

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈孟儒
總編輯：鄭靜蘭
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

新藥介紹：Letermovir

郭凡綺、施玉芬

前言

Letermovir 240 mg/tab (Prevymis[®]，中文商品名：滅巨斯) 會抑制病毒 DNA 的修飾及組裝所必需的 CMV DNA 末端酶複合物 (pUL51、pUL56 與 pUL89)，達到影響單位長度正常的基因組生成，與干擾病毒的成熟；FDA 於 2017 年核准 letermovir 用於接受異體造血幹細胞移植 (Hematopoietic stem-cell transplantation, HSCT) 的成人 CMV 血清陽性受贈者 [R+]，藉以預防巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染及相關疾病。

藥品特性

CMV 感染是異體造血幹細胞移植 (HSCT) 後最常見的感染症之一，而多數抗病毒藥物使用多受到骨髓抑制毒性的限制，因此，值得探討可預防性減少 CMV 疾病和感染，同時提供更好安全性的有效藥物。

在一篇系統性回顧並進行 meta-analysis 與 network meta-analysis，共收錄 15 篇隨機分派試驗，7 種抗病毒藥物進行分析，發現預防性使用抗病毒藥物可顯著減少 CMV 疾病與感染的發生率，但並沒有顯著降低死亡率 (RR: 0.92, 95% CI: 0.78 to 1.08)。

Ganciclovir 與 placebo 相比顯著性的降

低 CMV 疾病的風險 (RR: 0.37, 95% CI: 0.22 to 0.62)，是治療 CMV 疾病的最佳選擇。

Letermovir 與 placebo 相比顯著性的降低 CMV 感染發生率 (RR: 0.44, 95% CI: 0.22 to 0.86)，且其與 placebo 和其他抗病毒藥物比較有相似的安全性，與 ganciclovir 相比可顯著減少嚴重不良反應事件 (死亡、危及生命、住院、延長住院、殘疾、失能等) 的發生，因此，就安全性考量，在預防 CMV 感染的最佳選擇為 letermovir [1]。

根據 2017 ECIL (The European Conference on Infections in Leukemia) 所建立的指引提及：高劑量 acyclovir 或 valaciclovir 雖可減少 CMV 感染，但無法減少 CMV 疾病；用 ganciclovir 預防並無法改善病人存活率，且相較於使用 valaciclovir，兩者間並無差異；foscarnet 則因為毒性太大不適合作為異體移植後的長期預防性用藥。Maribavir 以 100 mg BID 的第三期臨床試驗上顯示無法預防 CMV 疾病；brincidofovir 在第 24 週的觀察中，發現無法顯著減少 CMV 感染且其在臨床上具有明顯的胃腸道毒性；letermovir 則可顯著減少 CMV 感染而且沒有明顯毒性。[2]

相關文獻

在 20 個國家中 67 個中心進行第三期隨機、雙盲的臨床試驗，收取 18 歲以上 (含) 異體造血幹細胞移植且 CMV 血清陽性的病

人，以 2:1 分別隨機分派給予 letermovir 與 placebo 治療，結果顯示 letermovir 組與安慰劑相比，有較低比例的 CMV 感染且具有臨床顯著意義(37.5% vs. 60.6%， $p < 0.001$)。移植後第 48 週，letermovir 組的總死亡率為 20.9%，安慰劑為 25.5%。兩組的不良事件發生率和嚴重程度相似[3]。

注意事項

目前此藥物健保給付規範限定為：1. 經事前審查核准後使用。2. 適用於接受異體造血幹細胞移植(allogeneic HSCT)的 18 歲以上且受贈者為 CMV 血清抗體陽性之病人，藉以預防巨細胞病毒(CMV)感染及相關疾病。3. 僅限於第一次接受異體造血幹細胞移植時可使用。4. 限用於移植術後至第 84 天為止。5. 具下列條件之一的 CMV 感染之高風險病人方得使用：(1) 親屬間捐贈：其 HLA A/B/C/DR 具有 2 個或以上之位點不相符者。(2) 非親屬間捐贈：其 HLA-A/B/C/DR 具有 1 個或以上之位點不相符者。(3) 接受臍帶血移植者。

建議療程應於移植術後第 0 天至第 28 天之間開始使用，並持續使用至移植術後第 100 天，每天一次口服兩顆(共 480 mg)。腎功能不佳者， $CrCl > 10$ ml/min 不需調整劑量， $CrCl \leq 10$ ml/min 目前沒有足夠資料可作出對劑量調整的建議。肝功能不佳者，Child-Pugh A~B 不需調整劑量，Child-Pugh C 則不建議使用。

Letermovir 是 CYP2D6、CYP3A4、OATP1B1/1B3 及 p-glycoprotein 受質，也屬於中度 CYP3A4 抑制劑，因此當投與 cyclosporine 或其他已知藉由 CYP3A4 代謝之藥物合併投予時應謹慎調整。禁用於正接受麥角生物鹼病人，避免麥角生物鹼中毒。禁用於正接受治療慢性思覺失調症藥物

pimozide 治療的病人，因其有發生 QT prolong 及 torsade de pointes 的風險。在合併投予 cyclosporine 的情況下，letermovir 禁止與 pitavastatin 及 simvastatin 併用，避免因 pitavastatin 及 simvastatin 濃度升高，導致肌肉病變或橫紋肌溶解症[4,5]。

不良反應

臨床試驗中常見之副作用為：

1. 心血管：周邊水腫 (14%)。
2. 腸胃道：噁心 (27%)、腹瀉(26%)、嘔吐 (19%)、腹痛 (12%)。
3. 中樞神經系統：頭痛(14%)、疲勞(13%)。
4. 血液與淋巴：血小板減少 (Grade 4: 27%)。
5. 呼吸道：咳嗽 (14%) [4,5]。

結論

透過全身性預防給藥減少 CMV 複製，進而減少移植後之非復發的死亡率，高劑量 acyclovir 或 valaciclovir 可降低 CMV 感染風險，但無法降低 CMV 疾病的風險。Ganciclovir 可以降低 CMV 疾病的風險，但無法提高存活率。Letermovir 相較於 ganciclovir 較無骨髓抑制與其他毒性副作用。然而除了 CMV 以外，letermovir 對其他皰疹病毒並沒有活性，因此在接受 letermovir 的造血幹細胞移植接受者中，需要搭配 acyclovir 或 valaciclovir 作為單純皰疹病毒(HSV)的預防。目前院內可用於接受 HSCT 者預防 CMV 疾病用藥共有四種藥品(整理如表一) [2]。

參考文獻

1. Gagelmann, N., et al., Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in

- Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018;**24** (10): 2101-09.
2. Ljungman, P., et al., Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; **19**(8):e260-e272.
3. Marty, F.M., et al., Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017; **377**(25): 2433-44.
4. UpToDate: Drug information cited at 2020/09/16 Lexicomp. Letermovir: Drug Informatio. UpToDate. [Topic115632 Version 77.0; cited 2020 Sep16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/letermovir-drug-information?search=Letermovir&source=panel_search_result&selectedTitle=1~9&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
5. Letermovir (Prevymis®) 109/07/06 藥品仿單。

表一、本院用於接受 HSCT 病人預防 CMV 疾病用藥之藥物

學名	Acyclovir		Ganciclovir	Valganciclovir	Letermovir
預防 CMV 疾病使用	off-label use		off-label use	off-label use	labeled indication
商品名	Acyclete	Zovirax	Cymevene	Valcyte	Prevymis
規格	400 mg/tab	250 mg/vial	500 mg/vial	450 mg/tab	240 mg/tab
途徑	PO	IV	IV	PO	PO
建議劑量	IV 500 mg/m ² Q8H 持續四週後，改為口服 800 mg QID		5 mg/kg Q12H 給予 5~7 天，之後改為 5 mg/kg Q24H 持續至移植後第 100 天	900 mg BID 使用 7~14 天，之後以 900 mg QD 使用 1~2 週或直到檢測試劑成陰性	以 480 mg QD 持續使用至移植後第 100 天
兒童劑量	<40 kg : 600 mg/m ² QID， 最大劑量 800 mg/dose ≥40 kg : 800 mg QID	500 mg/m ² Q8H	初始治療 5 mg/kg Q12H 持續 1~2 週，之後以 5 mg/kg QD 使用或以 6 mg/kg QD 每週使用 5 天持續 100 天	-	-
腎功能不佳劑量調整	If the usual recommended dose is 800 mg PID CrCl 10~25 ml/min : 800 mg Q8H CrCl <10 ml/min : 800 mg Q12H	If the usual recommended dose is 10 mg/kg Q8H CrCl 25~50 ml/min : 10 mg/kg Q12H CrCl 10~24 ml/min : 10 mg/kg Q24H	Induction: CrCl 50~69 ml/min : 2.5 mg/kg Q12H CrCl 25~ 49 ml/min : 2.5 mg/kg Q24H CrCl 10~ 24 ml/min : 1.25 mg/kg Q24H CrCl <10 ml/min : 1.25 mg/kg TIW post-HD	Induction: CrCl 40~59 ml/min : 450 mg BID CrCl 25~39 ml/min : 450 mg QD CrCl 10~24 ml/min : 450 mg QOD CrCl <10 ml/min : 不建議使用，建議改為 ganciclovir	CrCl >10 ml/min : 不需調整劑量 CrCl ≤10 ml/min : 目前沒有足夠資料可作出對劑量調整的建議

學名	Acyclovir		Ganciclovir	Valganciclovir	Letemovir
	If the usual recommended dose is 200 mg BID or 400 mg Q12H : CrCl <10 ml/min : 200 mg Q12H	CrCl <10 ml/min : 5 mg/kg Q24H	Maintenance: CrCl 50~69 ml/min : 2.5 mg/kg Q24H CrCl 25~49 ml/min : 1.25 mg/kg Q24H CrCl 10~24 ml/min : 0.625 mg/kg Q24H	Maintenance: CrCl 40~59 ml/min : 450 mg QD CrCl 25~39 ml/min : 450 mg QOD CrCl 10~24 ml/min : 450 mg BIW CrCl <10 ml/min : 不建議使用，建議改為 ganciclovir	
肝功能不佳劑量調整	嚴重肝損傷患者要小心使用		-	-	輕中度肝損傷 (Child-Pugh class A or B) 不須調整劑量 嚴重肝損傷患者 (Child-Pugh class C) 不建議使用
藥物動力學					
BA	腎功能正常者為 10%~20% (BA 會隨劑量增加而降低)	100%	100%	60% (與食物併服)	健康受試者 (without cyclosporine) : 94%
					HSCT recipients (480 mg QD without cyclosporine) : 35%
					HSCT recipients (240 mg QD with cyclosporine) : 85%
代謝途徑	-		-	藉由腸黏膜細胞和肝細胞代謝成具活性的 ganciclovir	CYP2D6、3A4 (minor) OATP1B1/1B3 P-gp/ABCB1 (major)
排除	尿液：62%~91% 原型藥		尿液：80%~99% 原型藥	尿液：80%~90% ganciclovir	糞便：93% 尿液：<2%
健保價 (元)	6	334	1,492	541	6,319
自費 (元)	7.2	400.8	1,790.4	649	7,582.8
副作用 (>10%)	身體不適感、ANC 減少、血紅素減少		多汗症、腹瀉、厭食症、嘔吐、發燒、敗血症、感染、貧血、serum creatinine 上升、血小板減少、嗜中性白血球減少	高血壓、頭痛、失眠、腹瀉、噁心、嘔吐、腹痛、貧血、神經肌肉和骨骼震顫、視網膜剝離、發燒、serum creatinine 上升、血小板減少、嗜中性白血球減少	周邊水腫、噁心、腹瀉、嘔吐、腹痛、頭痛、疲勞、血小板減少、咳嗽