corticosteroid nasal spray ในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถลดขนาดของริดสีดวงจมูกได้ แต่อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาในแต่ละฉบับไม่ได้มีการอภิปรายถึงความสัมพันธ์ของยา corticosteroid nasal spray ที่มีคุณสมบัติที่แตกต่างกันกับประสิทธิภาพในการรักษา⁽³⁾

3.2.2. ข้อมูลเพิ่มเติมจากฝ่ายเลขานุการฯ

3.2.2.1. ข้อสรุปจาก Micromedex 2012

ยากลุ่ม nasal corticosteroid ถูกประเมินในข้อบ่งใช้ sinusitis เพียงบางรายการ มีข้อสังเกตว่า Micromedex ประเมินประสิทธิภาพของ budesonide เป็น inconclusive และไม่แนะนำให้ใช้ โดยอ้างอิงการศึกษาของ [Yilmaz, et al., 2000](#) อย่างไรก็ตาม ต้องระมัดระวังในการแปลผลเพราะยังมีข้อมูลจากแหล่งอื่นๆ ที่ขัดแย้งกัน ([ตารางที่ 4](#))

[ตารางที่ 3](#) สรุปการประเมินยา intra nasal corticosteroid ในข้อบ่งใช้ sinusitis⁽²⁾

Evaluation	US FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of evidence	
	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric
Beclometasone dipropionate	-	-	-	-	-	-	-	-
Bedusonide*	No	No	-	I	-	III	-	B
Fluticasone furoate	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluticasone propionate	-	-	-	-	-	-	-	-
Mometasone furoate	No	No	F	-	IIa	-	B	-
Triamcinolone acetonide	-	-	-	-	-	-	-	-

หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series, * อ้างอิงการศึกษาของ [Yilmaz, et al., 2000](#)

3.2.2.2. BMJ clinical evidence⁽⁴⁾ พบ 1 บทความ คือ acute sinusitis in adult

Ah-see 2011⁽⁵⁾ ทำการทบทวนข้อมูลอย่างเป็นระบบในเรื่อง acute sinusitis และมีข้อสรุปของ intranasal corticosteroid ว่าจัดอยู่ในกลุ่ม likely to be beneficial (for which effectiveness is less well established than for those listed under “beneficial”) ทั้งในกรณีทั่วไปและกรณี radiologically or bacteriologically confirmed acute sinusitis

อย่างไรก็ตาม ผู้เขียนไม่ได้กล่าวถึงความแตกต่างกับ corticosteroid ชนิดอื่นๆ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมีเพียงข้อมูลของ mometasone furoate เท่านั้น

- Acute sinusitis is defined pathologically by transient inflammation of the mucosal lining of the paranasal sinuses lasting <4 weeks.

Clinically, it is characterised by nasal congestion, rhinorrhoea, facial pain, hyposmia, sneezing, and, if more severe, additional malaise and fever.

It affects 1% to 5% of the adult population each year in Europe.

- In clinically diagnosed and in radiologically/bacteriologically diagnosed acute sinusitis, corticosteroids (intranasal spray) may reduce symptoms compared with placebo.

QUESTION: What are the effects of treatments in people with clinically diagnosed acute sinusitis?

Corticosteroids versus placebo:

We found one systematic review (search date 2006), which identified 4 RCTs: one RCT in people with clinically diagnosed sinusitis and three RCTs in people with radiologically or biologically confirmed sinusitis. [11] The review did not perform separate analyses in people with clinically or laboratory-confirmed sinusitis; therefore, we report the results of only the RCT in clinically confirmed sinusitis. [12] Assessment of symptom improvement in the review differed from that in the RCT, and so we report both here.

Improvement in sinusitis

Compared with placebo Intranasal mometasone seems no more effective at 15 days at increasing the number of people with an improvement in symptoms of clinically diagnosed acute sinusitis (*moderate-quality evidence*).

QUESTION: What are the effects of treatments in people with radiologically or bacteriologically confirmed acute sinusitis?

OPTION: CORTICOSTEROIDS (INTRANASAL)

Corticosteroids versus placebo:

We found one systematic review (search date 2008, 3 RCTs).^[11]

Improvement in sinusitis

Compared with placebo Intranasal corticosteroids seem modestly more effective at increasing the proportion of people with improvement or with resolution of symptoms of clinically diagnosed or radiologically or endoscopically confirmed sinusitis (*moderate-quality evidence*).

ส่วนข้อมูลด้านอาการไม่พึงประสงค์เปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า ไม่แตกต่างกัน

3.2.2.3. Cochrane library จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ nasal corticosteroid เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 พบทั้งหมด 12 บทความ แต่มี 1 ผลลัพธ์ ที่เกี่ยวข้องกับ สรุปได้ดังนี้

Snidvongs, et al., 2011⁽⁶⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เปรียบเทียบ topical corticosteroid ในผู้ป่วย chronic rhinosinusitis ที่ไม่มี nasal polyps ผลการรวบรวมจาก 10 การศึกษา (ผู้ป่วย 590 คน) พบว่า topical corticosteroid ทำให้ symptom scores ดีขึ้น และมีสัดส่วนของผู้ที่ตอบสนองต่อยาสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก สำหรับการวิเคราะห์หากลุ่มย่อยอื่นๆ ไม่พบความแตกต่างจากยาหลอก ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตและผลข้างเคียงไม่ต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากบทคัดย่อไม่ได้กล่าวถึงความแตกต่างระหว่างชนิดของ corticosteroid

Main results:

Ten studies (590 patients) met the inclusion criteria. The trials were of low (six trials) and medium (four trials) risk of bias. The primary outcome was sino-nasal symptoms. When compared to placebo, topical steroid improved symptom scores (standardised mean difference -0.37; 95% confidence interval (CI) -0.60 to -0.13, P = 0.002; five trials, n = 286) and had a greater proportion of responders (risk ratio 1.69; 95% CI 1.21 to 2.37, P = 0.002; four trials, n = 263). With a limited number of studies, the subgroup analyses of patients who had received sinus surgery versus those who had not was not significant (P =

0.35). Subgroup analyses by topical delivery method revealed more benefit when steroid was administered directly to the sinuses than with simple nasal delivery (P = 0.04). There were no differences between groups for quality of life and adverse events.

พบข้อมูลอีก 1 บทความจากการสืบค้นผ่าน NHS evidence โดย Zalmanovici Trestioreanu, et al., 2009⁽⁷⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อประเมินผลของ intranasal corticosteroid สำหรับ acute sinusitis ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ผลจาก 4 การศึกษา รวมผู้ป่วย 1,943 คน เทียบระหว่าง intranasal corticosteroid กับยาหลอกเป็นเวลา 15 – 21 วัน พบว่า การใช้ intranasal corticosteroid ช่วยให้อาการดีขึ้นกว่าการใช้ยาหลอก และการใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้น (เช่น mometasone furoate 400 mcg vs 200 mcg) ช่วยลดอาการได้มากขึ้น โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นไม่ต่างกันแม้ว่าใช้ยาในขนาดที่ต่างกัน

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้กล่าวถึงความแตกต่างของ corticosteroid แต่ละชนิด

Main results

Four studies involving 1943 participants with acute sinusitis met our inclusion criteria. The trials were well-designed and double-blind and studied INCS versus placebo or no intervention for 15 or 21 days. The rates of loss to follow up were 7%, 11%, 41% and 10%. When we combined the results from the three trials included in the meta-analysis, participants receiving INCS were more likely to experience resolution or improvement in symptoms than those receiving placebo (73% versus 66.4%; risk ratio (RR) 1.11; 95% confidence interval (CI) 1.04 to 1.18). Higher doses of INCS had a stronger effect on improvement of symptoms or complete relief: for mometasone furoate (MFNS) 400 mcg versus 200 mcg (RR 1.10; 95% CI 1.02 to 1.18 versus RR 1.04; 95% CI 0.98 to 1.11). No significant adverse events were reported and there was no significant difference in the drop-out and recurrence rates for the two treatment groups and for groups receiving higher doses of INCS.

3.2.2.4. NICE guidance จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ sinusitis corticosteroid หรือ nasal corticosteroid เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

3.2.2.5. NHS evidence จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ nasal corticosteroid sinusitis เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 พบทั้งหมด 274 ผลลัพธ์ แบ่งเป็น

- Health technology assessment 18 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง
- Systematic review 28 ผลลัพธ์ พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง 2 ผลลัพธ์ (Cochrane review)
- Guidelines 59 ผลลัพธ์ พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง 1 ผลลัพธ์ คือ European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007⁽⁸⁾ (EPOS 2007) อย่างไรก็ตาม มีแนวเวชปฏิบัติเดียวกันปรับปรุงในปี 2012 จึงขอสรุปเฉพาะในเอกสารที่ปรับปรุงใหม่

European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012⁽⁹⁾ ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และมีข้อสรุปเกี่ยวกับ intranasal corticosteroid กับ chronic rhinosinusitis ที่ไม่มี nasal polyps ดังนี้

ข้อมูลจาก meta-analysis: ข้อมูลจาก 8 การทดลองเทียบกับยาหลอก พบว่ามี 5 การทดลองที่สามารถรวมวิเคราะห์ได้ และกลุ่มที่ได้รับ topical steroid มีคะแนนอาการและสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก

ด้านประสิทธิภาพ: มีเฉพาะข้อมูลเปรียบเทียบ corticosteroid รุ่นเดิม (budesonide, beclomethasone, betamethasone, triamcinolone, dexamethasone) กับรุ่นใหม่ (mometasone, fluticasone, ciclesonide) ซึ่งไม่แตกต่างกันในแง่ของ symptom score

ด้านความปลอดภัย: ผลข้างเคียงจากการใช้ intranasal corticosteroid นั้นพบได้น้อย และมักไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงได้ดี และประโยชน์จากการใช้ยาอยู่เหนือความเสี่ยง

ข้อแนะนำ: ในส่วนของ intra nasal corticosteroid นั้นพบว่ามีหลักฐานระดับดีที่สนับสนุนประโยชน์ใน chronic rhinosinusitis ที่ไม่มี polyp

6.1.3.1. Meta-analysis

Of the eight studies comparing INCS to placebo, Five studies (Furukido 2005; Jorissen 2009; Lavigne 2002; Lund 2004; Parikh 2001); ^(1669-1672, 1674) and could be combined in the meta-analysis. Pooled data analyses of symptom scores and proportion of responding patients demonstrated significant benefit in the topical steroid group. The pooled results significantly favoured the topical steroid group (combined standardised mean difference (SMD) -0.37; 95% confidence interval (CI) -0.60 to -0.13, p=0.002; five trials, 286 patients) The I2 was 12%, suggesting no heterogeneity ($\chi^2 = 4.57$, degrees of freedom (df) = 4, p=0.33).

This was true for both SMD and responder analysis (Figure 6.1.2a & 6.1.2b). The four studies that did not provide data for meta-analysis were ^(309, 1673, 1677, 1823) and only Dijkstra 2004 did not favour INCS.

6.1.3.2. Subgroup analysis

- ...Corticosteroid type
- Modern corticosteroids (mometasone, fluticasone, ciclesonide) v first-generation corticosteroids (budesonide, beclomethasone, betamethasone, triamcinolone, dexamethasone)...

6.1.3.2. Subgroup analysis

Finally, by corticosteroid type, there were 3 studies using modern corticosteroids ^(1674, 1668, 1672) compared to 7 with older first-generation corticosteroid types. Only symptom scores were available for comparison with no significant difference between subgroups (p=0.75). Although, it may appear that the early generation INCS perform better than modern on the forest plot (Figure 6.1.5.a and 6.1.5.b) this difference is not significant and there are no data from modern INCS to use in the proportion of responders analysis.

6.1.4. Side-effects of local corticosteroid chronic rhinosinusitis without nasal polyps

Epistaxis, dry nose, nasal burning and nasal irritation are considered to be drug-related events. It is acknowledged that rare adverse events are possibly not detected in randomized controlled trials (RCTs). However, they were extremely low and there was no difference in adverse events between the study groups and control groups in any trial. Post-market adverse events for intranasal steroid sprays are very low. Minor adverse events from nasal steroid are well tolerated by patients. The amount of benefit clearly outweighs the risk. The reported adverse events from the included studies are summarized in Table 6.1.3.

6.1.5.3. Evidence based recommendations

There is good evidence that INCS benefit CRSsNP. However, not all author demonstrate this finding. The surgical state of the sinuses treated (i.e. whether the sinuses have been opened and the ability of topical INCS to penetrate into the sinus cavity) appears to have a significant influence on response. The delivery device may be significant but there were not enough studies to come to a conclusion other than technique that deliver more effectively to sinuses are probably more beneficial.

ส่วนผลของ intranasal corticosteroid กับ chronic rhinosinusitis ที่มี nasal polyps สรุปได้ดังนี้

ข้อมูลจาก meta-analysis: เปรียบเทียบประสิทธิทิภาพของ topical steroid พบว่า topical steroid ลดอาการ ลดขนาด polyp ลดการกลับเป็น polyp ซ้ำ และการไหลของอากาศผ่านจมูกนั้นดีขึ้น เมื่อเทียบกับยาหลอก

ด้านประสิทธิทิภาพ: มีเฉพาะข้อมูลเปรียบเทียบ corticosteroid รุ่นเดิม (budesonide, beclomethasone, betamethasone, triamcinolone, dexamethasone) กับรุ่นใหม่ (mometasone, fluticasone, ciclesonide) ซึ่งไม่แตกต่างกันในแง่ของ symptom score หรือการลดขนาด polyp

ด้านความปลอดภัย: ผลข้างเคียงจากการใช้ intranasal corticosteroid ที่พบบ่อยคือ epistaxis และระคายเคืองจมูก เช่น คัน จาม จมูกแห้ง และเยื่อบุจมูกอักเสบ อย่างไรก็ตาม พบอุบัติการณ์ต่ำและในการทดลองนั้นเกิดขึ้นไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม ข้อมูลด้านความปลอดภัยหลังออกจำหน่ายสู่ท้องตลาดพบน้อย ผู้ป่วยสามารถทนได้ และประโยชน์ที่ได้รับเหนือความเสี่ยง

ข้อแนะนำ: ในส่วนของ intra nasal corticosteroid มีประสิทธิทิภาพในการรักษา chronic rhinosinusitis ที่มี polyps

6.5. Treatment with corticosteroids in CRSwNP

6.5.2.6. Meta-analysis

When compared to placebo, pooled data analyses of symptoms, polyp size, polyp recurrence and nasal airflow demonstrated significant benefit in the topical steroid group. Although these outcomes were reported in various ways across studies such as the final value, the change of value after intervention and the proportion of responders, all meta-analyses show the same results favouring topical steroid. Although 32, 29 and 22 studies reported symptoms, polyp size and nasal airflow, data from only 9, 13 and 9 studies respectively can be pooled for meta-analysis. Most studies do not provide numeric data of the outcomes or do not show any of standard deviation, standard error, 95%CI, range nor interquartile range. Data

from only one study was analyzed for change in CT scan (1789), and quality of life (1172). No difference from placebo was found in these 2 outcomes. Olfactory outcomes are mentioned in 22 studies (1426, 1797, 1800, 1802, 1804, 1808, 1810-1814, 1816, 1818) and with mixed benefit to INCS. More studies may be helpful to make conclusions for these three outcomes.

6.5.2.7. Subgroup analysis

...Modern corticosteroids (mometasone, fluticasone, ciclesonide) versus first-generation corticosteroids (budesonide, beclomethasone, betamethasone, triamcinolone, dexamethasone)...

6.5.2.7.3. Effect of modern corticosteroid v first generation

There does not appear to be a significant benefit of modern corticosteroid against first-generation for the final symptom score (Figure 6.5.8.a) or for responder with polyp reduction (Figure 6.5.8.b).

6.5.2.8. Side-effects of local corticosteroid chronic rhinosinusitis with nasal polyps

The most common events were epistaxis and nasal irritation including itching, sneeze, dry nose and rhinitis. Adverse events reported were possibly ambiguous. Rhinitis symptoms could be disease-related. It is acknowledge that rare adverse events are possibly not detected in randomised controlled trials (RCTs).

However, they were extremely low and there was no difference in adverse events between the study groups and control groups in any trial. Post-market adverse events for intranasal steroid sprays are very low. However, we have not specifically sought adverse event data from non-RCT studies. Minor adverse events from nasal steroids are commonly tolerated by patients. The amount of benefit clearly outweighs the risk. The reported adverse events from the included studies are summarized in Table 6.5.5...

6.5.4. Evidence based recommendations

There is good evidence that both INCS and systemic corticosteroids are effective for the management of CRSwNP. However, considering the evolving understanding of CRSwNP and the chronicity of this condition (not from lack of treatment but natural history) many treatments will need to ongoing similar to local corticosteroid therapy in asthma. Thus the short-lived benefits of systemic corticosteroid therapy need to be balanced with the long-term potential side-effects. Local therapy appears to be effective but the ability to effectively deliver INCS to the paranasal sinuses may greatly influence the treatment response.

3.2.2.6. Pubmed

จากการสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 23 พฤษภาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ ("Sinusitis"[Mesh] AND ("Beclomethasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "mometasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone" [Supplementary Concept] OR "Triamcinolone Acetonide"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized controlled trial"[Publication type] พบทั้งหมด 2 ผลลัพธ์ แต่ไม่เกี่ยวข้องกับ

จากการสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 24 พฤษภาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ ("Sinusitis"[Mesh] AND ("Beclomethasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "mometasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone" [Supplementary Concept] OR "Triamcinolone Acetonide"[Mesh])) AND "Guideline" [Publication Type] ไม่พบผลลัพธ์

จากการสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 24 พฤษภาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ ("Sinusitis"[Mesh] AND ("Beclomethasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "mometasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone" [Supplementary Concept] OR "Triamcinolone Acetonide"[Mesh])) AND "Randomized controlled trial"[Publication type] พบทั้งหมด 40 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะบทความที่เปรียบเทียบ intra nasal corticosteroid ต่างชนิดกัน (head-to-head comparison) ไม่พบบทความที่เกี่ยวข้อง ข้อมูลนี้สนับสนุนข้อสรุปของ guidelines (เช่น European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012⁽⁹⁾) ที่ยังไม่มีการสรุปถึงความแตกต่างในด้านประสิทธิภาพของ intra nasal corticosteroid ในข้อบ่งใช้ rhinosinusitis

จากการสืบค้นข้างต้น มีข้อสังเกตว่าบาง RCT ที่ใช้ budesonide มีผลลัพธ์ไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม ฝ่ายเลขานุการฯ จึงสืบค้นอย่างเจาะจงกับ budesonide ในฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 25 พฤษภาคม 2555 โดยใช้คำสำคัญ ดังนี้

- ("Sinusitis"[Mesh] AND "Budesonide"[Mesh]) AND "Meta-Analysis" [Publication Type] ไม่พบผลลัพธ์ แต่มีข้อสังเกตว่า European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012⁽⁹⁾ ได้ทำ meta-analysis ใน chronic rhinosinusitis without nasal polyps ซึ่งมี budesonide 4 การศึกษา อย่างไรก็ตาม ในข้อสรุปนั้นไม่ได้กล่าวเฉพาะเจาะจงกับ budesonide
- (("Sinusitis"[Mesh] AND "Budesonide"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized controlled trial"[Publication type] พบ 1 ผลลัพธ์ แต่ไม่สามารถเข้าถึงเอกสารฉบับเต็มได้
- ("Sinusitis"[Mesh] AND "Budesonide"[Mesh]) AND "Randomized controlled trial"[Publication type] พบทั้งหมด 12 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง เหลือ บทความ สรุปได้ดังตาราง ที่ 5

ตารางที่ 4 randomized controlled trial ที่สรุปประสิทธิภาพของ budesonide ใน sinusitis

No.	References	Study design	N	Conditions	Interventions	Comparators	Results	Comments
1	Qvarnberg 1992 ⁽¹⁰⁾	Randomized double-blind (3 months)	40	Maxillary sinusitis	Nasal budesonide aerosol, 400 mcg daily	placebo	Nasal symptoms <u>favor</u> budesonide	Conclusion and results conflicting
2	Barlan 1997	Double-blind (3 weeks)	89	Acute sinusitis in children	Amoxicillin/clavulanate + budesonide 50 mcg b.i.d. (N=43)	Amoxicillin/clavulanate + placebo (N=46)	Efficacy <u>favours</u> budesonide	Outcomes measured as cough and nasal discharge
3	Damm 1999	Before and after comparison?	20	Severe chronic polypoid rhinosinusitis	Budesonide spray 100 mcg b.i.d. + oral flucortolone	12 days vs 20 days	Improvement was shown after treatment	
4	Yilmaz 2000	Randomized (10 days)	52	Acute maxillary sinusitis in children	Cefaclor 40 mg/kg + intranasal budesonide 100 mcg b.i.d.	Cefaclor 40 mg/kg + oral pseudoephedrine 30 mg b.i.d.	Efficacy favors budesonide group	Outcome measured as recovery rate
5	Lund 2004	Randomized double-blind (20 weeks)	167	Chronic rhinosinusitis	Nasal spray budesonide 128 mcg b.i.d.	Placebo	Efficacy favors budesonide	
6	Qiao 2007	Randomized (2 weeks)	210	Chronic sinusitis in children	(1) Nasal spray budesonide (Pulmicort® 64 mcg/dose) (3) placebo (three-group comparison)	(2) nasal spray budesonide (Rhinocort® 32? 64? mcg/dose)	Effective rate of Pulmicort® (84%) > Rhinocort® (61%) or Placebo (48%)	The potency of budesonide in clinical trial is unknown

7	Williamson 2007	Randomized double-blind factorial (10 days)	240	Acute maxillary sinusitis	(1) Amoxicillin 300 mg t.i.d. 7 days (2) topical budesonide 200 mcg o.d. 10 days (3) placebo	4-arm factorial (1) + (2) vs (1) + (3) vs (2) + (3) vs (3) + (3)	Primary outcome: Topical budesonide was ineffective	Secondary outcome: topical budesonide was more effective in patients with less severe symptoms as baseline
8	Rotenberg 2011	Randomized double-blind (1 year)	60	Samter's triad with chronic rhinosinusitis with polyposis	(2) saline irrigation + separate nasal spray budesonide (3) saline irrigation mixed nasal spray budesonide	(1) saline irrigation	Budesonide was ineffective	Disease status was improved, compared with baseline

ข้อสังเกตจากการศึกษาที่เกี่ยวข้อง เห็นได้ว่า การศึกษาที่ทำในปีหลังๆ นั้นให้ผลไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม แม้ว่ากลุ่มควบคุมนั้นเป็นยาหลอกก็ตาม จึงไม่อาจตัดสินได้ชัดเจนว่า budesonide มีประสิทธิภาพใน sinusitis หรือไม่ จึงได้สืบค้นข้อมูลที่เป็น meta-analysis ด้วยตนเองจาก google เมื่อวันที่ 25 พฤษภาคม 2555 โดยใช้คำสำคัญ sinusitis budesonide meta-analysis และพิจารณา 30 ผลลัพธ์แรก พบ 1 บทความที่เกี่ยวข้องกับ budesonide สรุปได้ดังนี้

Hayward, et al., 2012⁽¹¹⁾ ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและทำ meta-analysis เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ intranasal corticosteroid ใน acute sinusitis ผลการศึกษาจาก 6 การศึกษา รวมผู้ป่วย 2,495 ราย ผู้วิจัยได้สรุปว่า intranasal corticosteroid มีประโยชน์เล็กน้อย แต่ประโยชน์นั้นมากขึ้นหากได้รับยาในขนาดสูงเป็นเวลา 21 วัน เมื่อเทียบกับการให้ยา 14 – 15 วัน

RESULTS: We included 6 studies having a total of 2,495 patients. In 5 studies, antibiotics were prescribed in addition to corticosteroids or placebo. Intranasal corticosteroids resulted in a significant, small increase in resolution of or improvement in symptoms at days 14 to 21 (risk difference [RD] = 0.08; 95% CI, 0.03-0.13). Analysis of individual symptom scores revealed most consistently significant benefits for facial pain and congestion. Subgroup analysis by time of reported outcomes showed a significant beneficial effect at 21 days (RD = 0.11; 95% CI, 0.06-0.17), but not at 14 to 15 days (RD = 0.05; 95% CI, -0.01 to 0.11). Meta-regression analysis of trials using different doses of mometasone furoate showed a significant dose-response relationship (P = .02).

CONCLUSIONS: Intranasal corticosteroids offer a small therapeutic benefit in acute sinusitis, which may be greater with high doses and with courses of 21 days' duration. Further trials are needed in antibiotic-naive patients.

การศึกษานี้ได้รวมการทดลองด้วย budesonide 2 การศึกษา ได้แก่ Barlan, et al., 1997 และ Williamson, et al., 2007 อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อสรุปว่า budesonide มีหรือไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา แต่กล่าวในข้ออภิปรายว่า การศึกษาดังกล่าวมีอำนาจทางสถิติต่ำเกินไปที่จะพบความแตกต่าง และขนาดยาที่ใช้ อาจต่ำเกินไป

Williamson et al¹⁴ acknowledged that their RCT was underpowered to detect clinically useful effects, and the study may have used an inappropriately low dose of budesonide.²⁶

นอกจากนี้ ยังมี clinical guidelines ของประเทศแคนาดา Desrosiers, et al., 2011⁽¹²⁾ แนะนำการรักษา acute และ chronic rhinosinusitis โดยในส่วนของ intranasal corticosteroid นั้นไม่ว่าจะใช้เป็นยาเดี่ยวใน mild-moderate acute rhinosinusitis หรือใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะ มีระดับคำแนะนำคือ strong (for accept completely) และระดับหลักฐานเป็น moderate และแม้ว่าใน guidelines กล่าวถึงการศึกษาดังกล่าวของ budesonide ที่บางการศึกษาให้ผลลัพธ์ไม่แตกต่างจากยาหลอก แต่ในบทสรุปข้อแนะนำนั้นไม่ได้ห้ามใช้ budesonide

3.3. Nasal polyps

3.3.1. ข้อสรุปจาก Micromedex 2012

ยาในกลุ่ม nasal corticosteroid ได้รับการประเมินในข้อบ่งใช้ nasal polyps ว่ามีประสิทธิภาพระดับ favors efficacy โดยมีระดับคำแนะนำที่ต่างกันเล็กน้อย แต่ระดับหลักฐานเป็น B ยกเว้น triamcinolone ไม่มีข้อมูล ตารางที่ 5 สรุปการประเมินยา intra nasal corticosteroid ในข้อบ่งใช้ nasal polyps⁽²⁾

Evaluation	US FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of evidence	
	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric
Beclometasone dipropionate	Yes	Yes (6yr+)	F	F	IIb	IIb	B	B
Bedusonide	No	No	F	-	IIb	-	B	-
Fluticasone furoate	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluticasone propionate	No	No	F	-	IIa	-	B	-
Mometasone furoate	Yes (nasal spray only)	No	F	-	IIa	-	B	-
Triamcinolone acetonide	-	-	-	-	-	-	-	-

หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

3.3.2. BMJ clinical evidence จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ nasal polyps เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง⁽⁴⁾

3.3.3. Cochrane library ข้อมูลที่พบอยู่ในขั้น protocol stage⁽¹³⁻¹⁵⁾

3.3.4. NICE guidance จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ nasal polyps เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

3.3.5. NHS evidence จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ nasal corticosteroid polyps เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 พบทั้งหมด 412 ผลลัพธ์ แบ่งเป็น

- Health technology assessment 161 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง
- Systematic review 31 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง
- Guidelines 62 ผลลัพธ์ พบ 2 ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องดังนี้

European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007⁽⁸⁾ (EPOS 2007) ขอให้ดูในหัวข้อ sinusitis

World Allergy Organization 2011⁽¹⁶⁾ กล่าวถึง intra nasal corticosteroid ว่ามีประสิทธิภาพผลในการรักษา nasal polyps

Intranasal corticosteroids are the most effective treatment for moderate intermittent and persistent rhinitis, for all nasal symptoms, ocular symptoms, polyposis and sinusitis.

3.3.6.Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 23 พฤษภาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ ("Nasal Polyps"[Mesh] AND ("Beclomethasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "mometasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone" [Supplementary Concept] OR "Triamcinolone Acetonide"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized controlled trial"[Publication type] พบ 1 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตามบทความดังกล่าวไม่เกี่ยวข้อง

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 24 พฤษภาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ ("Nasal Polyps"[Mesh] AND ("Beclomethasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "mometasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone" [Supplementary Concept] OR "Triamcinolone Acetonide"[Mesh])) AND "Guideline" [Publication Type] ไม่พบผลลัพธ์

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 24 พฤษภาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ ("Nasal Polyps"[Mesh] AND ("Beclomethasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "mometasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone" [Supplementary Concept] OR "Triamcinolone Acetonide"[Mesh])) AND "Randomized controlled trial"[Publication type] พบทั้งหมด 54 ผลลัพธ์

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 24 พฤษภาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ ("Nasal Polyps"[Mesh] AND ("Beclomethasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "mometasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone" [Supplementary Concept] OR "Triamcinolone Acetonide"[Mesh])) AND "Randomized controlled trial"[Publication type] พบทั้งหมด 43 ผลลัพธ์ เป็นที่น่าสังเกตว่า 5 ผลลัพธ์แรก (ปี 2009 – 2011) ศึกษาใน fluticasone propionate ทั้งสิ้น

และเมื่อพิจารณาชื่อยาอื่น เช่น budesonide ก็มีการศึกษาที่รับรองประสิทธิภาพในการรักษา nasal polyps เช่นกัน⁽¹⁷⁻²³⁾ แต่ไม่พบข้อมูลของ triamcinolone acetonide และ fluticasone furoate และเมื่อพิจารณาจาก European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012⁽⁹⁾ ยาทั้งสองรายการนี้ไม่มีข้อมูลการทดลองที่สนับสนุนการใช้ใน chronic rhinosinusitis ที่มี nasal polyps

Benítez, et al., 2006⁽¹⁷⁾

A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps.
CONCLUSION: A short course of oral steroids improved all nasal symptoms, polyp size, and nasal flow, whereas intranasal steroid maintain this effect.

Johansson, et al., 2002⁽¹⁹⁾

We have previously compared different scoring systems for endoscopic staging of nasal polyps. Of the five methods evaluated, we found that two were better than the others with regard to reproducibility and agreement between physicians. One method was lateral imaging, developed by the authors, and the other was a scoring system developed by Lildholdt et al. The main objective of the present study was to compare the sensitivity of these two methods. Another aim was to study the effect on nasal polyposis of topical nasal corticosteroids over a 2-week period. Patients with bilateral nasal polyposis (n = 100) were randomized to a 2-week treatment with a topical corticosteroid (budesonide aqueous nasal spray: 128 microg b.i.d.) or

placebo in a double-blind manner. Nasal symptoms were scored before treatment and after 3, 7 and 14 days of treatment, and the patients underwent nasal endoscopy at clinical visits. Patients treated with active substance had an improvement in their symptoms, an effect already detectable after 3 days of treatment, compared with those who received placebo. In addition, a statistically significant decrease in polyp size could be registered after 14 days using lateral imaging but not with the other scoring system. In conclusion, lateral imaging was more sensitive and could detect effects earlier than the other scoring system and can be recommended for the endoscopic staging of nasal polyps in clinical studies.

Jankowski, et al., 2001⁽¹⁸⁾

DESIGN: Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.

RESULTS: All doses of budesonide aqueous nasal spray significantly (P<.01) reduced polyp size; no significant differences were noted between the 4 treatment groups. The mean improvement in clinic peak nasal inspiratory flow at 8 weeks was 65.9 L/min with budesonide aqueous nasal spray, 128 microg twice daily; 71.6 L/min with budesonide aqueous nasal spray, 256 microg once daily; and 54.6 L/min with budesonide aqueous nasal spray, 128 microg once daily (all P<.001 vs placebo). Combined and individual symptom scores and sense of smell improved significantly in all budesonide-treated groups; the effect on symptoms became apparent within 1 to 2 days of the first dose. Budesonide aqueous nasal spray was well tolerated.

Blomqvits, et al., 2001⁽²⁰⁾

METHODS: Thirty-two patients with nasal polyposis and symmetrical nasal airways were randomized to unilateral endoscopic sinus surgery after pretreatment with oral prednisolone for 10 days and local nasal budesonide bilaterally for 1 month. Postoperatively, patients were given local nasal steroids (budesonide). Patients were evaluated with nasal endoscopy, symptom scores, and olfactory thresholds. They were followed for 12 months.

RESULTS: The sense of smell was improved by the combination of local and oral steroids. Surgery had no additional effect. Symptom scores improved significantly with medical treatment alone, but surgery had additional beneficial effects on nasal obstruction and secretion. After surgery, the polyp score decreased significantly on the operated side but remained the same on the unoperated side. Twenty-five percent of the patients were willing to undergo an operation also on the unoperated side at the end of the study.

Filiaci, et al., 2000⁽²¹⁾

A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis.

...It is concluded that budesonide, 280 micrograms once daily, reduces polyp size and relieves symptoms in patients with nasal polyposis.

Tos, et al., 1998⁽²²⁾

Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps

...The aim of our study was to compare the efficacy of treatment of two formulations of budesonide with placebo on nasal polyps...

...Polyp size was reduced significantly in both budesonide treated groups compared with placebo, but there was no statistical difference between the two actively treated groups...

Vendelo Johansen, et al., 1993⁽²⁴⁾

The objectives of this study were to determine if the size of nasal polyps could be assessed in a reproducible way and to study the effect of budesonide in patients suffering from eosinophilic nasal polyposis with small and medium sized polyps. Ninety-one patients entered the study. Budesonide 200 micrograms b.i.d. (aerosol or aqua) and placebo (aerosol or aqua) were compared in a 3-month double-blind, multi-centre, randomized study. Efficacy was measured by an assessment of polyp size, nasal peak-flow index and the patient's assessment of nasal symptoms. The conclusions were that the size of polyps could be assessed in a reproducible way, and that budesonide delivered either as a water-based suspension or as an aerosol is effective in the treatment of patients with small and medium sized polyps.

Ruhno, et al., 1990⁽²³⁾

Intranasal budesonide, 400 micrograms two times a day, was evaluated in 36 patients referred for treatment of nasal polyposis. The age range was 20 to 68 years. Polypectomy was done 5.6 (mean) times previously. After a 5-week, treatment-free, baseline period, patients were treated in a double-blind fashion with either budesonide or placebo during 4 weeks. After this treatment period, placebo-treated patients started receiving budesonide in an open trial for an additional 4 weeks. The patients rated their nasal symptoms daily. Nasal examinations and nasal inspiratory flow rate (IFR) measurements were done at clinic visits. After 3 and 4 weeks of treatment, the response to budesonide was significantly greater than response to placebo. The greater reduction in nasal blockage caused by polyps, observed on physical examination, $p = 0.005$, was mirrored by an increase in nasal IFR ($p = 0.0001$). Patient rating of the severity and frequency of nasal blockage were reduced more by budesonide than by placebo (p less than or equal to 0.0005). Switching placebo-treated patients to budesonide treatment resulted in a reduction of nasal blockage (p less than 0.001) and an increase in nasal IFR (p less than 0.001). The results demonstrate that topical nasal budesonide, 400 micrograms two times a day, is an effective treatment of nasal polyps.

3.4. Allergic conjunctivitis (ocular symptoms related to allergic rhinitis)

3.4.1. ข้อสรุปจาก Micromedex 2012 ไม่พบการประเมินในข้อบ่งใช้ allergic conjunctivitis

ตารางที่ 6 สรุปการประเมินยา intra nasal corticosteroid ในข้อบ่งใช้ allergic conjunctivitis⁽²⁾

Evaluation	US FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of evidence	
	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric
Beclometasone dipropionate	-	-	-	-	-	-	-	-
Bedusonide	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluticasone furoate	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluticasone propionate	-	-	-	-	-	-	-	-
Mometasone furoate	-	-	-	-	-	-	-	-
Triamcinolone acetonide	-	-	-	-	-	-	-	-

หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminant ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminant = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

3.4.2. BMJ clinical evidence⁽⁴⁾ จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ allergic conjunctivitis หรือ conjunctivitis เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

3.4.3. Cochrane library จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ steroid conjunctivitis เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 พบทั้งหมด 9 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ steroid ocular rhinitis เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 พบทั้งหมด 14 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง

และจากการสืบค้นผ่าน Health topic ในหัวข้อที่เกี่ยวข้องกับ nose & sinus หรือ eye & vision ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

3.4.4. NICE guidance จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ conjunctivitis เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 พบทั้งหมด 234 ผลลัพธ์

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ conjunctivitis corticosteroid เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 พบทั้งหมด 16 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

3.4.5. NHS evidence จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ nasal corticosteroid conjunctivitis เมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2555 พบทั้งหมด 203 ผลลัพธ์ แบ่งเป็น

- Health technology assessment 15 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง
- Systematic review 5 ผลลัพธ์ พบ 1 ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตาม บทความฉบับนี้ไม่สามารถเข้าถึงฉบับเต็มได้ และในบทความย่อไม่ได้กล่าวถึงความแตกต่างของ corticosteroid กล่าวแต่เพียง

ว่ามีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพของ intra nasal corticosteroid ในการลดอาการทางตาในผู้ป่วยที่เป็นเยื่อจมูกอักเสบ (allergic rhinitis-associated ocular symptoms)⁽²⁵⁾

○ Guidelines 48 ผลลัพธ์ พบผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง 2 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

DeGuzman, et al., 2007⁽²⁶⁾ กล่าวถึงการรักษา allergic rhinitis ด้วย intra nasal corticosteroid ว่าสามารถลดอาการทางจมูกแต่ไม่สามารถรักษาอาการทางตาได้

Intranasal Corticosteroids. A number of studies have shown these drugs to be the most effective treatment of the itching, sneezing, rhinorrhea, and stuffiness associated with allergic rhinitis. Their effect is not immediate, however; onset of relief is seen on day 2 to 3 with effects reaching their peak at 2 to 3 weeks. Regular, consistent use is required to maintain a maximum effect. Patient education for the correct use of intranasal pump sprays is essential. Intranasal corticosteroids do not treat ocular symptoms.

World Allergy Organization 2011⁽¹⁶⁾ กล่าวถึงการรักษาโรคภูมิแพ้ด้วยยา corticosteroid ว่ารูปแบบยาที่ใช้ทางจมูกนั้น ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีและมีผลข้างเคียงน้อยใกล้เคียงกับยาหลอก แต่ยาต่างชนิดกันนั้น ยาที่ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดน้อยเป็นยาที่ผู้ป่วยทนได้ดีที่สุด และยา intra nasal corticosteroid ยังมีประสิทธิภาพในอาการแพ้ทางตาด้วย

Section 4.2. Pharmacotherapy of Allergic Diseases
Pharmacological Treatment

Glucocorticosteroids: Intranasal glucocorticosteroids are the most efficacious anti-inflammatory medication available for the treatment of allergic and non-allergic rhinitis. The rationale for using intranasal glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis is that high drug concentrations can be achieved at receptor sites in the nasal mucosa with a minimal risk of systemic adverse effects. Due to their mechanism of action, efficacy appears after 7-8 hours of dosing, but maximum efficacy may require up to 2 weeks to develop. Intranasal glucocorticosteroids are well tolerated and adverse effects are few in number, mild in severity and have the same incidence as placebo. However, there are differences in safety between molecules, those with low bioavailability being the best tolerated.

Intranasal corticosteroids are the most effective treatment for moderate intermittent and persistent rhinitis, for all nasal symptoms, ocular symptoms, polyposis and sinusitis.

ข้อมูลเกี่ยวกับ ocular symptoms และการใช้ intra nasal corticosteroid จาก NHS evidence

DeWester, et al., 2003⁽²⁷⁾ ทำการรวมผลการวิจัยเกี่ยวกับ intra nasal fluticasone propionate จาก 7 RCTs เพื่อดูผลต่อผู้ป่วยเยื่อจมูกอักเสบที่มีอาการทางตา (ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis) พบว่า symptoms score ตีกว่ายาหลอก แม้ว่าไม่ได้ใช้ยาหยอดตาหรือยากินแก้แพ้ร่วมด้วย ผู้วิจัยให้ข้อสรุปว่า intra nasal fluticasone propionate มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยเยื่อจมูกอักเสบที่มีอาการทางตา

Intranasal corticosteroids have been shown to decrease ocular symptoms associated with allergic rhinitis as well as nasal symptoms. The primary objective of this retrospective analysis was to evaluate the efficacy of fluticasone propionate (FP) aqueous nasal spray in the treatment of ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis (SAR). We pooled efficacy data from seven multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of similar design. Each study evaluated the efficacy of intranasal FP, 200 micrograms, given once daily in the treatment of nasal and ocular symptoms associated with SAR. At baseline and after 7 and 14 days of treatment, clinicians rated the severity of four individual ocular symptoms (itching, tearing, redness, and puffiness) via visual analog scales of 0-100, where 0 = no symptoms and 100 = worst symptoms. The four ratings were added to form the total ocular symptom score (TOSS). Patients rated the overall severity of their ocular symptoms (all symptoms evaluated with a single score) daily on diary cards in a similar fashion. The primary outcome was the mean change from baseline in the clinician-rated TOSS. A between-group difference of 25 points in the mean change from baseline TOSS by day 14 was considered clinically relevant. The FP group had greater mean changes from baseline in the TOSS and in all four individual symptom scores compared with placebo at days 7 and 14. At day 7, mean decreases from baseline in the TOSS were 76.0 points for the FP group and 50.9 points for the placebo group ($p < 0.001$), a difference between groups of 25.1. At day 14, mean decreases from baseline in the TOSS were 91.8 points for the FP group and 60.2 points for the placebo group ($p < 0.001$), a difference between groups of 31.6. Consistent with the clinician-rated data, patient-rated data showed a significantly greater reduction in the overall ocular symptom score for the FP group

compared with placebo for both weeks 1 and 2 ($p < 0.001$). Intranasal FP provides safe and effective relief of ocular symptoms associated with SAR. Patients with allergic rhinitis who also have ocular symptoms as a component of their disease may benefit from intranasal FP monotherapy without the addition of topical ophthalmologic agents or oral antihistamines. Such an approach may have advantages regarding compliance and cost-effectiveness of treatment.

Keith, et al., 2009⁽²⁸⁾ ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อประเมินการใช้ intra nasal corticosteroid ในการรักษาอาการทางตาในผู้ป่วยเยื่อจมูกอักเสบ ผลจาก 35 RCTs ที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปี 1990 – May 2009 พบว่า ยังเป็นที่สงสัยว่าการลดอาการทางตาในผู้ป่วยเยื่อจมูกอักเสบนั้นเกิดกับ intra nasal corticosteroid ทั้งกลุ่มหรือไม่ เพราะยาบางตัว เช่น mometasone furoate และ fluticasone propionate นั้นไม่มีประสิทธิผลในการรักษา มีเพียง fluticasone furoate เท่านั้นที่มีหลักฐานแสดงถึงประสิทธิภาพในการลดอาการทางตาได้

RESULTS: Examination of these studies reveals substantial inconsistency of effect of some INS across, and even within, trials, casting doubt on the suggestion that ocular efficacy is a class effect of INS. Conflicting, inconsistent or even negative effects were observed for most INS examined including mometasone furoate and fluticasone propionate. Only fluticasone furoate nasal spray, in addition to established efficacy in treating nasal symptoms, demonstrated a consistent positive effect on ocular symptoms of SAR compared with placebo in a large number of patients across all of its prospective studies. Moreover, these results were consistent across different allergy seasons, including grass, ragweed, and mountain cedar seasons, and different geographical locations throughout Europe and the USA.

CONCLUSION: While additional prospective head-to-head clinical trials comparing the efficacy of INS in treating ocular symptoms of AR are needed to fully elucidate the benefits of one INS compared with another, data available to date suggest that not all INS are equally consistent in managing ocular symptoms of SAR. Fluticasone furoate is currently the most consistent.

3.4.6. Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 23 พฤษภาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ ("Rhinitis, Allergic, Perennial"[Mesh] OR "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh]) AND ("Beclomethasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "mometasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept] OR "fluticasone" [Supplementary Concept] OR "Triamcinolone Acetonide"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb] NOT "Randomized controlled trial"[Publication type] พบทั้งหมด 11 ผลลัพธ์ แต่มี 4 บทความที่เกี่ยวข้องสรุปได้ดังนี้

Yáñez, et al., 2002⁽²⁹⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ intra nasal corticosteroid กับ antihistamine ในผู้ป่วยเยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ทั้งในด้านอาการทางจมูก อาการทางตา อาการทั่วไปรวมถึงคุณภาพชีวิต และความปลอดภัย ผลการศึกษาจาก 9 RTCs พบว่า intra nasal corticosteroid มีประสิทธิภาพมากกว่า antihistamine ในการลดอาการทางจมูกมากกว่า antihistamine แต่ผลต่ออาการทางตาไม่แตกต่างกัน

RESULTS: Nine studies including 648 subjects (mean age 30.4 years, range 13 to 73) with allergic rhinitis were selected. Intranasal corticosteroids produced significantly greater reduction of total nasal symptoms (standardized mean difference -0.36, 95% confidence interval -0.57 to -0.14), sneezing (-0.41, -0.57 to -0.24), rhinorrhea (-0.47, -0.64 to -0.29), itching (-0.38, -0.56 to -0.19), and nasal blockage (-0.86, -1.07 to -0.64) than did topical antihistamines. There was no significant difference between treatments for ocular symptoms (-0.07, -0.27 to 0.12). The effects on sneezing, rhinorrhea, itching, and ocular symptoms were significantly heterogeneous between studies. Other outcomes (total nasal symptom score and nasal blockage) were homogeneous between studies. Subgroup and sensitivity analysis suggested that most of the heterogeneity of outcomes could be explained on the basis of the methodologic quality of studies.

DeWester, et al., 2003⁽²⁷⁾ ให้ข้อสรุปไว้ว่าผู้ป่วยเยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ที่มีอาการทางตาาร่วมด้วย อาจได้รับประโยชน์จากการใช้ fluticasone propionate (ดูเพิ่มใน NHS evidence)

Rodrigo, et al., 2011⁽³⁰⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและ meta-analysis เพื่อหาข้อสรุปถึงประโยชน์ของ fluticasone furoate เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ทั้งประสิทธิภาพในการลดอาการทางตา อาการทางจมูก ในผู้ป่วยที่เป็นเยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ รวมถึงการตอบสนองต่อการรักษา คุณภาพชีวิต และอาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษาจาก 16 การทดลอง (7 trials of seasonal allergic rhinitis, 9 trials of perennial allergic rhinitis) รวม 5,348 คน พบว่า fluticasone furoate ช่วยลดอาการทางตาและอาการทางจมูกได้เมื่อเทียบกับยาหลอก เพิ่มการตอบสนองต่อการรักษา เพิ่มคุณภาพชีวิต และมีความปลอดภัย

RESULTS: Sixteen trials (5,348 patients) were selected. Seven studies included seasonal AR patients and nine studies, perennial AR patients. Intranasal FF significantly improved rTOSS and iTOSS scores compared with placebo in patients with seasonal (weighted mean difference [WMD] -0.54, 95% CI, -0.70 to -0.37, and -0.59, 95% CI, -0.76 to -0.43) and perennial AR (-0.33, 95% CI, -0.31 to -0.05, and -0.38, 95% CI, -0.69 to -0.07). Intranasal FF was also significantly more effective in improving rTNSS and iTNSS scores in seasonal (WMD=-1.14, 95% CI, -1.57 to -0.72, and -1.32, 95% CI, -1.64 to -1.01) and perennial AR patients (-0.83, 95% CI, -1.08 to -0.59, and -0.90, 95% CI, -1.33 to -0.48). Finally, there were greater improvements in response to therapy and QoL with a favourable safety profile.

CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE: Intranasal FF showed a consistent ocular and nasal efficacy along with improvement in QoL in AR patients. This review provides significant evidence that treatment with FF nasal spray at a dose of 110 mcg once daily is effective in relieving ocular and nasal symptoms in adolescents and adults with AR.

Bielory, et al., 2011⁽³¹⁾ กล่าวถึง mometasone furoate ว่ามีประสิทธิภาพในเยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ได้ และความสนใจที่เพิ่มขึ้นนั้นมุ่งไปยังกลุ่ม intra nasal corticosteroid รวมทั้ง mometasone furoate ว่ามีประสิทธิภาพในการอาการทางตาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ด้วยหรือไม่ ผู้วิจัยจึงทำ meta-analysis จาก 10 RCTs ซึ่งเปรียบเทียบกับยาหลอก และดูประสิทธิภาพในการลดอาการทางตา ผลการศึกษาพบว่า ทั้งชนิด seasonal และ perennial และผู้วิจัยยังได้สรุปว่า ข้อค้นพบนี้ช่วยเพิ่มหลักฐานสนับสนุนว่า intra nasal corticosteroid (เช่น mometasone furoate) ช่วยลดอาการทางตา ในผู้ป่วยเยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ได้ (class effect)

RESULTS: In both analyses of SAR and PAR studies, including 3132 patients, all individual ocular symptoms were reduced in patients treated with MFNS. Overall treatment effect was significant for all three individual ocular symptoms in the SAR studies (Z = 9.18 for tearing, Z = 10.15 for itching, and Z = 8.88 for redness; P < 0.00001 for all) and in the PAR studies (Z = 5.94, P < 0.00001 for tearing; Z = 2.43, P = 0.02 for itching; and Z = 2.42, P = 0.02 for redness).





















CONCLUSIONS: Our findings add to the growing body of literature supporting the positive class effect of INSSs, including MFNS, on ocular symptoms associated with SAR and PAR.

ตารางที่ 7 สรุปรายการยาและบัญชียาในต่างประเทศของกลุ่ม intra nasal corticosteroid

Indications	Source of information			
	WHO model list 2011	BNF63	PBS Australia	LJF Scotland
Allergic rhinitis	Bud	BecD Bud FF FP MF TA	Bud	-
Sinusitis (chronic)	-	-	-	BecD MF
Nasal polyps	-	Bud FP MF	-	BecD MF
Allergic conjunctivitis	-	-	-	-

Note: **BecD** = Beclometasone dipropionate; **Bud** = Budesonide; **FF** = Fluticasone furoate; **FP** = Fluticasone propionate; **MF** = Mometasone furoate; **TA** = Triamcinolone acetonide

ตารางที่ 8 สรุปการประเมิน intra nasal corticosteroid ใน 4 ข้อบ่งใช้

Indications	Pediatric 2yr+	Pediatric 4yr+	Pediatric 6yr+	Adult
Allergic rhinitis	FF  (2) MF  (2) TA  (2)	FP  (2)	BecD  (2) Bud  (2)	Class effect! ^(1, 2) BecD  (2) Bud  (2) FF  (2) FP  (2) MF  (2) TA  (2)
Sinusitis				Class effect? ^(5, 9, 16)
Nasal polyps			BecD  (2)	Class effect? ^(9, 16) BecD  (2) Bud  (2, 17-23) FP  (2) MF  (2) see external reviewer results
Allergic conjunctivitis				Class effect? ^(16, 31) FF  (28, 30) FP  (27) MF  (31)

Note: **BecD** = Beclometasone dipropionate; **Bud** = Budesonide; **FF** = Fluticasone furoate; **FP** = Fluticasone propionate; **MF** = Mometasone furoate; **TA** = Triamcinolone acetonide

ตารางที่ 9 แสดงข้อมูล Score ของรายการยากลุ่ม Corticosteroids Nasal Spray กรณีใช้ Allergic rhinitis ISAFE 50 percentile= 0.77

Generic Name	Preparation	Trade Name	<u>EV</u>	<u>I</u>	<u>MM</u>	<u>E</u>	<u>RK</u>	<u>S</u>	<u>IES score</u>	<u>Pack</u>	<u>U</u>	<u>DDD</u>	<u>Freq</u>	<u>A</u>	<u>F</u>	<u>AF score</u>	<u>ISAFE FDA</u>
1. Sodium cromoglicate	NASAL SPRAY 2 % x 13 ML	RYNACROM M	16~16GG	0.85	EE	1.00	M5C24	1.00	0.85	5.2	mg	20.8	4	1.0	0.85	0.85	0.72
2. Azelastine hydrochloride	NASAL SPRAY 0.1 % x 10 ML	AZEP	28~27.5FF	0.88	EE	1.00	M10C21	1.00	0.88	140	mcg	560	2	1.0	0.95	0.95	0.84
3. Beclometasone dipropionate	NASAL SPRAY 50 MCG x 200 doses	BECONASE	37~37FF	0.93	EE	1.00	M20C44	1.00	0.93	50	mcg	400	2	1.0	0.95	0.95	0.88
4. Beclometasone dipropionate	NASAL SPRAY 100 MCG x 200 doses	ATOMASE FORTE	37~37FF	0.93	EE	1.00	M20C44	1.00	0.93	100	mcg	400	2	1.0	0.95	0.95	0.88
5. Budesonide	NASAL SPRAY, MICRONISED 50 MCG x 200 doses	BESONIN AQUA NASAL SPRAY 50 MCG/DOSE	33~33GG	0.95	EE	1.00	M21C88	0.95	0.90	50	mcg	200	1	1.0	1.00	1.00	0.90
6. Budesonide	NASAL SPRAY 64 MCG x 120 doses	RHINOCORT AQUA	33~33GG	0.95	EE	1.00	M21C88	0.95	0.90	64	mcg	200	1	1.0	1.00	1.00	0.90
7. Budesonide	NASAL SPRAY 100 MCG x 150 doses x 75 ML	BUNASE	33~33GG	0.95	EE	1.00	M21C88	0.95	0.90	100	mcg	200	1	1.0	1.00	1.00	0.90
8. Fluticasone propionate	NASAL SPRAY 50 MCG x 120 doses	FLIXONASE	52~51.5EE	0.98	EE	1.00	M10C83	0.95	0.93	50	mcg	200	1	1.0	1.00	1.00	0.93
9. Mometasone furoate	NASAL SPRAY 50 MCG x 140 doses	NASONEX AQ	22~21.5GG	0.90	EE	1.00	M26C64	0.95	0.86	50	mcg	200	1	1.0	1.00	1.00	0.86
10. Mometasone furoate	NASAL SPRAY 50 MCG x 60 doses	NASONEX	22~21.5GG	0.90	EE	1.00	M26C64	0.95	0.86	50	mcg	200	1	1.0	1.00	1.00	0.86
11. Triamcinolone acetonide	NASAL SPRAY 55 MCG x 120 doses	NASACORT AQ	18~18GG	0.90	EE	1.00	M40C144	0.90	0.81	55	mcg	220	1	1.0	1.00	1.00	0.81
12. Fluticasone furoate	NASAL SPRAY 27.5 MCG x 120 doses	AVAMYS	7~7GG	0.85	EE	1.00	M29C83	0.90	0.77	27.5	mcg	110	1	1.0	1.00	1.00	0.77

หมายเหตุ รายการที่ 1 ผู้ผลิตยกเลิกการผลิต; รายการที่ 2 ไม่มีการนำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร; รายการที่ 3 ยกเลิกทะเบียน; รายการที่ 4 รักษาทะเบียน

ตารางที่ 9 แสดงข้อมูล Score ของรายการยาในกลุ่ม Corticosteroids Nasal Spray กรณีใช้ Allergic rhinitis ISAFE 50 percentile= 0.77 (ต่อ)

Generic Name	Preparation	ISAF E FDA	CO	CG	Amount O	Amount G	Baht	Patient Day	Baht / PD	SCOR E	X	Criteri a	Pro pose	มดี	ED 51
1. Sodium cromoglicate	NASAL SPRAY 2 % x 13 ML	0.72	0.00	5.30	0	1,071	5,676	268	21	29		39.0	X		x
2. Azelastine hydrochloride	NASAL SPRAY 0.1 % x 10 ML	0.84	3.21	0.00	70	0	225	18	13	15	*	39.0	ค?		x
3. Beclometasone dipropionate	NASAL SPRAY 50 MCG x 200 doses	0.88	1.16	0.86	9,663,000	2,300,000	13,187,080	1,495,375	9	10	*	39.0	ค?		ข
4. Beclometasone dipropionate	NASAL SPRAY 100 MCG x 200 doses	0.88	0.00	1.61	0	3,881,800	6,230,289	970,450	6	7	*	39.0	ค?		ข
5. Budesonide	NASAL SPRAY, MICRONISED 50 MCG x 200 doses	0.90	0.00	1.00	0	2,300,000	2,300,000	575,000	4	4	*	39.0	ค?		ข
6. Budesonide	NASAL SPRAY 64 MCG x 120 doses	0.90	2.20	0.00	49,182,000	0	108,200,400	15,738,240	7	8	*	39.0	ค?		ข
7. Budesonide	NASAL SPRAY 100 MCG x 150 doses x75 ML	0.90	0.00	1.43	0	4,416,150	6,315,095	2,208,075	3	3	*	39.0	ค?		ข
8. Fluticasone propionate	NASAL SPRAY 50 MCG x 120 doses	0.93	4.89	0.00	10,717,680	0	52,409,455	2,679,420	20	22	*	39.0	ค?		ง
9. Mometasone furoate	NASAL SPRAY 50 MCG x 140 doses	0.86	7.26	0.00	8,040,960	0	58,377,370	2,010,240	29	34	*	39.0	ค?		x
10. Mometasone furoate	NASAL SPRAY 50 MCG x 60 doses	0.86	11.08	0.00	1,929,840	0	21,382,627	482,460	44	51	*	39.0	??		x
11. Triamcinolone acetonide	NASAL SPRAY 55 MCG x 120 doses	0.81	3.19	0.00	32,645,520	0	104,139,209	8,161,380	13	16	*	39.0	ค?		ง
12. Fluticasone furoate	NASAL SPRAY 27.5 MCG x 120 doses	0.77	7.58	0.00	604,800	0	4,584,384	151,200	30	39	*	39.0	ค?		x

หมายเหตุ รายการที่ 1 ผู้ผลิตยกละเล็กรผลิต; รายการที่ 2 ไม่มีการนำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร; รายการที่ 3 ยกละเล็ทะเบียน; รายการที่ 4 รักษาทะเบียน

ตารางที่ 10 แสดงข้อมูลบริษัทยาเสนอ

generic name	เลขทะเบียนยา	ชื่อการค้า	รูปแบบ	ความแรง	ขนาดบรรจุ	ข้อบ่งใช้	price list	ราคาเสนอเข้าบัญชี
Budesonide	1C 154/42	Rhinocort	Nasal spray	64 mcg/dose	120 spray	ปฏิกริยาภูมิแพ้ของเยื่อบุผิวในจมูกชนิดที่เป็นบางฤดู เยื่อบุผิวในจมูกอักเสบทั้งที่มีและไม่มีปฏิกริยา ภูมิแพ้ชนิดที่เป็นตลอดปี รักษาโรคจมูกอักเสบป้องกันกรกลับเป็นซ้ำของริดสีดวงจมูกภายหลังการผ่าตัด	2.48	2.18
Fluticasone propionate	1C 109/44 (N)	Flixonase	Nasal spray	50 ไมโครกรัม	120 metered sprays	ฟลูติโซนเนส ยาน้ำพ่นจมูก ใช้สำหรับป้องกันและรักษาอาการของโรคเยื่อจมูกอักเสบ เนื่องจากภูมิแพ้ชนิดเป็นเฉพาะฤดูกาล (seasonal allergic rhinitis) รวมทั้งไข้ละอองฟาง (hay fever) และโรคเยื่อจมูกอักเสบชนิดเป็นตลอดทั้งปี (perennial rhinitis) ในผู้ป่วยโรคเยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ การใช้ฟลูติโซนเนส ยาน้ำพ่นจมูกยังช่วยบรรเทาอาการปวดและลดความดันบริเวณโพรงจมูก ฟลูติคาโซน โปรพิโอเนต มีฤทธิ์แรงในการต้านการอักเสบเมื่อใช้เฉพาะที่ที่เยื่อจมูกโดยไม่พบผลทาง systemic activity	5.44	2.23
Fluticasone furoate	1C 113/51(NC)	AVAMYS	Nasal spray suspension	27.5 ไมโครกรัม/spray	120 sprays	สำหรับผู้ใหญ่/วัยรุ่น (อายุมากกว่า 12 ปี ขึ้นไป): ใช้รักษาอาการผิดปกติทางจมูก (น้ำมูกไหล คัดจมูก คันจมูก และจาม) และอาการผิดปกติทางตา (คัน/แสบตา น้ำตาไหลและตาแดง) จากโรคเยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดเป็นเฉพาะฤดูกาล (seasonal allergic rhinitis) สำหรับรักษาอาการผิดปกติทางจมูก (น้ำมูกไหล คัดจมูก คันจมูก และจาม) จากโรคเยื่อจมูกอักเสบจาก ภูมิแพ้ชนิดเป็นตลอดทั้งปี (perennial allergic rhinitis) สำหรับเด็ก (อายุ 2 ถึง 11 ปี) : ใช้รักษาอาการผิดปกติทางจมูก (น้ำมูกไหล คัดจมูก คันจมูก และจาม) จากโรคเยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดเป็นเฉพาะฤดูกาลและภูมิแพ้ชนิดเป็นตลอดทั้งปี	7.58	3.12
Mometasone furoate	1C127/50(N)	NASONEX	Aqueous Nasal Spray	0.05%	140 Sprays	1. โพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ที่เกิดตามฤดูกาลและตลอดปี 2. ไซนัสอักเสบเฉียบพลัน 3. ริดสีดวงจมูก	7.57	4.64
Triamcinolone acetonide	1C 70/46(N)	Nasacort AQ	Nasal Spray	55 mcg / actuation	1 bottle (120 actuation)	สำหรับรักษาอาการภูมิแพ้ที่เป็นทั้งชนิดตามฤดูกาล และชนิดเป็นตลอดทั้งปี (seasonal and perennial allergic rhinitis symptoms) ในผู้ใหญ่และเด็ก ที่อายุมากกว่า 2 ปี	3.43	3.21

หมายเหตุ : ราคาที่ใช้เป็นราคาเฉลี่ยต่อ puff

คณะทำงานต่อรองราคาฯ ได้ทำการต่อรองราคา ยา corticosteroid nasal spray เมื่อวันที่ 2 กรกฎาคม 2555, 25 กรกฎาคม 2555 และล่าสุดเฉพาะ fluticasone furoate และ mometasone furoate วันที่ 14 สิงหาคม 2555 ผลการต่อรองราคา สรุปได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 11 ผลการต่อรองราคา corticosteroid nasal spray

No.	Name	Dosing/unit	Price list	Proposed	DMSIC 54-55	%diff DMSIC	Cost/day
3	Fluticasone propionate	120	652.70	192.60	390.24	-50.65%	6.42*
6	Fluticasone furoate	120	909.50	240.75	721.67	-66.64%	8.03
5	Mometasone furoate	140	1,059.30	314.58	904.03	-65.20%	8.99
4	Triamcinolone acetonide	120	412.16	299.60	383.09	-22%	9.99

References:

1. Selover D, Dana T, Smith C, Peterson K. Drug class review: Nasal corticosteroids: Final report update 1. Oregon: Oregon Health & Science University; 2008.
2. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 152 expires 6/2012).
3. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(5):427-43.
4. BMJ group. Clinical evidence [online]. BMJ Publishing Group; 2012 [updated 2012; cited 2012 May 22]; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>.
5. Ah-See K. Sinusitis (acute). *Clinical Evidence.* 2011;12:511.
6. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Craig JC, Harvey RJ. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011, Issue 8. Art. No.;CD009274. DOI:10.1002/14651858.CD009274.
7. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009, Issue 4. Art. No.;CD005149. DOI:10.1002/14651858.CD005149.pub3.
8. Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C, Cohen N, Cobo R, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology.* 2007;45(suppl 20):1-139.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology.* 2012;50(Suppl. 23):1-299.
10. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology.* 1992 Jun;30(2):103-12.
11. Hayward G, Heneghan C, Perera R, Thompson M. Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2012;10(3):241-9.
12. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2011;7:2.
13. Kim SSY, Wong ECK, Kalish L, Craig JC. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 2. Art. No.;CD006549. DOI:10.1002/14651858.CD006549.
14. Hopkins C, Loh C, Roberts D. Medical versus surgical interventions for nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008, Issue 1. Art. No.;CD006991. DOI:10.1002/14651858.CD006991.
15. Hopkins C, Loh C, Roberts D. Surgical interventions for nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008, Issue 1. Art. No.;CD006990. DOI:10.1002/14651858.CD006990.
16. Baena-Cagnani CE, Badellino H. Section 4.2. pharmacotherapy of allergic diseases. In: Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW, Lockey RF, editors. *WAO: White book on allergy.* Wisconsin: World Allergy Organization; 2011. p. 106-8.
17. Benítez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective

- treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope*. 2006;116(5):770-5.
18. Jankowski R, Schrewelius C, Bonfils P, Saban Y, Gilain L, Prades JM, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients with nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(4):447-52.
 19. Johansson L, Holmberg K, Melén I, Stierna P, Bende M. Sensitivity of a new grading system for studying nasal polyps with the potential to detect early changes in polyp size after treatment with a topical corticosteroid (budesonide). *Acta Otolaryngol*. 2002;122(1):49-53.
 20. Blomqvist EH, Lundblad L, Anggård A, Haraldsson PO, Stjärne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):224-8.
 21. Filiaci F, Passali D, Puxeddu R, Schrewelius C. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology*. 2000;38(4):185-90.
 22. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakobsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol*. 1998;12(3):183-9.
 23. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, Anderson M, Hitch D, Lapp P, et al. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(6 Pt 1):946-53.
 24. Vendelo Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Vang Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1993;18(6):524-7.
 25. Blaiss MS. Evolving paradigm in the management of allergic rhinitis-associated ocular symptoms: role of intranasal corticosteroids. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(3):821-36.
 26. Allergic Rhinitis Guideline Team, DeGuzman DA, Bettcher CM, Harrison RV, Holland CL, Johnson CE, et al. Guidelines for clinical care: Allergic rhinitis. Michigan: University of Michigan Health System; 2007.
 27. DeWester J, Philpot EE, Westlund RE, Cook CK, Rickard KA. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24(5):331-7.
 28. Keith PK, Scadding GK. Are intranasal corticosteroids all equally consistent in managing ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis? *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):2021-41.
 29. Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(5):479-84.
 30. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(2):160-70.
 31. Bielory L, Chun Y, Bielory BP, Canonica GW. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66(5):686-93.