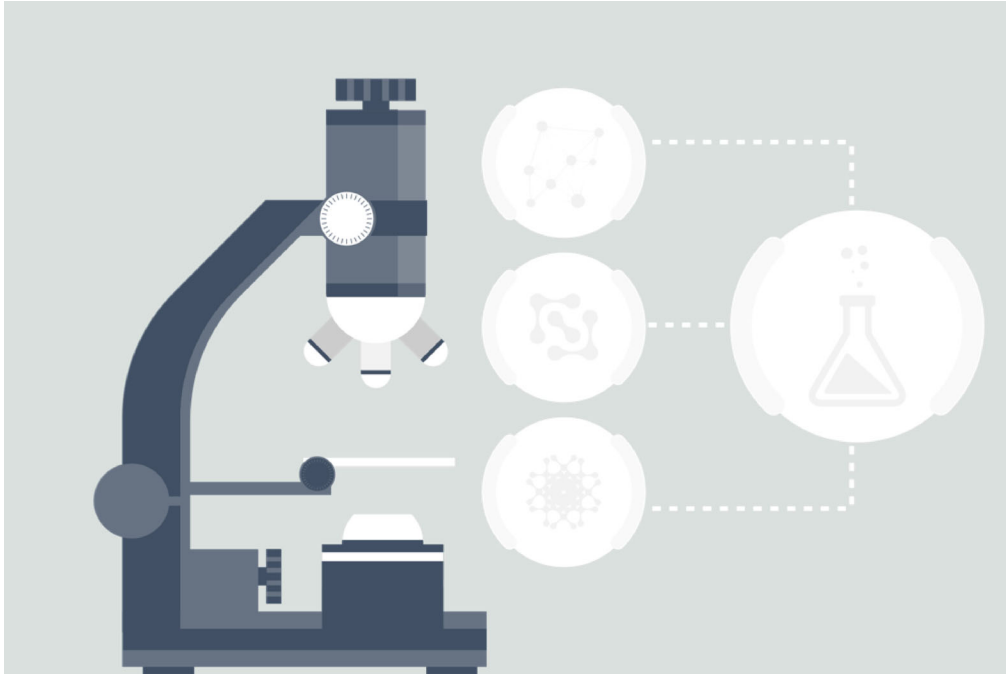


# Eltrombopagi

Karri Penttilä



*Revolade 25 ja 50 mg tabletti, GlaxoSmithKline*

Eltrombopagia käytetään verihiutaleniukkuutta aiheuttavan idiopaattisen trombosytopeenisen purppuran (ITP) hoitoon. Sen vaikutusmekanismi välittyy trombopoietinireseptorin aktivaation kautta. Hoidon alkuvaiheessa verenkuvaa on seurattava viikottain. Lääke on otettava vähintään neljä tuntia ennen tai jälkeen antasideja, maitotuotteita tai kivennäisainevalmisteita. Maksaentsyymien nousua on havaittu, ja maksa-arvojen mittaaminen on tarpeen ennen hoitoa ja ajoittain hoidon aikana. Eltrombopagin vaikutusmekanismi tuo uuden vaihtoehdon ITP:n hoitoon. Pitkäaikaiskäytön tehosta ja turvallisuudesta ei ole vielä tietoa. Tämän vuoksi eltrombopagia käytetään vain niissä tilanteissa, kun perinteisillä hoidoilla ei saada riittävää hoitovastetta.

Krooninen immunologinen (idiopaattinen) trombosytopeeninen purppura (ITP) on harvinainen hankinnainen sairaus, jossa trombosyyttien lukumäärä on pysyvästi alentunut (<100 E9/l) yli 12 kuukauden ajan. ITP:ssä trombosyyttien vähyys johtuu lisääntyneestä perifeerisestä kulutuksesta ja usein myös tuotannon vähenemisestä luuytimessä.

ITP: n hoidossa estetään trombosyyttien hajoamista lääkkein esimerkiksi kortikosteroideilla, immunoglobuliinilla tai immunosuppressanteilla tai poistamalla perna, jolloin n. 70 % potilaista paranee pysyvästi. Kaikki potilaat eivät ole leikkaushoidon piirissä tai eivät halua leikkausta. Osalla potilaista lääkehoito on tehoton tai aiheuttaa hankalia haittavaikutuksia.

Eltrombopagi on tarkoitettu kroonisen ITP: n hoitoon aikuispotilaille, joiden perna on poistettu, ja kun muut lääkehoidot eivät tehoa. Eltrombopagia voidaan harkita toisen linjan hoitona aikuispotilaille myös, jos pernan poisto on vasta-aiheinen.

Eltrombopagin aloitusannos on 50 mg kerran vuorokaudessa, maksimiannos on 75 mg vuorokaudessa. Kohtalaisessa tai vaikeassa maksan vajaatoiminnassa aloitusannos on 25 mg vuorokaudessa. Lääke on otettava vähintään neljä tuntia ennen tai jälkeen antasideja, maitotuotteita tai kivennäisainevälmisteita.

Eltrombopagihoidon tavoite on trombosyyttiarvon pitäminen verenvuotoriskiä lisäävän tason yläpuolella (>50 E9/l). Yleensä trombosyyttiarvo nousee 1–2 viikon kuluttua hoidon aloituksesta. Veren kuvan seuranta viikoittain on aluksi tarpeen annosmuutosten nopeaksi toteuttamiseksi.

## **Farmakologia**

Eltrombopagin sitoutuminen ihmisen trombopoietinireseptoriin käynnistää signaalinvälitysreaktioita, jotka saavat aikaan megakaryosyyttien proliferaation ja erilaistumisen luuytimen progenitorisoluista.

Eltrombopagi eliminoituu pääosin maksan ja maha-suolikanavan kautta. Eltrombopagi nostaa merkittävästi rosuvastatiinin pitoisuutta ja yhteisvaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän myös muiden statiinien, kuten pravastatiinin, simvastatiinin ja lovastatiinin, kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos lääkettä annetaan yhtä aikaa metotreksaatin tai syöpälääke topotekaanin kanssa.

## **Teho**

Eltrombopagin tehoa selvitettiin kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa aikaisemmin muuta hoitoa saaneilla kroonista ITP:tä sairastavilla aikuispotilailla. Tutkimustuloksia eltrombopagin käytöstä lapsipotilailla ei toistaiseksi ole.

TRA100773B-tutkimuksessa 114 potilasta satunnaistettiin saamaan eltrombopagia (n = 76) tai lumevalmistetta (n = 38). Kuuden viikon seurannassa trombosyyttitaso nousi lähtöarvosta <30 E9/l tasolle  $\geq 50$  E9/l merkittävästi useammin hoitoryhmässä (59 %) kuin lumeryhmässä (16 %;  $p < 0,0001$ ).

Kuusi kuukautta kestäneessä RAISE-tutkimuksessa 197 potilasta satunnaistettiin saamaan eltrombopagia (n = 135) tai lumevalmistetta (n = 62). Kuuden viikon jälkeen hoitovaste oli samankaltainen kuin TRA100773B-tutkimuksessa. Koko tutkimuksen aikana hoitoryhmässä oli lumeryhmään verrattuna merkittävästi vähemmän verenvuotoja ja muuta ITP-lääkitystä pystyttiin vähentämään merkittävästi enemmän. Pitkäkestoisen hoitovasteen saavutti 60 % eltrombopagia ja 10 % lumevalmistetta saaneista potilaista ( $p < 0,0001$ ). Hoitovasteen saavutti 51 % niistä potilaista, joilta oli poistettu perna ja 66 % niistä potilaista, joille pernanpoistoa ei ollut tehty.

## **Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on koottu viidestä tutkimuksesta, joissa hoidettiin 446 kroonista ITP:tä sairastavaa potilasta. Pääosin haitat olivat lieviä ja ohimeneviä, ja yhtä yleisiä hoito- ja lumeryhmissä. Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi enemmän eltrombopagia saaneilla:

1. Maksaintensiteettien nousu (> 3 x viitearvon ylärajan) oli yleinen haittavaikutus. Muutokset olivat pääasiassa lieviä ja ohimeneviä. ALAT-, ASAT- ja bilirubiiniarvo pitää määrittää ennen eltrombopagihoidon aloittamista ja sen jälkeen kahden viikon välein annoksenmääritysvaiheen aikana ja kuukauden välein, kun vakaa annos on saavutettu.

2. Tromboembolisia komplikaatioita havaittiin 3,8 %:lla eltrombopagilla hoidetuista potilaista (22 tromboembolista komplikaatiota 17 potilaalla), lumeryhmässä ei kenelläkään. Eltrombopagihoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on tromboembolian riskitekijöitä.

## **Pohdinta**

Eltrombopagin etuna aikaisempiin valmisteisiin on erilainen vaikutusmekanismi. Tablettilääkitys on helppo toteuttaa, ongelmana ovat rajoitukset ruokailun suhteen.

Teoriassa mahdollinen pitkäaikaishoidon komplikaatio on luuytimen fibrotisoituminen. Toistaiseksi sitä ei ole todettu (pitkäkestoinen EXTEND-seurantatkimus menossa), kuten ei vasta-ainemuodostustakaan. Tällä hetkellä turvallisuusprofiili vaikuttaa hyvältä, mutta tiedot pitkäaikaikäytön tehosta ja turvallisuudesta puuttuvat.

Koska trombosytopenia uusiutuu nopeasti hoidon päättymisen jälkeen, hoito on pysyvä. Ennen kuin lisätietoa pitkäaikaikäytöstä saadaan, eltrombopagin asema ITP:n hoidossa on ns. kolmannen linjan hoito, eli kun perinteisillä hoidoilla ei saada vastetta tai vaste häviää.

#### **Karri Penttilä**

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri

Ylilääkäri, Fimea

#### **KIRJALLISUUTTA**

Bussel J ym. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-8.

Cheng G ym. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*, Published Online August 23, 2010.

Cook L, Cooper N. Eltrombopag – a novel approach for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: review and safety considerations. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:139-45.

Provan D ym. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.

#### **HYVÄ TIETÄÄ**

[Revolade-lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto \(EPAR\)](#)

Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä "Assessment history".