

ממדף התרופות

שלם עלה – דבר שהוביל להפחתה באירועי הדמם (Metjian, & Abrams, 2009).
 התרופה מותרת לשימוש מגיל 18 ומעלה, וניתנת בהזרקה תת עורית אחת לשבוע. היא מופיעה באבקה שיש למהול במים להזרקה. על מנת להגיע למינון אפקטיבי יש לבצע טיטרציה של המינונים. ממינון התחלתי של 1 מיקרוגרם לקילוגרם, עד מינון מקסימלי של 10 מיקרוגרם לקילוגרם. ניתן להתאים את המינון באמצעות העלאת המינון ב- 1 מיקרוגרם לקילוגרם, מידי שבוע, על פי תוצאת ספירת דם. מטרת הטיפול להגיע לרמת טסיות מעל 50,000.

יש להפסיק טיפול כאשר:

1. רמת הטסיות מעל 400,000.
 2. המטופל הגיע למינון המקסימלי של התרופה למשך ארבעה שבועות, וספירת הטסיות אינה עולה.
- התרופה נשמרת בתנאי קירור, ולאחר המיחול יש להזריקה תוך 24 שעות.
 לאחר הגעה לרמת טסיות יציבה למשך ארבעה שבועות, ניתן לבצע ניטור טסיות המטופל אחת לארבעה שבועות בלבד.

תופעות לוואי: התופעה השכיחה ביותר היא כאבי ראש וסחרחורות. יתכנו דלקות באף ובלוע, עייפות ותשישות. יתכנו כאבים בעצמות בזרועות, ברגליים ובכתפיים. תופעות אפשריות נוספות הן: נדודי שינה, עליה ב- reticulin במח העצם (מרכיב עיקרי של רקמת חיבור) החמרת התרומבוציטופניה וסכנת דימום. לעיתים מידות יתכנו גם אירועים תרומבו-אמבוליים. תופעה אפשרית נוספת היא חזרת ספירת הטסיות לנקודת ההתחלה בעת הפסקת הטיפול.

חברה משווקת בישראל: מדיסון.

נכנס לסל התרופות בשנת 2011 – לחולים הסובלים מחוסר טסיות דם עם ITP, אשר לא הגיבו באופן רצוי לטיפולים קיימים כולל לאחר כריתת טחול (קו שלישי).

מקורות

Bussel, J. B., Kuter, D. J., George, J. N., McMillan, R., Aledort, L. M., Conklin, G. T., . . . Nichol, J. L. (2006). AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *New England Journal of Medicine*, 355(16), 1672-1681.



יונה תקתוק – RN, BA, **נילי אוחנה** – RN
 מכון המטו-אונקולוגי, בית החולים ברזילי, אשקלון

Nplate (Romiplastim) הינה תרופה חדשה לטיפול בחולים עם Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), אשר עברו כריתת טחול ולא הגיבו לטיפולים אחרים תרופתיים כולל Mabthera (rituximab) (Rank, Weigert, & Oysterman, 2010). התרופה נועדה להשפיע על מח העצם בייצור טסיות הדם. התרופה הוכנסה לסל שרותי הבריאות בינואר 2011, ואושרה לטיפול ב- Chronic ITP על ידי ה-FDA האמריקאי וה-EMEA האירופאי. שימוש בתרופה לטרומבוציטופניה על רקע טיפול כמותרפי או מחלה המטולוגית ראשונית, כגון myelodysplastic syndromes (MDS) או chronic lymphocytic leukemia (CLL) נמצא עדיין בתהליכי מחקר (Mikkael, 2011; Wilkes, & burke, 2010).

Nplate הינו תכשיר אנלוגי ל-Thrombopoietin (TPO), המורכב מחלבונים פיזיולוגיים ביחד עם נוגדנים ומיוצר בטכניקת הנדסה גנטית. פעילותו דומה לזו של TPO טבעי בגוף, אשר נוצר בכבד ומשמש כווסת העיקרי בתהליך יצירת טסיות הדם במח העצם.

Nplate מבנה ייחודי, הנקרא peptibody. זהו חלבון מהונדס אשר מורכב משני חלקים. החלק הראשון הינו החלבון הפעיל הנקשר לרצפטור על גבי megakariocyte (MP1). החלק השני הוא מקטע FC של נוגדן, אשר מקנה למולקולה יציבות ולכן מאפשר יעילות טובה יותר. Nplate מעודד את ייצור טסיות הדם ומעלה את רמת הטסיות, לפחות פי 2 ממספר הטסיות ההתחלתי (Bussel et al., 2006).

מחקר בפאזה שלישית משנת 2009 שנערך בקרב 142 נבדקים, הראה ש- 84% מהנבדקים הגיבו לטיפול ומספר הטסיות

חוצה ממברנה, על שטח פני תאי אפיתל שונים בגוף, קיים גידולים רבים. בסרטן המעי הגס ביטוי היתר נמצא בכ- 70-80 אחוזים מכלל גידולי המעי הגס ומצביע על גידול אלים יותר. קישור של ליגנד (מולקולה הנקשרת לחלבון באופן הפיך) לקולטן, גורם לשפעולו ולהעברת סיגנל לגרעין התא ולשעתוק גנים, המעניקים לתא יתרון הישרדותי שמשמעותו פרופילציה (שגשוג) של התא, אנטי אפופטוזיס (מוות מתוכנן של התא), אנגיוגנזיס (יצירה של כלי דם פתולוגיים המזינים את הגידול) וגרורות (Chu & DeVita, 2009).

לאונקוגן K-RAS תפקיד מפתח בשרשרת התגובה התוך תאית, לכן לפני מתן טיפול ב-Panitumumab בודקים האם קיימת מוטציה בגן זה. בעלי המוטציה אינם יכולים להנות מהתרופה, היות ש-K-RAS מוטנטי עובר שפעול בלתי פוסק ללא תלות בשפעול שרשרת התגובה התוך תאית ע"י ה-EGFR, ולכן החסימה של רצפטור EGFR בחלקו החוץ תאי אינה יעילה. המוטציה בגן K-RAS בקרב חולי סרטן המעי הגס, קיימת ב-40% מהחולים. בדיקת המוטציה נמצאת בסל התרופות כבר מקו ראשון (הוברט, 2008).

מאמר שפורסם באפריל 2008 ב-Journal of Clinical Oncology בדק את יעילות התרופה במחקר רנדומלי, אשר כלל חולים בסרטן מעי גס גרורתי, שמחלתם החמירה לאחר טיפול קודם ב-5FU, Irinotecan ו-Oxaliplatin. החולים עברו הגרלה בין זרוע הבקרה אשר הייתה טיפול תומך מיטבי, וזרוע המחקר אשר בדקה Panitumumab בהזרקה תוך ורידית אחת לשבועיים, ללא כימותרפיה. נמצא הבדל משמעותי בשיעור התגובה (rate response) של קבוצת המחקר, שמונה אחוזים לעומת אפס אחוזים ובמשך הזמן עד להחמרת המחלה (progression free survival). על סמך מחקר זה אושרה Panitumumab על ידי ה-FDA בשנת 2006, לטיפול בסרטן מעי גס גרורתי לאחר כישלון טיפול קודם ב-5FU, Oxaliplatin ו-Irinotecan (Amado et al., 2008).

במחקר רנדומלי, פאזה שלישית, רב מרכזית, שפורסם בשנת 2009 ב-Journal of Clinical Oncology אשר נבדק על אוכלוסיה של 1186 חולי סרטן מעי גס גרורתי, שקיבלו טיפול כימותרפי קו ראשון, נבדקו שתי זרועות. זרוע אחת קיבלה פרוטוקול FOLFIRI (irinotecan+5FU) וזרוע שניה קיבלה FOLFIRI ו-Panitumumab אחת לשבועיים. המטרה הראשונית הייתה

Metjian, A., & Abrams, C. S. (2009). New advances in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenic purpura: role of thrombopoietin receptor- stimulating agents. *Biologics: Targets & Therapy*, 3, 499-513.

Mikael, A., Sekeres, M. A., Kantarjian, H., Fenaux, P., Becker, P., Boruchov, A., . . . Barger, D. (2011). Subcutaneous or intravenous administration of Romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*, 17(5), 992-1000.

Rank, A., Weigert, O., & Ostermann, H. (2010). Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle. *Biologics: Targets & Therapy* 4, 139-145.

Wilkes, G. M., & Burke, M. B. (2010). *Oncology nursing drug handbook*. Sudbury MA: Jones & Bartlett Publishers.

Panitumumab

שם מסחרי: Vectibix®

מרכיב פעיל: Panitumumab

עמנואל ולר - RN, BA, רונית ר. גולד - RN, MPA
אשפוז יום אונקולוגי, מרכז רפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי

התוויה: לטיפול בחולי סרטן מעי גס גרורתי, עם ביטוי יתר של Epidermal growth factor receptor (EGFR), ללא מוטציה באונקוגן K-RAS, אשר נכשלו בטיפולים כימותרפיים הכוללים את התרופות: Irinotecan, Fluoropyrimidin, Oxaliplatin.

רקע

סרטן המעי הגס הוא הגורם השני בשכיחותו לתמותה מסרטן. כל שנה מאובחנים בישראל כ-3,200 חולים חדשים עם סרטן המעי הגס (הוברט, 2008). ביטוי יתר של EGFR, שהינו קולטן

חווים אותו בצורה חמורה; היפומגנזמיה - מופיעה בקרב 50-65 אחוזים מהמטופלים, ועלולה להיות בדרגה חמורה (10%-25%) הדורשת מתן מגנזיום תוך ורידי; בחילה; עייפות (שחם-שמואלי, 2009).

רוב התופעות הללו אינן מסוכנות, אך גורמות לעתים לפגיעה משמעותית באיכות החיים של המטופלים ולצורך בהורדת מינון או הפסקת הטיפול.

זמינות: נמצא בסל התרופות כטיפול **קו ראשון**, בשילוב עם כימותרפיה לחולים שאינם יכולים לקבל bevacizumab (Avastin). **קו שני** בשילוב עם כימותרפיה. **קו שלישי** עם או בלי כימותרפיה.

מקורות

הוברט, א. (2008). מכימותרפיה ועד לתרופות ביולוגיות. The Medical <http://www.themedical.co.il/Article.aspx?medicalField=1&itemID=1473>

שחם-שמואלי, ע. (2009). העתיד הביולוגי. The Medical <http://www.themedical.co.il/Article.aspx?medicalField=1&itemID=2067>

Amado, R. G., Wolf, M., Peeters, M., Van Cutsem, E., Siena, S., J. Freeman, D. J., . . . Chang, D. D. (2008). Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(10), 1626-1634.

Chu, E., & DeVita, V. (2009). Physicians' cancer chemotherapy drug manual: 2009. Massachusetts: Jones & Bartlett Publishers.

Peeters, M., Price, T. J., Cervantes, A., Sobrero, A. F., Ducreux, M., Hotko, Y., . . . Gansert, J. (2009). Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 10, 1-10. <http://jco.ascopubs.org/content/early/2010/10/01/JCO.2009.27.6055.abstract>

לבדוק את משך הזמן עד להחמרת המחלה progression free survival (PFS) והישרדות (OS) overall survival. המטרה השניונית הייתה בדיקת שיעור התגובה response rate (RR). לפי תוצאות המחקר נמצא הבדל מובהק סטטיסטית של 5.9 חודשים בזרוע שקיבלה תוספת של Panitumumab, מול 3.9 חודשים בזרוע שלא קיבלה.

OS – גם בקטגוריה זו נמצא הבדל של 14.5 חודשים בזרוע שקיבלה תוספת Panitumumab, מול 12.5 חודשים בזרוע שלא קיבלה, אך הבדל זה לא השיג מובהקות סטטיסטית.

RR – נמצא הבדל מובהק סטטיסטית בתגובה של 35% בזרוע שקיבלה תוספת Panitumumab, מול 10% בזרוע שלא קיבלה. במחקר זה הוכח כי אין יתרון בטיפול זה כאשר יש מוטציה ב-K-RAS (Peeters et al., 2009).

מנגנון הפעולה: Panitumumab (Vectibix) הוא נוגדן מונוקלונלי IgG, הנקשר באופן סלקטיבי לרצפטור EGFR ומונע קישור הליגנד לרצפטור. הנוגדן נקשר באפיניות (זיקה) גבוהה פי 40 מזו של הליגנד. עיכוב שפעול ה-EGFR מוביל לירידה בפרופילציה של התא, בהישרדותו ולירידה באנגיוגנזיס וביצירת גרורות. הנוגדן הוא ממקור אנושי כך שאין צורך בהכנה אנטי אלרגית לפני מתן התרופה (Chu & DeVita, 2009).

אופן המתן: התרופה ניתנת דרך הוריד פעם בשבועיים במינון של 6mg/kg למשך שעה (במינון גדול מ-1000 מ"ג העירוני יינתן במשך שעה וחצי).

זמן מחצית חיים: 7.5-15.9 ימים.

תופעות לוואי: הטיפול הינו סלקטיבי ולכן תופעות הלוואי קלות יותר מאשר כימותרפיה.

תופעות לוואי שכיחות: גרד, עור יבש לעיתים עם מורסות, פריחה דמויית אקנה, שלרוב מופיעה בפנים ובפלג גוף עליון כשבועיים לאחר תחילת הטיפול, כנראה עקב העובדה ש-EGFR מבוסס על גבי תאי אפיתל העור. חומרת הפריחה קשורה למידת התגובה לטיפול: חולים אשר מפתחים פריחה בדרגה חמורה יותר נוטים להגיב טוב יותר לטיפול, לעומת חולים אשר אינם מפתחים פריחה חמורה. בתום הטיפול התופעה נעלמת ללא צללות (Chu & DeVita, 2009).

תופעות לוואי שנצפו בקרב אחוז נמוך של המטופלים: שלשול מופיע בקרב עד 30% מהחולים, אך רק שני אחוזים מהמטופלים