



MENARINI

Thai Rhinologic Society (TRS) Annual Meeting 2024

Optimizing Patient Outcomes: Evaluating the Role of Bilastine

Friday 9th August 2024
Centara Grand at CentralWorld



Moderator:

Prof. Supinda Chusakul, M.D.
King Chulalongkorn Memorial Hospital



Speaker:

Asst. Prof. Boonsam
Roongpuvapaht, M.D.
Ramathibodi Hospital

Prof. Supinda Chusakul, M.D.

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis, AR) ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต และการนอนของผู้ป่วย แนวทางเวชปฏิบัติ International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023 ได้แนะนำให้แพทย์ประเมินผลกระทบ จาก AR ต่อคุณภาพชีวิตและการนอนของผู้ป่วย¹ เนื่องจากมีการศึกษาว่า Cytokine จากเรื่องของ AR ส่งผลต่อการนอนเช่นกัน จึงต้องรักษาควบคู่กันไป

แนวเวชปฏิบัติ ARIA 2024 รายงานว่าผู้ป่วยมักไม่เกาะติดการรักษาที่แพทย์ แนะนำ ผู้ป่วยมักจะเปลี่ยนยาหรือซื้อยารับประทานเองจากร้านยา นอกจากนี้ยังมี แพทย์บางส่วนไม่รักษาตามแนวทางการรักษาเช่นเดียวกัน โดยจากการรายงานพบว่า ยาที่ผู้ป่วยชอบใช้มากที่สุด คือ Oral Antihistamine เป็น monotherapy หรือใช้ร่วมกับ ยาพ่นสเตียรอยด์ ยิ่งไปกว่านั้นหากอาการไม่ดีขึ้นคนไข้ก็มักจะปรับยาเอง²

Asst. Prof. Boonsam Roongpuvapaht, M.D.

แนวทางการรักษาภูมิแพ้ปัจจุบันอ้างอิงตามคะแนน visual analog scale (VAS) โดยพิจารณาการรักษาด้วย antihistamine เป็นลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีอาการน้อย ให้ intranasal corticosteroids ในผู้ป่วยที่มีอาการมาก และให้ INCS ร่วมกับ intranasal azelastine (AZE) ในผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการเรื้อรัง เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น แล้วจึงพิจารณาการลดยาซึ่งส่วนใหญ่มักกลับมาใช้ antihistamine

ยากลุ่ม antihistamine มีบทบาทเด่นในการรักษา rhinorrhea, sneezing³ โดยมีข้อเสือนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญว่า oral antihistamine ที่ดีควรมีฤทธิ์แรง และ ออกฤทธิ์โดยเจาะจงต่อ H1 receptor มีฤทธิ์ต้านภูมิแพ้ ไม่ถูกรบกวนโดยอาหารหรือ ยาอื่นออกฤทธิ์เร็วและคงอยู่ได้นาน ไม่ทำให้เกิดการตอบสนองต่อยาลดลง (tachyphylaxis) และไม่ทำให้ง่วง⁴⁻⁶

มีการศึกษารายงานว่ายาในกลุ่ม antihistamine มี inverse agonist activity ที่ต่างกัน ยา bilastine และ fexofenadine มี inverse agonist activity ที่ดีกว่า ยาหลอก และดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ olopatadine levocetirizine, bepotastine และ oxatomide⁷ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ rupatadine มี inverse agonist ที่ไม่ต่างกับยาหลอก แสดงถึงฤทธิ์การจับที่ไม่ดีเท่า (รูป 1)

ข้อมูลยา bilastine จากการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาระยะที่ 3 ในประเทศญี่ปุ่นซึ่งเป็นประเทศแรกที่อนุมัติการใช้ยา Bilastine ในคนใช้เครื่องจักรหรือรถยนต์จากกระทรวงคมนาคม พบว่า total nasal symptom score (TNSS) ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่วันแรกจากการรักษาด้วย bilastine ตั้งแต่วันที่ 1-2 โดยลดลงได้ดีกว่า และเร็วกว่าเมื่อเทียบกับ fexofenadine⁸ (รูป 2) อีกด้านหนึ่งมีการศึกษาในประเทศสเปน รายงานว่า bilastine ยับยั้งอาการลมพิษได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่วันแรกเมื่อเทียบกับ desloratadine และ rupatadine ยา bilastine ยังคงยับยั้งอาการลมพิษได้ดีกว่าที่ 24 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับ desloratadine และ rupatadine แต่ผลต่างไม่มีนัยสำคัญ⁹ (รูป 3)

ยา bilastine เป็น antihistamine กลุ่ม carboxy group type ซึ่งมีคุณสมบัติจับกับ H1 receptor ได้อย่างเจาะจงมากกว่าเมื่อเทียบกับยา antihistamine กลุ่ม amino group type นอกจากนี้

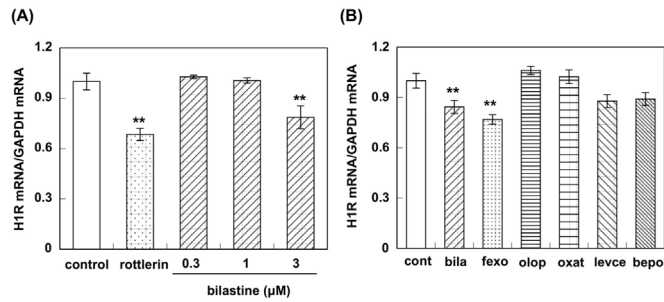


Figure 5. Effect of antihistamines on H1R gene expression in HeLa cells. (A) Dose-response study; HeLa cells were incubated with or without 5 μM rottlerin or bilastine (0.3 μM to 3 μM) for 4 h. Then the cells were harvested and H1R mRNA was determined by real-time RT-PCR. Data are expressed as means ± SEM (n = 8 for control and bilastine (0.3 and 3 μM); n = 4 for bilastine (1 μM) and rottlerin). **, p < 0.01 vs. control. In (B), HeLa cells were treated with or without (represented as control) 3 μM H₁-antihistamines for 4 h. cont, control; bila, bilastine; fexo, fexofenadine; olop, olopatadine; oxat, oxatomide; levce, levocetirizine; bepo, bepotastine. Data are expressed as means ± SEM (n = 8 for control and olopatadine, n = 7 for bilastine, fexofenadine, levocetirizine, and bepotastine; n = 6 for oxatomide). **, p < 0.01 vs. control.

รูป 1: Effect of antihistamines of H1R gene expression in HeLa cells

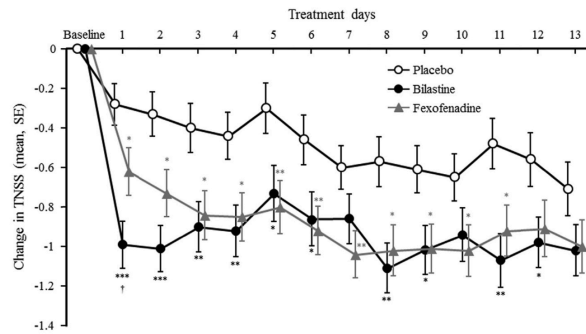


Fig. 3. Change in daily total nasal symptom score (TNSS) from baseline over treatment period in full analysis set (FAS). *P < 0.05, **P < 0.01, and ***P < 0.001 for bilastine or fexofenadine vs. placebo (Student's t-test). †P < 0.05 for bilastine vs. fexofenadine (Student's t-test).

รูป 2: Change in daily TNSS from baseline over treatment period

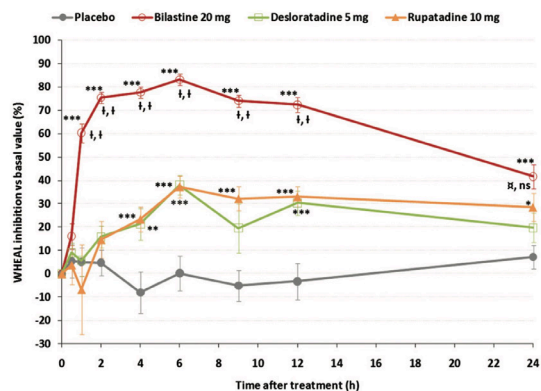
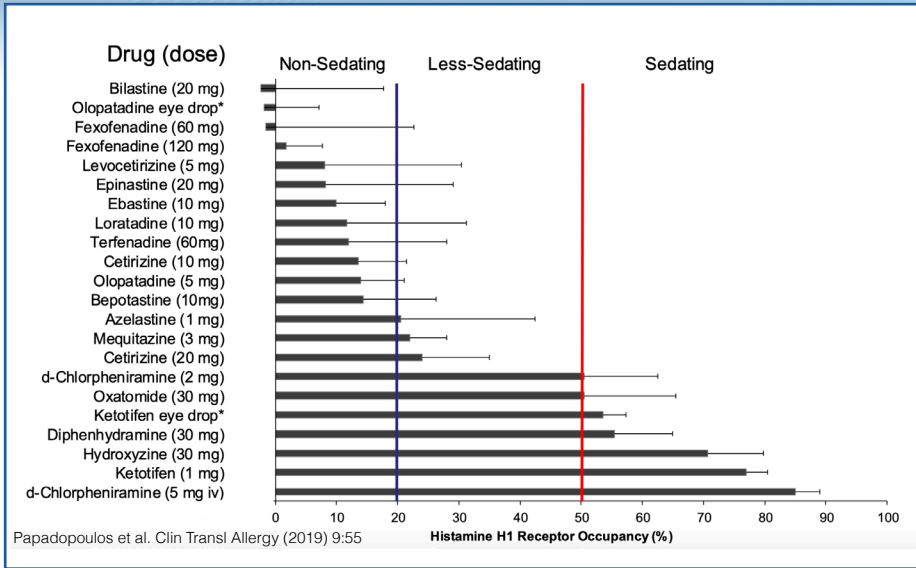


Figure 1. Percentage inhibition of wheal area (mean ± SEM) after crossover treatment with single oral doses of bilastine 20 mg, desloratadine 5 mg, rupatadine 10 mg and placebo.

Treatment vs. Placebo: *p < .05, **p < .01, ***p < .001
 Bilastine vs. Desloratadine: †: p < .01
 Bilastine vs. Rupatadine: ‡: p < .001

รูป 3: Percentage inhibition of wheal area



รูป 4: Sedating effect of antihistamines

ยา bilastine และ fexofenadine มี molecular weight ใหญ่จึงผ่าน blood-brain barrier ได้ยาก ซึ่งส่งผลให้ bilastine และ fexofenadine มีฤทธิ์ทำให้ง่วงน้อยที่สุดเมื่อเทียบกับ ยา antihistamine อื่น^{10,11} (รูป 4)

แนวทางเวชปฏิบัติ EAACI/ GA²LEN/ EDF/ WAO guideline แนะนำการรักษา ด้วย second-generation antihistamine ในผู้ป่วยลมพิษ (urticaria) ที่มีอาการผื่นนูน โดยเพิ่มขนาดยาได้สูงสุด 4 เท่าหากผู้ป่วยยังคงควบคุมอาการไม่ได้ที่ 2- 4 สัปดาห์ โดยแนะนำการรักษาด้วย second-generation antihistamine ร่วมกับ omalizumab หากผู้ป่วยยังคงไม่ดีขึ้นที่ 6 เดือน และ second-generation antihistamine ร่วมกับ ciclosporin หากอาการยังไม่ดีขึ้น¹²

การศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์ด้านอาการง่วงจากการเพิ่มขนาดยา bilastine 40 มิลลิกรัม (2 เท่า) และ 80 มิลลิกรัม (4 เท่า) โดยเทียบกับ hydroxyzine 25 มิลลิกรัม

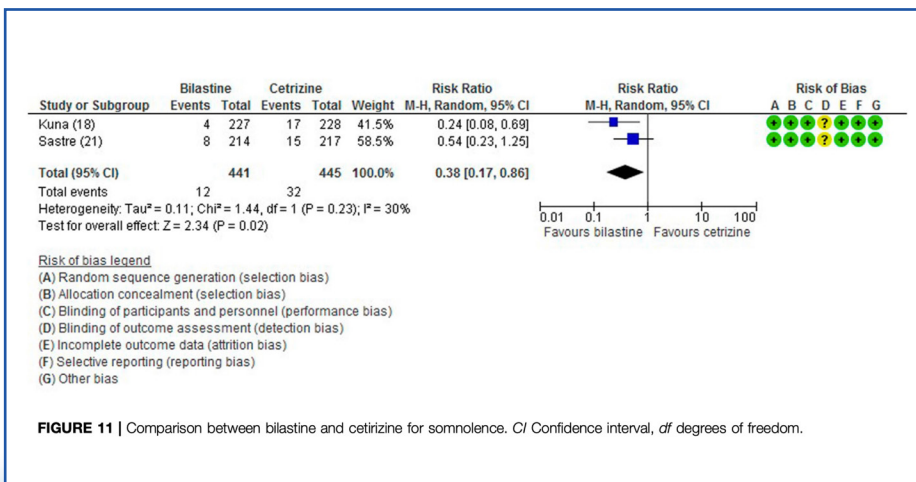


FIGURE 11 | Comparison between bilastine and cetirizine for somnolence. CI Confidence interval, df degrees of freedom.

รูป 5: Comparison between bilastine and cetirizine for somnolence

และยาหลอกรายงานว่า hydroxyzine ทำให้เกิดอาการง่วงมากที่สุด การรักษา ด้วย bilastine 80 มิลลิกรัม ส่งผลให้มี อาการง่วงเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่อาการง่วง ลดลงที่ 7 วันและไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹³

การศึกษา systematic review และ meta-analysis ประเมินประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของ bilastine ในการ รักษา AR รายงานว่า bilastine ลดค่า Total symptom score ได้ดีกว่าเมื่อ เปรียบเทียบกับยาหลอก นอกจากนั้น เรื่องความรู้สึกไม่สบายตัวจากอาการ rhinitis น้อยกว่าอย่างชัดเจน จากการ รักษาด้วย bilastine (รูป 5) อาการปวด ศีรษะและง่วงไม่ต่างกันระหว่าง bilastine และยาหลอก การรักษาด้วย bilastine ทำให้เกิด somnolence น้อยกว่าเมื่อ เปรียบเทียบกับ cetirizine¹⁴

ยา bilastine เป็น antihistamine เพียงตัวเดียวที่ไม่ต้องปรับขนาดยา ในผู้ป่วยโรคตับและโรคไต ยา bilastine ยังคงขับออกปัสสาวะได้ดีแม้ในผู้ป่วยไต เสื่อมรุนแรง¹⁵ นอกจากนั้นในผู้ป่วยภาวะ ตับบกพร่องมีการทดลองในหลอดทดลอง เทียบกับ rifampicin และยาหลายตัว ที่ส่งผลต่อดับยังคงใช้ได้อย่างปลอดภัย¹⁶

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยอายุ 80 ปี มาด้วย watery rhinorrhea และ sneezing ซึ่งรบกวนชีวิต ประจำวัน โดยมีอาการแสบลงในช่องฤดูฝน ผู้ป่วยได้รับยาพ่นจมูก azelastine hydrochloride and fluticasone propionate และ ipratropium bromide ผู้ป่วยมี

โรคประจำตัว ได้แก่ mild cardiomyopathy และ mild renal impairment เคสคนไข้คนนี้ได้รับยาหลายชนิดแล้วจนถึงยาพ่น ซึ่งเป็นการรักษาปลายทาง อาการยังไม่ดีขึ้น แพทย์พิจารณาเปลี่ยนการรักษาเป็น bilastine ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นและผู้ป่วยมีความพึงพอใจต่อการรักษา

อีกด้านหนึ่งมีหลายการศึกษาเสนอแนะว่ายากลุ่ม antihistamine อาจเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาสำหรับมะเร็งหลายชนิด¹⁷⁻²⁰ ยากลุ่ม antihistamine สัมพันธ์กับ survival

outcome ที่ดีขึ้นในมะเร็งหลายชนิด²¹ และมีการศึกษาในหลอดทดลองเสนอว่ายา bilastine มีคุณสมบัติต้านเซลล์มะเร็ง²²

สรุป

ยา bilastine มีประสิทธิภาพดีและปลอดภัยสำหรับการรักษา allergic rhinitis และ urticaria ยา bilastine ไม่ทำให้เกิดอาการง่วง และเป็น antihistamine เพียงตัวเดียวที่ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับและโรคไต

รายการอ้างอิง

1. Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023 Apr;13(4):293-859.
2. Bousquet J, Schünemann HJ, Sousa-Pinto B, Zuberbier T, Togias A, Samolinski B, et al. Concepts for the Development of Person-Centered, Digitally Enabled, Artificial Intelligence-Assisted ARIA Care Pathways (ARIA 2024). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 Oct;12(10):2648-2668.e2.
3. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, Melén E, Palomares O, Scadding GK, Togias A, Toppila-Salmi S. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Dec 3;6(1):95.
4. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA).* Allergy. 2003 Mar;58(3):192-7.
5. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Boucharde J, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy.* 2006 Sep;61(9):1086-96.
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, 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 Apr;63 Suppl 86:8-160.
7. Mizuguchi H, Wakugawa T, Sadakata H, Kamimura S, Takemoto M, Nakagawa T, et al. Elucidation of Inverse Agonist Activity of Bilastine. *Pharmaceutics.* 2020 Jun 8;12(6):525.
8. Okubo K, Gotoh M, Asako M, Nomura Y, Togawa M, Saito A, Honda T, Ohashi Y. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allergol Int.* 2017 Jan;66(1):97-105.
9. Antonijuan R, Coimbra J, García-Gea C, Puentes M, Gich I, Campo C, et al. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin.* 2017 Jan;33(1):129-136.
10. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 8;20(1):213.
11. Papadopoulos NG, Zuberbier T. The safety and tolerability profile of bilastine for chronic urticaria in children. *Clin Transl Allergy.* 2019 Oct 23;9:55.
12. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018 Jul;73(7):1393-1414.
13. Farré M, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Menoyo E, Pérez M, Martín S, et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1 -receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Nov;78(5):970-80.
14. Singh Randhawa A, Mohd Noor N, Md Daud MK, Abdullah B. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 10;12:731201.
15. Lasseter KC, Sologuren A, La Noce A, Dilzer SC. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency. *Clin Drug Investig.* 2013 Sep;33(9):665-73.
16. Lucero ML, Gonzalo A, Ganza A, Leal N, Soengas I, Ioja E, Gedey S, Jahic M, Bednarczyk D. Interactions of bilastine, a new oral H₁ antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol.* 2012 Jun;35 Suppl 1:8-17.
17. Chen S, Luster AD. Antihistamines for cancer immunotherapy: More than just treating allergies. *Cancer Cell.* 2022 Jan 10;40(1):9-11.
18. Bens A, Dehlendorf C, Friis S, Cronin-Fenton D, Jensen MB, Ejlersen B, Lash TL, Kroman N, Mellekjær L. The role of H1 antihistamines in contralateral breast cancer: a Danish nationwide cohort study. *Br J Cancer.* 2020 Mar;122(7):1102-1108.
19. Nilbert M, Mellekjær L. Drug repositioning in cancer: a role for antihistamines in breast cancer? *Acta Oncol.* 2020 Sep;59(9):1007-1008.
20. Verdoodt F, Dehlendorf C, Jäätelä M, Strauss R, Pottegård A, Hallas J, Friis S, Kjaer SK. Antihistamines and Ovarian Cancer Survival: Nationwide Cohort Study and In Vitro Cell Viability Assay. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Sep 1;112(9):964-967.
21. Eylemer Mocan E, Yekedüz E, Karataş G, Yazgan SC, Köksoy EB, Çay Şenler F, Utkan G, Demirkazık A, Akbulut H, Ürün Y. Impact of antihistamine use on the survival outcomes of immune checkpoint inhibitors in advanced cancer patients. *Anticancer Drugs.* 2024 Feb 1;35(2):190-194.
22. Rijwan, Arjmand F, Tabassum S. Repurposing the antihistamine drug bilastine as an anti-cancer metallic drug entity: synthesis and single-crystal X-ray structure analysis of metal-based bilastine and phen [Co(II), Cu(II) and Zn(II)] tailored anticancer chemotherapeutic agents against resistant cancer cells. *Dalton Trans.* 2024 Jun 17;53(24):10126-10141.