

## Immune checkpoint inhibitors (เช่น nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab)...อาจเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะปลูกถ่าย (graft rejection)

ข่าวประจำสัปดาห์ที่ 1 เดือน สิงหาคม พ.ศ. 2560 โดย หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors ที่ใช้กันอยู่ขณะนี้ เป็นยาที่ออกฤทธิ์ขัดขวาง immune checkpoint ชนิด inhibitory checkpoint ซึ่ง checkpoint ชนิดนี้จะขัดขวางการปลุกฤทธิ์และการทำหน้าที่ของ T cells ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ทำงาน จึงไม่อาจขัดขวางการเจริญของเนื้องอก ดังนั้นยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors จึงทำให้ระบบภูมิคุ้มกันกลับมาทำหน้าที่กำจัดเนื้องอกได้ นำมาใช้รักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ตัวอย่างยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors ที่ออกฤทธิ์ขัดขวางการจับระหว่าง programmed death ligand-1 (PD-L1) กับ programmed cell death protein 1 (PD-1) ซึ่งอยู่ที่เซลล์เมมเบรนของเซลล์หลายชนิดรวมทั้ง T cells และมีจำหน่ายแล้ว ได้แก่ pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab และ avelumab (ดูข้อมูลเพิ่มเติมเรื่อง “Pembrolizumab PD-1 monoclonal antibody ที่ใช้รักษามะเร็งผิวหนังและมะเร็งปอด” ใน “ข่าวยา” ประจำสัปดาห์ที่ 3 เดือน พฤษภาคม ปี 2559 ได้ที่ [http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news\\_week\\_full.php?id=1340](http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1340); เรื่อง “Nivolumab PD-1 monoclonal antibody ที่ใช้รักษามะเร็งผิวหนัง มะเร็งปอด มะเร็งไต และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง” ใน “ข่าวยา” ประจำสัปดาห์ที่ 4 เดือน พฤษภาคม ปี 2559 ได้ที่ [http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news\\_week\\_full.php?id=1341](http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1341); เรื่อง “Atezolizumab PD-L1 monoclonal antibody ที่ใช้รักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ” ใน “ข่าวยา” ประจำสัปดาห์ที่ 1 เดือน มิถุนายน ปี 2559 ได้ที่ [http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news\\_week\\_full.php?id=1342](http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1342); เรื่อง “Avelumab PD-L1 monoclonal antibody ที่ใช้รักษา Merkel cell carcinoma” ใน “ข่าวยา” ประจำสัปดาห์ที่ 2 เดือน พฤษภาคม ปี 2560 ได้ที่ [http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news\\_week\\_full.php?id=1400](http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1400) และ “Avelumab กับข้อบ่งใช้ใหม่สำหรับรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ” ใน “ข่าวยา” ประจำสัปดาห์ที่ 4 เดือน มิถุนายน ปี 2560 ได้ที่ [http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news\\_week\\_full.php?id=1408](http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1408)) นอกจากนี้ยังมียาที่ออกฤทธิ์ขัดขวาง immune checkpoint ด้วยกลไกการออกฤทธิ์อื่น เช่น ipilimumab ออกฤทธิ์จับจำเพาะกับ cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) ทำให้ CTLA-4 ไม่อาจจับกับ CD80/CD86 ซึ่งเป็น costimulatory molecules (หาก CTLA-4 จับกับ CD80/CD86 ที่อยู่บน antigen-presenting cells จะลดการปลุกฤทธิ์ T cells) ดังนั้น ipilimumab จึงทำให้ระบบภูมิคุ้มกันกลับมาทำหน้าที่กำจัดเนื้องอก นำมาใช้รักษาโรคมะเร็งชนิดเมลาโนมาระยะแพร่กระจาย (metastatic melanoma) การที่ immune checkpoint inhibitors ทำให้การตอบสนองของ T cells กลับคืนมา กล่าวคือทำให้ระบบภูมิคุ้มกันกลับมาทำหน้าที่ได้ จึงอาจรบกวนการรักษาที่ต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive therapy) ที่ผ่านมามีรายงานถึงการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะปลูกถ่ายในผู้ที่ใช้ ipilimumab, nivolumab และ pembrolizumab โดยเกิดกับ solid organ transplant โดยเฉพาะการปลูกถ่ายไต และเมื่อเร็วๆ นี้ สหภาพยุโรปได้มีกรทบทวนข้อมูลในเรื่องนี้โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา nivolumab และ pembrolizumab โดยรวบรวมข้อมูลจากแหล่งต่างๆ จนถึงเดือนพฤศจิกายน 2559 พบผู้ป่วย 9 รายที่เกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะปลูกถ่าย โดยมี 5 รายเกิดขึ้นภายหลังได้รับ nivolumab และอีก 4 รายเกิดขึ้นภายหลังได้รับ pembrolizumab ในผู้ที่ได้รับ nivolumab นั้นพบว่าเกิดปฏิกิริยาต่อต้านการปลูกถ่ายไต 3 ราย ต่อต้านการปลูกถ่ายกระจกตา (corneal transplant) และต่อต้านการปลูกถ่ายผิวหนัง (skin graft) อย่างละ 1 ราย ส่วนผู้ที่ได้รับ pembrolizumab ทั้ง 4 รายนั้นเกิดปฏิกิริยาต่อต้านการปลูกถ่ายไต ซึ่งในจำนวน 9 รายนี้ที่กล่าวมานั้นบางรายผ่านการใช้ ipilimumab มาก่อน ดังนั้นในเบื้องต้นหน่วยงาน Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ของ European Medicines Agency (EMA) จึงได้ให้ข้อมูลและขอแนะนำสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ดังนี้-มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะปลูกถ่ายชนิด solid organ transplant ในผู้ที่ใช้ PD-1 inhibitors เช่น nivolumab, pembrolizumab โดยที่บางรายผ่านการใช้ ipilimumab มาก่อน-ให้คำนึงถึงความว่ากรใช้ยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors อาจรบกวนผลการรักษาของยากดภูมิคุ้มกันจนส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะปลูกถ่ายได้ -ให้คำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้รับจากการใช้ nivolumab หรือ pembrolizumab เทียบกับความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะปลูกถ่ายในผู้ป่วยแต่ละรายพร้อมกันนี้ยังให้เพิ่มคำเตือนถึงความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะปลูกถ่ายลงในเอกสารที่เป็นข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา nivolumab และ pembrolizumab ด้วย อ้างอิงจาก: (1) Nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda): reports of organ transplant rejection: Drug Safety Update, volume 10 iss 12, July 2017: 3; (2) European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/146565/2017, 23 March 2017; (3) Spain L, Higgins R, Gopalakrishnan K, Turajlic S, Gore M, Larkin J. Acute renal allograft rejection after immune checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. Ann Oncol 2016;27:1135-7; (4) Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor M. Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients. J Immunother 2017;40:277-81.