

新光藥訊

100年12月第114期

治療自發性血小板缺乏 紫斑症的新藥Eltrombopag

張芸嘉 林珍芳

一、前言

自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(Immune thrombocytopenic purpura; ITP)，這種病的特點是血液中血小板數量比較低，起因於自身免疫性反應而產生的抗體破壞了血小板，並且透過脾臟進行清除；或者是因是患者骨髓中的巨核細胞前體細胞(不成熟細胞)(megakaryocyte precursor cell)受損或突變而導致血小板生成減少，因血小板免疫性破壞或是血中血小板減少，易有廣泛皮膚、粘膜及內臟出血或紫斑。

患有ITP的患者在血小板數目低於 $30-50 \times 10^3/L$ 或是有瘀青或紫斑等症狀出現時，需要接受治療以減少出血及相關併發症的風險，目前治療自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)的主要療法是以類固醇的使用、靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)或是切除脾臟以減少血小板的破壞，然而目前現有的這些治療方式可能效果短暫有限或是副作用較大。

本期要目

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 治療自發性血小板缺乏紫斑症 的新藥Eltrombopag..... | 張芸嘉藥師 P1 |
| Aliskiren (Rasilez)藥品使用控管評估計劃..... | 程思偉藥師 P5 |
| 嚴重院內感染--困難梭狀桿菌感染再復發..... | 張婷雅藥師 P10 |
| 新光吳火獅紀念醫院一百年十、十一月藥品異動總覽 | 編輯室 P15 |
| 藥物不良反應相關公告 .. | 編輯室 P16 |

本院ADR通報專線 2165或線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>。任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

二、作用機轉

Eltrombopag (商品名Revolade) 是全球第一個口服小分子非肽類的血小板生成素受體致效劑，血小板生成素(thrombopoietin, TPO)，是一種造血細胞因子，能啟動骨髓巨核細胞上的血小板生成素受體(TPO receptor)，能刺激骨髓巨核細胞的增殖和分化，進而增加血小板的數量，且eltrombopag 非為蛋白質產物，因此非屬免疫療法。2008年美國食品暨藥物管理局(FDA)核准兩種血小板生成素受體致效劑(TPO receptor agonist)：romiplostim 與eltrombopag，其中romiplostim (NPlate) 則是屬於皮下注射方式給予的胜肽抗體(peptibody)。

Eltrombopag 為台灣第一個上市之血小板生成藥物，中央健保局於2011年八月核准給付eltrombopag (Revolade)，用於脾臟切除後且對於其他治療(例如：類固醇、免疫球蛋白等)失敗之成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)患者，或對於不適合進行脾臟切除之成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)患者。

發行人：吳東進

網址：<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

局版台誌第10144號

發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號

電子郵件信箱：T004895@ms.skh.org.tw

執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

三、臨床療效研究

從2007至今，陸續有研究探討有關eltrombopag的療效(efficacy) 與安全性，其中 Bussel 等人先後在2007年的New England Journal of Medicine (NEJM) 期刊與2009年的Lancet期刊發表了有關於eltrombopag使用在易復發或難治療之自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症 (ITP) 的隨機雙盲分派研究。在2007年發表的研究中，收納了117位18歲以上、血小板低於 $30 \times 10^3/L$ 且至少曾接受過一種ITP治療的受試者，隨機分派成四組，分別接受eltrombopag 30mg、50mg、75mg或安慰劑，以每日一次方式給予持續六周或至血小板大於 $200 \times 10^3/L$ 則停止。研究結果顯示，接受eltrombopag 50mg、70mg治療六周後，達到血小板大於 $50 \times 10^3/L$ 的人數比例高達70 % 與81 %，與對照組(11%)及eltrombopag低劑量組(28%) 相比具顯著差異，且在接受eltrombopag 50mg、70mg治療之受試者中，分別有37 % 與50 % 的受試者血小板數目達到 $200 \times 10^3/L$ ，此研究指出，給予eltrombopag 50mg、75mg較能提供慢性ITP患者有效的治療。

後續在2009年發表研究中，更進一步的探討以每日劑量eltrombopag 50mg治療3周後血小板仍未上升至 $50 \times 10^3/L$ 以上之ITP患者，將eltrombopag劑量增加至75mg持續3周後，30%的受試者對eltrombopag的劑量增加具感受性並使血小板上升至 $50 \times 10^3/L$ 以上，在上述兩篇研究中，使用eltrombopag治療ITP的實驗組患者之出血風險均相對低於對照組。

另外也有研究如REPEAT、EXTEND與RAISE等相繼探討以階段療程方式重覆投予eltrombopag或長時間投予eltrombopag治療ITP患者。在REPEAT研究中以投予eltrombopag六周後停藥四周方式重覆三個週期，80 % 的患者在第一個給藥週期後即有良好的血小板上升反應(血小板上升至 $50 \times 10^3/L$ 以上)，且在這反應良好的患者群中有高達87 % 的患者在後續的第2、3個給藥週期皆有達到良好的血小板上升反應。在EXTEND與RAISE等研究中進行長期(3個月與6個)投予eltrombopag治療ITP患者，皆可顯著達到血小板增加的效果。

四、藥物動力學與交互作用

Eltrombopag 的口服生體可用率可達到52 %，在口服後約2-6小時可達到血中濃度最大值，在體內eltrombopag 與血漿蛋白結合率高達99 % 以上，血漿排除半衰期約26-35小時，透過肝臟代謝(CYP1A2、

CYP2C8、UGT1A1、UGT1A3等)，糞便及尿液排除。

Eltrombopag 易與礦物質或制酸劑產生螯合，與高鈣食物併服後研究顯示，eltrombopag 的Cmax 降低65%，且達到血

中最高濃度時間約延遲 1 小時；eltrombopag 與制酸劑併服後生體可用率約降低 70 %。

Eltrombopag 是有機陰離子傳輸蛋白 (OATP1B1) 的抑制劑，會增加有機陰離子傳輸蛋白質受體類藥物在體內的全身性表現，如：benzylpenicillin, HMG-CoA

reductase inhibitor, methotrexate, repaglinide 和 rifampin 等，因此在與 eltrombopag 併用時，rosuvastatin 須降低 50% 的劑量（研究顯示兩者併用，rosuvastatin 的 Cmax 與 AUC 會提高 103% 與 55%）。

五、建議使用劑量與投予

FDA 針對大多數血小板低於 $50 \times 10^3/L$ 以下之慢性或難以治療之 ITP 患者，eltrombopag 之建議頻次為每日一次，每次劑量 50 mg，每日最大劑量為 75mg。然而針對東方亞洲人如中國、日本、臺灣、韓國等患者，建議起始劑量應由每日一次 25 mg 開始給予。經 eltrombopag 兩周治療後血小板數目仍小於 $50 \times 10^3/L$ ，劑量可再增加 25mg 直到每日最大劑量 75mg；若經治療後血小板數目超過 $200 \times 10^3/L$ 時，可將 eltrombopag 劑量降低 25mg 並在兩周後重新評估；若血小板數目超過 $400 \times 10^3/L$ 時，須暫時停用 eltrombopag 直

到血小板數目低於 $150 \times 10^3/L$ 。

Eltrombopag 使用在腎功能不良之患者不需要調整劑量，但須監測腎功能及不良反應；使用在肝損傷 (Child-Pugh Class A, B, C) 之患者，建議起始劑量應由每日一次 25 mg 開始給予，若為併有肝損傷之亞洲人患者應由兩天一次每次 25mg 方式開始給予。

Eltrombopag 建議於飯前一小時空腹服用或飯後兩小時後服用，若需與制酸劑、含鈣食物或易形成螯合物之礦物質（如：鐵、鋁、鎂、鋅、硒等）併用至少需間隔 4 小時。

六、藥物不良反應與注意事項

使用 eltrombopag 後的常見不良反應包括疲倦、頭痛、噁心嘔吐、腹瀉、肌肉疼痛等，在隨機分派研究中，eltrombopag 的不良反應率約與安慰劑相當，在使用 eltrombopag 後反而可顯著減少因 ITP 而引起之鼻咽炎、上腹痛、腹脹與噁心感及出血事件等發生率；使用 eltrombopag 後的可能產生的嚴重不良。

反應如白內障、骨髓網狀蛋白沉積、肝功能異常等，然而有關 eltrombopag 長期治療的安全性，須累積更多長時間的研究或藉由大型上市後研究才能得知。

使用 eltrombopag 期間須定期每月監測全血球計數及血小板、肝功能，當劑量調整時須定期每兩周監測。若有肝功能異常發生時，須密切每周監測肝功能，若

肝功能 (ALT) 持續四周大於正常值之三倍時或伴隨膽紅素上升、肝損傷之情況發生時，則須停止 eltrombopag 的使用。

七、結語

研究指出，eltrombopag 除了可用於治療 ITP 患者外，針對因 C 型肝炎引起的血小板低下症狀亦有治療效果，目前另有使用 eltrombopag 於骨髓發育不良症候群及急性骨髓性白血病的研​​究正在進行。

有關 ITP 患者使用 TPO receptor agonist (romiplostim 或 eltrombopag) 的系統性

綜合分析顯示，使用 TPO receptor agonist 後可有效顯著提升血小板的數目，但對於 ITP 患者的整體存活率及不良事件發生，須長時間更進一步的研究。行政院衛生署將 eltrombopag 列入藥物安全監視至 104 年 10 月 05 日止，針對 eltrombopag 長期治療的安全性，有待更多長時間研究或大型上市後研究才能得知。

八、參考文獻

1. Corman SL, Mohammad RA. Eltrombopag: a novel oral thrombopoietin receptor agonist. *Ann Pharmacother.* 2010 Jun;44(6):1072-9.
2. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;7:CD008235.
3. Micromedex
4. UpToDate