

Zkušenosti s používáním bortezomibu (Velcade) v České republice od roku 2004

Viera Sandecká¹, Ivan Špička², Evžen Gregora³, Vlastimil Ščudla⁴, Vladimír Maisnar⁵, Marta Krejčí¹, Jan Straub², Petr Pavlíček³, Jiří Minařík⁴, Jakub Radocha⁵, Zdeněk Adam¹, Luděk Pour¹, Lenka Zahradová¹, Roman Hájek¹

¹Interní hematologická klinika FN Brno

²Interní klinika VFN, Praha

³FN Královské Vinohrady, Oddělení klinické hematologie, Praha

⁴III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

⁵II. interní klinika FN – Oddělení klinické hematologie, Hradec Králové

Bortezomib (Velcade) je lék ze skupiny inhibitorů proteasomu. Představuje zcela nový a jedinečný léčebný postup v léčbě mnohočetného myelomu (MM). Tato práce přináší retrospektivní analýzu léčebné účinnosti a nežádoucích účinků u nemocných s MM léčených v referenčních centrech CMG v České republice. Celkem bylo hodnoceno 424 nemocných MM léčených bortezomibem od června 2004 do června 2010. Medián délky sledování byl 12,4 měsíců. Průměrný věk nemocných byl 66 let (34,1–86,5). Jednalo se především o nemocné s relabujícím MM. Celkem 48,3 % (205/424) nemocných mělo bortezomib v rámci druhé léčebné linie. Léčebnou odpověď bylo možné hodnotit u 83,3 % (353/424) nemocných. Léčebné odpovědi ($\geq 50\%$ pokles Mlg) bylo dosaženo u 52,7 % (186/353), z toho bylo u 14,2 % (50/353) nemocných dosaženo kompletní remise. Nejzávažnější toxicitou byla periferní neuropatie stupně 3 a vyšší u 14 % (49/358) nemocných. Trombocytopenie stupně 3 a vyšší byla u 28,8 % (103/357) nemocných. Infekční komplikace stupně 2 a vyšší byly u 33,6 % (121/359) nemocných. V průběhu léčby bortezomibem nedošlo v našem souboru nemocných ke zvýšení frekvence výskytu tromboembolických komplikací. Mimořádný přínos bortezomibu v klinické praxi je dán rychlým nástupem léčebné odpovědi a vysokým počtem dosažených kompletních remisí. Většina jeho nežádoucích účinků se zpravidla daří zvládat pomocí vhodných profylaktických opatření, případně krátkodobým přerušením a následným snížením dávky podle platných doporučení.

Klíčová slova: bortezomib, mnohočetný myelom, léčebná odpověď.

Experience with the use of bortezomib (Velcade) in the Czech Republic since 2004

Bortezomib (Velcade) is a representative of class of medicines called proteasome inhibitors. This drug represents quite new and unique medical treatment of the patients with multiple myeloma (MM). This article presents a retrospective analysis of effectiveness and adverse effects in patients with multiple myeloma treated at reference centers of CMG in the Czech Republic. A total 424 patients with multiple myeloma treated with bortezomib from June 2004 to June 2010 were evaluated. The median follow-up was 12,4 months. The mean age of patients was 66 year (34,1–86,5) and majority of them were patients with relapsed multiple myeloma. Of the total 424 patients, 205 patients had bortezomib as second line therapy (48,3 %). Assessment of therapeutic response was possible in 83,3 % of treated patients (353/424). Therapeutic response (defined as a $\geq 50\%$ decrease in the serum Mlg) was achieved in 52,7 % (186/353). Among mentioned responses, complete response was obtained in 14,2 % (50/353). The most severe toxicity observed was peripheral neuropathy, grade 3 or higher was developed in 14 % (49/358). There was recorded a thrombocytopenia grade 3 or higher in 28,8 % (103/357), further occurrence of infections grade 2 or higher in 33,6 % (121/359) and eventually we could observe increased number of thromboembolic disease as well. Rapid onset of therapeutic responses and high percentage of obtained complete responses are the main reasons of extraordinary clinical benefit of bortezomib. The most of adverse effects are well controllable by means of appropriate prophylactic precautions, short-term interruptions of treatment, followed by adjustments based on the valid recommendations.

Key words: bortezomib, multiple myeloma, treatment response.

Onkologie 2011; 5(3): 141–145

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) tvoří 1 % ze všech nádorových onemocnění a 10 % z krevních nádorových onemocnění. Jedná se o onemocnění vyššího věku s mediánem výskytu kolem 61 let u žen a 62 let u mužů, přičemž lehce vyšší incidence je u mužů (1). Jde o klonální B-lymfoproliferativní onemocnění, pro které je v typických případech charakteristická infiltrace kostní dřeně nádorovými plazmocyty, přítomnost monoklo-

nálního imunoglobulinu (Mlg) v séru a/nebo v moči a osteolytická ložiska skeletu (2). Již více než 20 let je vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní transplantací periferních kmenových buněk považována za „zlatý standard“ pro všechny vhodné nemocné. Tato léčba významně prodlužuje dobu do progresu i celkové přežití nemocných ve srovnání se standardní chemoterapií (3). Pro nemocné nevhodné do transplantačního programu byly léčebné

možnosti v posledních 10 letech značně zlepšeny, a to díky novým vysoce účinným lékům – thalidomidu, bortezomibu a lenalidomidu.

Bortezomib (Velcade) je inhibitor proteasomu (4). Proteasom hraje zásadní roli v proteinovém metabolismu buňky a podílí se tak na řízení buněčného cyklu a apoptózy, reparaci genomové DNA či mezibuněčné komunikaci. Pomocí tohoto děje jsou v buňce eliminovány chybně sestavené proteiny s následnou inhibicí

transkripčního nukleárního faktoru kappa B (NF-kappa B), který zvyšuje přežívání nádorových buněk a chrání ji před apoptotickým mechanismem (5). Mimořádný přínos bortezomibu v klinické praxi je dán především rychlým nástupem léčebné odpovědi a vysokým počtem dosažených kompletních remisí (6). Zásadní přínos má použití bortezomibu při renálním selhání z důvodu myelomu. Zlepšení renálních parametrů bylo pozorováno u více než 50% nemocných, bez nutnosti redukce dávky a vzniku neočekávané toxicity (7). Na základě přesvědčivých výsledků klinických studií fáze II a III byl bortezomib schválen pro léčbu nemocných s MM v USA v roce 2003 a následně v roce 2004 v Evropské unii (8, 9, 10, 11). Díky podpůrnému programu Janssen – Cilag bylo v České republice (ČR) od roku 2004 možné použít bortezomib u některých nemocných s relabujícím MM. Tato indikace je od roku 2006 hrazena zdravotními pojišťovnami v ČR. Od srpna 2010 je možné jej použít i v první linii léčby u pacientů nevhodných k transplantaci kostní dřeně. Tato indikace je od roku 2010 také hrazena zdravotními pojišťovnami v ČR. Cílem tohoto sdělení je poukázat na naše zkušenosti s tímto lékem a přispět tak k optimalizaci terapeutických postupů u nemocných s tímto onemocněním.

Soubor pacientů

Od června 2004 do června 2010 bylo v České republice bortezomibem léčeno 753 nemocných. Do statistické analýzy bylo zařazeno 424 nemocných, z toho bylo 52,6% mužů (223/424) a 47,4% žen (201/424). Z analýzy bylo vyřazeno 43,7% (329/753) nemocných, a to z důvodu nekompletních údajů, změny léčebného režimu, opakované léčby bortezomibem, podání v rámci kombinace s thalidomidem, léčby v rámci klinických studií nebo dosud pokračující léčby. Průměrný věk v čase zahájení terapie byl 66 let (rozpětí 34,1–86,5 let). Medián délky sledování byl 12,4 měsíců (rozpětí 0,1–60,8 měsíců). Průměrný počet podaných cyklů bortezomibu činil 5,1 (rozpětí 0,5–10). Průměrná jednorázová dávka byla 2,3 mg. Jednalo se převážně o nemocné s relabujícím MM. Celkem 48,3% nemocných (205/424) bylo léčeno bortezomibem v rámci druhé linie léčby. Z našeho souboru bylo 73,3% nemocných (311/424) léčeno kombinovanými režimy. Nejvíce nemocných 39,9% (169/424) bylo léčeno režimem CVD (cyklofosamid, bortezomib, dexametazon), 21,5% (91/424) nemocných bylo léčeno režimem VD (bortezomib, dexametazon). Část nemocných 18,2% (77/424) byla léčena režimem VMP (bortezomib, melfalan,

prednison). Základní charakteristiky souboru nemocných jsou uvedeny v tabulce 1.

Metodika sběru dat a statistická analýza

Sledovaná data týkající se nemocných s MM, získaná ze záznamů na pracovištích v ČR, byla nejprve převedena do elektronické databáze monoklonálních gamapatií – Registru monoklonálních gamapatií a následně statisticky vyhodnocena. Na dodání podkladů pro analýzu se podílela převážně referenční centra České myelomové skupiny: Interní hematologická klinika FN Brno (174 pacientů), I. interní klinika VFN Praha (78 pacientů), Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady Praha (57 pacientů), III. interní klinika FN Olomouc (39 pacientů), II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie LF a FN Hradec Králové (37 pacientů) a zatím spíše výjimečně regionální centra (39 pacientů). V době analýz léčbu ukončilo 96% nemocných. Šlo o retrospektivní hodnocení léčebných odpovědí, které byly hodnoceny dle IMWG kritérií z roku 2009 se striktním dodržením podmínky pro trvání léčebné odpovědi alespoň 60 dnů po ukončení léčby. Toxicita bortezomibu byla hodnocena dle NCI kritérií.

Výsledky byly hodnoceny v programu StatSoft, Inc. (2009). STATISTICA (data analysis software system), verze 9.0. Pro spojité parametry byla spočítána popisná statistika (průměr, SD, medián, minimum, maximum). Pro kategoriální proměnné byly vytvořeny frekvenční tabulky zaznamenávající absolutní a relativní četnosti. U analýzy přežití byl pro stanovení mediánů přežití a vytvoření grafů použit Kaplan-Meierův odhad. Rozdíl mezi skupinami pacientů v časech přežití byl testován Log-rank testem. Všechny testy byly provedeny na 5% hladině významnosti.

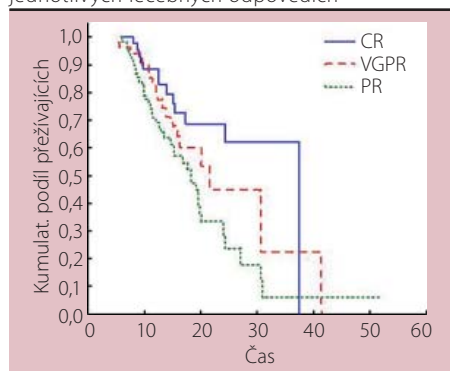
Výsledek souhrnné analýzy

Léčebnou odpověď bylo možné hodnotit u 83,3% nemocných (353/424). Bez ohledu na počet předchozích linií léčby bylo celkové léčebné odpovědi (ORR, $\geq 50\%$ pokles MIG) dosaženo u 52,7% nemocných (186/353) z toho: u 14,2% (50/353) bylo dosaženo kompletní remise (CR), u 15,9% (56/353) velmi dobré parciální remise (VGPR), u 22,7% (80/353) parciální remise (PR), u 4,2% (15/353) došlo k minimální odpovědi na léčbu (MR). U 43,1% nemocných (152/353) přetrvávalo stabilní onemocnění nebo byla patrna progresse nemoci (SD + PG) (graf 1). Medián doby do progresse nemoci (TTP) byl 20 měsíců (graf 2). Medián délky celkového přežití (OS) byl 41,1 měsíce (graf 3). V průběhu léčby bylo celkem zaznamenáno 1 552

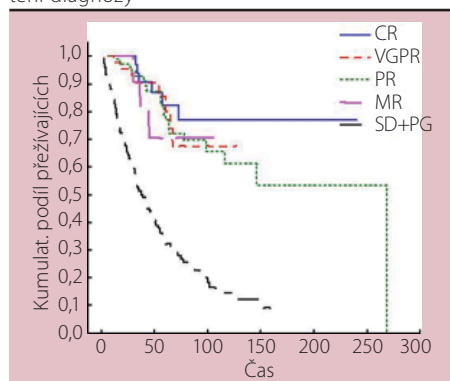
Tabulka 1. Charakteristika souboru nemocných

Celkový počet pacientů	424
Pohlaví	Celkem
muž	223 (52,6%)
žena	201 (47,4%)
Věk (při zahájení terapie)	
průměr (SD)	66,2 (9,7)
min-max	34,1–86,5
Centrum	
FN Brno – IHOK	174 (41,0%)
FN Hradec Králové – OKH	37 (8,7%)
FN Olomouc – III. interní klinika	39 (9,2%)
FNKV Praha – OKH	57 (13,4%)
VFN Praha	78 (18,4%)
Regionální centra	39 (9,2%)
D-S stadium (při zahájení terapie)	N = 379
I	14 (3,7%)
II	78 (20,6%)
III	278 (75,7%)
A-B stadium (při zahájení terapie)	N = 380
A	294 (77,4%)
B	86 (22,6%)
ISS stadium (při zahájení terapie)	N = 323
1	116 (35,9%)
2	101 (31,3%)
3	106 (32,8%)
Počet předchozích linií léčby	
0	45 (10,6%)
1	205 (48,3%)
2	130 (30,7%)
3+	44 (10,4%)
Použitý režim	
monoterapie	22 (5,2%)
dvojkombinace	91 (21,5%)
trojkombinace	311 (73,4%)
Použitý režim	
CVD	169 (39,9%)
V	22 (5,2%)
V- based PBSCT	27 (6,4%)
VMP	77 (18,2%)
BDD	16 (3,8%)
VD	99 (21,5%)
ostatní Velcade	22 (5,2%)
Průměrná dávka	N = 330
průměr (SD)	2,3 (0,6)
medián	2,3
min-max	0,6–9,2
Počet cyklů	N = 376
průměr (SD)	5,1 (2,3)
medián	5,0
min-max	0,5–10,0
Follow-up (od zahájení léčby) (měsíce)	N = 413
průměr (SD)	14,8 (10,9)
medián	12,4
min-max	0,1–60,8

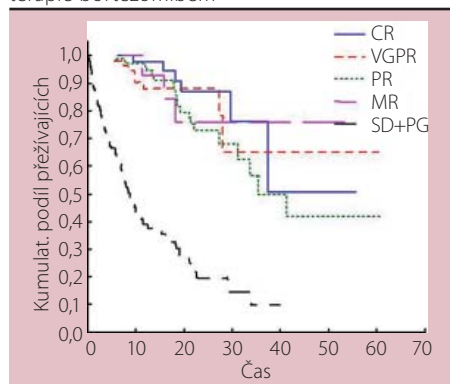
Graf 1. TTP – doba do progresu (v měsících) při jednotlivých léčebných odpovědích



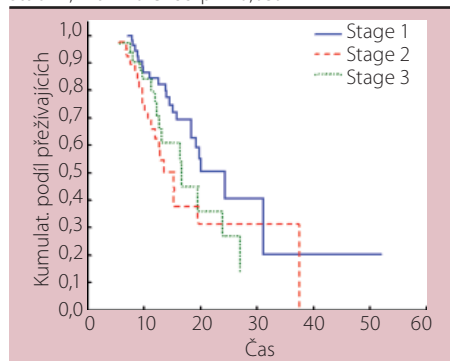
Graf 2. OS – celkové přežití (v měsících) od zjištění diagnózy



Graf 3. OS – celkové přežití (v měsících) od zahájení terapie bortezomibem



Graf 4. Srovnání mediánu TTP (v měsících) mezi stadii I, II a III dle ISS $p = 0,039$



nežádoucích účinků léčby (NÚ) klasifikovaných dle stupnice NCI. Celkem 90,3 % nemocných (326/361) mělo alespoň jeden NÚ stupně 1–2 a 37,7 % nemocných (136/361) mělo alespoň jeden NÚ stupně 3–4. Nejčastějším problémem byla únava stupně 1 nebo 2, která se vyskytla u 48 % (172/358) nemocných. Nejzávažnější toxicitou byla periferní neuropatie. Vstupní incidence periferní neuropatie stupně 3 a vyšší byla přítomna u 1,1 % nemocných (4/363). Po aplikaci bortezomibu se periferní neuropatie stupně 1 vyskytla u 23,5 % nemocných (84/358), stupně 2 u 20,4 % nemocných (73/358), stupně 3 u 13,7 % nemocných (49/358) a stupně 4 u 0,3 % nemocných (1/358). Četným, ale klinicky nezávažným problémem byla hematologická toxicita, zejména přechodná trombocytopenie; stupně 3 a vyšší byla pozorována u 28,8 % nemocných (103/357). Neutropenie stupně 3 a vyšší byla zaznamenána u 18,1 % nemocných (65/358) a s tím patrně souvisel i výskyt infekčních komplikací. Infekční komplikace stupně 2 a vyšší (použití minimálně perorálních antibiotik) byly pozorovány u 33,6 % (121/359) nemocných. Nežádoucí účinky stupně 3 typu nauzea, zvracení, průjem a zácpa nepřesáhly incidenci 5 %, stupně 4 se nevyskytovaly vůbec. V průběhu léčby bortezomibem nedošlo v našem souboru nemocných ke zvýšení frekvence výskytu tromboembolických komplikací, celková incidence byla do 3 %. Podrobný profil toxicity při léčbě bortezomibem ukazuje tabulka 2.

Výsledky analýzy dle počtu předchozích linií léčby

Srovnávány byly skupiny nemocných v relapsu, kteří byli bortezomibem léčeni v rámci druhé, třetí či čtvrté a vyšší linie léčby. U těchto tří skupin nemocných byly zaznamenány podobné výsledky, pokud se jedná o hodnocení ORR (54,8 % versus 45,6 % versus 54,8 %). Výraznější rozdíl se objevil v procentu dosažení CR a TTP (CR 20,2 % versus 7,9 % versus 4,8 %), (medián TTP 24,3 měsíce versus 20,1 měsíce versus 11,4 měsíce). U skupiny nemocných, kteří byli léčeni bortezomibem v rámci třetí linie léčby ve srovnání s ostatními skupinami, byl pozorován rozdíl v přetrvání SD + PG (50,9 % versus 39,9 % versus 40,5 %). Detailní zhodnocení léčebných odpovědí v závislosti na počtu předchozích linií léčby jsou uvedeny v tabulce 3.

Výsledná analýza dle mezinárodního stážovacího systému (International Scoring System – ISS)

V našem souboru nemocných, kteří byli mezi lety 2004–2010 léčeni bortezomibem v ČR, jsme

provedli analýzu platnosti ISS. Srovnávány byly skupiny nemocných s klinickými stadii nemoci I, II a III dle ISS bez ohledu na počet předchozích linií léčby. Klinická stadia dle ISS byla stanovena před zahájením léčby bortezomibem. Mezi těmito 3 skupinami nemocných nebyly zjištěny významné rozdíly v dosažení ORR (57 % versus 49,4 % versus 45,6 %). Nemocní s klinickým stadiem I dle ISS ve srovnání s nemocnými s klinickými stadii II a III měli vyšší podíl v dosažení CR 18 % versus 9,2 % versus 11,4 %). Výsledky dosažených léčebných odpovědí v závislosti na stadiu ISS jsou shrnuty v tabulce 4. U nemocných s ISS 1 bylo rovněž dosaženo delší TTP ve srovnání s nemocnými s klinickým stadiem II a III dle ISS (medián TTP 24,3 měsíce versus 15,3 měsíce versus 16,7 měsíce) (graf 4).

Diskuze

Mnohočetný myelom je jedním z nejčastějších krevních nádorových onemocnění. V ČR je nově diagnostikováno asi 400 případů ročně (1). I když se stále jedná o nevyléčitelné onemocnění, dochází při použití nových léků (bortezomibu, thalidomidu a lenalidomidu) k signifikantně vyššímu počtu léčebných odpovědí a kompletních remisí, což bylo prokázáno randomizovanými klinickými studiemi (8, 9, 10, 11). Léčebné odpovědi nemocných léčených v ČR jsme porovnali s nemocnými, kteří byli léčeni v rámci klinické studie APEX fáze III monoterapii bortezomibem. Nemocní léčení v ČR dosáhli vyššího počtu léčebných odpovědí, pokud jde o ORR (52,7 % versus 43 %). Rovněž byla u těchto nemocných zjištěna významně delší TTP (medián TTP 20 měsíců versus 6,2 měsíce). Nebyly zjištěny rozdíly, pokud jde o dosažení CR (14,2 % versus 16 %). (9). Při srovnání našeho souboru nemocných s jinou podobnou skupinou, která byla léčena kombinací bortezomibu s glukokortikoidy v rámci multicentrické otevřené studie fáze IIIb, byly výsledky v dosažení ORR a CR srovnatelné (ORR 52,7 % versus 51 %, respektive CR 14,2 % versus 11 %) (12). V rámci analýzy srovnávající výsledky léčby dosažené u nemocných v relapsu MM jsme provedli hodnocení léčebných odpovědí u skupin nemocných, kteří byli bortezomibem léčeni v rámci druhé, třetí či čtvrté a vyšší linie léčby. Zde se nám nepotvrdil rozdíl v dosažení ORR, naopak byl nalezen při srovnání dosažení CR a mediánu TTP. Tato data jsou (kromě výsledků v dosažení ORR) v souladu s již dříve publikovanými fakty (9). Potvrzují, že dosažení CR je klíčový faktor pro dlouhodobý přínos léčby bortezomibem. Současně čím dříve se zahájí léčba bortezomibem, tím je delší TTP (13). Na zákla-

Tabulka 2. Toxicita bortezomibu

	St.0	St.1	St.2	St.3	St.4
Neuropatie před Velcade (N-363)	266 (73,3 %)	77 (21,1 %)	16 (4,4 %)	2 (0,55 %)	2 (0,55 %)
Trombocytopenie před Velcade (N-365)	287 (78,6 %)	37 (10,1 %)	15 (4,1 %)	14 (3,8 %)	12 (3,3 %)
Neuropatie po Velcade (N-358)	151 (42,2 %)	84 (23,5 %)	73 (20,4 %)	49 (13,7 %)	1 (0,3 %)
Trombocytopenie po Velcade (N-357)	107 (29,9 %)	107 (29,9 %)	40 (11,2 %)	65 (18,2 %)	38 (10,64 %)
Nauzea (N-358)	276 (77,1 %)	58 (16,2 %)	16 (4,5 %)	8 (2,2 %)	0
Nechutenství (N-358)	271 (75,7 %)	56 (15,6 %)	25 (6,7 %)	6 (1,7 %)	0
Průjem (N-358)	280 (78,1 %)	53 (14,8 %)	19 (5,3 %)	6 (1,7 %)	0
Zácpa (N-358)	331 (92,5 %)	17 (4,7 %)	10 (2,8 %)	0	0
Únava (N-358)	168 (46,9 %)	119 (33,2 %)	53 (14,8 %)	17 (4,7 %)	1 (0,3 %)
Infekce (N-359)	208 (57,9 %)	30 (8,4 %)	69 (19,2 %)	41 (11,4 %)	8 (2,2 %)
Neutropenie (N-358)	163 (45,5 %)	54 (15,08 %)	76 (11,2 %)	52 (14,5 %)	13 (3,6 %)
Anémie (N-358)	84 (23,5 %)	112 (31,3 %)	116 (32,4 %)	41 (11,5 %)	5 (1,4 %)
Trombóza (N-359)	348 (96,9 %)	2 (0,55 %)	1 (0,3 %)	4 (1,1 %)	4 (1,1 %)

Tabulka 3. Hodnocení léčebných odpovědí v závislosti od počtu předchozích linií

	ORR	CR	VGPR	PR	MR	SD + PG
Velcade ve 2. linii léčby (N-205)	92 (54,8 %)	34 (20,2 %)	22 (13,1 %)	36 (21,4 %)	9 (5,4 %)	67 (39,9 %)
Velcade ve 3. linii léčby (N-130)	52 (45,6 %)	9 (7,9 %)	19 (16,7 %)	24 (21,1 %)	4 (3,5 %)	58 (50,9 %)
Velcade ve 4. linii léčby a výše (N-44)	23 (54,8 %)	2 (4,8 %)	4 (9,5 %)	17 (40,5 %)	2 (4,8 %)	17 (40,5 %)

dě výše diskutovaných srovnání jsme potvrdili, že výsledky léčby bortezomibem v ČR naplňují očekávání a jsou srovnatelné s léčebnými výsledky u podobných skupin nemocných ve světě.

Při použití standardně doporučené dávky 1,3 mg/m² je profil toxicity bortezomibu v současné době již dobře známý. Charakteristickou vlastností nežádoucích účinků bortezomibu je jejich reverzibilita. Oproti thalidomidu je podávání bortezomibu pravidelně provázeno cyklickým poklesem trombocytů. Během léčebného cyklu klesají trombocyty na 60 % původní hodnoty s rychlou tendencí k normalizaci do týdne po ukončení aplikace (6). V našem souboru nemocných byla nižší incidence trombocytopenie a neutropenie stupně 3 (18,2 % versus 14,5 %) ve srovnání s registračními studiemi (26 % versus 12 %) (9). Nejzávažnější toxicitou byla i v našem souboru nemocných periferní neuropatie. Na vzniku tohoto nežádoucího účinku se spolupodílí kromě bortezomibu i samotný MM (14). Již před léčbou bortezomibem byla u 5,5 % nemocných hodnoceného souboru přítomna periferní neuropatie stupně 2 a vyšší. Po léčbě bortezomibem se incidence zvýšila na 34,4 %, což jsou hodnoty obdobné jako v jiné klinické studii u podobného souboru nemocných ve světě (15). Ve snaze snížit toxicitu bortezomibu a zachovat co nejvyšší účinnost tohoto léku byla v období mezi únorem 2007 a prosincem 2008 na našem pracovišti provedena analýza, kde jsme srov-

Tabulka 4. Hodnocení léčebných odpovědí dle ISS klasifikace

	ORR	CR	VGPR	PR	MR	SD + PG
ISS 1 (N-116)	57 (57 %)	18 (18 %)	12 (12 %)	27 (27 %)	7 (7,0 %)	36 (36 %)
ISS 2 (N-101)	43 (49,4 %)	8 (9,2 %)	10 (11,5 %)	25 (28,7 %)	4 (4,6 %)	40 (46,0 %)
ISS 3 (N-106)	36 (45,6 %)	9 (11,4 %)	18 (22,8 %)	9 (11,4 %)	3 (3,8 %)	40 (50,6 %)

návali skupinu nemocných léčených režimem s bortezomibem se standardním dávkováním (CVD junior) se skupinou nemocných, kteří byli léčeni režimem s redukováným dávkováním bortezomibu a dexametazonu o 50 % (CVD senior). Nemocní léčení režimem CVD junior měli při srovnání s nemocnými léčenými režimem CVD senior vyšší podíl v dosažení ORR (47,4 % versus 28 %; p = 0,188), rovněž byla u těchto pacientů prodloužená doba celkového přežití (OS) (24,7 měsíce versus 13,5 měsíce; p = 0,167). Ve skupině CVD senior bylo pozorováno menší množství polyneuropatií stupně 3 a vyšší než ve skupině CVD junior (42,3 % versus 79 %) (16). Zásadní posun ve snížení četnosti závažné polyneuropatie přinesly výsledky optimalizačních randomizovaných klinických studií u nově diagnostikovaných nemocných, kteří nebyli vhodní k autologní transplantaci periferních kmenových buněk v rámci první linie léčby srovnávající podání bortezomibu 1× a 2× týdně. Výsledky těchto 2 skupin nemocných byly podobné v dosažení CR či OS (CR 30 % versus 35 %, resp. OS 88 % versus 89 %), zatímco incidence periferní neuropatie stupně 3–4 byla významně nižší

ve skupině s aplikací 1× týdně (8 % versus 28 %). Rovněž přerušení léčby bortezomibem pro periferní neuropatii bylo méně časté ve skupině s redukovanou aplikací bortezomibu (5 % versus 15 %) (17). Domníváme se, že jde o ukázkový příklad optimalizace režimů pro nemocné s nízkým statusem performance, kteří takto mohou mít maximální přínos z účinného léku, jakým je bortezomib. Proto byl i v rámci české myelomové skupiny navržen režim s týdenní aplikací bortezomibu. Na rozdíl od klinických studií s podobným spektrem nemocných nebyla v našem souboru pozorována infekce varicella zoster. Jednoznačným důvodem bylo použití profylaktické antivirotické léčby – acyklovir 400 mg 1–2× denně u všech nemocných (18). Nyní na našem pracovišti probíhá analýza redukce dávky acykloviru z doporučených 2 × 400 mg denně na 1× 200 mg denně. Dle předběžných výsledků analýzy se zdá tato profylaxe proti infekci herpes zoster dostačující (osobní komunikace – MUDr. Luděk Pour). Díky včasným preventivním opatřením charakteru dostatečného pitného režimu s podáním 1 nebo 2 tablet příslušné antidiarrhoické léčby nebyly v našem souboru

nemocných časté ani další popisované nežádoucí účinky (jako průjem a hypotenze) léčby bortezomibu v registračních studiích. V průběhu léčby bortezomibem nedošlo v našem souboru nemocných ke zvýšení frekvence výskytu tromboembolických komplikací, a to i přes absenci antitrombotické profylaxe nízkomolekulárním heparinem nebo antiagregační léčbou, kterou mělo jen 27 % nemocných (87/330), což je v souladu s jinou randomizovanou studií (6). S ohledem na protektivní vliv bortezomibu na vznik tromboembolické komplikace není rutinní používání profylaxe indikováno a mělo by být vyhrazeno jen pro výjimečné případy (19).

U MM existuje celá řada prognostických faktorů, které ovlivňují průběh nemoci. Kombinace hodnot sérového B2-mikroglobulinu a albuminu tvoří základ mezinárodního stážovacího systému (ISS) dle Greippa. Nemocní s MM jsou dle hodnoty ISS rozděleni do 3 klinických stadií, která se významně liší v délce přežití. Nejdelší přežití mají pacienti ve stadiu I (B2-mikroglobulin nižší než 3,5 mg/l, albumin $\geq$ 3,5 g/dl), kde byl medián délky přežití 62 měsíců. Ve stadiu III (B2-mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l) byl medián nejkratší, 29 měsíců. Tato data jsou platná pro konvenční a transplantační léčbu (20). Naše analýza byla zaměřena na podrobné hodnocení jednotlivých léčebných odpovědí a jejich možný vztah k TTP u skupiny nemocných s klinickými stadii I, II a III dle ISS. Klinická stadia dle ISS byla stanovena při zahájení léčby bortezomibem. Jednalo se především o nemocné s relabujícím MM. Celkem 89,4 % nemocných (379/424) podstoupilo léčbu bortezomibem v rámci druhé a vyšší linie léčby. Dle naší analýzy nebyly mezi těmito třemi skupinami nemocných zjištěny významné rozdíly v dosažené ORR. Vyšší podíl CR byl pozorován u nemocných s klinickým stadiem I dle ISS ve srovnání s nemocnými s klinickými stadii II a III, a to nezávisle na předléčenosti nemocného. Rovněž byl u těchto nemocných prodloužen TTP a zjištěn nižší podíl přítomnosti SD + PG ve srovnání s nemocnými s klinickými stadii II a III dle ISS.

Závěr

Bortezomib je vysoce účinný lék pro nemocné s MM. Většina jeho nežádoucích účinků se daří zpravidla zvládat pomocí vhodných profylaktických opatření, případně přerušením léčby a následným snížením dávky. Výborné výsledky při časném použití bortezomibu u nemocných

s relabujícím nebo refrakterním onemocněním dokládají i výsledky naší analýzy, která porovnávala výsledky léčby dosažené u nemocných v prvním, respektive dalších relapsech onemocnění. Výsledky dosažené u našeho souboru nemocných, kteří byli léčeni bortezomibem v ČR mezi lety 2004–2010, jsou plně srovnatelné s výsledky nemocných s MM léčených bortezomibem ve světě. Bortezomib je významným přínosem v léčbě MM.

Poděkování

Děkujeme za spolupráci všem lékařům a datamanžerkám, kteří nám nutnou dávkou trpělivosti a péle pomohli získat tak velký soubor dat, se kterým jsme mohli pracovat. Jmenovitě děkujeme Petře Szendzielarzové a Heleně Poláčkové z VFN v Praze, Margitě Hájkové a Lucii Viktorínové z FN Olomouc, Renatě Smetanové a Pavlíně Dulíčkové z FN Hradec Králové, Ing. Kateřině Kláskové z FN Královské Vinohrady v Praze, Jaroslavě Karlové z Krajské nemocnice Liberec, Věře Šilerové z Nemocnice Pelhřimov, Ing. Jeleně Štohanzlové se Slezské nemocnice v Opavě, MUDr. Petru Mikulovi z NsP Havířov, MUDr. Haně Plonkové z FN Ostrava, MUDr. Marku Wróbelovi z Onkologického centra J. G. Mendela v Novém Jičíně, MUDr. Lucii Ulmanové ze SZZ Klauďánovy nemocnice v Mladé Boleslavi a Mgr. Magdaléně Hromkové z FN Brno. Zvláštní poděkování patří Mgr. Janě Pelcové z FN Brno za pravidelné kontroly dat a paní statističce Bc. Petře Májkové, která nemalou mírou přispěla k výsledkům dané analýzy.

Vytvořeno s podporou:

IGA GRANT NS 10406, NT 11154, NT 12215-4
a grant IGA ČR NT 12215-4.

Literatura

1. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Mnohočetný myelom – časná diagnostika. *Med Pro Praxi* 2009; 6(4): 197–199.
2. Bataille R, Harrouseu JL. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1657–1664.
3. Attal M, Harrouseu JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myelome. N Engl J Med* 1996; 335: 91–97.
4. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumour agents. *Can Res* 1999; 59(11): 2615–2622.
5. Mitsiades CS, Mitsiades N, Hideshima TI, et al. Proteasome inhibition as a new therapeutic principle in hematological malignancies. *Curr Drug Targets* 2006; 7(10): 1341–1347.
6. Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, et al. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008; 143: 222–229.

7. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Lekemia* 2008; 22: 1485–1493.

8. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study (CREST) of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165–172.

9. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609–2617.

10. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MV, et al. Assessment of Proteasome inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487–2498.

11. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Summit Investigators. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 2977–2981.

12. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol* 2009; 144: 169–175.

13. Nieswizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008; 143: 46–53.

14. Delforge M, Blade J, Dimopoulos MA. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1086–1095.

15. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009; 144(6): 895–903.

16. Zahravová L, Adam Z, Pour L, et al. Reduced bortezomib based regimen represents a good option for frail multiple myeloma patients. *Připraveno k publikaci* 2011.

17. Bringhen S, Larocca A, Rossi D. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116(23): 4733–4734.

18. Pour L, Adam Z, Burešová L, Krejčí M, et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clinical Lymphoma and Myeloma* 2009; 151–153.

19. Hájek R, Adam Z, Maisnar V, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci České hematologické společnosti a Slovenskou myelomovou společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transf a Hematol Dnes* 2009; Supplementum 2, červen: 15/2009.

20. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.

MUDr. Viera Sandecká

Interní hematologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
vierkabj@yahoo.com