

Použití lenalidomidu v léčbě mnohočetného myelomu

The Use of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma

Holánek M., Hájek R.

Interní hematologická klinika, FN Brno

Souhrn

Lenalidomid je nový perspektivní lék v léčbě pacientů s mnohočetným myelomem. Tento analog thalidomidu vznikl s úmyslem zlepšení protinádorového působení, imunomodulačních vlastností, ale též snížení toxicity preparátu. Mechanismem protinádorového působení preparátu se zdá být působení na buněčné složky, mikroprostředí tumoru a zejména regulace produkce cytokinů. Proběhlé klinické studie fáze I a II prokázaly účinnost u pacientů s relabovaným mnohočetným myelomem. Následně velké randomizované studie prokázaly výhodnost terapie u relaxovaných/refrakterních pacientů s mnohočetným myelomem kombinací lenalidomidu s dexametazonem oproti léčbě dexametazonem v monoterapii. Pacienti léčení kombinací lenalidomidu s dexametazonem měli významně vyšší léčebnou odpověď i celkové přežití než pacienti léčení samotným dexametazonem. Zásadní toxicitou se zdá být myelosupresivní vliv lenalidomidu. Práce přináší shrnutí dostupných informací o lenalidomidu v léčbě mnohočetného myelomu.

Klíčová slova

lenalidomid – thalidomid – mnohočetný myelom – autologní transplantace periferních kmenových buněk

Summary

Lenalidomide is a promising new drug in the treatment of patients with multiple myeloma. The analogue of thalidomide was created with the intention of improving the anticancer activity, its immunomodulatory properties as well as reducing the toxicity of the preparation. The mechanism of antitumor action of the preparation appears to be the effect on cells, tumour microenvironment and in particular the regulation of cytokine production. Performed clinical studies Phase I and II have shown efficacy in patients with relapsed multiple myeloma. Subsequently, large randomized trials demonstrated the benefit of combined therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with a combination of lenalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone treatment alone. Patients treated with a combination of lenalidomide and dexamethasone had significantly higher therapeutic response and overall survival than patients treated with dexamethasone alone. Profound toxicity seems to be the myelosuppressive effect of lenalidomide. The work gives a summary of the information available on lenalidomide in the treatment of multiple myeloma.

Key words

lenalidomide – thalidomide – multiple myeloma – autologous peripheral blood stem cell transplantation

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Michal Holánek
Interní hematologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: Erian@email.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 1. 2010
Přijato/Accepted: 18. 2. 2010

Úvod

Lenalidomid je lék, který spolu s thalidomidem patří do skupiny imunomodulačních látek označovaných v literatuře jako IMiDs (ImmunoModulatory DrugS). Jedná se o léky s pozoruhodnou protinádorovou aktivitou především u mnohočetného myelomu (MM), ale i řady dalších nádorových onemocnění [1]. Mimořádná účinnost u MM prvního z nich, thalidomidu, byla objevena náhodně u nemocných podstupujících alogenní transplantaci, kde byl thalidomid používán k tlumení reakce štetu proti hostiteli. Thalidomid je dnes celosvětově používán u nemocných s MM [2]. Klinické zkušenosti s thalidomidem vedly k zahájení výzkumu jeho dalších derivátů s cílem vyvinout látku s vylepšeným toxickým profilem a ještě lepší účinností. Mezi analogy thalidomidu, které prošly sítím preklinických studií, patří lenalidomid a pomalidomid. Lenalidomid je jedním z nejperspektivnějších léků v léčbě MM, což je dáno jeho mimořádnou účinností, akceptovatelným toxickým profilem a snadnou aplikací u nemocných, neboť jde o perorální lék [3]. Cílem tohoto souhrnného článku je představit stávající znalosti o tomto moderním léku u MM.

Mechanismus účinku lenalidomidu

Druhá generace IMiDů, tedy lenalidomid a pomalidomid, vznikla modifikací struktury thalidomidu k optimalizaci protinádorového působení a imunomodulačních vlastností.

I přes nezpochybnitelnou klinickou účinnost této látky u mnoha onkologických onemocnění není mechanismus účinku zcela objasněn, stejně jako je tomu u thalidomidu.

Důležitou vlastností lenalidomidu je schopnost ovlivňovat produkci cytokinů nádorovou populací buněk, konkrétně se jedná o snižování produkce cytokinů, jako je tumor necrosis faktor alfa, interleukin 6, interleukin 8 a vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), které účinkují ve smyslu zvýšení proliferace buněk, jakož i ve smyslu zvýšení jejich rezistence k podávané chemoterapii [4]. Zdá se také, že lenalidomid je schopen ovlivňovat jiné složky

mikroprostředí tumoru včetně imunitních buněčných komponent, konkrétně se jedná o schopnost aktivace imunitních buněk NK a T-lymfocytů [5]. T-lymfocyty jsou lenalidomidem stimulovány k zvýšené proliferaci a produkci interleukinu 2 a interferonu gama díky aktivaci buněčných receptorů T-lymfocytů. Dále byla též zaznamenána aktivace NK buněk vlivem lenalidomidu. Mimo výše uvedených nepřímých protinádorových účinků má lék i schopnost přímého působení na myelomové buňky.

Preklinické testování lenalidomidu in vitro, in vivo

Mutagenita preparátu byla testována v preklinických studiích in vitro (bakterie, lidské lymfocyty, embryo syrského křečka) a taktéž in vivo (krysí mikronukleus), v obou případech bez průkazu lékem způsobených mutací, ať už na chromozomální či genové úrovni. Ovlivnění embryofetálního vývoje lékem bylo studováno na opičích modelech s cílem zjistit případnou teratogenitu léku. Lenalidomid byl podáván opičím modelům v dávce 4 mg/kg/den a bohužel předběžné výsledky probíhajících studií prokázaly končetinové malformace podobné těm, které se v minulosti vyskytovaly při podávání thalidomidu [6]. Pokud jde o akutní toxicitu, bylo preklinicky prokázáno, že lenalidomid má potenciální akutní toxicitu s minimální letální dávkou (stanoveno při perorálním podávání) více než 2 000 mg/kg/den. Chronická toxicita byla testována na opičích modelech. Opičím byla podávána dávka 4–5 mg/kg/den po dobu 20 týdnů, což mělo za následek zvýšení morbidit i mortality u testovaných zvířat (snížení počtu červených i bílých krvinek stejně jako krevních destiček, mnohočetná orgánová krvácení, záněty gastrointestinálního traktu a další).

Použití lenalidomidu v monoterapii u pacientů s relabovaným/refrakterním mnohočetným myelomem

Richardson et al testovali ve studii fáze I lenalidomid v monoterapii v dávkách 5–50 mg/den u pacientů s refrakterním mnohočetným myelomem [7]. Celková léčebná odpověď (PR + CR) v této

studii činila 29% s největším počtem léčebných odpovědí při podávaných dávkách 25 mg a 50 mg. Doba do dosažení léčebné odpovědi v této studii byla dva měsíce (medián) a trvání léčebné odpovědi šest měsíců (medián). Na základě této studie byla stanovena maximální tolerovaná dávka (MTD) 25 mg denně.

V následující fázi II studie, které se zúčastnilo 102 pacientů, byl podáván lenalidomid, a to v jedné nebo dvou dávkách denně. Porovnávalo bylo dávkovací schéma obsahující 30 mg podávaných jednou denně se schématem rozdělujícím toto množství do dvou stejných, dvakrát denně podávaných dávek [8]. Jelikož u pacientů zařazených do větve s dávkováním 15 mg dvakrát denně byl pozorován výrazně vyšší výskyt těžké myelosuprese, bylo toto rameno předčasně ukončeno. Podrobnosti týkající se této studie ukazuje tab. 1.

Do studie fáze II skutečně zahrnutým bylo 222 pacientů, kteří obdrželi dávku 25 mg lenalidomidu denně. Léčba byla podávána ve dny 1–21 28denního cyklu s následně prokázanou celkovou odpovědí 25% a časem do progresu činícím 5,1 měsíců [9]. Pro dobrou léčebnou odpověď a dobrou toleranci byl tento způsob dávkování lenalidomidu určen jako standardní.

Výše zmíněné skutečnosti poskytly podklady pro dávkovací schémata použitá v následně uvedených studiích, v nichž byl již lenalidomid kombinován s jinými účinnými léky.

Použití lenalidomidu v kombinovaných režimech u pacientů s relabovaným/refrakterním mnohočetným myelomem

Jako registrační studie pro užití lenalidomidu u pacientů s relabovaným mnohočetným myelomem proběhly dvě dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III. První z těchto studií proběhla v Severní Americe (MM-009) a druhá v Evropě, Izraeli a Austrálii (MM-010) [10]. Do těchto studií bylo zahrnuto 705 pacientů s relabovaným mnohočetným myelomem, kteří obdrželi buď kombinaci dexametazonu s lenalidomidem, či kombinaci obsahující placebo a dexametazon. Dávkovací schéma obsahovalo lenalido-

Tab. 1. Přehled klinických studií s lenalidomidem.

Autor	Název režimu	Dávka	Počet pacientů	Stav léčby	ORR (PR + CR)	CR
Richardson et al	Len	L 15 mg 2 × d × 21d, DC 28 d L 30 mg/d × 21d, DC 28 d	3 567	refrakterní/ relabovaný	14 % 18 %	0 % 6 %
Richardson et al	Len	L 25 mg × 21 d, DC 28 d	222	refrakterní/ relabovaný	25	0%
Zangari et al	Len	L 25 mg/d × 20 d, DC 28 d L 50 mg/d × 10 d, DC 28 d	4 015	refrakterní/ relabovaný	4 015	0%
Weber et al	Len + Dex	L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, d 1–4, 9–12, 17–20 DC 28 d	354	refrakterní/ relabovaný	61 %	14%
Dimopopulos et al	Len + Dex	L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, d 1–4, 9–12, 17–20 DC 28 d	351	refrakterní/ relabovaný	60 %	16 %
Knop et al	RAD	L 10–25 mg/d × 21 d A 4–9 mg/m ² /d, d 1–4 D 40 mg/d, d 1–4, 17–20	69	refrakterní/ relabovaný	60–87 %	0–23 %
Baz et al	DVd-wR	PLD 40 mg/m ² , d 1 V 2 mg, d 1 D 40 mg/d, d 1–4 L 10 mg/d × 21 d DC 28 d	53	refrakterní/ relabovaný	75 %	15 %
Morgan et al	CRD	Cy 500 mg/d, d 1,8,15,21 L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, d 1–4,12–15, DC 28d	20	refrakterní/ relabovaný	65 %	5 %
Richardson a kol.	Len/Bor	L 5–15 mg/d × 14 d Bor 1–1,3 mg/m ² , d 1, 4, 8, 11 D 40 mg/d, d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (přidáno při progresi), DC 21 d	38	refrakterní/ relabovaný	37 %	3 %
Lacy a kol.	Len/Dex	L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, d 1–4, 9–12, 17–20 DC 28d	68	primoléčba	91 %	18 %
Rajkumar et al	Len/Dex (high dose)	L25 mg/d × 21 d D40 mg/d, d 1–4, 9–12, 17–20, DC 28 d	223	primoléčba	79 %	ND
	Len/Dex (low dose)	L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, D 1, 8, 15, 22, DC 28 d	222	primoléčba	68 %	ND
Palubo et al	R-MP	L 5–10 mg/d × 21 d M 0,18–0,25 mg/kg/d, d 1–4 P 2 mg/kg/d, d 1–4	54	primoléčba	81 %	13 %
Niesvizky et al	BiRD	Bi 500 mg/d × 28 d L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, d 1, 8, 15, 22 DC 28 d	40	primoléčba	90 %	39 %
Palumbo et al	MPR-R	M 0,18 mg/kg/d, d 1–4 P 2 mg/kg/d, d 1–4 L 10 mg/d × 21 d + udržovací léčba L 10 mg/d × 21 d	152	primoléčba	77 %	18 %
	MPR	M 0,18 mg/kg/d, d 1–4 P 2 mg/kg/d, d 1–4 L 10 mg/d × 21 d	153	primoléčba	67 %	13 %
	MP	M 0,18 mg/kg/d, d 1–4 P 2 mg/kg/d, d 1–4	154	primoléčba	49 %	5 %

L, Len – lenalidomid, D, Dex – dexametazon, A – doxorubicin, PLD – pegylovaný lipozomální doxorubicin, V – vinkristin, Cy – cyklofosfimid, Bor – bortezomib, M – melphalan, P – prednison, Bi – biacin (claritromycin), d – den, DC – délka cyklu, ORR – celková léčebná odpověď, PR – parciální odpověď, CR – kompletní odpověď, ND – není dostupno.

mid ve dny 1–21 28denního cyklu spolu s dexametazonem podávaným ve dny 1–4, 9–12 a 17–20. Celková léčebná odpověď (objective response rate – ORR) byla signifikantně vyšší ve prospěch kombinace len + dex (60 % vs 20 %, $p < 0,001$) a obdobně tomu bylo v případě dosažených kompletních remisí (15 % vs 2 %, $p < 0,001$). Dle smíšených dat z obou studií je zřejmé, že medián času do progresu (time to progression – TTP) byl opět signifikantně delší u kombinace len + dex (13,4 vs 4,6 měsíců, $p < 0,001$). Také porovnání doby celkového přežívání pacientů mluví jednoznačně ve prospěch lenalidomidu (38,0 vs 31,6 měsíců, $p = 0,045$) s follow-up rovným 48 měsícům (medián), a to i navzdory faktu, že po progresi choroby či odslepení studie bylo celých 47,6 % pacientů přearženo ze skupiny léčené placebem do větve obsahující kortikoid s účinnou látkou.

V další studii Baz et al hodnotili účinnost kombinace lenalidomidu v kombinaci s vinkristinem, dexametazonem a pegylovaným lipozomálním doxorubicinem [11]. Do této studie fáze I/II bylo zahrnuto 53 pacientů, kteří obdrželi doxorubicin, vincristin, dexametazon a lenalidomid v dávkách uvedených v tab. 1. Maximální tolerovaná dávka (MTD) lenalidomidu zde byla stanovena na 10 mg/den a limitující toxicitou se zde ukázala být převážně myelotoxicita. Parciální odpovědi (partial response – PR) bylo dosaženo u 60 % pacientů a kompletní remise (complete remission – CR) u 15 % pacientů. TTP byl v této studii stanoven na 12 měsíců. Tato studie, ve které bylo dosaženo léčebných odpovědí u více než dvou třetin pacientů, tedy opět potvrdila účinnost lenalidomidu.

Po dřívějším úspěchu kombinovaného režimu obsahujícího thalidomid, dexametazon a cyklofosfamid u předléčených pacientů byla snaha vyzkoušet tuto kombinaci léků s lenalidomidem nahrazujícím thalidomid.

Tato kombinace byla použita u těžce předléčených pacientů a režim obsahoval cyklofosfamid, dexametazon, lenalidomid, podávané dle schématu uvedeného v tab. 1 [12]. Z 20 hodnocených pacientů dosáhlo parciální remise 60 % a kompletní remise 5 %. Tato léčba si vyžádala použití růstových faktorů u většiny pacientů

a byla prováděna poměrně vysokým počtem infekčních komplikací v souvislosti s léčbou indukovanou neutropenií.

Ve studii fáze I/II provedené Richardsonem et al byla podávána kombinace lenalidomidu s bortezomibem u 38 pacientů s relabovaným/refrakterním mnohočetným myelomem, a to v dávkování uvedeném v tab. 1. Pokud došlo při této léčbě k progresi nemoci, byl přidán do kombinace ještě dexametazon 40 mg ve dny podávání bortezomibu a den poté [13]. Přes počáteční optimistické výsledky prezentované dosaženou parciální remisí u 77 % pacientů, tato klesla po zhodnocení všech skupin pacientů na 34 %. Paradoxně vyšší procento léčebných odpovědí bylo zaznamenáno u pacientů s níže dávkovaným lenalidomidem.

Z výše uvedeného plyne, že kombinované režimy vykazují vyšší procento léčebných odpovědí než režimy obsahující pouze lenalidomid v monoterapii, a je též zřejmé, že v kombinovaných režimech je tedy možné snížení dávky lenalidomidu s následným snížením toxicity.

Podrobný popis všech studií, které proběhly s použitím lenalidomidu, je přehledně shrnut v první části tab. 1.

Lenalidomid u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu

Po průkazu klinické účinnosti lenalidomidu u pacientů s relabovaným mnohočetným myelomem bylo odstartováno několik studií, jejichž cílem bylo ověřit účinnost látky u pacientů v primoléčbě.

Ve studii fáze II, do které bylo zahrnuto 68 pacientů, byl podáván lenalidomid v kombinaci s dexametazonem v dávkovacím schématu popsaném v tab. 1. Po vyhodnocení dat z této studie bylo zřejmé, že u 91 % pacientů bylo dosaženo celkové léčebné odpovědi (PR + CR), z čehož kompletní remise dosáhlo 18 % pacientů [14]. Po dvou letech hodnocený čas bez progresu (progression-free survival – PFS) a celkové přežívání (overall survival – OS) činili 74 % a 91 %. Toto lze bezesporu hodnotit jako mimořádné výsledky, nicméně nutno dodat, že ve studii byla pozorována dvě časná úmrtí a i počet nežádoucích účinků byl relativně vysoký.

Ve snaze snížit výskyt nežádoucích účinků u režimů kombinujících lenalido-

mid a kortikoidy vznikla studie fáze III, do které bylo zahrnuto 445 pacientů. Studie si kladla za cíl porovnat léčebnou odpověď a výskyt nežádoucích účinků u kombinace lenalidomidu s níže a vysoce dávkovaným dexametazonem (detaily dávkování v tab. 1).

Tato studie ukázala, že jednoleté přežívání je signifikantně vyšší u pacientů s dexametazonem níže dávkovaným (96,5 % vs 86 %), a to i přesto, že počet léčebných odpovědí byl vyšší ve skupině s vyšší dávkou dexametazonu. Z toho plyne, že toxicita vysoce dávkovaného dexametazonu má za následek přerušování léčby pro nežádoucí účinky, a tedy nevyužití plného potenciálu nového léčiva.

Následující studie navazovala na dobré zkušenosti s režimy obsahujícími Biaxin (clarithromycin), dexametazon a níže dávkovaný thalidomid. Při použití kombinace s lenalidomidem nahrazujícím thalidomid mezi 40 hodnocenými pacienty činila celková odpověď 90 %, z čehož 39 % pacientů dosáhlo CR. Tyto výsledky jsou tedy ještě lepší než výsledky dříve dosažené v uvedené kombinaci s thalidomidem, a to zejména pokud jde o podíl dosažených kompletních remisí v celkovém množství pacientů (detaily v tab. 1) [15].

Další ze skupiny dříve vyzkoušených kombinací podněcujících k otestování režimu s obměnou lenalidomidu za thalidomid byla MPT, tedy kombinace thalidomidu, melphalanu a prednisonu.

V rámci R-MP bylo 54 pacientů zařazených do studie rozděleno do 4 skupin s rozdílnými dávkovacími schématy [16]. Pacientům byl podáván lenalidomid, melphalan a prednison, jak ukazuje tab. 1., a cyklus byl opakován v 4–6týdenním intervalu. Při mediánu sedmi podaných cyklů bylo celkové ORR dosaženo u 81 % pacientů, z toho CR u 13 % pacientů. Již po prvním cyklu byla léčebná odpověď vyšší než po šesti režimech MP (retrospektivní srovnání), což ukazuje na velice rychlý nástup účinku této kombinace.

Myelosuprese včetně neutropenie st. 3–4 u 52 % nemocných byla nejčastější toxicitou, febrilní neutropenie se vyskytla u 9,5 % nemocných a tromboembolická komplikace u 4,8 % nemocných při profylaxi aspirinem.

Ve snaze optimalizovat použití lenalidomidu u pacientů s nově diagnos-

tikovaným mnohočetným myelomem vznikla multicentrická studie fáze III, v níž se účastní 82 center v Evropě, Izraeli a Austrálii. Do studie MM-015 bylo zařazeno celkem 459 pacientů ve věku nad 65 let s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří byli následně randomizováni do tří ramen studie, jak podrobně ukazuje tab. 1. Pacienti zařazení do první skupiny obdrželi kombinaci lenalidomidu, melphalanu a prednisonu s následnou dlouhodobou podporou lenalidomidem, pacienti v druhé skupině obdrželi tutéž kombinaci bez udržovací léčby lenalidomidem a pacienti ve skupině číslo tři pak byli léčeni kombinací obsahující pouze melphalan a prednison. Přestože cílem studie je porovnat vzájemně všechny tři terapeutické kombinace, předběžně prezentovaná data se soustředí především na porovnání RMP-R vs MP. ORR dosažená v této studii mluví jednoznačně ve prospěch režimů obsahujících lenalidomid, konkrétně RMP-R vs RMP vs MP (77 % vs 67 % vs 49 %, $p < 0,001$ pro RMP-R vs MP) a podobně rychlost nástupu léčebné odpovědi je vyšší u režimů obsahujících lenalidomid. Porovnání PFS s kombinací RMP-R vs MP pak ukazuje snížení rizika progresu nemoci o 50 % ve prospěch RMP-R, PFS je 13,0 měsíců pro skupinu léčenou režimem MP a nebyl ještě dosažen pro RMP-R. Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby se vyskytly s vyšší incidencí ve skupině léčené lenalidomidem (16 % vs 7 %), ze závažných komplikací st. 3 a 4 se jednalo především o anemii, trombocytopenii, neutropenii a hlubokou žilní trombózu. Na základě výše uvedeného se zdá, že kombinace RMP s následnou udržovací léčbou lenalidomidem by opravdu mohla představovat nový standard léčby pro pacienty nad 65 let věku s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem [17].

Farmakokinetika

Po perorálním podání dosahuje lenalidomid u zdravých dobrovolníků maximální plazmatické koncentrace po 0,6–1,5 hod a podávání jídla spolu s léčivem u pacientů s mnohočetným myelomem neovlivňuje celkové vstřebané množství léku, jen je díky zpomalené absorpci ovlivněna maximální dosažená koncentrace

Tab. 2. Nejčastější nežádoucí účinky lenalidomidu ve studiích MM009 a MM010.

Nežádoucí účinek	Revlimid/Dex (n = 346)	Placebo/Dex (n = 345)
neutropenie	28 %	5 %
trombocytopenie	17 %	10 %
anémie	24 %	17 %
trombembolická nemoc	12 %	4 %
průjem	29 %	25 %
zácpa	39 %	19 %
nespavost	32 %	37 %
horečka	23 %	19 %
nevolnost	22 %	19 %
bolesti hlavy	21 %	21 %
periferní otoky	21 %	19 %
závratě	21 %	15 %
dušnost	20 %	15 %
třes	20 %	7 %
váhový úbytek	18 %	14 %
únava	38 %	37 %
vyrážka	16 %	8 %
bolesti zad	15 %	14 %
hyperglykemie	15 %	14 %
svalová slabost	15 %	15 %

race látky v plazmě, a to o 36 % [18]. Jelikož má lenalidomid lineární kinetiku, navýšení množství podané dávky má za následek zvýšení plazmatické koncentrace léku a zvětšení plochy pod křivkou koncentrace-čas (AUC). Pokud jde o kompetici o plazmatické bílkoviny séra s jinými látkami, je třeba zmínit, že množství vázané na bílkoviny plazmy není nikterak vysoké a činí přibližně 30 %. Rovnovážné plazmatické koncentrace léku bývá dosaženo po čtyřech dnech [19].

Zkoumání provedená in vitro a na zvířecích modelech pak neprokázala jakékoli ovlivnění cytochromu P-450 a z toho plynoucí ovlivňování farmakokinetiky látek metabolizovaných za pomoci tohoto enzymu. Zdraví dobrovolníci vyloučili přibližně 67 % látky v nezměněné formě močí během 24 hod, a je tedy nasnadě, že je třeba zvýšené opatrnosti při užívání látky pacienty s poškozenými ledvinovými funkcemi [20].

Sběr periferních kmenových buněk po předchozí terapii lenalidomidem

Autologní transplantace kmenových buněk představuje vysoce účinnou terapii pacientů s mnohočetným myelo-

mem, a nelze tedy v této souvislosti nezmínit již dříve popisovaný vliv podávání lenalidomidu na úspěšnost následně prováděných sběrů periferních kmenových buněk. Kumar et al podrobili analýze poměrně velkou skupinu pacientů léčených iniciálně kombinací lenalidomidu a dexametazonu s následným sběrem periferních kmenových buněk [21]. Kritériím umožňujícím zařazení do studie vyhovělo 106 pacientů ve věku 27–75 let (medián 60 let), jimž bylo následně podáno 1–13 cyklů chemoterapie (medián počtu cyklů 4). V případě 92 pacientů (87 %) byly k mobilizaci kmenových buněk použity samotné růstové faktory (G-CSF), u 11 pacientů (10 %) pak stimulace cyklofosfamidem v kombinaci s G-CSF a v případě 3 pacientů blokátor stromálního receptoru AMD3100. Výsledky analýzy následně ukázaly, že zhoršená schopnost mobilizace kmenových buněk jasně koreluje s rostoucím věkem pacientů a také počtem podaných chemoterapeutických cyklů obsahujících lenalidomid. Dále bylo prokázáno, že u většiny pacientů, u kterých se nezdařila stimulace podáním samotných růstových faktorů, lze dosáhnout úspěchu kombinací cyklofosfamidu a ná-

sledně podávaných G-CSF, a pokud po podání G-CSF nedojde k dostatečné mobilizaci PBSC, lze toto časné zachytit flowcytometricky a následně zvolit záchrannou strategii s podáním AMD3100.

Tato data týkající se vyšší úspěšnosti mobilizace kmenových buněk při použití cyklofosfamidů v kombinaci s G-CSF oproti použití G-CSF samotných byla posléze potvrzena retrospektivní analýzou provedenou Gertzem et al v souboru obsahujícím 716 pacientů [22].

Na základě těchto dat bylo stanoveno doporučení stimulovat pacienty po více než čtyřech cyklech chemoterapie a nad 70 let věku vždy nejlépe kombinací cyklofosfamidů a růstových faktorů.

Nežádoucí účinky

Ve studiích fáze III (MM-009 a MM-010) byl lenalidomid podáván pacientům s relabovaným mnohočetným myelomem v kombinaci dexametazonem [23]. Při zhodnocení dat z těchto studií je zřejmé, že přerušeni léčby pro nežádoucí účinky bylo nutně mnohem častěji ve skupině léčené len + dex (45 %) oproti skupině léčené pouze dexametazonem (21 %). Nejvýraznějším vedlejším účinkem při podávání lenalidomidu je neutropenie, následovaná trombocytopenií a trombembolickou nemocí. Neutropenie je těžká, vyžaduje často použití růstových faktorů a je s ní spojené vyšší riziko závažných infekčních komplikací. Incidence trombembolické nemoci byla stanovena na 15 % (MM-009) a 8,5 % (MM-010), nicméně s dobrou ovlivnitelností antikagulačními typy LMWH. Jak bylo zmíněno výše, zásadním problémem se dále zdají být infekční komplikace. Incidence infekčních komplikací stupně II, a tedy nezbytnost léčby ATB terapií u pacientů, činí celých 30 %.

Ostatní vedlejší účinky jsou klinicky zpravidla nezávažné. Téměř se nevyskytují nežádoucí účinky typické pro thalidomid (ospalost, třes, zácpa, neuropatie, kožní alergická reakce) a nejcennější skutečností je fakt, že lenalidomid nezpůsobuje polyneuropatii vídanou pravidelně u thalidomidu a bortezomibu. V kontrastu k tomu je zklamáním, že lenalidomid stejně jako jeho mateřská sloučenina thalidomid má teratogenní vlastnosti, a je tedy nezbytné dodržování bezpeč-

nostního programu stanoveného regulačními autoritami v EU i ČR.

Závěr

Lenalidomid je imunomodulační látkou, která patří v současnosti mezi tři nejúčinnější léčiva používaná v léčbě MM. Jeho mimořádná účinnost byla potvrzena výsledky dvou velkých randomizovaných klinických studií fáze III, které byly základem pro schválení jeho použití u nemocných s relapsem MM. Kombinované režimy na bázi lenalidomidu jsou vysoce účinné a probíhají registrační studie pro jejich schválení v primoléčbě MM. Mezi hlavní přednosti lenalidomidu patří vysoká účinnost, akceptovatelný toxický profil s možností dlouhodobého podávání, absence vedlejšího účinku neuropatie a možnost perorálního podávání. V současnosti probíhá optimalizace používání tohoto léku v terapii mnohočetného myelomu. Cílem je stanovení nejúčinnější kombinace s jinými léky s maximálním léčebným efektem a minimální toxicitou režimu. V klinických studiích je nyní ověřována koncepce dlouhodobé udržovací léčby pomocí tohoto léku. Lenalidomid je lékem, který jako jediný ze stávajících vysoce účinných léků lze používat dlouhodobě po řadu let, neboť jeho toxický profil je velmi příznivý a pacienty je jeho užívání dobře snášeno.

Literatura

1. Bartlett JB, Dredge K, Dalgleish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(4): 314–322.
2. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341(21): 1565–1571.
3. Knight R. IMiDs: A novel class of immunomodulators. *Semin Oncol* 2005; 32 (4 Suppl 5): S24–S30.
4. Marriot JB, Dredge K, Dalgleish AG. Thalidomide derived immunomodulatory drugs (IMiDs) as potential therapeutic agents. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord* 2003; 3(3): 181–186.
5. Anderson KC. Lenalidomide and Thalidomide: Mechanisms of action – similarities and differences. *Semin Hematom* 2005; 42 (4 Suppl 4): S3–S8.
5. Corral LG, Haslett PA, Müller GW et al. Differential cytokine modulation and T-cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. *J Immunol* 1999; 163(1): 380–386.
6. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD et al. S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther* 1999; 21(2): 319–330.
7. Richardson PG, Schlossman RL, Keller E et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(9): 3063–3067.

8. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS et al. A randomized phase II study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(10): 3458–3464.
9. 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(9): 2977–2981.
10. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al. Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2133–2142.
11. Baz R, Walker E, Karam MA, Wu P et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann Oncol* 2006; 17(12): 1766–1771.
12. Morgan GJ, Schey SA, Wu P et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 2007; 137(3): 268–269.
13. Richardson PG, Jagannath S, Avigan D et al. Lenalidomide plus Bortezomib (Rev-Vel) in relapsed/refractory multiple myeloma: Final results of a multicenter phase I trial. *Proc Am Soc Hematol* 2006 (abstr 405).
14. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10): 1179–1184.
15. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(3): 1101–1109.
16. Palumbo A, Falco P, Corradini P et al. GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. Melphalan, Prednisone and Lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: A report from GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4459–4465.
17. Palumbo A, Dimopoulos MA, Delforge M et al. A phase III study to determine the efficacy and safety of lenalidomide in combination with melphalan and prednisone (MPR) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. Program and abstracts of the 51st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Louisiana 2009: Abstract 613.
18. Kastritis E, Dimopoulos MA. The evolving role of lenalidomide in the treatment of hematologic malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(4): 497–509.
19. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(9): 3063–3067.
20. Weber DM, Spenser A, Wang M et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstr. 8542.
21. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(8): 619–25.
22. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Stem cell mobilization following initial therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3467 (ASH Annual Meeting Abstracts).
23. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2123–2132.