

VMP (bortezomib, melphalan, and prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study

Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R et al., Journal of Clinical Oncology 27, 2009, 6086-6093

Úvod:

Poškození ledvinných funkcí je u pacientů s mnohočetným myelomem (MM) spojeno s horší léčebnou odpovědí a kratším celkovým přežitím. Bortezomib se osvědčil v primoléčbě MM a jeho farmakokinetika není ovlivněna renální dysfunkcí. Autoři této studie posuzují účinek kombinovaného režimu s bortezomibem u pacientů s renální insuficiencí a hodnotí reverzibilitu renální insuficience.

Metodika:

Do kohortové analýzy mezinárodní randomizované studie fáze III (VISTA) bylo zařazeno celkem 677 pacientů s dosud neléčeným MM, kteří nebyli vhodní pro vysokodávkovanou chemoterapii. Léčebný protokol obsahoval celkem 9 cyklů v intervalu 6 týdnů. Všichni pacienti dostávali perorální melfalan v dávce 9 mg/m² a prednison v dávce 60 mg/m² první 4 dny každého cyklu. Randomizace spočívala v přidání bortezomibu formou i. v. bolusu v dávce 1,3 mg/m² ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32 během prvních čtyř cyklů a ve dnech 1, 8, 22 a 29 od pátého cyklu. Všichni pacienti byli dle hodnoty glomerulární filtrace rozděleni na skupinu s normálními renálními funkcemi (nad 50 ml/min), s mírnou (31-50 ml/min) a těžkou poruchou (pod 30 ml/min). Ze studie byli předem vyloučeni nemocní se sérovou koncentrací kreatininu nad 176 μmol/l (2 mg/dl). Reverzibilita renálního poškození byla definována jako vzestup glomerulární filtrace ze vstupních hodnot pod 50 ml/min na hodnoty nad 60 ml/min.

Výsledky:

Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny v tabulce:

GFR < 50 ml/min	bortezomib + MP n = 111	MP n = 116	
GFR = 31-50 ml/min	92	101	
ORR	68 %	46 %	p = 0,001
CR	31 %	5 %	p < 0,00001
medián TTP (měsíce)	19,9	16,1	p = 0,0057
medián OS (měsíce)	nedosažen	31,9	p = 0,1242
obnova renálních funkcí	44 %	34 %	

ORR = celková léčebná odpověď, CR = kompletní remise, TTP = doba do progresu, OS = celkové přežití

K obnově renálních funkcí docházelo častěji u pacientů mladších 75 let (p = 0,006) a v případech mírné poruchy (p = 0,027). Nezávisle na použitém léčebném režimu se nežádoucí účinky 4. a 5. stupně a závažné nežádoucí účinky vyskytovaly častěji u pacientů s renální dysfunkcí. Výskyt periferní senzorické neuropatie asociované s bortezomibem stupně 3 a více nebyl závislý na renálních funkcích.

Závěr:

Bortezomib v kombinaci s melfalanem a prednisonem je účinný a dobře tolerovaný režim u pacientů s nově diagnostikovaným MM s renální dysfunkcí, kteří nejsou schopni podstoupit vysokodávkovanou chemoterapii, a dosahuje u nich lepší a déle trvající léčebnou odpověď.