

ย่อวารสาร

Immunotherapy: the good, the bad, the ugly, and the really ugly

Donald R. Branch^{1,2,3,4}

¹Departments of Medicine and Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Experimental Therapeutics, Toronto General Hospital Research Institute, Toronto, Ontario, Canada; ³Division of Haematology/Oncology, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ⁴Centre for Innovation, Canadian Blood Services, Toronto, Ontario, Canada. Transfusion. 2019;59:437-40.

การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันนิยมใช้ภูมิตู้คุ้มกันบำบัด (humanized monoclonal immunotherapeutics) ในการรักษาโดยเริ่มจากการใช้ Rituximab (anti-CD20) ซึ่งมีเป้าหมายในการรักษาโรคมะเร็งกลุ่ม B cells นอกจากนี้ยังมีการนำภูมิตู้คุ้มกันบำบัดมาใช้รักษาโรคอื่น ๆ ได้แก่ chronic lymphocytic leukemia (CLL) รวมทั้ง immune thrombocytopenia และ autoimmune hemolytic anemia ข้อดีของการใช้ภูมิตู้คุ้มกันบำบัดคือสามารถใช้รักษาโรคได้หลากหลาย โดยเริ่มจากประสบความสำเร็จในการใช้ Rituximab จึงทำให้มี monoclonal antibodies ชนิดอื่น ๆ ตามมา ได้แก่ Daratumumab (anti-CD38) และ Hu5F9-G4 (anti-CD47)

การใช้ภูมิตู้คุ้มกันบำบัดมีข้อเสียคือ อาจทำให้เกิด cross reaction กับเม็ดเลือดแดงในการทดสอบทาง serology ซึ่งทำให้ยากต่อการแก้ปัญหาที่พบในการจัดโลหิตให้กับผู้ป่วย ในผู้ป่วย multiple myeloma การใช้ยา Daratumumab ซึ่งเป็น anti-CD38 พบว่าให้ผลในการรักษาเป็นอย่างดี แต่การใช้ยานี้ทำให้เกิดปัญหาการตรวจทาง red cell serology เพราะให้ผลลบวในการทดสอบ indirect antiglobulin test เช่น antibody screening และ antibody identification ซึ่งการใช้ Dithiothreitol (DTT) treat screening cells และ panel cells เพื่อทำลาย CD38 ที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงก่อนการทดสอบสามารถแก้ไขปัญหานี้ได้ ทำให้การตรวจหา alloantibodies ชัดเจนขึ้น

สิ่งที่น่ากลัวสำหรับภูมิตู้คุ้มกันบำบัดในปัจจุบันคือ การมุ่งเป้าหมายไปที่ highly expressed RBC antigens ได้แก่ CD47 โดย CD47 นั้นจะไปปิดกั้นการทำงานของ mononuclear phagocyte ไม่ให้จับทำลาย cancer cells แต่หาก CD47 ถูก block จะทำให้ cancer cells ถูกทำลายไปในที่สุด ในขณะที่เดียวกันพบว่าการรักษาโดยใช้ Hu5F9-G4 (Magrolimab) ซึ่งเป็น anti-CD47 ส่งผลกระทบต่อทุกขั้นตอนของการทดสอบ pre-transfusion testing รวมไปถึงการทดสอบ ABO reverse grouping ด้วย สิ่งที่น่ากลัวยิ่งไปกว่านั้นคือ CD47 ไม่สามารถถูกทำลายได้ ไม่ว่าจะด้วยวิธีการใดก็ตาม

แม้กระทั่งการใช้ DTT หรือเอนไซม์ ดังนั้นวิธีการที่ดีที่สุดในขณะที่จะสามารถจัดการกับการรบกวนของ anti-CD47 ได้คือ การใช้วิธี multiple adsorption โดยใช้ papain-treated RBCs และใช้ anti-human globulin ที่เป็น Gamma-clone ในการทดสอบ จากที่กล่าวมาข้างต้นทำให้เห็นถึงปัญหาการทดสอบทาง red cell serology ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล่านี้เป็นอย่างมาก ซึ่งไม่เพียงแต่การได้รับ anti-CD38 หรือ anti-CD47 เท่านั้น แต่ในอนาคตอาจมีการรักษาที่ต้องใช้ภูมิตู้คุ้มกันบำบัดซึ่งทำให้ therapeutic antibodies จับกับแอนติเจนที่อยู่บนเม็ดเลือดแดงเกิดปัญหาต่างๆได้ เช่น CD44 เป็นส่วนประกอบของ Indian blood group system พบได้บน cancer cell ด้วย นอกจากนี้เม็ดเลือดแดง CD71 เป็นแอนติเจนที่แสดงออกบน reticulocyte ทำให้เกิดปฏิกิริยา mixed-field ในการทดสอบ direct antiglobulin test ได้ ในกรณีผู้ป่วยมี reticulocyte สูง CD99 เกี่ยวข้องกับ Xg^a blood group พบได้ใน cancer cell เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ยังมี CD55 และ CD59 พบได้มากบนผนังเซลล์ของเม็ดเลือดแดง ทำให้เกิดปัญหาได้เช่นเดียวกับ anti-CD47 จึงยากต่อการตรวจหา alloantibodies ที่มีความสำคัญทางคลินิก

เพื่อเป็นการป้องกันปัญหาต่างๆ ข้อแนะนำที่ควรปฏิบัติก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาเหล่านี้คือ การประสานงานระหว่างแพทย์และธนาคารเลือด โดยแจ้งโรคและยาที่จะใช้รักษาเพื่อให้ธนาคารเลือดตรวจ ABO, Rh(D) blood group, antibody screening และ antibody identification รวมทั้งทำ red cell phenotype หรือ red cell genotype ไว้ล่วงหน้าก่อนได้รับยาเพื่อเก็บเป็นประวัติไว้พิจารณาในการรักษา หากผู้ป่วยที่กำลังอยู่ในช่วงที่ได้รับภูมิตู้คุ้มกันบำบัดต้องการใช้โลหิตจะต้องนำผลการตรวจทั้งหมดมาพิจารณาด้วย ซึ่งโลหิตที่เหมาะสมสำหรับจัดหาให้กับผู้ป่วยควรเป็นแบบ phenotype matched

สุกัญญา ปัญญาศุกฤษฎ์
ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

ย่อวารสาร

ความผิดปกติทางโลหิตวิทยา ชีวเคมีและดัชนีชี้วัดทางชีวภาพที่สัมพันธ์กับความรุนแรงและอัตราการตายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ coronavirus disease 2019 (COVID-19) โดยการวิเคราะห์อภิมาน

Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis

Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebania M and Lippia G. Clin Chem Lab Med. 2020; 58(7),aop
<https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>

ในสถานการณ์ที่มีการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัส coronavirus disease 2019 (COVID-19) ทั่วโลก ได้มีความพยายามที่จะมองหาการแสดงทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการพยากรณ์ความรุนแรงของการดำเนินโรคสำหรับจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีอาการรุนแรงเพื่อจะได้ติดตามและให้การดูแลอย่างเหมาะสมได้ในสภาวะที่มีทรัพยากรทางสาธารณสุขจำกัด วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อวิเคราะห์หาค่าความผิดปกติของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการว่า parameters ใดสามารถใช้ในการแยกแยะระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะมีอาการรุนแรงเทียบกับกลุ่มที่อาการไม่รุนแรง

คณะผู้ทำการศึกษาค้นคว้าได้สืบค้นข้อมูลรายงานการศึกษานี้ในผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 ที่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติที่ตีพิมพ์ใน Medline (PubMed interface), Scopus, Web of Science and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2019 จนถึง 17 มีนาคม ค.ศ. 2020 ซึ่งนิยามของโรคที่รุนแรง คือ มีอาการของ acute respiratory distress syndrome (ARDS), ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ ต้องการ vital life support, หรือต้องการ intensive care unit (ICU) support ข้อมูลจะถูกนำมาวิเคราะห์ทั้งแบบปริทัศน์ทั้งระบบ(systematic review) และใช้การวิเคราะห์อภิมาน (meta analysis) ในการประมาณค่า weighted mean difference (WMD) ที่ 95% confidence interval (95%CI) สำหรับค่า laboratory parameter แต่ละชนิด

การศึกษาจากรายงานทั้งสิ้น 21 studies จำนวนผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 รวม 3,377 ราย มีรายงานข้อมูลเกี่ยวกับ laboratory parameters ต่างๆ 33 ชนิด พบว่ามีอยู่ 18 studies รวมผู้ป่วย 2,984 รายที่มีข้อมูลรายงานเปรียบเทียบกับ laboratory data ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงกับไม่รุนแรง และอีก 3 studies รวมจำนวนผู้ป่วย 393 ราย ที่มีรายงานข้อมูลค่า laboratory parameters เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตกับเสียชีวิต ดังแสดงใน Table 1

ผลวิเคราะห์พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อาการรุนแรงและเสียชีวิตมีค่าเม็ดเลือดขาว (WBC) สูงกว่า แต่ค่า lymphocyte และ platelets น้อยกว่ากลุ่มที่อาการไม่รุนแรงและรอดชีวิต สำหรับ inflammatory biomarkers เช่น IL-6, IL-10 และ serum ferritin มีค่าสูงกว่าอย่างชัดเจนทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่อาการรุนแรงและกลุ่มที่เสียชีวิต คณะผู้ทำการศึกษานี้จึงแนะนำให้ใช้ biomarkers ต่าง ๆ ได้แก่ WBC, lymphocyte count, platelet count, IL-6 และ serum ferritin ในการติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยที่ต้องนอนในโรงพยาบาลด้วยอาการหายใจลำบากซึ่งอาจมีการดำเนินโรครุนแรงขึ้น

สมใจ กาญจนางค์กุล

Table 1 Results of meta-analysis comparing Lab Abnormalities in COVID-19 patients with and without severe illness or mortality

Lab	Severe vs. non-severe				Non-survival vs. survival			
	# of studies (# of pts)	WMD* (95% CI)	I ²	Cochran's Q p-value	# of studies (# of pts)	WMD* (95% CI)	I ²	Cochran's Q p-value
Hematologic								
White blood cell count, ×10 ⁹ /L	14 (2635)	0.41 (0.16, 0.66)	90.3%	0.00	2 (341)	4.15 (3.15, 5.15)	0%	0.53
Neutrophil count, ×10 ⁹ /L	12 (1506)	1.7 (1.57, 1.85)	93.5%	0.00	NA			
Lymphocyte count, ×10 ⁹ /L	15 (2556)	-0.28 (-0.32, -0.25)	61.3%	0.00	3 (393)	-0.44 (-0.54, -0.35)	83.4%	0.00
CD4, %	3 (99)	-3.94 (-8.02, 0.13)	53.4%	0.12	NA			
CD8, %	3 (99)	-2.22 (-5.01, 0.57)	0%	0.41	NA			
Monocyte count, ×10 ⁹ /L	4 (410)	-0.03 (-0.07, 0.01)	0%	0.82	NA			
Eosinophil count, ×10 ⁹ /L	4 (347)	-0.01 (-0.02, -0.01)	74.4%	0.01	NA			
Platelet count, ×10 ⁹ /L	12 (1894)	-23.36 (-30.82, -15.89)	51.6%	0.02	3 (393)	-48.3 (-57.67, -38.93)	86.9%	0.00
Hemoglobin, g/L	8 (1582)	-6.52 (-9.2, -3.85)	0%	0.80	3 (393)	-1.34 (-4.85, 2.18)	0%	0.64
Biochemical								
Albumin, g/L	8 (794)	-4.60 (-5.31, -3.88)	69.8%	0.00	2 (341)	-4.2 (-5.06, -3.34)	0%	0.5
Alanine aminotransferase, U/L	11 (1031)	8.07 (4.87, 11.27)	44.6%	0.05	2 (341)	11.08 (4.76, 17.4)	0%	0.35
Aspartate aminotransferase, U/L	11 (1031)	7.27 (5.23, 9.31)	66.2%	0.00	NA			
Total bilirubin, μmol/L	5 (441)	2.25 (1.26, 3.23)	48%	0.10	2 (202)	5.64 (3.19, 8.1)	0%	0.69
Blood urea nitrogen, mmol/L	5 (491)	1.63 (1.19, 2.07)	0%	0.46	NA			
Creatinine, mmol/L	11 (1121)	6.72 (2.83, 10.62)	49.5%	0.04	2 (202)	12.81 (2.07, 23.55)	43.3%	0.18
Creatine kinase, U/L	6 (592)	32.25 (5.88, 58.62)	60.3%	0.03	2 (341)	42.75 (15.7, 70)	0%	0.75
Lactate dehydrogenase, U/L	10 (664)	173.6 (145.84, 201.35)	54.9%	0.02	2 (341)	198.21 (95.68, 300.73)	41.4%	0.19
Cardiac troponin I, ng/L	NA				2 (341)	32.7 (18.25, 47.09)	0%	0.73
Myoglobin, ng/mL	2 (304)	71.23 (16.88, 125.59)	0%	0.79	NA			
Creatine kinase-MB, IU/L	2 (339)	2.02 (0.53, 3.51)	84.9%	0.01	NA			
Coagulation								
Prothrombin time, s	4 (429)	0.94 (0.68, 1.19)	29.1%	0.24	2 (243)	0.94 (0.41, 1.48)	50.2%	0.16
APTT, s	4 (429)	-1.11 (-2.33, 0.10)	0%	0.72	NA			
D-dimer, μg/L	9 (1001)	0.71 (0.48, 0.94)	48.8%	0.05	NA			
Inflammatory biomarkers								
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	6 (1141)	8.49 (4.93, 12.05)	73.4%	0.01	NA			
CRP, mg/L	10 (1423)	37.78 (31.24, 44.32)	59.6%	0.01	NA			
Serum ferritin, ng/mL	2 (653)	408.28 (311.12, 505.44)	87.5%	0.01	2 (341)	760.18 (560.84, 959.53)	0%	0.49
PCT, ng/mL	7 (1062)	0.02 (0.01, 0.02)	81.8%	0.00	NA			
IL-1beta, pg/mL	2 (481)	0.00 (0.00, 0.00)	0%	0.881	NA			
IL-2R, pg/mL	2 (481)	235.84 (183.12, 288.56)	94.4%	0.000	NA			
IL-6, pg/mL	4 (725)	1.70 (0.8, 2.6)	74.3%	0.01	2 (341)	4.6 (3.4, 5.8)	0%	1
IL-8, pg/mL	2 (481)	5 (3.03, 6.98)	0%	0.61	NA			NA
IL-10, pg/mL	3 (524)	1.94 (1.36, 2.52)	0%	0.74	NA			
TNF α, pg/mL	3 (524)	0.16 (-0.11, 0.43)	60.5%	0.08	NA			

*WMD: Weighted mean difference as follows: Overall (patients with bad versus good prognosis), Survival (non-survivors vs survivors), Critical illness (critically ill patients vs non-critically ill patients). CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; NA, not available; PCT, procalcitonin.