

# BIOLOGICKÁ LÉČBA V ONKOLOGII (2. ČÁST)

## BEVACIZUMAB

Bevacizumab patří bezpochyby k monoklonálním protilátkám, které představují skutečný úspěch tohoto směru vývoje farmakoterapie. Našel si uplatnění v široké paletě onkologických indikací, v nichž je úspěšný. Toto rozšíření do terapie s sebou ale také samozřejmě nese i značné finanční zatížení pro zdravotnické systémy.

Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF – vascular endothelial growth factor). Tím brání neoangiogenezi a obnově nádorových cév a vede k regresi cévné sítě zásobující nádorové ložisko.

Současné indikace bevacizumabu zahrnují metastatický kolorektální karcinom (mCRC), metastatický karcinom prsu, pokročilý, neresekabilní, metastatický nebo rekurentní karcinom plic histologického typu jiného než z dlaždicových buněk a pokročilý nebo metastazující karcinom ledviny.

V léčbě mCRC se bevacizumab používá v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím 5-fluorouracil nebo capecitabin v paliativní terapii v 1. linii, tedy FOLFOX, FOLFIRI, FUFU, XELIRI nebo XELOX. Tyto režimy se v případě první progresse na léčbě prohodí, tj. režim bevacizumab + FOLFOX se vystřídá režimem FOLFIRI + bevacizumab, nebo naopak (2. linie léčby). Další možností je v 1. i 2. linii použít kombinaci chemoterapie s cetuximabem. Ve 2. linii přichází alternativně ke slovu i panitumumab.

Při léčbě karcinomu prsu je bevacizumab nadějí především u pacientek bez exprese proteinu HER-2 (HER-2-negativních). Využívá se v 1. linii léčby v kombinaci s docetaxelem nebo paklitaxelem.

Pro léčbu nemalobuněčného plicního karcinomu se bevacizumab kombinuje s chemoterapeutickým režimem zahrnujícím platinu, pro léčbu karcinomu ledviny s interferonem  $\alpha$ -2a.

Bevacizumab má pochopitelně řadu nežádoucích účinků, stejně jako jiná protinádorová léčiva. Patří k nim mj. riziko perforace střeva, které je významné hlavně u pacientů s kolorektálním karcinomem, u nich probíhají zánětlivé procesy uvnitř břicha. Dále se vyskytují píštěle (např. tracheoefozofageální), které si pro svoji závažnost mohou vyžádat ukončení léčby bevacizumabem. Bevacizumab má vliv také na hojení ran – léčbu je možné zahájit nejdříve 28 dní po chirurgickém výkonu a stav ran je třeba sledovat. U pacientů je nutné před léčbou pečlivě korigovat příp. hypertenzi. Během léčby je třeba tlak sledovat a popřípadě jej korigovat, léčba je spojena se zvýšenou incidencí hypertenze. Dalšími nežádoucími účinky jsou proteinurie,

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

*V minulém čísle FarmiNews jsme se věnovali několika zástupcům biologických léčiv pro nádorová onemocnění, jmenovitě rituximabu, alemtuzumabu, cetuximabu a trastuzumabu. Dnes tuto oblast biologické léčby dokončíme představením bevacizumabu, panitumumabu, ofatumumabu a gemtuzumabu.*

žilní i arteriální tromboembolismus, zejména u pacientů s tromboembolismem v anamnéze a starších 65 let. Dále se vyskytuje krvácení, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, krvácení aj.

Bevacizumab je v ČR dostupný jako Avastin® inf. cnc. sol. 100 mg/4 ml a 400 mg/16 ml.

## PANITUMUMAB

Panitumumab je rekombinantní lidská protilátka vázající se na receptor pro epidermální růstový faktor. Podobně jako cetuximab ovlivňuje regulaci buněčného růstu a angiogenezi u pacientů s tzv. wild typem KRAS. Buňky s mutovaným KRAS na něj nereagují. Je indikován k léčbě mCRC právě u pacientů s nádorem exprimujícím EGFR s wild typem KRAS. Užívá se v monoterapii, ve 2. linii léčby po selhání předchozí léčby zahrnující deriváty fluoropyrimidinu a oxaliplatinu nebo irinotekan – na rozdíl od bevacizumabu tedy nikoli v kombinaci s cytostatiky. Při kombinaci s fluorouracilem, irinotekanem nebo kyselinou listovou se vyskytují případy velmi závažných průjmů, při kombinaci s bevacizumabem je pozorována zvýšená úmrtnost.

Stejně jako u cetuximabu, i u panitumumabu se vyskytují případy toxických projevů na kůži. Při vážném průběhu je třeba léčbu přerušit, nebo s ní úplně skončit, pokud se léze do měsíce nezlepší. Z dalších nežádoucích projevů patří mezi významné infuzní reakce, výskyt infekcí včetně abscesů a sepse, výskyt paronychia aj. Častá je únava a gastrointestinální obtíže.

Panitumumab je v ČR dostupný jako Vectibix® 20 mg/ml ivn. inf. cnc. sol. 1x 5 ml.

## OFATUMUMAB

Ofatumumab je plně humánní monoklonální IgG<sub>2</sub> anti-CD20 protilátka. CD20 je membránový protein přítomný na B-lymfocytech. Vazba ofatumumabu na jeho epitop způsobí aktivaci komplementu vedoucí k lýze buňky. Ofatumumab navázaný na povrch buň-

ky také umožňuje působení NK-buněk, které rovněž usmrcují B-buňky. Tak snižuje množství nádorových B-lymfocytů v periferní krvi. Používá se k léčbě chronické lymfocytární leukemie u pacientů, u nichž selhává terapie fludarabinem a alemtuzumabem.

Podání ofatumumabu bývá spojeno se závažnými infuzními reakcemi, je proto podávána premedikace sestávající z paracetamolu (1 000 mg), antihistaminika (cetirizin 10 mg nebo ekvivalent) a kortikosteroidu. Mezi další nežádoucí účinky patří syndrom nádorové lýzy, zejména při vysoké koncentraci nádorových buněk ( $\geq 25\ 000\ \text{bb}/\text{mm}^3$ ), progresivní multifokální leukoencefalopatie, střešní obstrukce, kardiovaskulární obtíže (arytmie) aj. Problémem je také riziko reaktivace hepatitidy B.

Ofatumumab je v ČR registrován jako Arzerra® inj. 100 mg inf. cnc. sol. 1x 5 ml.

## GEMTUZUMAB

Gemtuzumab ozogamicin je rekombinantní humanizovaná protilátka konjugovaná s cytotoxickým antibiotikem kalicheamicinem. Protilátka se váže na bílkovinu CD33, která je exprimována leukemickými myeloblasty, ale nikoli normálními hematopoetickými buňkami. Gemtuzumab ozogamicin je v zahraničí registrován jako Mylotarg® pro léčbu CD33-pozitivní akutní myeloidní leukemie ve 2. linii léčby. V tomto roce byl nicméně výrobcem dobrovolně stažen z trhu v USA. Byl uveden na trh ve zkráceném řízení v roce 2005, následné studie ale ukázaly, že nemá dostatečnou účinnost, ale naopak zvyšuje mortalitu pacientů.

## Literatura

Sweetman SC, ed. *Martindale: the complete drug reference*. 36<sup>th</sup> Edition. Pharmaceutical Press, 2009, 3694 p.

Drugdex evaluations. In: *Micromedex 1.0 Healthcare Series*. Thomson Reuters Healthcare. [online, cit. 27. 8. 2010]

Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění: 5. zhoubný novotvar kolorekta (C18-20) [online]. 1. 8. 2010 [cit. 27. 8. 2010]. Česká onkologická společnost. Dostupné na [http://www.links.cz/odbornici/info\\_praxe/standardy\\_10\\_08/kap\\_05.pdf](http://www.links.cz/odbornici/info_praxe/standardy_10_08/kap_05.pdf)

Klener P. Nové možnosti využití bevacizumabu v protinádorové léčbě. *Remedia* 2008;18:70–75.

Jirásek R, Palouš P. Bevacizumab z pohledu farmaceuta. *Edukafarm FarmiNews* 2010(2):35.

Bevacizumab – nejen léčba kolorektálního karcinomu [online]. Publikováno 8. 11. 2009 [cit. 27. 8. 2010]. Dostupné na <http://www.tribune.cz/clanek/15510-bevacizumab-nejen-lecba-kolorektalniho-karcinomu>

FDA: Pfizer Voluntarily Withdraws Cancer Treatment Mylotarg from U.S. Market [online]. Publikováno 21. 6. 2010 [cit. 27. 8. 2010]. Dostupné na <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216448.htm>

