

BEVACIZUMAB Z POHLEDU KLINICKÉHO FARMACEUTA

Bevacizumab (Avastin) je humanizovaná monoklonální protilátka proti ligandu VEGF (vasculárním endoteliálnímu růstovému faktoru). Bevacizumab váže volný VEGF-A, -B i -C a účinně blokuje novotvorbu cév u mnoha typů nádorů inhibicí signální dráhy VEGF-VEGFR.

Bevacizumab je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Dále v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab přidán k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s nere-sekabilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než s dlaždicových buněk. V kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován jako léčba první linie u nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny.

Bevacizumab se u nás začal používat v roce 2005 u diagnózy pokročilého metastazujícího kolorektálního karcinomu. Protože kolorektální karcinom patří v ČR k nejčastějším nádorovým onemocněním, využití nové biologické léčby v této indikaci bylo přijato s velkým očekáváním. První schémata kombinovala bevacizumab se šetrnými režimy – fluorouracilem/leukovorinem nebo kapecitabinem. Později se ukázala možnost kombinovat bevacizumab i s režimy s oxalipatinou či irinotekanem (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, aj.). Nyní je registrován pro první i další linie léčby. Přínos léčby bevacizumabem byl prokázán v různých skupinách nemocných, včetně nemocných s mutací K-ras a starších nemocných nad 65 let. Pro využití léčebného potenciálu bevacizumabu je nutno podávat jej do progresu onemocnění, tedy i v případech, že je chemoterapie z jakéhokoli důvodu ukončena. Po třech měsících léčby je vhodné posoudit resekabilitu metastáz. Bezpečnostní okno před případnou operací je 4–8 týdnů. Současně publikované údaje ukazují na přežití až kolem 25–27 měsíců, a publikované údaje z registru USA dokonce na přežití delší než 30 měsíců, je-li bevacizumab podáván s jiným chemoterapeutickým režimem i po progresu. Příznivé výsledky byly ve studiích zaznamenány také při začlenění bevacizumabu do neoadjuvantní léčby.

Souběžně s posuzováním léčebného přínosu bevacizumabu byla pozornost věnována také významu inhibice receptorů pro EGF, které jsou u kolorektálních karcinomů rovněž zvýšeně exprimovány. Bohužel, zatím se při kombinacích bevacizumabu s panitumumabem a režimy FOLFOX nebo FOLFIRI výrazně zvýšila kožní toxicita, výskyt průjmů, četnost infekcí i plicních

PharmDr. Irena Netíková, Ph.D.
vedoucí oddělení klinické farmacie,
FN Bulovka, Praha

Význam cévního zásobení nádoru a případná inhibice angiogeneze je předmětem zájmu v onkologii již od poloviny minulého století. Při difuzním limitu pro kyslík kolem 100 μm je maximální velikost neangiogenního nádorového ložiska do 1 mm³. Schopnost tvořit cévy (angiogenní typ) představuje získanou vlastnost nádoru a je úzce provázána se schopností metastazování.

embolií. V kombinaci se sorafenibem dochází k výraznému nárůstu závažné hypertenze, proteinurie a trombocytopenie.

Dávkování Avastinu se počítá na kilogramy tělesné hmotnosti a pohybuje se od 5 mg/kg po 15 mg/kg s frekvencí podání jednou za 2, resp. 3 týdny.

INTERAKČNÍ POTENCIÁL BEVACIZUMABU

Bevacizumab neovlivňuje farmakokinetiku kapecitabinu, fluorouracilu, cisplatinu, interferonu alfa-2a, irinotekanu a jeho aktivního metabolitu SN-38 nebo oxalipatinu.

Výrobce irinotekanu uvádí, že bevacizumab zvyšuje plazmatické koncentrace SN-38 o 33 % u pacientů léčených režimem FOLFIRI ve srovnání s FOLFIRI samotným. Výsledky studie jsou však obtížně hodnotitelné pro velký rozptyl pacientů.

Podávání panitumumabu současně s bevacizumabem a režimy FOLFOX i FOLFIRI výrazně zvýšilo toxicitu těchto režimů, stejně tak jako kombinace se sorafenibem.

Bevacizumab zvyšuje riziko srdečního selhání po předchozí léčbě kardiotoxickými cytostatiky, např. antracykliny.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky bevacizumabu jsou gastrointestinální perforace, střevní obstrukce, ileus, krvácení, včetně plicního krvácení/hemoptýzy, které je častější u nemocných s nemalobuněčným (dlaždicobuněčným) plicním karcinomem, a arteriální tromboembolismus.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky léků v různých klinických studiích u nemocných léčených bevacizumabem byly hypertenze, tromboembolismus, únava nebo astenie, průjem a bolesti břicha. Výskyt hypertenze a proteinurie při léčbě bevacizumabem je pravděpodobně závislý na dávce.

Podávání bevacizumabu vede ke zvýšenému

riziku infekcí, sepsí a abscesů. Pacienti si často stěžují na poruchy vnímání chuti, somnolenci a bolesti hlavy. Vzhledem k průjmům a časté dehydrataci se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost pitnému režimu, popřípadě i v hydrataci pacienta.

Velké nebo masivní plicní krvácení/hemoptýza bylo v klinických hodnoceních pozorováno především u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem. Mezi prokázané rizikové faktory patří histologický nálezh dlaždicových buněk a léčba bevacizumabem, což se odrazilo v indikaci SPC.

Ve všech klinických studiích bylo krvácení ze sliznic pozorováno až u 50 % bevacizumabem léčených pacientů. Nejčastěji se jednalo o epistaxi 1. stupně dle klasifikace NCI-CTC, která trvala méně než 5 minut, odezněla bez léčebného zásahu a nevyžadovala jakékoli změny léčby bevacizumabem. Dle klinických dat o bezpečnosti se zdá, že incidence menšího krvácení ze sliznic a kůže (např. epistaxe) může být závislá na dávce. Bylo rovněž zaznamenáno méně časté lehké krvácení ze sliznic v jiných lokalitách, jako krvácení v ústní dutině nebo vaginální krvácení.

STARŠÍ PACIENTI

V randomizovaných klinických studiích byl při léčbě bevacizumabem věk pacienta nad 65 let spojen se zvýšeným rizikem rozvoje arteriálního tromboembolismu včetně cerebrovaskulárních příhod, tranzitorních ischemických atak a infarktů myokardu.

Pro klinického farmaceuta znamená léčba bevacizumabem zejména sledování optimalizace hodnot krevního tlaku před zahájením léčby i v jejím průběhu. Při riziku výskytu neutropenií doporučujeme profylaktického podání růstových faktorů. Klinický farmaceut pomáhá při řešení krvácivých projevů a zároveň v důsledné prevenci tromboembolické nemoci. Bevacizumab není z hlediska svých interakcí komplikovaným lékem, ale současně podávání dalších cytostatik přináší k řešení jejich společné závažné nežádoucí účinky. Při extravazaci bevacizumab nepatří do skupiny nekrotizujících ani dráždivých přípravků a nevyžaduje specifická farmakoterapeutická opatření.

Literatura

SPC Avastin (Roche)

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

www.linkos.cz. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění, 2010.

Klener P, Klener P jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. Praha: Grada, 2009.

Stockley's Drug Interaction, 9. vydání, Pharmaceutical Press, 2010.