

บทคัดย่อ

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง multiple sclerosis (MS) เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่มาจากการทำลายเยื่อหุ้มแอกซอน (demyelinating disease) ที่ระบบประสาทส่วนกลาง แบ่งตามการดำเนินของโรคได้เป็น 4 รูปแบบ ได้แก่ relapsing-remitting MS (RRMS), primary-progressive MS (PPMS), secondary-progressive MS (SPMS) และ progressive-relapsing MS (PRMS) โดยลักษณะที่พบได้บ่อยที่สุดคือ RRMS ซึ่งพบประมาณ 85% ของผู้ป่วย ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาจะพัฒนาต่อเป็น SPMS คือ ลักษณะมีอาการกำเริบเป็นพักๆ ในช่วงแรก หลังจากนั้นอาการจะคงอยู่และค่อยๆ แย่ลง ซึ่งปัจจุบันในทางการแพทย์ยังไม่สามารถรักษาโรค MS ให้หายขาดได้ การรักษาจึงมุ่งไปที่การลดการกำเริบของโรคและลดการดำเนินไปของโรค การรักษาด้วย disease-modifying therapies (DMTs) จึงเป็นการรักษาที่ใช้อย่างแพร่หลาย โดยหนึ่งในการรักษาด้วย DMTs คือการใช้ยาในกลุ่ม sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator โดยยาซิปอนิมอด (siponimod) ถือเป็น S1P receptor modulator รุ่นที่ 2 ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงมากกว่ายาในรุ่นที่ 1 จึงมีข้อดีคือลดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา โดยปัจจุบันยา Siponimod เป็นยารายการเดียวในประเทศไทย ที่ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2564 โดยบทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา Siponimod ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด SPMS ตลอดจนการศึกษาทางคลินิกในข้อบ่งใช้ของยา Siponimod ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เพื่อเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด SPMS ต่อไป

คำสำคัญ: Siponimod, Multiple sclerosis, Secondary-progressive multiple sclerosis (SPMS), Sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator, Disease-modifying therapies (DMTs)

การใช้ Siponimod ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง

เอเลีย ฟามิตันนั,
พรธิญา รณรงค์

เอเลีย ฟามิตันนั¹, พรธิญา รณรงค์²

¹งานบริหารเภสัชภัณฑ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
²งานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับพิชชอบบทความ:

เอเลีย ฟามิตันนั

งานบริหารเภสัชภัณฑ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีราช
บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร
E-mail: aliyah.fam@mahidol.edu

บทนำ

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง Multiple Sclerosis (MS)

เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่มาจากการทำลายเยื่อหุ้มแอกซอน (demyelinating disease) ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่แน่ชัด โดยผู้ป่วยมักเริ่มต้นมีอาการช่วงอายุ 20-40 ปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 2 เท่า โดยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง แบ่งตามการดำเนินของโรคได้เป็น 4 รูปแบบ ได้แก่ relapsing-remitting MS (RRMS), primary-progressive MS (PPMS), secondary-progressive MS (SPMS) และ progressive-relapsing MS (PRMS) โดยลักษณะที่พบได้บ่อยที่สุดคือ RRMS ซึ่งพบประมาณ 85% ของผู้ป่วย^{2,3} คือ ลักษณะมีอาการกำเริบเป็นพักๆ ไม่สามารถคาดเดาได้ว่าจะกำเริบเมื่อไหร่ และหากไม่ได้รับการรักษาอาการจะพัฒนาต่อเป็น SPMS คือ ลักษณะไม่ค่อยมีอาการกำเริบ แต่จะมีอาการคงอยู่และค่อยๆ แย่ลง⁴

ปัจจุบันในทางการแพทย์ยังไม่สามารถรักษาโรค MS ให้หายขาดได้ การรักษาจึงมุ่งไปที่การลดการกำเริบของโรคและลดการดำเนินไปของโรค การรักษาด้วย disease-modifying therapies (DMTs) จึงเป็นการรักษาที่ใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งประกอบไปด้วยการใช้ยา Interferon beta Glatiramer acetate และ Fingolimod ฯลฯ อย่างไรก็ตามการรักษาดังกล่าว ยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ในการใช้เพื่อชะลอ หรือป้องกันการดำเนินของโรค MS ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ SPMS²

ยา Siponimod

เป็นยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย สำหรับรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่⁵ โดยจัดเป็นยาในกลุ่ม sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator รุ่นที่ 2 ออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับแบบจำเพาะเจาะจง จึงช่วยลดข้อกังวลด้านความปลอดภัยต่อการให้ยายิ่งขึ้น⁶ ทั้งนี้สำหรับยาในกลุ่ม S1P receptor modulator ในปัจจุบัน (ปี พ.ศ. 2566) ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยนั้น ได้แก่ Fingolimod และ Siponimod เท่านั้น⁷

ดังนั้นเพื่อเป็นประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยโรค MS ด้วยยา Siponimod บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับยา Siponimod ซึ่งได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2564 สำหรับการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่

ข้อมูลทั่วไปของยา Siponimod⁵

ชื่อสามัญ: ซิปอนิมอด (siponimod)

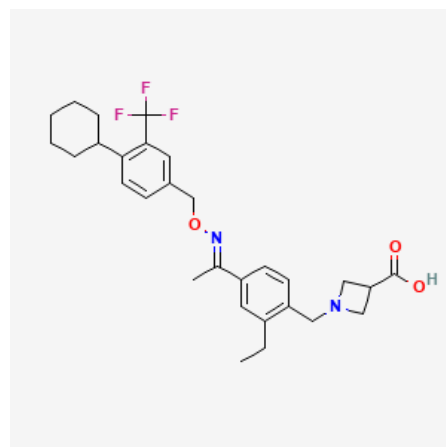
ผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่จำหน่ายในประเทศไทย: เมย์เซนต์ (Mazent[®])

ผู้ผลิต⁷: Novartis Pharma Stein AG, Stein Switzerland

ผู้จัดจำหน่าย: บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด

รูปแบบและส่วนประกอบ: รูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์มสำหรับรับประทาน มีจำหน่าย 2 ความแรง คือ ขนาด 0.25 มิลลิกรัม (เม็ดสีแดงอ่อน) และ 2 มิลลิกรัม (เม็ดสีเหลืองอ่อน)

การเก็บรักษา⁸: เก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ได้ตามอายุยาที่บริษัทผู้ผลิตกำหนด แต่หากเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส จะสามารถเก็บรักษาได้ 3 เดือน



รูปโครงสร้าง⁹: Siponimod
ภาพที่ 1 โครงสร้างของยา Siponimod

ข้อบ่งใช้ของยา Siponimod

สำหรับรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่⁵

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic)

ยา Siponimod จัดเป็นยาในกลุ่ม sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator รุ่นที่ 2 โดย S1P เป็นสารที่ส่งสัญญาณผ่านตัวรับ S1P receptor (S1PR) ที่มีเซลล์ โดยจะมีทั้งหมด 5 subtype ได้แก่ S1PR₁, S1PR₂, S1PR₃, S1PR₄ และ S1PR₅ โดยในแต่ละ subtype จะมีการแสดงออกในเนื้อเยื่อและการตอบสนองต่อการกระตุ้นที่ต่างกัน ซึ่ง subtype ที่ 1 ของ S1P receptor (S1PR₁) แสดงผลที่ lymphocyte ทำหน้าที่ในการควบคุมการส่ง lymphocyte จากต่อมน้ำเหลืองสู่กระแสเลือด ซึ่งเชื่อว่าเป็นสาเหตุหลักในการเกิดพยาธิสภาพของผู้ป่วย MS¹⁰

ยา Siponimod จะออกฤทธิ์โดยการควบคุมที่ S1PR₁ ส่งผลให้ ลดการเคลื่อนที่ของ lymphocyte สู่กระแสเลือด และส่งผลให้ lymphocyte แพร่เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางลดลง^{6,10} โดยกลไกการออกฤทธิ์คือยาจะจับกับตัวรับ sphingosine-1-phosphate (S1P) subtype 1 และ 5 (S1PR₁, S1PR₅) อย่างจำเพาะเจาะจง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการจับกับตัวรับ S1PR₁⁶ แม้จะออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ตัวรับดังกล่าว แต่ฤทธิ์นั้นจะคงอยู่เพียงชั่วคราวเท่านั้น ซึ่งจะส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบการทำงานของหัวใจ แต่จากนั้นจะเกิดการเคลื่อนตัวของตัวรับซึ่งจับกับโมเลกุลของยา (receptor-modulator complex) กลับเข้าไปในลิ้มโฟสโตและเสื่อมสภาพไป จึงออกฤทธิ์เป็น antagonist^{10,11} ทำให้ลดการเคลื่อนที่ของลิ้มโฟสโตออกจาก lymph node ลดปริมาณไหลเวียนของ T cells ในกระแสเลือดและลดปริมาณ T cells ที่จะเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางไปยังบริเวณที่เกิดการอักเสบ

นอกจากนี้แล้วด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยาอาจส่งผลกับระบบการทำงานของร่างกายในส่วนต่างๆ ดังนี้⁵

ลดปริมาณ Lymphocyte ในหลอดเลือดส่วนปลาย

การรับประทานยา Siponimod มื้อแรก (first dose) ภายใน 6 ชั่วโมง จะส่งผลลดปริมาณ lymphocyte ใน

หลอดเลือดส่วนปลายได้ โดยผลดังกล่าวขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ หากรับประทานยาอย่างต่อเนื่องทุกวัน ปริมาณ lymphocyte จะลดลงอย่างต่อเนื่องจนถึงประมาณ 20-30% จากค่าปกติและจะพบค่า lymphocyte ลดลงจนคงที่ เมื่อรับประทานยาอย่างต่อเนื่องทุกวัน⁵ ซึ่งเพิ่มโอกาสการติดเชื้อมากขึ้น โดยในผู้ป่วย MS ระยะ SPMS ส่วนใหญ่ 90% ภายหลังจากหยุดยา Siponimod ปริมาณ lymphocyte ที่หลอดเลือดส่วนปลาย ยังคงลดลง 3-4 สัปดาห์นับจากการได้รับยามื้อสุดท้ายไป⁵

ผลต่ออัตราการเต้นและจังหวะการเต้นของหัวใจ

ยา Siponimod ส่งผลให้เกิดอัตราการเต้นของหัวใจช้าลงชั่วคราว และการเหนี่ยวนำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrioventricular conduction) ซึ่งจะเกิดเมื่อเริ่มใช้ยา โดยเป็นผลมาจากกลไกการกระตุ้นผ่าน S1P1 receptor ของยาในช่วงแรก ทำให้ G-protein-coupled inwardly rectifying potassium (GIRK) channels ทำงาน นำไปสู่การทำให้เซลล์เกิดภาวะ hyperpolarization และลดการกระตุ้นของเซลล์ แต่ท้ายที่สุดแล้วการออกฤทธิ์ของยาเป็น antagonist การเริ่มยาในขนาดต่ำแล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยาไปเรื่อยๆ (titration) จะทำให้ (GIRK) channels ลดการตอบสนองต่อยาในขนาดปกติที่ใช้รักษา⁵

แนวโน้มการเกิด QT prolongation

มีการศึกษาผลจากการใช้ยา Siponimod ที่ขนาดการรักษา 2 mg และที่ขนาดยาสูงกว่าการรักษา 10 mg ต่อการทำงานของหัวใจแบบ repolarization พบว่าภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะไม่เกี่ยวข้องกับการเกิด QT prolongation จากยา

การทำงานของปอด

การใช้ยา Siponimod ไม่ว่าจะใช้ 1 ครั้งต่อวัน หรือมากกว่า 1 ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 28 วัน ไม่สัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่เกิดจากภาวะความต้านทานของทางเดินหายใจเพิ่มขึ้น ซึ่งวัดจากค่า forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) และ forced expiratory flow (FEF) อย่างไรก็ตามการใช้ยาที่สูงกว่าขนาดการรักษาที่แนะนำ คือ มากกว่า 10 mg เพียงครั้งเดียว มีแนวโน้มว่าค่า FEV₁ จะลดลง

กรณีให้ยามากกว่า 1 ครั้งต่อวัน แม้จะไม่เกี่ยวข้องกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วยต่อการเพิ่มความต้านทานของทางเดินหายใจ แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลง FEV₁ และ FEF_{25-75%} เล็กน้อยถึงปานกลาง ซึ่งไม่ได้ขึ้นกับขนาดยาและช่วงเวลาที่ให้ยา

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

ยา Siponimod ส่วนใหญ่ถูกแปลงสภาพด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) (79.3%) และบางส่วนถูกแปลงสภาพด้วย cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (18.5%) ฉะนั้นผลการเกิดอันตรกิริยาขึ้นกับผู้ที่ใช้ยาในกลุ่มที่มีผลกับการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 เป็นประจำ และผู้ที่มีเอนไซม์ CYP2C9 genotype⁵

การใช้ยา Siponimod ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 และ CYP3A4

ผลของการใช้ยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 ในระดับปานกลาง หรือยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ในระดับปานกลางถึงรุนแรง ร่วมกับยา Siponimod ส่งผลให้ระดับยา Siponimod ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาที่มีคุณสมบัติดังกล่าวร่วมกับยา Siponimod

การศึกษาพบว่าการรับประทานยา Fluconazole 200 mg ต่อวัน ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 และ CYP3A4 ได้ในระดับปานกลาง (moderate) ร่วมกับยา Siponimod ขนาด 4 mg ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีซึ่งเป็นผู้ที่มีเอนไซม์ CYP2C9*1*1 genotype จะส่งผลให้ปริมาณยา siponimod ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า และเพิ่มขึ้นเป็น 2.7 เท่าในผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ CYP2C9*2*2 genotype⁵

การใช้ยา Siponimod ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2C9 และ CYP3A4

การใช้ยา Siponimod ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2C9 และ CYP3A4 ส่งผลให้ระดับยา Siponimod ในเลือดลดลง ฉะนั้นควรพิจารณาถึงผลการรักษาหากจะใช้ยา Siponimod ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

ยาที่เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ระดับรุนแรงและเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ปานกลาง เช่นยา Carbamazepine โดยไม่คำนึงถึงการตรวจยีนของผู้ใช้ยา

ยาที่เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ปานกลาง เช่น ยา Modafinil หรือ ยาที่เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ในระดับรุนแรงในผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ CYP2C9*1*3 หรือ *2*3⁵

การใช้ยา Siponimod ระหว่างที่ใช้ยาคุมกำเนิด

การใช้ยาคุมกำเนิดสูตรผสม Ethinylestradiol และ Levonorgestrel ร่วมกับ ยา Siponimod ไม่ได้ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงด้าน เกสซ์จลนศาสตร์ และ เกสซ์พลศาสตร์ของยาคุมกำเนิดนั้น ดังนั้นยาคุมกำเนิดสูตรดังกล่าวยังคงมีประสิทธิภาพในขณะที่ผู้ป่วยใช้ร่วมกับยา Siponimod อย่างไรก็ตามแม้จะยังไม่มีการศึกษาถึงอันตรกิริยาของยา Siponimod กับยาคุมกำเนิดที่มี progestagens ชนิดอื่น แต่ก็ไม่ได้บ่งชี้ว่ายา Siponimod จะมีผลต่อประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิด⁵

ข้อบ่งใช้ ขนาดและวิธีการใช้ยา siponimod⁵

ข้อบ่งใช้ของยา

ปัจจุบัน Siponimod ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยสำหรับรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี และ ผู้สูงอายุที่มีอายุเกิน 65 ปีขึ้นไป ทั้งนี้การศึกษาทางคลินิกได้รวมผู้ป่วยที่มีอายุสูงสุดไม่เกิน 61 ปี

ขนาดและวิธีการใช้ยา

การให้ยาจะแบ่งออกเป็น 2 ช่วง คือ ช่วงการให้ยาแบบ titration dose และช่วงการให้ยาแบบ maintenance dose โดยการให้ยาจะให้เพียงวันละ 1 ครั้ง และให้รับประทานยาทั้งเม็ดโดยไม่หักแบ่ง บดเคี้ยว หรือทำให้เม็ดยาแตก ทั้งนี้ก่อนผู้ป่วยเริ่มยาต้องมีการตรวจว่าผู้ป่วยไม่มีเอนไซม์ CYP2C9*3*3 genotype เพื่อยืนยันว่า จะสามารถใช้ยาดังกล่าวได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ตารางที่ 1 วิธีกรใช้ยา Siponimod

| จำนวนวันที่ทำการรักษา | ขนาดยาที่ใช้ | จำนวนเม็ดยาที่ใช้ | ช่วงการให้ยา |
|-----------------------|--------------|-------------------|------------------|
| วันที่ 1 ของการรักษา | 0.25 mg | 1 x 0.25 mg | titration dose |
| วันที่ 2 ของการรักษา | 0.25 mg | 1 x 0.25 mg | |
| วันที่ 3 ของการรักษา | 0.5 mg | 2 x 0.25 mg | |
| วันที่ 4 ของการรักษา | 0.75 mg | 3 x 0.25 mg | |
| วันที่ 5 ของการรักษา | 1.25 mg | 5 x 0.25 mg | |
| วันที่ 6 ของการรักษา | 2 mg* | 1 x 2 mg* | maintenance dose |

*ผู้ป่วยที่มียีน CYP2C9*2*3 หรือ *1*3 genotype จะได้รับประทานยาด้วยขนาดยา 1 mg วันละ 1 ครั้ง

ในกรณีที่ผู้ป่วยล้มกินยาในช่วง 6 วันแรกของการรักษา (ช่วง titration dose) จะต้องเริ่มรับประทานยาใหม่โดยเริ่มเหมือนเป็นวันที่ 1 ของการรักษา แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยล้มกินยาหลังจากวันที่ 6 ของการรักษาไปแล้ว (ช่วง maintenance dose) ให้ผู้ป่วยข้ามมื้อที่ล้มกินไปได้ และกินยาในมื้อต่อไปโดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า

ในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในช่วงการให้ยาแบบ maintenance dose แต่หยุดยาต่อเนื่องตั้งแต่ 4 วันเป็นต้นไป หากจะเริ่มยา ให้เริ่มด้วยขนาดยาและวิธีใช้ยาเหมือนเป็นวันที่ 1 ของการรักษาอีกครั้ง กรณีใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่องมีรายละเอียดดังตารางที่ 2 และ 3

ตารางที่ 2 การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

| ระดับความรุนแรง | การใช้ยา Siponimod |
|-----------------|--|
| Mild | ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ให้ติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในช่วงเริ่มต้นใช้ยา |
| Moderate | |
| Severe | ไม่แนะนำให้ใช้ยา |

ตารางที่ 3 การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

| ระดับความรุนแรง | การใช้ยา Siponimod |
|-----------------|-------------------------|
| Mild | ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา |
| Moderate | |
| Severe | |

ตารางที่ 4 รายละเอียดคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา Siponimod

| คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ | รายละเอียด |
|--------------------------------------|--|
| การดูดซึมยา (absorption) | <p>สำหรับการรับประทานขนาด 2 mg วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 10 วันต่อเนื่องกัน</p> <ul style="list-style-type: none"> • T_{max}: 4 ชั่วโมง (อาจได้ตั้งแต่ 2- 12 ชั่วโมง) • C_{max}: 30.4 ng/mL • AUC_{0-12h} of 558 h*ng/ml • Bioavailability: 84% • เวลาที่ระดับยาในเลือดถึงระดับ steady state: 6 วัน • อาหารอาจทำให้การดูดซึมยาลดลงแต่ไม่ได้มีผลต่อปริมาณการดูดซึมของยา ดังนั้นจึงสามารถรับประทานยาได้โดยไม่ต้องสัมพันธ์กับมื้ออาหาร |
| การกระจายตัวของยา (distribution) | <ul style="list-style-type: none"> • Vd: 124 L • Protein binding: >99% • สัดส่วนการกระจายตัวไปยังพลาสมา: 68% |
| การแปลงสภาพของยา (biotransformation) | <p>ถูกแปลงสภาพและทำให้หมดฤทธิ์ผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP2C9 (79.3%) • CYP3A4 (18.5%) |
| การขจัดออกของยา (elimination) | <p>ยาถูกขจัดออกทางตับเป็นส่วนใหญ่</p> <ul style="list-style-type: none"> • $T_{1/2}$: 30 ชั่วโมง (อาจได้ตั้งแต่ 22-38 ชั่วโมง) • CL/F: 3.11 l/h |

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)^{5,6}

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา และข้อควรระวังในการใช้ยา Siponimod

ในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบเจอได้บ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (10%), เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (1% สำหรับ ALT และ น้อยกว่า 1% สำหรับ AST), เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์อยู่ในระดับต่ำ (1%), อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงในช่วงเริ่มต้นให้ยา (4%), อาการบวมน้ำของจอประสาทตา (2%), การกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือด (2%), อาการชัก (2%)⁶

ผลต่อความดันโลหิต

โดยจะเห็นผลการเพิ่มความดันโลหิตมากที่สุด คือ ช่วงหลังจากเริ่มยาไปได้ประมาณ 6 ถึง 12 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นประมาณ 3.7 mmHg สำหรับค่า systolic และ 1.2 mmHg สำหรับค่า diastolic และจะมีความดันโลหิตคงที่หลังได้รับยาอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำการตรวจวัดความดันโลหิตในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับยา Siponimod เพื่อให้เกิดการจัดการกับภาวะดังกล่าวอย่างเหมาะสม

ผลต่อการทำงานของหัวใจ

การเริ่มยา Siponimod ส่งผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจให้เด่นชัดกว่าปกติ (bradycardia, bradyarrhythmia) มักเกิดอาการหลังได้รับยา dose แรก ไม่แนะนำให้ใช้ยา Siponimod ร่วมกับยาที่มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจ หรือยาที่มีผลทำให้เกิดภาวะ QT-Prolongation โดยก่อนเริ่มยาแนะนำให้ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ในผู้ป่วยทุกราย¹²

ผลต่อหลอดเลือดในสมอง

ยา Siponimod มีผลขยายและบีบตัวของหลอดเลือดในสมอง หรือที่เรียกว่า PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้ในยากลุ่มเดียวกัน ซึ่งอาการจะดีขึ้นเมื่อหยุดยา โดยภาวะดังกล่าวจะก่อให้เกิดอาการ ปวดหัวอย่างหนัก ฉับพลัน อาการมึนงงอย่างฉับพลัน หรือ สูญเสียการมองเห็น หรือ มีความผิดปกติในการมองเห็นอย่างฉับพลัน หรือ มีอาการชัก อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา ก็อาจนำไปสู่การเกิด stroke ได้¹²

ผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน

ยา Siponimod เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ โดยขึ้นกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ จะส่งผลให้ปริมาณเม็ดเลือดขาว lymphocyte peripheral ลดลง 20% ถึง 30% จาก baseline อย่างไรก็ตามเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์จะถูกผลิตกลับคืนมาได้ จากต่อมน้ำเหลือง⁶ หลังจากหยุดยาไปแล้ว 3 ถึง 4 สัปดาห์ ทั้งนี้แพทย์ควรตรวจระดับเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยก่อนเริ่มยา และแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการตนเองเช่น ปวดหัว มีไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยเนื้อตัว อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งอาจเป็นผลจากการติดเชื้อได้¹²

ผลต่อการทำงานของตับ

แนะนำให้ตรวจระดับเอนไซม์ตับ และ bilirubin ผู้ป่วยภายใน 6 เดือนก่อนเริ่มยา Siponimod และในกรณี que ผู้ป่วยมีอาการซึ่งเกี่ยวกับการทำงานของตับที่ผิดปกติ อย่างเห็นได้ชัด เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง แบบไม่มีสาเหตุ อ่อนล้า เบื่ออาหาร มีผื่นขึ้นพร้อมกับระดับ eosinophilia สูง มีตัวเหลืองตาเหลือง และ/หรือ บิลิรูบินสีเข้มขึ้น ขณะใช้ยา Siponimod ให้ตรวจวัดระดับเอนไซม์ตับและให้หยุดยา siponimod ทันทีหากได้รับการยืนยันว่าอาการดังกล่าวเกิดจากการทำงานของตับผิดปกติ⁶

ผลต่ออาการทางตา

การมีจอตาบวมน้ำบริเวณจุดภาพชัด (macular edema) ภาวะดังกล่าวจะเกิดขึ้นภายใน 3 ถึง 4 เดือนแรกหลังได้รับยา แต่อาจเกิดช้ากว่านี้ได้เช่นกัน โดยในผู้ป่วยบางราย macular edema จะเกิดร่วมกับการมองเห็นไม่ชัด (blurred vision) หรือ ระดับการมองเห็นลดลง (decreased visual acuity) โดยแนะนำให้ตรวจจอประสาท (evaluation of the fundus) รวมถึงจุดภาพชัด (macula) ภายใน 3 ถึง 4 เดือนหลังเริ่มให้ยา Siponimod และทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมีอาการมองเห็นภาพผิดปกติขณะที่ใช้ยา Siponimod

ในกรณีของผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวาน ม่านตาอักเสบ และมีโรคประจำตัวซึ่งเกี่ยวกับจอประสาทตา จะมีความเสี่ยงเกิดภาวะ macular edema ดังนั้นจึงแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวควรจะต้องตรวจตา ก่อนเริ่มใช้ยา Siponimod และควรมีการตรวจติดตามในระหว่างที่ได้รับยา Siponimod อยู่เป็นระยะด้วยเช่นกัน⁶

การให้ยา Siponimod ในหญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร^๖

ยา Siponimod เป็นข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ ยาในกลุ่ม S1P receptor modulator มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความเสียหายการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของทารก เพิ่มความผิดปกติของหัวใจ ไต กล้ามเนื้อ และกระดูก

จึงให้ผู้ป่วยก่อนเริ่มตั้งครรภ์หยุดยา Siponimod ไปก่อนอย่างน้อย 10 วัน ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ยาจะถูกขจัดออกจากร่างกายจนหมด และระหว่างได้รับยาควรตรวจติดตามการตั้งครรภ์ด้วยเช่นกัน

ไม่แนะนำให้ใช้ยา Siponimod ในหญิงที่อยู่ในระหว่างให้นมบุตร ในการศึกษาในหนูทดลอง พบว่ายา Siponimod และ metabolite ของยาจะขับออกทางน้ำนมของหนู

การศึกษาทางคลินิกในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา

การศึกษา EXPAND Trial

EXPAND Trial ย่อมาจากคำว่า EXploring the efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis โดยเป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 (Phase III study) เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลในการใช้ยา Siponimod ในข้อบ่งใช้ โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)

การศึกษาดังกล่าวเป็นประเภทสุ่มปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (randomize, double blind) แบบพหุสถาน (multicenter trials) ควบคุมด้วยยาหลอก (placebo-controlled) กับอาสาสมัครแบบกลุ่มคู่ขนาน (parallel-group) ซึ่งทำการศึกษาจากสถานพยาบาลรวม 292 แห่ง จาก 31 ประเทศ และเป็นการรักษาด้วย disease-modifying therapies (DMTs) ในข้อบ่งใช้ SPMS ที่ใหญ่ที่สุดในปัจจุบัน⁶

โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะประเมินประสิทธิผลในการใช้ยา Siponimod ในการรักษา SPMS โดยวัดจาก

ผลการดำเนินไปของโรค confirmed disability progression (CDP) ในระยะเวลา 3 เดือน (time to 3-month CDP) หลังใช้ยา Siponimod ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดการเปลี่ยนแปลงของโรคไปในทางที่แย่ลงในระยะเวลา 3 เดือน ดังนั้น หากผลการศึกษามีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Siponimod ได้รับการประเมินว่าเกิด CDP น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกนั้น ก็จะแสดงให้เห็นว่ายา Siponimod สามารถลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีการดำเนินไปของโรคได้

ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Siponimod ขนาด 2 mg วันละ 1 ครั้งสามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่เกิด time to 3-month CDP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอยู่ 21% (relative risk reduction 21%, $p = 0.013$) และสามารถลดการลุกลามพื้นที่รอยโรคในสมองของผู้ป่วย (T2 lesion volume) ได้ โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Siponimod จะมีพื้นที่รอยโรคในสมองโดยเฉลี่ยในเดือนที่ 12 และ 24 ของการรักษาแล้ว น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: -695.3 mm^3 (-877.3 to -513.3), $p = <0.0001$)¹³

นอกจากนี้ในการวิเคราะห์โดยแบ่งกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ซึ่งให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่อายุน้อยและมีภาวะการถ่วงอักษะมาก การรักษาด้วยยา Siponimod จะเป็นประโยชน์มากที่สุด⁶

อย่างไรก็ตามสำหรับการวิเคราะห์ผลการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด พบว่ามีตัวชี้วัดที่ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Siponimod และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก คือ คะแนน timed 25-foot walk test (T25FW) และคะแนน 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12)

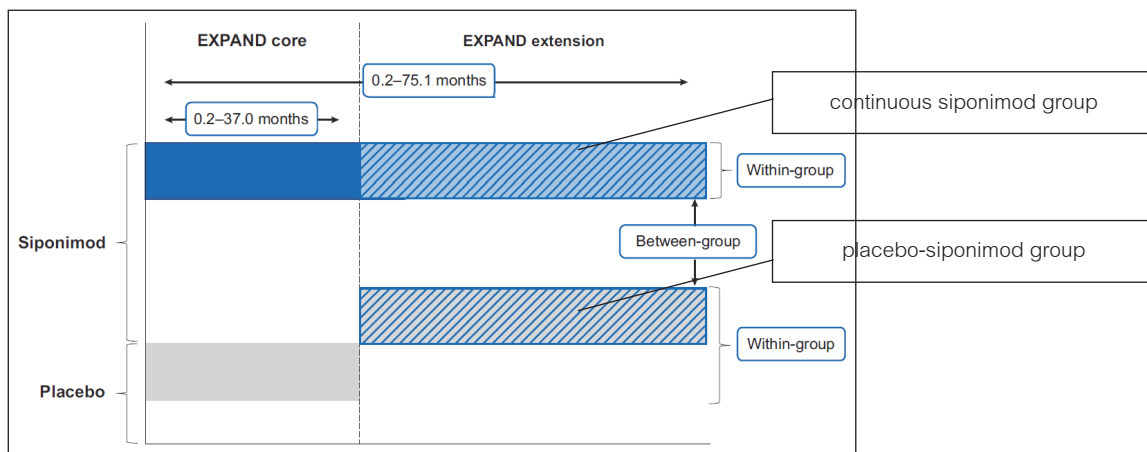
โดยการทดสอบ timed 25-foot walk test (T25FW) เป็นการทดสอบความสามารถในการเคลื่อนไหว วัดผลจากการจับเวลาการเดินในระยะ 25 ฟุต ซึ่งหากผู้ป่วยมีคะแนนต่ำ หมายถึงใช้ระยะเวลาการเดินน้อย สามารถเคลื่อนไหวได้ดี¹⁴ ส่วนการให้คะแนน MSWS-12 นั้นเป็นการให้คะแนนแบบประเมินตนเองว่าโรค MS ที่เป็นอยู่ มีผลต่อความสามารถในการเดินมากน้อยเพียงใด

หากคะแนนต่ำ หมายถึง โรค MS ไม่ค่อยมีผลต่อความสามารถในการเดินของผู้ป่วย¹⁵

จากผลการศึกษาพบว่า การทดสอบ timed 25-foot walk test (T25FW) ซึ่งวัดผลจากจำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนน T25FW ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐานของผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Siponimod มีจำนวนมากกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกอยู่ 6% แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (risk reduction 6%, $p = 0.44$) และคะแนน MSWS-12 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Siponimod มีคะแนนต่ำกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: -1.77 (-3.59 to 0.05), $p = 0.057$)^{6,13}

การศึกษา Extended EXPAND Trial (ongoing extension part)

เป็นการศึกษาช่วงต่อขยายของการศึกษา EXPAND ซึ่งเป็นการศึกษาแบบเปิด (open-label) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพ และประเมินความปลอดภัยในระยะยาว ของการใช้ยา Siponimod ขนาด 2 mg ต่อวัน ต่อเนื่องจากการศึกษา EXPAND อย่างน้อย 5 ปีขึ้นไป โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับยา Siponimod 2 mg/day แพทย์ให้ยาต่อจนสิ้นสุดการศึกษา (continuous siponimod group) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จากการศึกษา EXPAND แพทย์ให้เปลี่ยนมารับยา Siponimod 2 mg/day (placebo-siponimod group) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาในระยะยาว ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย continuous Siponimod และ กลุ่มผู้ป่วย placebo-Siponimod¹⁶

โดยการศึกษาจะวัดผลประสิทธิภาพของยาจากการลดความเสี่ยงต่อการดำเนินไปของโรคในระยะเวลา 6 เดือน (time to 6-month confirmed disability progression: time to 6-month CDP) และ ความเร็วในการประมวลผลทางความคิดที่แย่งลงในระยะเวลา 6 เดือน (time to 6-month confirmed worsening in cognitive processing speed: time to 6-month CPS)

จากผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วย continuous Siponimod สามารถลดความเสี่ยงต่อการดำเนินไปของโรคในระยะเวลา 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย placebo-siponimod (Harzard ratio (HR) 95% CI: 0.78 (0.66-0.92), $p = 0.0026$) และ

สามารถลด time to 6-month CPS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย placebo-siponimod (Harzard ratio (HR) 95% CI: 0.77 (0.65-0.92), $p = 0.0047$) โดยอาการข้างเคียงจากการใช้ยา Siponimod ไม่พบว่ามีความแตกต่างไปจากการศึกษา EXPAND ในช่วงต้น

จากผลการศึกษาในช่วงต้นจึงได้ข้อสรุปว่า หากเริ่มการรักษาด้วยยา Siponimod ตั้งแต่เริ่มแรก ผู้ป่วยจะได้ประโยชน์มากกว่าการเริ่มรักษาด้วยยา Siponimod ในภายหลัง ทั้งจากผลอาการทางคลินิก และการวัดผลโดยใช้ MRI¹⁶

บทสรุป

ยา Siponimod ปัจจุบันเป็นยารายการเดี่ยวในประเทศไทยที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาเพื่อใช้ในข้อบ่งใช้รักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง multiple sclerosis (MS) ชนิด secondary-progressive MS (SPMS) ซึ่งถือเป็นโอกาสของผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา Siponimod ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary-progressive MS (SPMS) เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ในการติดตามดูแลผู้ป่วยซึ่งได้รับยา Siponimod ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ เกษัชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช สำหรับคำแนะนำและการช่วยเหลือด้านข้อมูล รวมถึงรายละเอียดเพิ่มเติมต่างๆ

เอกสารอ้างอิง

1. จิราพร จิตประไพกุลศาล, นารพร ประยูรวิวัฒน์. โรคปลอกประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางชนิดเอ็มเอส ตอนที่ 1 (Multiple Sclerosis) [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 27]. Available from: https://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/sirirajonline2021/article_detail.aspx?ID=1232.
2. Song Y, Lao Y, Liang F, Li J, Jia B, Wang Z, et al. Efficacy and safety of siponimod for multiple sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15415.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86.
4. Mymsaa.org. Types of multiple sclerosis [Internet]. New Jersey: Multiple Sclerosis Association of America (MSAA); [updated 2022 Jun 22; cited 2023 march 6]. Available from: <https://mymsaa.org/ms-information/overview/types/>.
5. Ndi.fda.moph.go.th. ข้อมูลยา/ผลิตภัณฑ์สมุนไพร [Internet]. จังหวัดนนทบุรี: กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา งานระบบยาแห่งชาติและสารสนเทศ กลุ่มพัฒนาระบบ สำนักงานยา; [updated 2021 Dec 9; cited 2023 Jun 11]. Available from: https://ndi.fda.moph.go.th/uploads/drug_detail_corporation/doc/word/1163/5f2657ebbc4a12bd61072146da5c3ca3-a1.pdf.
6. Roy R, Alotaibi AA, Freedman MS. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2021;35:385-402.
7. Pertento.fda.moph.go.th. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา [Internet]. จังหวัดนนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; [cited 2023 Apr 6]. Available from: https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx.
8. Novartis.com. Product monograph including patient medication information, Mayzent [Internet]. Canada: Novartis Pharmaceuticals Corporation; [cited 2023 Apr 6]. Available from: https://www.novartis.com/ca-en/sites/novartis_ca/files/mayzent_scrip_e.pdf.
9. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) NCFBI-PCSF, Siponimod fumarate; [cited 2023 Mar. 8]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44599207>.
10. Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate receptor modulator therapy for multiple sclerosis: differential downstream receptor signalling and clinical profile effects. *Drugs* 2021;81:207-31.
11. Pharmacy.mahidol.ac.th. Ponesimod...sphingosine 1-phosphate receptor (S1PR) modulator ชนิดใหม่สำหรับรักษา multiple sclerosis กรุงเทพฯ: หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2022 [updated 2021 Apr; cited 2023 Mar 9]. Available from: https://pharmacy.mahidol.ac.th/DIC/news_week_full.php?id=1616.
12. Mayzent.com. Safety and Side Effects Mayzent® [Internet]. USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation; [cited 2023 Aug 13]. Available from: <https://www.mayzent.com/mayzent-safety>.
13. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018;391(10127):1263-73.
14. Nationalmssociety.org. Timed 25-Foot Walk (T25-FW) [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: [https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Timed-25-Foot-Walk-\(T25-FW\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Timed-25-Foot-Walk-(T25-FW)).
15. Sralab.org. Twelve Item MS Walking Scale (MSWS-12) Record form [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-07/msws-eng.pdf>.
16. Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, Gold R, Vermersch P, Benedict RH, et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler* 2022;28:1591-605.