

Tạp chí

Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DRUG INFORMATION



TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội
Website: <http://hup.edu.vn>

ISSN 1859-364X

Tập 5 - Tr: 1-40

Số 1/2014



Epoetin alfa và chứng bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) khi sử dụng đường tiêm dưới da cho bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (tiếp theo)

Người tổng hợp: Trần Thúy Ngân, Nguyễn Hoàng Anh

Thông tin từ các cơ sở dữ liệu tra cứu thông tin thuốc và các nghiên cứu công bố trong y văn

Các cơ sở dữ liệu tra cứu thông tin

Dược thư Quốc gia Anh (BNF)

Trong mục phản ứng bất lợi của epoetin alfa, BNF mô tả PRCA là phản ứng bất lợi rất hiếm gặp, đa số các trường hợp xảy ra trên bệnh nhân suy thận mạn dùng thuốc đường tiêm dưới da. BNF khuyến cáo trong trường hợp bệnh nhân đột ngột giảm đáp ứng với điều trị và nghi ngờ PRCA, cần cân nhắc việc kiểm tra kháng thể kháng erythropoietin và bệnh nhân không nên chuyển sang sử dụng các thuốc khác cùng nhóm [1].

Cơ sở dữ liệu tra cứu thông tin thuốc trực tuyến AHFS Drug Information

Trong mục "Liều dùng và cách dùng", epoetin alfa có thể sử dụng cả đường tiêm tĩnh mạch hoặc đường tiêm dưới da. Trên bệnh nhân thẩm tách máu, khuyến cáo sử dụng đường tiêm tĩnh mạch do đã có những báo cáo PRCA liên quan đến việc sử dụng đường tiêm dưới da thuốc này. Trên bệnh nhân tiến thẩm tách, thẩm phân phúc mạc liên tục hoặc bệnh nhân HIV điều trị bằng zidovudin, có thể dùng đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Tuy nhiên, với bệnh nhân thẩm tách máu tại nhà, đường tiêm dưới da có thể được ưu tiên hơn do mang lại tính thuận tiện cho việc tự dùng thuốc của bệnh nhân và giúp giảm chi phí. Một số tài liệu cũng cho thấy đường tiêm dưới da cho hematocrit/hemoglobin đạt đích với liều thấp hơn từ 15-50%. Ngoài ra, đường tiêm dưới da cũng được ưu tiên hơn trên bệnh nhân tiến thẩm tách do việc sử dụng đường tiêm tĩnh mạch lặp lại có thể gây ảnh

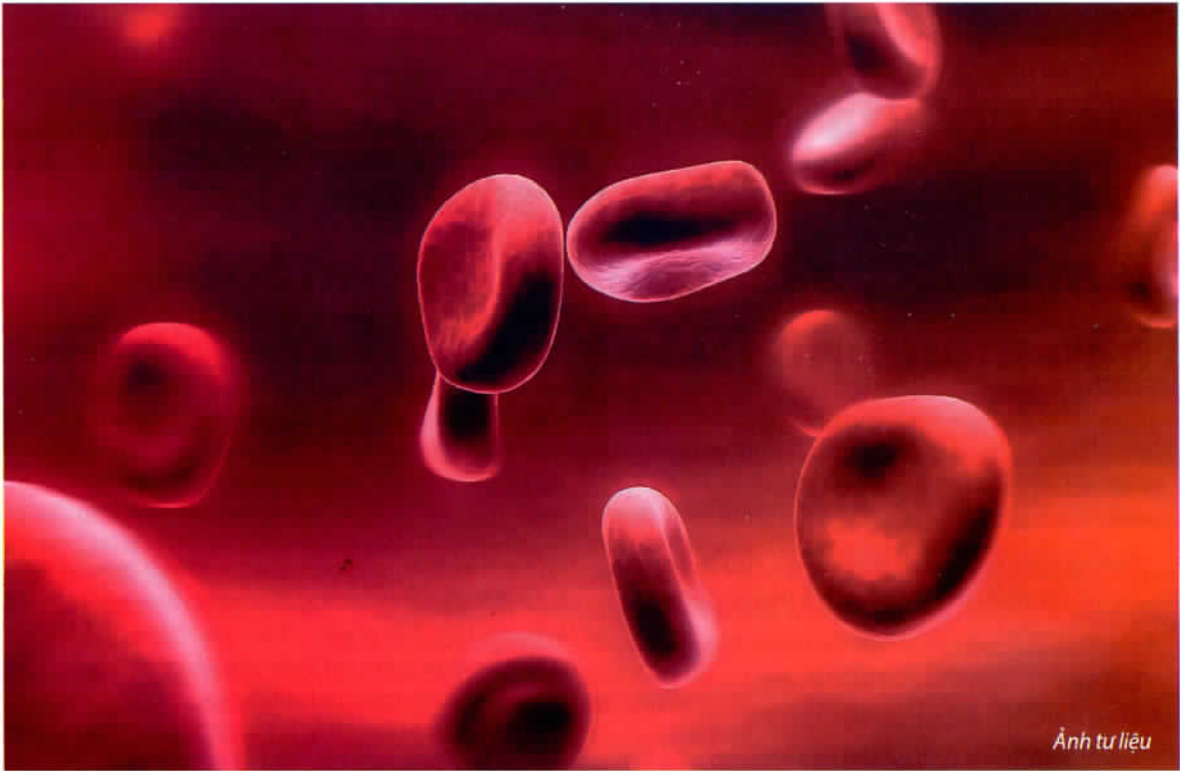
hưởng đến tính toàn vẹn của hệ thống mạch ngoại vi, từ đó gây ảnh hưởng đến việc tiến hành thẩm tách sau này. Tuy nhiên, PRCA có kháng thể kháng erythropoietin quan sát thấy chủ yếu trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính dùng các thuốc kích thích tạo hồng cầu đường tiêm dưới da [2].

Cơ sở dữ liệu tra cứu thông tin thuốc trực tuyến Martindale 37th: The Complete Drug Reference

Trong mục "Tác dụng không mong muốn trên huyết học", Martindale đề cập đến các trường hợp PRCA đã được báo cáo với tần suất hiếm gặp trên bệnh nhân suy thận mạn sau vài tháng đến vài năm điều trị bằng epoetin alfa, trong đó hầu hết các trường hợp đều có kháng thể kháng erythropoietin dương tính. PRCA có nhiều khả năng liên quan đến chế phẩm riêng biệt do hội chứng này được báo cáo chủ yếu với chế phẩm chứa polysorbat 80 làm chất ổn định. Ngoài ra, một số nguyên nhân khác cũng được đề xuất như việc sử dụng silicon làm chất bôi trơn hoặc các chất giải phóng từ nút cao su ở đầu pít tông với chế phẩm Eprex dạng xi lanh đóng sẵn thuốc. Bệnh nhân nghi ngờ PRCA nên ngừng thuốc kích thích tạo hồng cầu đang sử dụng và không chuyển sang các thuốc khác cùng loại do kháng thể kháng erythropoietin có khả năng phản ứng chéo [3].

Thông tin từ các nghiên cứu

Tính trên toàn thế giới, số lượng các ca PRCA liên quan đến việc sử dụng epoetin bắt đầu được ghi nhận từ năm 1998 và đạt đỉnh vào năm 2001. Tỷ lệ phản ứng bất lợi ghi nhận thay đổi phụ thuộc từng chế phẩm, đường dùng, quốc gia và thời điểm báo cáo với 92% liên quan đến việc sử dụng chế phẩm Eprex với hầu hết các trường hợp thuốc được dùng



Ảnh tư liệu

đường tiêm dưới da trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính. Bắt đầu từ năm 2002, sau khi có các cải tiến trong công tác bảo quản, quản lý và sử dụng Eprex trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính, số trường hợp PRCA ghi nhận trên toàn thế giới giảm tới 83% xuống gần mức năm 1998 [4].

Trong các nghiên cứu, một số yếu tố được đề xuất có thể là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ PRCA liên quan đến việc sử dụng Eprex.

Yếu tố liên quan đến chế phẩm

Từ năm 1998, có nhiều thay đổi trong việc sản xuất Eprex do có những nghi ngại về việc sử dụng albumin huyết thanh người làm chất bảo quản có thể gây truyền bệnh Creutzfeldt-Jakob và làm tăng nguy cơ nhiễm virus và prion. Albumin huyết thanh người sau đó được thay thế bằng polysorbat 80. Có một sự trùng hợp giữa việc thay thế chất bảo quản này với sự tăng các ca PRCA liên quan đến việc sử dụng Eprex. Nhiều ý kiến cho rằng sự thay đổi chất bảo quản này làm giảm độ ổn định của chế phẩm [4 - 7, 9].

Một giả thuyết khác được đưa ra là do chế phẩm Eprex mới có nồng độ polysorbat 80 cao dẫn đến sự tạo thành các micell. Các phân tử epoetin bám vào bề mặt các micell này làm tăng sự trình diện kháng

nguyên, từ đó làm tăng khả năng gây ra các phản ứng miễn dịch [5 - 7]. Giả thuyết này không phù hợp với các dữ liệu về dịch tễ học cho thấy số các trường hợp PRCA ghi nhận khác nhau ở các vùng địa lý khác nhau. Giả sử nếu có cơ chế hình thành micell làm tăng khả năng gây các phản ứng miễn dịch, micell được hình thành trong tất cả các chế phẩm Eprex có chứa polysorbat làm chất bảo quản; trong khi đó, các chế phẩm này được phân phối tại nhiều quốc gia trên thế giới [8].

Ngoài ra, cũng có ý kiến cho rằng phần nút cao su ở đầu pít tông của chế phẩm Eprex dạng xi lanh đóng sẵn thuốc có thể giải phóng ra chất gây kích hoạt phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào lympho T [5, 7, 9]. Do những quan ngại trên, từ giữa năm 2003, nhà sản xuất đã thêm lớp phủ Teflon lên phần nút cao su ở đầu pít tông này [4, 5, 7, 9]. Mặt khác, dữ liệu từ nghiên cứu sử dụng mô hình tiến hành trên động vật thí nghiệm (chuột), các chất giải phóng từ cao su này không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào lên hệ miễn dịch. Giả thuyết này cũng không giải thích được tỷ lệ PRCA ghi nhận khác nhau giữa các vùng lãnh thổ địa lý [8].

Một lý do khác được đưa ra là việc sử dụng dầu silicon làm chất bôi trơn trong dạng xi lanh đóng sẵn



thuốc từ năm 1994 cũng có thể khiến chế phẩm dễ bị nhiễm khuẩn và gây các phản ứng miễn dịch [4, 5]. Ngoài ra, việc sử dụng vonfram làm đai ốc khóa xi lanh cũng được cho là có thể tạo ra chất gây biến đổi trạng thái protein dẫn đến tạo vữa. Hiện tượng này đã được ghi nhận với một số chế phẩm protein dùng làm thuốc khác [8].

Các bước trong quá trình sản xuất như đông lạnh, làm khô cũng có thể tạo điều kiện cho sự oxy hóa hoặc kết tủa protein và làm tăng khả năng gây phản ứng miễn dịch trên bệnh nhân [4].

Yếu tố liên quan đến đường dùng, cách dùng và cách bảo quản chế phẩm

Giữa những năm 1990 có một sự chuyển biến từ việc sử dụng epoetin đường tiêm tĩnh mạch sang đường tiêm dưới da trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính tại nhiều nước trên thế giới do đường tiêm dưới da được cho là đem lại hiệu quả về mặt kinh tế và tránh phải sử dụng đường tĩnh mạch. Tương tự các protein khác, việc sử dụng epoetin đường tiêm dưới da có nguy cơ cao gây hình thành kháng thể dẫn đến các phản ứng miễn dịch. Điều này có thể giải thích do trong da có tỷ lệ cao các tế bào trình diện kháng nguyên và do đường tiêm dưới da cho tốc độ hấp thu chậm, các protein tồn tại lâu và làm tăng khả năng xảy ra các phản ứng miễn dịch.

Ngoài ra, việc sử dụng đường tiêm dưới da tuy tạo điều kiện thuận lợi cho bệnh nhân có thể tự sử dụng thuốc nhưng có thể gặp phải các vấn đề do không tuân thủ các quy định về quản lý, bảo quản và sử dụng thuốc [4, 8, 9].

Việc không tuân thủ quy trình bảo quản lạnh cũng gây ảnh hưởng độ ổn định của chế phẩm. Phương pháp quản lý và bảo quản thuốc tại mỗi nơi khác nhau có thể giải thích cho sự phân bố không đồng đều các ca PRCA theo lãnh thổ địa lý. Trong một số trường hợp PRCA ghi nhận tại Thái Lan liên quan chế phẩm Eprex, việc quản lý không đúng làm ảnh hưởng đến độ ổn định của chế phẩm được cho là nguyên nhân chính gây phản ứng bất lợi này [4, 5, 8].

Kết luận

Tính đến thời điểm hiện tại, hội chứng PRCA ghi nhận trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính dùng epoetin alfa đường tiêm dưới da tính trên toàn thế giới mới chỉ được ghi nhận ở mức độ hiếm gặp với tỷ lệ dưới 1/10.000. Tuy nhiên, số lượng các ca PRCA đột ngột tăng tại Singapore trong thời gian gần đây

(2012 - 2013) phản ánh một tín hiệu về độ an toàn khi sử dụng epoetin alfa đường tiêm dưới da trên đối tượng bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính. Nhiều giả thuyết đã được đưa ra nhằm giải thích nguyên nhân gây tăng tỷ lệ xảy ra PRCA trên bệnh nhân suy thận mạn sử dụng epoetin alfa. Các cơ quan quản lý dược phẩm trên thế giới hiện đang phối hợp cùng các công ty dược có các chế phẩm thuốc chứa epoetin alfa và các nhà khoa học tiến hành nghiên cứu để tìm ra câu trả lời thỏa đáng. Trong khi chờ kết luận cuối cùng, để đảm bảo việc sử dụng an toàn, hiệu quả epoetin alfa, cán bộ y tế cần lưu ý:

Với chế phẩm epoetin alfa sử dụng albumin huyết thanh người (HSA) làm chất bảo quản: Khi sử dụng trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn, ưu tiên dùng đường tĩnh mạch cho bệnh nhân thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc. Trong trường hợp không thể dùng đường tiêm tĩnh mạch, có thể dùng đường tiêm dưới da sau khi đã cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ.

Với chế phẩm epoetin alfa thay thế albumin huyết thanh người bằng polysorbat 80 làm chất bảo quản (HSA-free): Chỉ nên dùng đường tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân mắc bệnh thận mạn.

Theo dõi đáp ứng của bệnh nhân trong quá trình điều trị. Nếu hiệu quả bị giảm hoặc mất đột ngột, tình trạng thiếu máu trầm trọng thêm, cần đánh giá những nguyên nhân khác có thể gây hiện tượng không đáp ứng với thuốc như thiếu hụt sắt, folat, vitamin B12; nhiễm độc nhôm, nhiễm khuẩn hoặc viêm, mất máu và thẩm tách máu. Nếu nghi ngờ PRCA và không phát hiện ra các nguyên nhân khác, cần ngừng epoetin alfa, làm xét nghiệm kháng thể kháng erythropoietin và tủy xương đỏ. Bệnh nhân không nên chuyển sang các erythropoietin khác do kháng thể có khả năng phản ứng chéo giữa các erythropoietin. Cần loại trừ các nguyên nhân khác có thể gây PRCA và áp dụng các biện pháp xử trí phù hợp.

Tuân thủ chặt chẽ các điều kiện bảo quản chế phẩm: bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C trong bao bì đóng gói ban đầu và không để đông đá. Cán bộ y tế cần thông tin cho bệnh nhân về cách quản lý và bảo quản chế phẩm epoetin alfa để đảm bảo những điều kiện trên được tuân thủ một cách chặt chẽ trong trường hợp bệnh nhân tự dùng thuốc tại nhà.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. British National Formulary (BNF). Monograph Epoetin alfa. Accessed online on 11 November 2013.
2. AHFS Drug Information. Monograph Epoetin alfa. Accessed online on 11 November 2013.
3. Martindale: The Complete Drug Reference. Monograph. Monograph Epoetin alfa. Accessed online on 11 November 2013.
4. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al. "Pure red-cell aplasia and epoetin therapy". *The New England Journal of Medicine* (2004). 351:1403–1408.
5. Casadevall N, Eckardt KU, Rossert J. "Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia". *Journal of the American Society of Nephrology* (2005). Suppl 1:567-9.
6. Macdougall IC. "Adverse event issue management: what have we learnt from pure red cell aplasia (PRCA)?" *Nephrol Dial Transplant* (2005). Suppl 8:viii18-21.
7. McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D et al. "Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present and future consideration". *Transfusion* (2008). 48(8):1754-62.
8. Macdougall IC, Roger SD, Coldsmith DJA et al. "Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights". *Kidney International* (2012). 81:727-732.
9. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR et al. "Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project". *Blood* (2005).106(10):3343-7.