

## ย่อวารสาร

# การยับยั้ง JAK ด้วยยา Ruxolitinib เปรียบเทียบกับการรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบันในการรักษาโรค Myelofibrosis

Claire Harrison, et al. *N Engl J Med* 2012;366:787-8.

Myeloproliferative neoplasia (MPN) เป็นภาวะที่มักพบการกลายพันธุ์ซึ่งทำให้ JAK2 ทำงานมากกว่าปกติ โรค myelofibrosis ซึ่งเป็น MPN กลุ่มหนึ่งที่มีข้อจำกัดทั้งในแง่ประสิทธิภาพและชนิดของยาที่มีให้เลือกใช้ ดังนั้นจึงได้มีการคิดค้นพัฒนาที่ยับยั้งกลไกการเกิดโรคเพื่อนำมาเปรียบเทียบการรักษามีอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ ruxolitinib ซึ่งเป็นยาที่ต้านการทำงานของ JAK 1 และ JAK2 โดยกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาได้แก่ primary myelofibrosis และ myelofibrosis ที่เกิดตามหลัง polycythemia vera หรือ essential thrombocythemia

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษาคือได้แก่ ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่มีขนาดม้ามใหญ่กว่า 5 เซนติเมตรต่ำกว่าไตชายโครงซ้ายโดยไม่ว่าหนึ่งถึงสถานะของการกลายพันธุ์ของ JAK2

ผู้ป่วยถูกสุ่มในอัตราส่วน 2:1 ให้ได้รับ ruxolitinib หรือ best available therapy (BAT) ตามลำดับโดยขนาดยาของ ruxolitinib ขึ้นกับปริมาณเกล็ดเลือดเมื่อเริ่มต้นของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่เกิดตัวโรคเป็นมากขึ้นก็สามารถเปลี่ยนไปให้การรักษาอีกแบบได้

Primary end point คือ การลดลงของปริมาตรม้ามมากกว่าร้อยละ 35 จากตอนตั้งต้น ที่สัปดาห์ที่ 48 โดยจะทำการประเมินปริมาตรม้าม ทุก 12 สัปดาห์ ส่วน secondary end point คือ ปริมาตรม้ามที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 35 ที่สัปดาห์ที่ 24 ระยะเวลาที่ใช้ในการทำให้ม้ามลดขนาดลงตามเป้าหมาย progression-free survival, leukemic-free survival และ overall survival รวมถึงคุณภาพชีวิตได้รับการประเมินโดยใช้แบบสอบถามที่เป็นมาตรฐานมากกว่าหนึ่งแบบ

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม ruxolitinib 146 ราย และ กลุ่ม BAT 73 ราย พบว่าลักษณะของประชากรไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ส่วนมากเป็นคนสูงอายุ กลุ่ม BAT ได้รับการรักษาด้วย hydroxyurea ร้อยละ 46 และ glucocorticoid ร้อยละ 16 พบว่าปริมาตรม้ามที่ 48 สัปดาห์ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ ruxolitinib ตามเป้าหมายแรกที่ตั้งไว้ แต่ไม่มีคนไข้ในกลุ่มที่ได้รับ BAT ที่ได้ตามเป้าหมายเลย และผู้ป่วยร้อยละ 97 ในกลุ่ม ruxolitinib มีขนาดม้ามเล็กลง แต่เพียงร้อยละ 56 ในกลุ่ม BAT โดยปริมาตรม้าม

ที่ลดลงในกลุ่ม ruxolitinib ไม่สัมพันธ์กับสถานะการกลายพันธุ์ของ JAK2 นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่ม ruxolitinib นั้นมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้ BAT อย่างเห็นได้ชัดเจนนอกเหนือจากทุกด้าน แต่อัตราการรอดชีวิตของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันและลักษณะของไขกระดูกนั้นไม่ได้เกิดการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มการรักษาทั้งสองแบบ

ด้านผลข้างเคียง พบว่ากลุ่ม ruxolitinib จะมีปัญหาเรื่อง ซีด และเกล็ดเลือดต่ำได้มากกว่า แต่ไม่ถึงขั้นรุนแรงและสามารถจัดการได้ด้วยปรับขนาดยาและให้เลือด

## วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบการรักษาที่ตรงกับพยาธิสรีระวิทยาการเกิดโรคเปรียบเทียบกับ BAT นั้นเห็นได้ว่า ruxolitinib ดีกว่าอย่างเห็นได้ชัดเจนนอกเหนือจากขนาดม้ามที่ลดลงและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แต่ยานี้ไม่ช่วยในด้านภาวะซีดและเกล็ดเลือดต่ำและยังอาจทำให้อาการเหล่านี้เลวลงได้ ผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อยานี้จึงเป็นผู้ป่วยที่มีม้ามโตมากร่วมกับอาการ constitutional symptom โดยยังไม่มี cytopenia มากนัก นอกจากนี้การศึกษานี้ยังไม่พบผลต่ออัตราการรอดชีวิต ซึ่งอาจเป็นเพราะขนาดตัวอย่างน้อย ติดตามยังไม่นานพอ และบางรายยังมีการข้ามกลุ่มจาก BAT มาเป็น ruxolitinib

การตอบสนองของผู้ป่วยไม่ขึ้นกับการกลายพันธุ์ของ JAK2 กลไกการออกฤทธิ์ของยาอาจจะมาจากการยับยั้ง JAK1 ทำให้ inflammatory marker หลายตัวก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทำให้ช่วยลดอาการตามระบบได้

เนื่องจากตัวยามีราคาแพง การศึกษาที่จะบ่งบอกถึงลักษณะผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาโดย ruxolitinib นั้น น่าจะช่วยให้แพทย์ตัดสินใจเลือกยาได้อย่างมีเหมาะสมกับผู้ป่วย ในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด และยังคงมีการศึกษาระยะยาวต่อไปเพื่อติดตามดูผลต่อการดำเนินโรคและความปลอดภัยของการใช้ยาตัวนี้

รณพิชัย ไชคสุวรรณสกุล