

# MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY V ONKOLOGII I.

**Rituximab** je příkladem protilátky, jejíž indikace přesahují meze onkologických onemocnění. Je používána také v léčbě revmatoidní artritidy v kombinaci s methotrexátem u pacientů, u nichž selhala léčba alespoň jedním anti-TNF přípravkem. Rituximab je chimérická myši-lidská protilátka proti CD20 antigenu B-lymfocytů. CD20 reguluje buněčný cyklus a zřejmě funguje jako kanál pro vápník. Rituximab vazbou na tento antigen spustí mechanismy cytotoxicity vázané na protilátky. V rámci onkologických indikací se používá k léčbě CD20-positivního B-buněčného non-hodgkinského lymfomu a v kombinaci s cyklofosfamidem a fludarabinem k léčbě CD20+ chronické lymfatické leukémie. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří (případně i fatální) případy progresivní multifokální leukodystrofie (především u pacientů s předchozí prolongovanou cytotoxickou nebo imunosupresivní terapií), reaktive hepatitidy B, útlum krvetvorby, kardiotoxicita. Infuzní toxicita je rovněž nezanedbatelná, spojená především s uvolněním cytokinů (pruritus, urtikárie, dyspnoe, bronchospasmus i poruchy srdečního rytmu). Může se vyskytnout i tzv. tumor lysis syndrom. Rituximab je součástí přípravku Mabthera 500 mg inf. cnc. sol. 1x 50 ml a Mabthera 100 mg inf. cnc. sol. 2x 10 ml.

**Alemtuzumab** je protilátka proti antigenu CD52, který se vyskytuje na povrchu T- a B-lymfocytů, na eozinoflech, monocytech a makrofázích, NK-buňkách, nikoliv však na hematopoetických buňkách kostní dřeně. Pro tuto specifitu je užíván v léčbě CD52+ chronické B-lymfocytární leukémie, T-prolymfocytární leukémie aj. Z hlediska infuzní toxicity je podobný rituximabu. Vážným rizikem je možnost vzniku až potenciálně fatálních infekčních komplikací. Proto je doporučována profylaxe přípravky proti herpesvirovým pneumocystovým infekcím až do doby, kdy se počet T-lymfocytů CD4+ vrátí do hodnot nad 200 buněk/ $\mu$ l popřípadě dva měsíce po zahájení léčby. Pacienti by také měli být monitorováni na výskyt infekce CMV. Dalším častým nežádoucím účinkem je hypotenze nebo hypertenze, otoky, horečka (až u 85% pacientů), rash, kopřivka, nauzea a zvracení, statitida a mukozitida. Během terapie alemtuzumabem by se neměly aplikovat živé vakcíny. Přípravky s echinaceou snižují hladiny alemtuzumabu. Podávání alemtuzumabu by mělo začít postupnou eskalací dávky po dobu 3 až 7 dní. Doporučena je premedikace, v případě vážné infuzní reakce podání kortikosteroidu. Alemtuzumab obsahuje přípravek MabCampath inf. cnc. sol.

**PharmDr. Petr Horák**  
Nemocniční lékárna FN Motol a Katedra  
lékárenství IPVZ, Praha

*Monoklonální protilátky hrají v onkologii stále významnější úlohu. Spolu s dalšími biologickými léčivými (inhibitory tyrosinkinázy, bortezomibem) prokazují vyšší specifitu účinku proti nádorovým buňkám oproti klasickým cytotoxickým látkám, přesto jsou pochopitelně zatíženy řadou nežádoucích účinků. Monoklonální protilátky se po svém uvedení na trh rychle začlenily do stávajících chemoterapeutických režimů nebo se staly základem režimů nových. Postupem času se u nich také postupně rozšiřují indikace, jako např. z původní indikace kolorektálního karcinomu na nádory hlavy a krku u cetuximabu.*

Kromě výše uvedených indikací je alemtuzumab zkoušen také pro léčbu roztroušené sklerózy, konkrétně sekundární progresivní fáze, která se zdá být způsobena pozánětlivou neurodegenerací. Alemtuzumab je obsažen v přípravku MabCampath inf. cnc. sol.

**Cetuximab** je rekombinantní lidská/myší monoklonální protilátka, která se váže specificky na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR, HER1, c-ErbR-1) a kompetitivně blokuje účinky především EGF. Blokáda tohoto receptoru inhibuje fosforylaci a aktivaci na receptor vázaných kináz, což vede ke snížení buněčného růstu a apoptóze. Buňky s mutací KRAS jsou patrně inhibicí nedotčeny. Indikacemi cetuximabu jsou léčba metastatického kolorektálního karcinomu (v kombinaci s chemoterapií na bázi oxaliplatinu a fluorouracilu a v monoterapii u pacientů, u nichž selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a kteří nesnášejí irinotekan) a léčba pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku (v kombinaci s radiací a terapií k léčbě lokálně pokročilého onemocnění, v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění). Typickým nežádoucím účinkem cetuximabu je poškození kůže, vlasů a nehtů (jedná se o akneformní folikulární rash s výskytem u více než tří čtvrtin nemocných). Dosáhne-li kožní reakce stupně 3 podle škály National Cancer Institute, je to indikací k přerušování terapie. Podobně jako u jiných protilátek je rizikem infuzní reakce, doporučuje se premedikace H1-antihistaminikem. Dalším rizikem je vznik neutropenie. U pacientů, kteří současně podstupují radioterapii, je riziko srdeční zásta-

vy. V současné době je zkoumáno užití cetuximabu u nemalobuněčného plicního karcinomu. Cetuximab je v ČR dostupný jako Erbitux 2 mg/ml a 5 mg/ml infuzní roztok.

**Trastuzumab** je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která je produkována buněčnou linií savčích buněk (buňky získané z ovarií čínské křečky – CHO). Působí vazbou na extracelulární doménu receptoru HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2). Tím brání proliferaci buněk s expresí proteinu HER-2. Indikacemi trastuzumabu jsou HER-2-positivní metastatické nádory prsu (v monoterapii ve 3. linii u pacientů, kteří byli léčeni dvěma chemoterapeutickými režimy zahrnujícími taxan a antracyklin, dále v kombinaci s taxany v první linii a u postmenopauzálních pacientek v kombinaci s inhibitorem aromatázy). Dalšími indikacemi jsou časný karcinom prsu po chirurgickém výkonu, adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii a popř. radioterapii a metastazující adenokarcinom žaludku, kde se podává v režimu s fluorouracilem nebo kapecitabinem a cisplatinou. Nežádoucím účinkem trastuzumabu je závažná kardiotoxicita, která se manifestuje jako asymptomatické snížení ejekční frakce levé komory či závažné srdeční selhání. Může se vyskytnout murální trombus a iktus. Pacientům by měla být stanovena ejekční frakce před započítím terapie. Vznik kardiomyopatie je nadále potencován terapií antracykliny a popřípadě radioterapií, dalšími rizikovými faktory jsou diabetes, nízký nebo vysoký BMI, kouření a poruchy štítné žlázy. Problémem jsou i zde závažné alergické infuzní reakce. Přistupuje také pulmonární toxicita. Může se rovněž zvyšovat četnost gastrointestinálních perforací. Trastuzumab je v ČR dostupný jako Herceptin 150 mg inf. plv. sol.

## Literatura

- Pavelka K. Rituximab v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia*, 2007;17(5):440–447.
- Kozák T. Rituximab v léčbě chronické lymfocytární leukémie. *Farmakoterapie* 2009;5(2):191–195.
- Adam Z, Pour L, Vorlíček J, Hájek R, Koptíková J, Šmardová J. Cílená léčba v onkologii. *Remedia*, 2005;15(4):390–404.
- Sweetman SC (ed.). *Martindale: The complete drug reference*. 36th edition. Pharmaceutical Press, 2009.
- DiPiro JT (ed.). *Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach*. 6th edition. McGraw Hill, 2005.
- Helms RA (ed.). *Textbook of therapeutics*. 8th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Ann. Bevacizumab increases gastrointestinal perforation. *EJHP Practice* 2009;15(4):16.
- Lexi-Drugs. In: *Lexi-Complete*. LexiComp. 2010.

