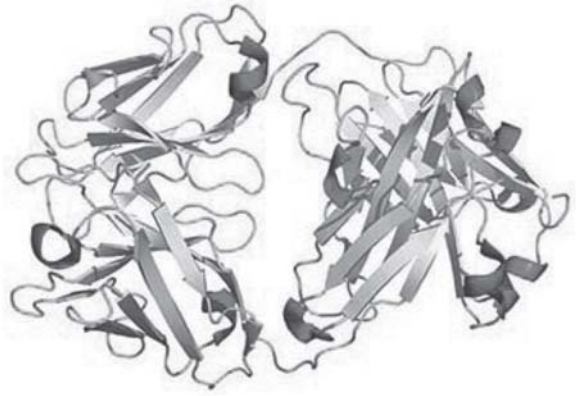
ยาน่ารู้

Trastuzumab

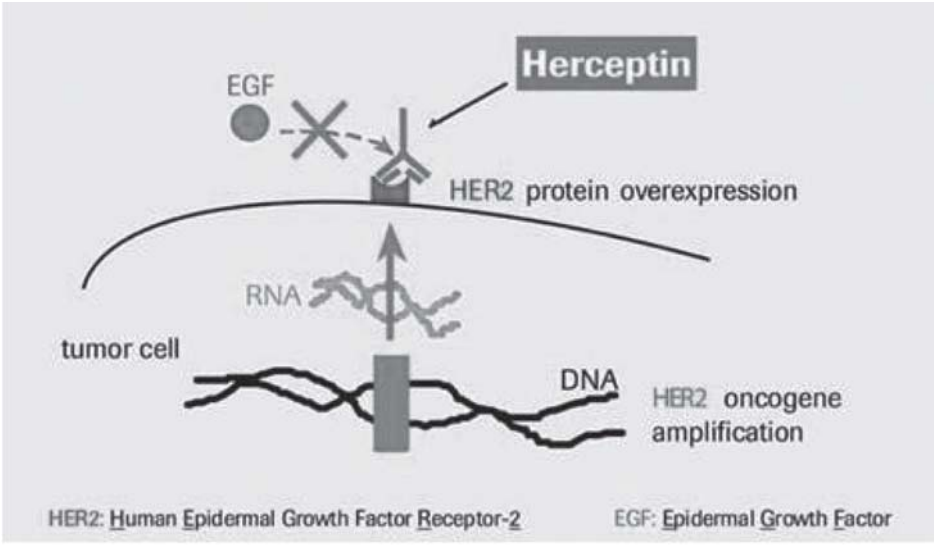
ศศิอาภา ศิลป์วุฒิ ภ.บ.*

ชื่อสามัญ **Trastuzumab (Herceptin®)**



ประเภทของยา **Antineoplastic Agent, Monoclonal antibody**

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Trastuzumab (Herceptin®)

ยีนที่เป็นต้นเหตุสำคัญ ที่ทำให้มะเร็งเต้านมลุกลามและกลับมาเป็นซ้ำได้เร็วนั้นมีชื่อเรียกว่ายีน HER2 (เฮอร์ทู) (Epidermal Growth Factor Receptor 2) โดยยีน HER2 เป็นตัวรับการกระตุ้นจากสารที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์ร่างกาย Epidermal Growth Factor (EGF) นี้จะทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตและมีการแบ่งตัว แต่ถ้ามี Growth factor เหล่านี้มากระตุ้นตัวรับมากเกินไปโดยไม่มีสิ่งมายับยั้ง เช่น Tumor Suppressor gene ก็อาจทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวมากจนกลายเป็นเนื้องอกหรือมะเร็งขึ้นได้

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่าประมาณร้อยละ 20-30 หรือประมาณ 1 ใน 5 คนจะมีการสร้างโปรตีน HER2 มากผิดปกติ ซึ่งเรียกว่า “HER2 Over expression หรือ HER2 positive” และจากการวิจัยล่าสุดพบว่า ผู้ป่วยที่มียีน HER2 positive มีแนวโน้มที่จะมีความรุนแรงของโรคสูง รวมทั้งการตอบสนองต่อการรักษาได้น้อยกว่า

จากการที่ HER2 เป็นตัวต้นเหตุสำคัญและอยู่ที่ผิวเซลล์ ทำให้เป็นเป้าหมายอย่างดีในการรักษา ยา trastuzumab ถูกผลิตขึ้นโดยการรวมกันของ mouse recognition sequence ซึ่งเป็นเอนติบอดี้ชนิดหนึ่งของ murine monoclonal antibodies ร่วมกับ flamework ของ human IgG1 ออกฤทธิ์โดยไปจับกับตัวรับ HER2 บนเซลล์มะเร็ง มีผลยับยั้งการส่งถ่ายสัญญาณภายในเซลล์มะเร็ง ทำให้ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ (รูปที่ 1) และยังกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ADCC และ CDC ให้ทำลายเซลล์มะเร็ง การเพิ่มการแสดงออกของ HER2 มีความสัมพันธ์กับการสร้างหลอดเลือดใหม่ในเซลล์ และ VEGF (Vascular Epidermal Growth Factor) ดังนั้น trastuzumab จึงยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการ antiangiogenesis นอกจากนี้ยังสันนิษฐานว่า trastuzumab จับกับตัวรับ HER2 อาจทำให้เกิด internalization และ down regulation ของตัวรับ (receptor) ซึ่งส่งเสริมให้เกิดการตายโดยธรรมชาติของเซลล์

เภสัชจลนศาสตร์

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Trastuzumab ในผู้ป่วยแต่ละรายจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับปริมาณ HER2 antigens ในกระแสเลือด ยาอยู่ในรูปแบบสารละลายสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หลังจากที่ยาเข้าสู่ร่างกายแล้วพบว่ามีค่าปริมาตรการกระจายยาในเลือด (Vd) เท่ากับ 44 มิลลิลิตร/กิโลกรัม ยาสามารถกระจายไปตามเซลล์ปกติ เซลล์มะเร็งและกระแสเลือดที่พบ HER2 antigen ได้และออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับ HER2 อย่างถาวร (irreversible HER2 receptor binding) ค่าครึ่งชีวิต (half life) ของยาเฉลี่ยประมาณ 5.8 วัน ในส่วนข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ด้านอื่นๆ ได้แก่ ความสามารถในการกำจัดยาในกระแสเลือด การจับกันของยากับโปรตีนในกระแสเลือด (plasma protein binding) และความสามารถของยาในการผ่าน blood brain barrier นั้นยังไม่มีข้อมูลแสดง

ประสิทธิภาพในการรักษา

Trastuzumab ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีการแสดงออกของ HER2 และไม่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อนโดยใช้ร่วมกับ paclitaxel หรือ ใช้กับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 positive ซึ่งได้รับเคมีบำบัดหนึ่งหรือมากกว่า 1 ชนิดในการรักษาไม่ได้ผล จากรายงานการใช้ trastuzumab ตัวเดียวใน

ผู้ป่วยกลุ่มนี้อัตราการตอบสนองมัธยฐานต่อการรักษาโดยรวมร้อยละ 23 และเมื่อใช้ trastuzumab ร่วมกับ anthracycline หรือ paclitaxel พบว่าระยะเวลามัธยฐานที่ไม่เป็นโรคมากขึ้น อัตราการตอบสนองต่อการรักษา ระยะเวลามัธยฐานของการตอบสนอง ระยะเวลามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว trastuzumab ได้รับการรับรองจาก FDA ในปี พศ. 2541 ให้ใช้กับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจาย ที่มีการแสดงออกของ HER2 มากผิดปกติ โดยให้ร่วมกับ doxorubicin, cyclophosphamide และ paclitaxel ต่อมาในปี พศ. 2549 FDA ได้รับรองให้ใช้กับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรก โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดดังกล่าว

ข้อบ่งใช้

เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2 หรือ erbB2 หรือ HER2/neu ที่มีผลบวกระดับ positive 3+ ทั้งในระยะเริ่มต้นและระยะแพร่กระจายซึ่งประมาณร้อยละ 25-30 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มีการแสดงออกของตัวรับ(receptor) ชนิดนี้เพิ่มขึ้นทำให้การดำเนินโรครุนแรง

ขนาดและวิธีใช้

ขนาดยาในผู้ใหญ่ : I.V. infusion

Metastatic breast cancer:

Initial loading dose: 4 มก./กก./วัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานานกว่า 90 นาที

Maintenance dose: 2 มก./กก./วัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานานกว่า 90 นาที (ถ้าผู้ป่วยสามารถทนต่อการบริหารยาครั้งแรกได้สามารถลดเวลาในการให้ยาลง โดยบริหารยาเป็นเวลานานกว่า 30 นาที) สัปดาห์ละครั้งจนกระทั่งการดำเนินของโรครุดหน้ามากยิ่งขึ้น

Node-positive breast cancer :

Initial loading dose: 4 มก./กก./วัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานานกว่า 90 นาที

Maintenance dose: 2 มก./กก./วัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานานกว่า 90 นาที (ถ้าผู้ป่วยสามารถทนต่อการบริหารยาครั้งแรกได้สามารถลดเวลาในการให้ยาลง โดยบริหารยาเป็นเวลานานกว่า 30 นาที) สัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 51 สัปดาห์ (ผู้ป่วยได้รับยารวมทั้งสิ้น 52 สัปดาห์)

Every 3-week schedule

(unlabeled schedule):

Initial loading dose: 8 มก./กก./วัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานานกว่า 90 นาที

Maintenance dose: 6 มก./กก./วัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานานกว่า 90 นาที ทุก 3 สัปดาห์

การปรับขนาดเพื่อลดความเป็นพิษของยา :

ความเป็นพิษต่อหัวใจ : เนื่องจากยาทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจ ในการให้ trastuzumab ในคนไข้มะเร็งเต้านมที่มี HER2 positive ควรจะต้องตรวจหัวใจด้วย MUGA scan หรือ echocardiography ก่อนทุกราย ถ้าพบว่าผู้ป่วยมีการลดของค่า LVEF (Left ventricular Ejection function) มากกว่าหรือเท่ากับ 16% จาก baseline หรือลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 10% หรือต่ำกว่า low limit ให้หยุดการรักษาเป็นเวลา

4 สัปดาห์ และดูค่า LVEF ทุก 4 สัปดาห์ สามารถให้การรักษาต่อได้ถ้าผู้ป่วยมีค่า LVEF กลับสู่ค่าปกติภายใน 4 ถึง 8 สัปดาห์ และมีค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15% จาก baseline ควรหยุดการรักษาถ้าผู้ป่วยมีค่า LVEF แย่ลงหรือแย่ลงมากกว่า 3 ครั้งของการรักษา

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการบริหารยา : ถ้าเกิดอาการเล็กน้อยจนถึงปานกลางให้ลดอัตราเร็วในการบริหารยาลง ถ้าผู้ป่วยมีอาการหายใจหอบเหนื่อย ความดันตก ให้หยุดการบริหารยาชั่วคราวและสังเกตอาการอย่างต่อเนื่อง ถ้าเกิดอาการรุนแรงมากยิ่งขึ้นให้หยุดการรักษาด้วย trastuzumab ทันที

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง: ไม่ต้องปรับขนาดยา

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ : ไม่ต้องปรับขนาดยา

การเตรียมและการบริหารยา

- เตรียมยาโดยละลายยาขนาด 150 มก.ด้วยตัวทำละลาย 7.2 มล.หรือขนาด 440 มก. ด้วยตัวทำละลาย 20 มล. จะได้สารละลายยาที่มีความเข้มข้น 21 มก.ต่อมล. แกว่งขวดยาเบาๆ ห้ามเขย่า เนื่องจากยาเป็นโปรตีนการเขย่าอาจทำให้เกิดการสลายตัวของยาได้ ตั้งขวดยาที่ละลายแล้วทิ้งไว้ประมาณ 5 นาที ดูดยาออกจากขวดอย่างช้าๆ หลังจากนั้นให้เจือจางยาด้วยสารละลาย 0.9% NaCl ขนาด 250 มล. ห้ามใช้สารละลาย D5W

- บริหารยาทางหลอดเลือดดำเท่านั้น ด้วยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ การให้ยาครั้งแรก (loading dose) ให้หยดยาเข้าหลอดเลือดดำนานกว่า 90 นาที ถ้าผู้ป่วยสามารถทนต่อการบริหารยาครั้งแรกได้การให้ยาครั้งถัดไป (maintenance dose) สามารถลดเวลาให้ยาลง โดยบริหารยาเป็นเวลานานกว่า 30 นาที ห้ามให้ยาด้วยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง ถ้าเกิดผลข้างเคียงจากการบริหารยาสามารถรักษาอาการที่เกิดขึ้นได้โดยให้ acetaminophen, diphenhydramine และ/หรือ meperidine

รูปแบบและวิธีการเก็บรักษา

- ยาอยู่ในรูปแบบผงยาพร้อมตัวทำละลายที่มี preservative สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 150 มก.ต่อตัวทำละลาย 7.2 มล. และขนาด 440 มก.ต่อตัวทำละลาย 20 มล. เมื่อละลายยาแล้วจะได้สารละลายยาที่มีความเข้มข้น 21 มก.ต่อมล.

- ควรเก็บยาที่ยังไม่เปิดใช้ในตู้เย็น(ที่อุณหภูมิ 2 - 8˚C) ยาที่ละลายด้วยตัวทำละลายที่มี preservative จะมีความคงตัว 28 วันเมื่อเก็บในตู้เย็น(ที่อุณหภูมิ 2 - 8˚C) สำหรับยาที่ถูกละลายด้วยตัวทำละลายที่ไม่มี preservative ควรใช้ทันทีหลังผสม

- หลังเจือจางยาด้วยสารละลาย 0.9% NaCl ยาจะมีความคงตัว 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องและตู้เย็น

ข้อควรระวังในการใช้

- ห้ามใช้ trastuzumab ในผู้ป่วยที่ได้รับ trastuzumab แล้วเกิดอาการ anaphylaxis, angioedema หรือ acute respiratory distress syndrome

- เนื่องจาก trastuzumab มีความสัมพันธ์กับการเกิด congestive heart failure ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการรุนแรงและยังสัมพันธ์กับการเกิด

ภาวะหัวใจล้มเหลว การเกิดลิ่มเลือดที่ผนังหลอดเลือด การเกิดสมองขาดเลือดและอาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการประเมิน LVEF ทั้งก่อนและระหว่างการรักษาด้วย trastuzumab

- ควรหยุดการให้ trastuzumabในผู้ป่วยที่มีค่า LVEF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย trastuzumab

- ระวังการใช้ trastuzumab ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม antracyclinesหรือได้รับการฉายรังสีมาก่อน รวมถึงการใช้ trastuzumab ร่วมกับยากลุ่ม antracyclines เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด cardiac dysfunction มากยิ่งขึ้น

- ระวังการใช้ trastuzumab ในผู้ป่วยสูงอายุเนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหัวใจ มากยิ่งขึ้น

- ระวังการใช้ trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อการกดการทำงานของไขกระดูกเนื่องจาก trastuzumab เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ neutropenia ระดับปานกลางถึงรุนแรงและอาจเกิด febrile neutropenia ได้

- ระวังการใช้ trastuzumab ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับปอดหรือมะเร็งแพร่กระจายไปยังปอดเนื่องจาก trastuzumab อาจทำให้เกิดพิษต่อปอดอย่างรุนแรงได้ ได้แก่ การเกิด pneumonitis infiltrate, pleural effusion, noncardiogenic pulmonary edema, pulmonary insufficiency, acute respiratory distress syndrome และหรือการเกิด pulmonary fibrosis

- อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญได้แก่ ปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบ anaphylaxis อาการที่เกิดจากการบริหารยาและอาการทางปอดเช่น ปอดอักเสบแบบเฉียบพลัน(acute respiratory distress syndrome) อาการเหล่านี้ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในครั้งแรกของการให้ยา อาการทางปอดอาจเกิดขึ้นระหว่างให้ยาหรือใน 24 ชั่วโมงหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาไปแล้ว

อาการอันไม่พึงประสงค์

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจพบ ได้แก่ flu-like symptoms ซึ่งเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ อาการที่เกิดขึ้นได้แก่ มีไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หรือคลื่นไส้ ซึ่งอาการเหล่านี้โดยทั่วไปแล้วจะทุเลาลงหลังจาก 3 เดือนแรก ผลข้างเคียงอื่นๆได้แก่ เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวต่ำ ท้องเสีย หรือติดเชื้อ อาจพบในผู้ป่วยที่ได้รับ trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัดแต่พบน้อยในคนที่ได้รับ trastuzumab เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังทำให้ความสามารถในการทำงานของหัวใจลดลง และเป็นสาเหตุให้เกิดหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (left ventricular cardiac dysfunction) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) เป็นต้น โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดตัวอื่นๆ ซึ่งมีพิษต่อหัวใจ เช่น doxorubicin (adriamycin) การศึกษาพบว่าการให้ยาแบบ combination นี้เป็นพิษต่อหัวใจ (ร้อยละ 13-27) มากกว่าการให้ trastuzumab แบบ monotherapy (ร้อยละ3-7) ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์อื่นที่รุนแรง คือ ปฏิกิริยาแพ้ ได้แก่ ลมพิษ หายใจมีเสียงหวีด และปัญหาในการหายใจเนื่องจากเกิดการบวมและหดเกร็งของกล้ามเนื้อทางเดินหายใจ ส่วนปฏิกิริยาต่อปอด ได้แก่ acute respiratory distress syndrome (ARDS), pleural effusion, pulmonary edema เป็นต้น ซึ่งเป็นปฏิกิริยารุนแรงถึงชีวิต และมักจะเกิดใน 24 ชั่วโมงแรกของการให้ยาครั้งแรก และจะรุนแรง

มากขึ้นถ้าผู้ป่วยมีปัญหาเกี่ยวกับปอดอยู่ก่อนแล้ว เช่น หอบหืด ถุงลมโป่งพอง มะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายไปที่ปอด

ปฏิกิริยาระหว่างยา/อาหาร

ยาที่มีผลเพิ่มความเป็นพิษหรือประสิทธิภาพของยา Trastuzumab

- Paclitaxel : อาจมีผลลดการขจัดยา ทำให้ความเข้มข้นของ trastuzumab ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น
- ยากลุ่ม Anthracyclines : อาจมีผลเพิ่มอุบัติการณ์หรือความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของหัวใจมากยิ่งขึ้น
- Monoclonal antibodies : อาจมีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ trastuzumab ของผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น
- Other myelosuppressive chemo therapy : อาจมีผลเพิ่มอุบัติการณ์การเกิด neutropeniaและ febrile neutropenia ได้

บรรณานุกรม

1. Baselga J, Albanell J, Molina MA. "Mechanism of Trastuzumab and Scientific Update," Semin Oncol,2001, 28(5 Suppl 16):4-11.
2. Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ. "Phase II study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy Administered on a 3-Weekly Schedule," J Clin Oncol, 2005, 23(10):2162-71.
3. Dominic A. Solimando, Jr., Ma, BCOP, Senior Editor. Drug Information Handbook for Oncology. 6th ed. Lexi-comp, 2007.995-8
4. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL. "Cardiotoxicity of Cancer therapy," J Clin Oncol, 2005, 23(30):7685-96.
5. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP. "Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Administered Every Three Weeks in Combination With Paclitaxel,"J Clin Oncol, 2003, 21(21):3965-71.
6. Romond EH, Perez EA, Bryant J. "Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Her2-Positive Breast Cancer'', Am J Health Syst Pharm, 2000, 57(22) :2063-76
7. BC cancer Anency care and reseach. Avilable: http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/Trastuzumab.htm