

Ruxolitinib ในการรักษาภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (aGVHD)

อุทัยรัตน์ มีอุดมพงศ์

จันทร์จิรา แก้วหล้า

บทคัดย่อ ยา ruxolitinib ออกฤทธิ์ยับยั้งอย่างเฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ JAK1 และ JAK2 โดยรบกวนการทำงานของ JAK-STAT pathway ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (GVHD) ทำให้ลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของ GVHD ได้และเป็นยาเพียงตัวเดียวที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษาการเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (aGVHD) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (steroid refractory) ขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นคือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ภายหลังการรักษา 3 วัน อาจพิจารณาปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ยามีประสิทธิภาพในการรักษา aGVHD และสามารถเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวมได้ร้อยละ 62 และสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพได้นานถึง 11.1 เดือน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ภาวะบวมส่วนปลาย ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะโพแทสเซียมต่ำ และความดันโลหิตสูง เป็นต้น (วารสารโรคมะเร็ง 2563;41:49-56)

คำสำคัญ: Ruxolitinib aGVHD Steroid refractory

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร

วันที่รับบทความ 2/6/2563, วันที่แก้ไข 15/2/2564, วันที่ตอบรับบทความ 22/3/2564

Ruxolitinib for the Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease (aGVHD)

by **Utairat Meeudompong, Janjira Kaewla**

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok

Abstract Ruxolitinib is a selective Janus Associated Kinase (JAK1 and JAK2) inhibitor indicated for graft-versus-host disease (GVHD). The drug works by dysregulating the JAK-STAT pathway, thereby reducing the incidence and severity of GVHD. It is the only FDA-approved drug for steroid-refractory acute GVHD in patients 12 years and older. The recommended dose is 5 mg orally twice daily, which can be increased to 10 mg twice daily after three days in the absence of toxicity. The overall response rate (ORR), defined as a partial or complete response to therapy, is 62%, and overall survival is 11.1 months. The most common adverse effects are thrombocytopenia, anemia, cytomegalovirus (CMV) infection, peripheral edema, neutropenia, hypokalemia, and hypertension. (*Thai Cancer J* 2021;41:49-56)

Keywords: Ruxolitinib, aGVHD, Steroid refractory

บทนำ

Graft Versus Host Disease (GVHD) เป็นปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อมีเม็ดเลือดขาว T cell ที่ปะปนอยู่กับ graft ของผู้บริจาคเข้าไปเพิ่มจำนวนและทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อของผู้ป่วย¹ มักพบในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น (Allogeneic) โดยพบอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายชนิด HLA-mismatched การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติ (unrelated donor) และการใช้ G-CSF-mobilized PBSCs ภาวะ GVHD ที่เกิดหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ ภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (acute GVHD; aGVHD) และชนิดเรื้อรัง (chronic GVHD; cGVHD) โดยทั้ง 2 ประเภทนี้มีความแตกต่างในแง่ของระยะเวลาที่เกิดโรคหลังได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเข้าไป ภาวะ aGVHD เกิดขึ้นเนื่องจากพิษของ conditioning regimen ที่มีผลต่อเซลล์เนื้อเยื่อชนิดอื่นที่ไม่ใช่ไขกระดูก เกิดขึ้นภายใน 100 วันแรกของการ

ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด³ พบได้ประมาณร้อยละ 20-80 แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันแล้วก็ตาม² ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตประมาณร้อยละ 10-30 และพบความรุนแรงโดยรวมระดับ 2-4 (ตารางที่ 1) ประมาณร้อยละ 30 และ 70 ในการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ Matched Related Donor (MRD) และ Matched Unrelated Donor (MUD) ตามลำดับ¹ ภาวะ aGVHD มักเกิดขึ้นใน 3 อวัยวะหลัก คือ ผิวหนัง ระบบทางเดินอาหาร และตับ โดยผู้ป่วยมักจะแสดงอาการผื่นแดงชนิด maculopapular rash บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า หน้าผาก หน้าอก หรือต้นคอ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการท้องเสีย ปวดท้อง และอาการทางตับ เช่น ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น ค่า bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้น² ส่วน cGVHD อาการมักเกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมากกว่า 100 วัน ส่วนใหญ่พบในกลุ่มที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด (peripheral blood stem cell; PBSC) ในผู้ป่วยที่เคยเป็น aGVHD มาก่อนหรือในกลุ่มที่ล้มเหลวจากการได้ยาป้องกัน ภาวะ cGVHD สามารถ

เกิดได้ทุกอวัยวะในร่างกาย¹ แต่ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะภาวะ aGVHD โดยการประเมินความรุนแรงของ aGVHD จะประเมินโดยจำแนกความ

รุนแรงตามอวัยวะก่อน หลังจากนั้นจึงประเมินโดยจำแนกความรุนแรงโดยรวมโดยใช้ Modified Glucksberg Criteria² ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การจำแนกความรุนแรงของ Acute Graft Versus Host Disease โดยใช้ Modified Glucksberg Criteria²

การจำแนกความรุนแรงตามอวัยวะ			
ระยะ (Stage)	ผิวหนัง	ตับ	ระบบทางเดินอาหาร
1	ผื่น < 25% ของร่างกาย*	Bilirubin 2-3 mg/dl	ท้องเสีย > 500 ml/day
2	ผื่น 25-50% ของร่างกาย	Bilirubin 3-6 mg/dl	ท้องเสีย > 1000 ml/day
3	ผื่น > 50% ของร่างกาย	Bilirubin 6-15 mg/dl	ท้องเสีย > 1500 ml/day
4	มีการหลุดลอกของผิวหนัง	Bilirubin > 15 mg/dl	อาการปวดท้องรุนแรง หรือ ลำไส้อุดตัน
การจำแนกความรุนแรงโดยรวม			
ระดับ (Grade)	ผิวหนัง	ตับ	ระบบทางเดินอาหาร
I	ระยะ 1-2 (ผื่นไม่เกิน 50% ของร่างกาย)	-	-
II	ระยะ 3 (ผื่น > 50% ของร่างกาย)	ระยะ 1 (Bilirubin 2-3 mg/dl)	ระยะ 1 (ท้องเสีย > 500 ml/day)
	-	ระยะ 2-3 (Bilirubin 3-15 mg/dl)	ระยะ 2-4 (ท้องเสียมากกว่า 1000 ml/day หรือมี อาการปวดท้องรุนแรงหรือลำไส้อุดตัน)
IV	ระยะ 4 (มีการหลุดลอกของผิวหนัง)	ระยะ 4 (Bilirubin > 15 mg/dl)	-

* ตาม Rule of Nines

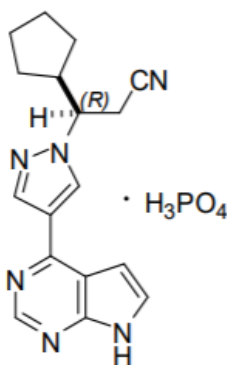
แนวทางการรักษา aGVHD ความรุนแรงระดับ 2 แนะนำให้ใช้ยาฉีดสเตียรอยด์ เช่น methylprednisolone ขนาด 0.5-1 mg/kg/day หรืออาจเพิ่มขนาดเป็น 1-2 mg/kg/day ได้ในการรักษา aGVHD ความรุนแรงระดับที่สูงขึ้น หรืออาจเลือกใช้ prednisolone รูปแบบรับประทานในขนาดยาที่เทียบเท่ากัน (prednisolone dose equivalent) ในกรณีผู้ป่วยมีอาการทางผิวหนังสามารถใช้สเตียรอยด์ชนิดใช้ภายนอกร่วมด้วย หรือในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารสามารถให้ยาสเตียรอยด์รูปแบบรับประทานชนิดออกฤทธิ์เฉพาะที่ภายในลำไส้ (ไม่ถูกดูดซึม) เช่น beclomethasone dipropionate หรือ budesonide หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยอาการ aGVHD หายไปหรืออาการดีขึ้นอย่างน้อย 1 อวัยวะ โดยที่อาการของโรคที่อวัยวะอื่นไม่รุนแรงขึ้นกว่าเดิม สามารถลดขนาดยาสเตียรอยด์ลงได้ แต่หากผู้ป่วยอาการรุนแรงมากขึ้นภายใน 3-5 วันหลังเริ่มการรักษาด้วย prednisolone มากกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/kg/day หรืออาการไม่ดีขึ้นภายใน 5-7 วันหลังเริ่มการรักษา ถือว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (steroid

refractory) ซึ่งอาจใช้การรักษาโดยวิธีอื่น เช่น การฉายแสงภายนอกในร่างกาย (extracorporeal photopheresis) หรือโดยใช้ยาอื่น เช่น alemtuzumab, anti-thymocyte globulin (ATG), basiliximab, calcineurin inhibitors (tacrolimus, cyclosporin), etanercept, infliximab, mTOR inhibitors (sirolimus), mycophenolate mofetil, pentostatin, tocilizumab ได้

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเพียงพอในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวในการเป็นยาทางเลือก (Second line therapy)² จนกระทั่งเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2562 ยา Ruxolitinib เป็นยาเพียงตัวเดียวที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในการรักษา aGVHD ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ โดยมีชื่อการค้าคือ Jakafi^{2,4}

ข้อมูลทั่วไป

ชื่อสามัญ Ruxolitinib ชื่อการค้า Jakafi® สูตรโมเลกุล $C_{17}H_{21}N_6O_4P$ และ โครงสร้างทางเคมี⁵ แสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ Ruxolitinib

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

ยา ruxolitinib ออกฤทธิ์ยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ Janus kinases (JAK) 1 และ 2 JAKs เป็น tyrosine kinase มี 4 ชนิด ได้แก่ JAK1, JAK2, JAK3 และ tyrosine kinase 2 (TYK2) โดย JAK1 และ JAK2 ทำหน้าที่ควบคุมสัญญาณของ cytokine หลายชนิด และ growth factors ที่จำเป็นสำหรับการสร้างเลือดและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน การส่งสัญญาณผ่าน JAK เกี่ยวข้องกับการนำโปรตีน signal transducers and activators of transcription (STATs) ทำให้โปรตีน STATs เคลื่อนที่จากเซลล์เมมเบรนผ่านไซโตพลาซึมเข้าสู่ภายในนิวเคลียสเพื่อควบคุมการถอดรหัสดีเอ็นเอ (DNA transcription) ของยีนเป้าหมาย ซึ่ง JAK-STAT pathway นี้มีบทบาทในการสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) และควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ดังนั้นการรบกวนการทำงานของ JAK-STAT pathway จึงมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งหลายชนิด รวมถึงการเพิ่มจำนวนและการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็งด้วยและยังเกี่ยวข้องกับการเกิด GVHD เนื่องจากกระบวนการนี้มีบทบาทในการกระตุ้นการทำงานของ T cell, tissue inflammation, dendritic cell, neutrophil, granulocyte ความเสียหายของเนื้อเยื่อที่เกิดขึ้นจาก GVHD เกิดจากการเพิ่มจำนวนของ inflammatory cytokine ซึ่งเป็นผลจาก JAK-STAT pathway ยา ruxolitinib ออกฤทธิ์ยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ JAK1 และ JAK2 ทำให้ลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของ GVHD ได้

Ruxolitinib มีความสามารถในการละลายสูง

และมีการละลายเร็ว จากการศึกษาดังกล่าวทางคลินิก ruxolitinib ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังให้โดยการรับประทาน โดยมีความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) ที่เวลาประมาณ 1 ชั่วโมงหลังให้ยา ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องทางคลินิกในเภสัชจลนศาสตร์ของยาจากการให้พร้อมอาหารที่มีไขมันสูง ค่าเฉลี่ย C_{max} ลดลงปานกลาง (24%) ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของ AUC เกือบจะไม่เปลี่ยนแปลง (เพิ่มขึ้น 4%) เมื่อให้พร้อมอาหารไขมันสูง ยามีความสามารถในการจับกับโปรตีนพลาสมาได้ดี สามารถจับกับอัลบูมินได้ถึงร้อยละ 97 ทำให้กระจายตัวได้ช้า ใช้เวลานานกว่าจะถึงสมดุลของการออกฤทธิ์ และไม่สามารถแพร่เข้าสู่ Blood-brain-barrier ได้ ยา ruxolitinib เมตาบอลิซึมผ่านทาง CYP3A4 เป็นหลัก พบในรูปไม่เปลี่ยนแปลงได้ประมาณร้อยละ 60 และยาไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 หรือ CYP3A4 และไม่ได้เป็นยาเหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง ยาขับออกทางปัสสาวะได้ร้อยละ 74 และขับออกทางอุจจาระได้ร้อยละ 22 ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาโดยเฉลี่ยคือ 3 ชั่วโมง

ขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นคือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ภายหลังจากการรักษา 3 วัน อาจพิจารณาปรับขนาดยาเพิ่มเป็น 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หากผู้ป่วยไม่มีค่า absolute neutrophil count (ANC) และเกล็ดเลือดลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับค่าก่อนการรักษา และในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาและสามารถหยุดยาสเตียรอยด์ได้หลังจากการรักษานาน

6 เดือน พิจารณาค่อยๆปรับลดขนาดยาทุก ๆ 8 สัปดาห์ (10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เหลือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และลดลงจนเหลือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) การปรับขนาดยา Ruxolitinib ในผู้ป่วย aGVHD ที่มีภาวะไตบกพร่อง (Creatinine clearance น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที) แนะนำปรับขนาดยาเป็น 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง แต่หากผู้ป่วยมี liver GVHD ระยะ 3 หรือ 4 แนะนำให้ลดขนาดยาเป็น 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และติดตามค่าเลือดบ่อยขึ้น เพื่อติดตามภาวะพิษ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถกลืนยาทั้งเม็ดได้ ให้นำยาทั้งเม็ดละลายในน้ำประมาณ 40 มิลลิลิตร คนให้เข้ากันประมาณ 10 นาที จะได้ยาที่มีลักษณะแขวนตะกอน (suspension) สามารถให้ยาผ่านทางสายอาหาร Nasogastric tubes (NG tubes) ได้⁵

การใช้ยาในสตรีในวัยเจริญพันธุ์ ต้องป้องกันการตั้งครรภ์ด้วยวิธีที่เหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างการรักษา ไม่แนะนำการใช้ยาในระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรและต้องหลีกเลี่ยงการให้นมต่อไปอีก 2 สัปดาห์หลังจากการรับประทานยาลครั้งสุดท้าย เนื่องจากยาสามารถขับออกทางน้ำนมได้ การใช้ยาในผู้ป่วยเด็กและผู้สูงอายุ มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยแนะนำให้ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 12 ปีขึ้นไป จนถึง 65 ปี⁵

ตารางที่ 2 การปรับขนาดยา Ruxolitinib เมื่อให้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง (strong CYP3A4 inhibitors)⁵

ชื่อยา	คำแนะนำการปรับขนาดยา
Ketoconazole	5 มิลลิกรัม วันละครั้ง
ยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ตัวอื่น ๆ*	ไม่ต้องปรับขนาดยา

*กรณีให้ร่วมกับ Itraconazole แนะนำให้ติดตามค่าเลือดบ่อยขึ้นเพื่อติดตามภาวะพิษ และปรับขนาดยา ruxolitinib เมื่อจำเป็น

การได้รับ ruxolitinib ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรง เช่น ketoconazole ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน พบว่าค่า AUC ของยา ruxolitinib เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 91 และค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นจาก 3.7 เป็น 6 ชั่วโมง เมื่อให้ยาร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง ขนาดยาทั้งหมดต่อวันของยา ruxolitinib ควรปรับลดลงประมาณร้อยละ 50 ในกรณีที่ให้ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 และ CYP2C9 เช่น fluconazole พบว่า AUC ของ ruxolitinib เพิ่มขึ้น 2.9 และ 4.3 เท่า เมื่อให้ร่วมกับ fluconazole ขนาด 200 และ 400 มิลลิกรัม ตามลำดับ ควรพิจารณาลดขนาดยาลงร้อยละ 50 และหลีกเลี่ยงการใช้ ruxolitinib ร่วมกับ fluconazole ในขนาดที่มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน การได้รับ ruxolitinib ร่วมกับยาที่เป็นตัวเหนี่ยวนำ CYP3A4 ยังไม่แนะนำให้ปรับขนาดยา ruxolitinib เมื่อเริ่มให้ยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อาจพิจารณาค่อย ๆ ปรับเพิ่มขนาดยา ruxolitinib หากประสิทธิภาพของการรักษาลดลงในระหว่างการรักษาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และไม่มีข้อมูลแนะนำการปรับขนาดยาเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลต่อ P-glycoprotein และ transporter ตัวอื่น ๆ⁵

REACH 1 trial เป็นการศึกษา phase II เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ruxolitinib ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ถึง 4 มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 71 ราย ค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่ 58 ปี โดยเริ่มให้ยา ruxolitinib 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับสเตียรอยด์ และติดตามอัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate; ORR) ที่ 28 วัน พบว่าผู้ป่วย 39 ราย (ร้อยละ 54.9; 95% CI, 42.7 - 66.8) มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (complete response; CR) 19 ราย (ร้อยละ 26.8) และเมื่อติดตามต่อพบว่า ORR ที่เวลาใด ๆ สูงถึงร้อยละ 73.2 (95% CI, 61.4-83.1) คิดเป็น CR ร้อยละ 56.3 โดยมีระยะเวลาการตอบสนองต่อยาครั้งแรกประมาณ 7 วัน และเมื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาในอวัยวะต่าง ๆ พบว่าระบบผิวหนังมีการตอบสนองต่อยาสูงถึงร้อยละ 61.1 ระบบทางเดินอาหารส่วนบน ร้อยละ 45.5 ระบบทางเดินอาหารส่วนล่าง ร้อยละ 46 และ ตับ ร้อยละ 26.7 ระยะเวลาการตอบสนองต่อยาโดยรวม (duration of response; DOR) นาน 345 วัน อัตราการรอดชีพ (overall survival; OS) ที่ 6 เดือน ร้อยละ 51 นอกจากนี้เมื่อประเมินที่ 28 วันหลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 55.8 ที่ได้รับ ruxolitinib ร่วมกับยาสเตียรอยด์สามารถลดขนาดการใช้ยาสเตียรอยด์ลงได้ถึงร้อยละ 50 จากขนาดยาเริ่มต้น⁷

REACH 2 trial เป็นการศึกษา phase III ซึ่งต่อเนื่องจาก REACH 1 trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ruxolitinib

กับการรักษาทางเลือก (second line therapy) โดยใช้การศึกษาแบบสุ่ม (randomized) ระยะเวลาการศึกษา 24 สัปดาห์ จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 309 ราย ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยา ruxolitinib และการรักษาโดยวิธีอื่น เช่น การฉายแสงภายนอกร่างกาย (extracorporeal photopheresis) หรือโดยวิธีอื่นตามความเห็นของแพทย์ ได้แก่ antithymocyte globulin, low-dose methotrexate, mycophenolate mofetil, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor (everolimus หรือ sirolimus), etanercept และ infliximab ในอัตราส่วน 1:1 โดยการศึกษานี้จะใช้ขนาดยา ruxolitinib 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เมื่อประเมินผลการศึกษาที่ 28 วัน พบว่าการตอบสนองโดยรวม (overall response; OR) ในกลุ่ม ruxolitinib มีค่าร้อยละ 62 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยทางเลือกอื่นซึ่งมีค่าร้อยละ 39 (odds ratio, 2.64; 95% CI 1.65-4.22; $P < 0.001$) นอกจากนี้ผลการศึกษาที่ 56 วัน พบ OR ในกลุ่ม ruxolitinib สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาทางเลือกอื่นเช่นกัน ร้อยละ 40 และร้อยละ 22 ตามลำดับ (odds ratio, 2.38; 95% CI 1.43-3.94; $P < 0.001$) และมีเพียงร้อยละ 10 ในกลุ่ม ruxolitinib และร้อยละ 39 ในกลุ่มควบคุมที่ไม่ตอบสนองการรักษาที่ 6 เดือน อัตราการรอดชีพในกลุ่มที่ได้รับ ruxolitinib นานถึง 11.1 เดือน และ 6.5 เดือนในกลุ่มยาควบคุม (HR 0.83; 95% CI 0.60-1.15) จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ruxolitinib เพิ่มการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม และสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ร้อยละ 33 ภาวะโลหิตจาง ร้อยละ 30 การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ร้อยละ 26 ภาวะบวมส่วนปลาย ร้อยละ 18 ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 16 ภาวะโพแทสเซียมต่ำ ร้อยละ 13 และความดันโลหิตสูง ร้อยละ 11⁸

สรุป

ภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (aGVHD) พบได้ประมาณร้อยละ 20-80 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น (allogeneic) แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันแล้วก็ตาม โดยมักเกิดขึ้นใน 3 อวัยวะหลัก คือ ผิวหนัง ระบบทางเดินอาหาร และตับ ยาที่ใช้ในการรักษาทางเลือกแรกคือการใช้ยาสเตียรอยด์ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ อาจใช้การรักษาด้วยยาทางเลือก (second line therapy) ได้ แต่ยังไม่มียาข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพยาแต่ละตัวที่ชัดเจน จนกระทั่งปี พ.ศ. 2562 ยา ruxolitinib เป็นยาเพียงตัวเดียวที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในการรักษา aGVHD ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ โดยขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นคือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ภาวะบวมส่วนปลาย ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะโพแทสเซียมต่ำ และความดันโลหิตสูง

เอกสารอ้างอิง

1. ทักษิณ จันทร์สิงห์. ความรู้ทั่วไปสำหรับเภสัชกรเกี่ยวกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

เม็ดเลือดในเด็ก.วารสารเภสัชกรรมไทย 2562.11:195-214.

2. National Comprehensive Cancer Network. Hematopoietic cell transplantation (HCT): Pre-transplant recipient evaluation and management of graft-versus-host disease[online].2020. Available form: https://www.nccn.org/professionals/Physician_gls/pdf/hct.pdf. Accessed May 16,2020.
3. อาทิตย์ อังกานนท์. Graft versus host disease. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2546.13:167-77.
4. Food and Drug Administration. FDA approves ruxolitinib for acute graft-versus-host disease [online].2019.Availableform:<http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-acute-graft-versus-host-disease>. Accessed May 16,2020.
5. JAKAFI® (ruxolitinib) [package insert]. Wilmington, DE: Incyte Corporation.;2019 Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202192s0171bl.pdf. Accessed May 20,2020.
6. Seifl F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenza degan M, Sedighi G, Bahar M. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. J Cell Commun Signal 2017;15:23.
7. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen YB, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. Blood 2020;135:1739-49.
8. Zeiser R, Bubnoff NV, Butler J, Niederwieser D, Or R, Szer J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. N Engl J Med 2020;382:1800-10.