

BEVACIZUMAB Z POHLEDU FARMACEUTA

CHARAKTERISTIKA A MECHANISMUS ÚČINKU

Bevacizumab je rekombinantní (myší/lidská) monoklonální protilátka, která, na rozdíl od jiných, přímo vyvazuje VEGF (růstový faktor cévního endotelu) kolující v krevní plazmě. VEGF je produkován maligními buňkami a aktivací receptorů na povrchu endoteliálních buněk podporuje tvorbu cévního řečiště solidních nádorů. Po podání bevacizumabu dochází k zásadní přestavbě cévního zásobení novotvaru - část nově vzniklých cév zaniká (regrese), zbývající podléhají „normalizaci“ (nedochází tedy k úplnému zániku cév a „vyhladovění“ tumoru) vedoucí jednak ke zlepšení průniku, dostupnosti a účinnosti cytostatik, jednak k omezení migrace nádorových buněk krevním oběhem, a tím zakládání metastáz. Současně bevacizumab efektivně brání nové angiogenezi, tudíž i růstu primárního nádoru. Z uvedeného mechanismu účinku pak vyplývá téměř univerzální použití bevacizumabu.

INDIKACE BEVACIZUMABU

Od roku 2005 byla schválena úhrada bevacizumabu v první linii léčby pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem a jeho aplikace se stala standardem.

V průběhu roku 2007 byla registrace bevacizumabu rozšířena o léčbu pokročilého nedlaždicobuněčného, nemalobuněčného karcinomu plic (v kombinaci s deriváty platin), metastazujícího karcinomu prsu (HER2-negativní; v kombinaci s paclitaxelem nebo docetaxelem) a pokročilých nádorů ledvin (bez rozlišení typu; v kombinaci s interferonem). Současně byla registrace obohacena o možnost podání pacientům s metastatickým kolorektálním karcinomem v kterékoli terapeutické linii, a to v kombinaci s 5-fluorouracilem nebo kapecitabinem a irinotekanem nebo oxaliplatinou.

Od 1. března 2010 je léčba bevacizumabem hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro všechny čtyři indikace, tj. zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku, určené typy neoplasmů prsu a plic a karcinomy ledvin.

Indikace k léčbě touto protilátkou je klinická, nikoli genetická, tedy každý nemocný, schopný podstoupit chemoterapii, může být léčen bevacizumabem, a to s minimálním rizikem komplikací v podobě cerebrálního krvácení, i když jsou v mozku přítomny metastázy.

Robert Jirásek,
Edukafarm, Praha
Mgr. Petr Palouš,
Nemocniční lékárna FTNsP Praha - Krč

Navzdory nepříznivému vývoji v oblasti zhoubných nádorů (každoročně je v ČR diagnostikováno cca 8 tisíc nových případů kolorektálního karcinomu, přes 6000 případů bronchogenního karcinomu, více než 2500 novotvarů ledvin a přes 5 tisíc nádorů prsu) se snižuje celková úmrtnost na tyto choroby. K velmi nadějným léčivům i do budoucna v tomto ohledu řadíme bevacizumab, který kruciólním způsobem zasahuje cévní zásobení nádoru, vede k jeho zmenšení a k omezení procesu diseminace a generalizace.

Rozšíření indikačního spektra je podloženo výsledky mnoha klinických studií. Bevacizumab patří k prvním léčivům, které prodloužilo medián přežití pacientů s pokročilým nemalobuněčným bronchogenním karcinomem nad 1 rok (až na 14,6 měsíce). Rovněž nemocní s tumorem ledviny přežívali dosud nejdéle (nad 36 měsíců), pokračovali-li se po léčbě bevacizumabem s interferonem v první linii následnou biologickou terapií. U pacientek s nádory prsu bylo přežití bez známek progresu zdvojnásobeno na více než 11 měsíců.

K výhodám bevacizumabu patří, že významně neovlivňuje bezpečnost souběžně podávaných cyklů chemoterapie a jeho vlastní toxicita je dobře zvladatelná. Může být aplikován i nemocným léčeným antikoagulancii.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky počítáme hypertenzi, která dobře reaguje na standardní léčbu a proteinurii mírného stupně, obvykle nevyžadující přerušení či ukončení léčby. Opatrnost je nutná u nemocných se sklonem k tromboembolickým příhodám.

Z bezpečnostních údajů bevacizumabu vyplývá, že jedinou kontraindikací léčby je známá precitlivělost a gravidita.

PŘÍPRAVA A APLIKACE INFUZNÍHO ROZTOKU

Ve většině nemocnic zajišťuje konečnou úpravu bevacizumabu oddělení centrální přípravy cytostatik. Přestože se nejedná o cytostatikum v pravém slova smyslu, je příprava v podtlakovém izolátoru tou nejlepší možnou volbou.

Díky vyškolenému personálu lékárny je zajištěna nejen kvalitní a přesná příprava konečné infuze, ale také několikanásobná kontrola jednotlivých kroků přípravy.

V praxi se běžně používají ampule s bevacizumabem o obsahu 400mg/16ml a 100mg/4ml. Skladovány musí být v chladu, při teplotě 2-8°C. Jedná se o čirou bezbarvou tekutinu. Při dodržení správného operačního postupu není manipulace s touto látkou nijak náročná. Ampule musí být chráněny před světlem; po vyjmutí z chladničky a z ochranného obalu se vypočítaná dávka bevacizumabu stříkačkou přetáhne do infuzního roztoku. Tím bývá 100ml vak 0,9% roztoku chloridu sodného. Aby se předešlo rychlé degradaci účinné látky, nesmí se bevacizumab podávat nebo míchat s roztoky glukózy.

Připravená infuze bevacizumabu má prokázanou fyzikální a chemickou stabilitu po dobu 48 hodin, ale aplikovat by se měl hned po přípravě. Výsledná koncentrace se musí pohybovat v intervalu 1,4 – 16,5 mg/ml. Bevacizumab nevykazuje žádné inkompability s obaly a materiály s obsahem PVC. Přesto je nutné před podáním vizuálně zkontrolovat stav infuze z hlediska obsahu pevných částic a případné změny barvy roztoku.

Takto připravená infuze je intravenózně podána pacientovi, a to první dávka v průběhu 90 minut. Je-li dobře snášena, druhá infuze se zkracuje na 60 minut a v případě dobré tolerance se všechny další mohou podat během 30 minut. Četnost aplikace je různá v závislosti na diagnóze a druhu současně podávané chemoterapie, obvykle však jednou za dva, resp. tři týdny.

ZÁVĚR

Podávání bevacizumabu se děje, obdobně jako v případě jiných nákladných protinádorových léčiv, pouze v komplexních onkologických centrech (KOC, při většině krajských nebo fakultních nemocnic). Aktuální seznam je dostupný na webové adrese České onkologické společnosti (www.linkos.cz). Všichni pacienti s karcinomem kolorekta, ledvin, prsu a plic by se měli podrobit konzultaci v KOC.

Literatura

Suchopár J a kol. *Remedia compendium*. Praha: Panax, 2009.

Nový, F. Rozšířené možnosti biologické léčby karcinomu prsu, plic, ledviny a kolorektálního karcinomu již i v České republice. *Zdravotnické noviny/lékařské listy* 2010.

Bevacizumab je hrazen ve čtyřech dalších indikacích. *Medical Tribune* 2010; 6:A6.