proLékaře.cz | 6.11.2026

8.4 BORTEZOMIB

Bortezomib je prvním proteasomovým inhibitorem, který je velmi účinným lékem u MM [Špička, 2005]. Mechanismus jeho protinádorového účinku je zprostředkován inhibicí proteasomu. Degradace proteasomu hraje zásadní roli v proteinovém metabolismu buňky, a podílí se tak na řízení buněčného cyklu a apoptózy, reparaci genomové DNA či mezibuňkové 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 [Mitsiades, 2006].

Bortezomib (Velcade; Janssen-Cilag) byl v EU registrován v roce 2004 pro léčbu RRMM a v roce 2008 pro léčbu NDMM. V České republice je bortezomib registrován od roku 2006, ve Slovenské republice od roku 2005. Od roku 2008 v ČR a od roku 2005 v SR, byl hrazen u nemocných s RRMM. Od roku 2010 v ČR a od roku 2009 v SR je hrazen u nemocných s NDMM nevhodných k autologní transplantaci. Od roku 2015 v ČR a od roku 2013 v SR je hrazen u nemocných s NDMM vhodných k autologní transplantaci. Od roku 2015 bylo uvedeno na trh postupně několik dalších generických bortezomibů, které mají stejné indikace i možnost využití jako původní molekula bortezomibu.

8.4.1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

8.4.1.1 Bortezomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Monoterapie: U nemocných s RRMM jsou významné klinické studie fáze II – SUMMIT a CREST, ve kterých byla ověřena účinnost monoterapie bortezomibem s dosažením léčebné odpovědi 28–50 %. Přidání dexametazonu k bortezomibu u nereagujících nemocných dále zlepšilo léčebné výsledky [Richardson, 2003; Jagannath, 2006]. Podání bortezomibu v monoterapii však není v dnešní době doporučováno pro výrazně lepší výsledky u kombinovaných režimů.

Bortezomib s dexametazonem: Nejdůležitější ze tří randomizovaných klinických studií u nemocných s RRMM byla registrační randomizovaná klinická studie fáze III APEX potvrzující, že bortezomib v kombinaci s dexametazonem je účinnější než samotný dexametazon [Richardson, 2005].

Kombinované režimy: Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s bortezomibem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou jen nejvýznamnější klinické studie a režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR.

Kombinace s konvenčními cytostatiky: Byla provedena řada klinických studií fáze II s použitím bortezomibu v kombinaci s jinými léky. Lze shrnout, že kombinované režimy se základem bortezomib a dexametazon (Bor/Dex) dosahují podle míry předléčenosti po přidání třetího léku léčebné odpovědi v 69–85 % případů s vysokým podílem kompletních remisí (16–53 %) při rychlém nástupu účinků [Davies, 2007; Kropff, 2007; Reece, 2008; Palumbo, 2008]. Randomizovaná klinická studie fáze III prokázala, že dvojkombinace (bortezomib/pegylovaný doxorubicin) je účinnější než monoterapie, nicméně klinický přínos byl velmi limitovaný, medián PFS (9,0 vs. 6,5 měsíce; p = 0,00026) OS při 15měsíčním sledování (76 % vs. 65 %; p = 0,03) [Orlowski, 2007].

Kombinace s novými léky: Již v roce 2012 randomizovaná klinická studie fáze III prokázala, že Bor/Dex s thalidomidem (VTD) je účinnější než dvojkombinace thalidomid-dexametazon [Garderet, 2012]. Detaily k této studii jsou uvedeny v kapitole věnované thalidomidu. V roce 2014 byly publikovány výsledky studie fáze II u nemocných s RRMM po léčbě kombinací VRD, kdy 64 % dosáhlo minimálně PR, PFS byl 9,5 měsíce a OS pak 30 měsíců. Toxicita byla přijatelná, proto byl tento režim dobře tolerován i u opakovaně léčených pacientů [Richardson, 2014]. Bortezomib se stal součásti řady kombinovaných režimů s novými léky (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid, panobinostat, daratumumab, elotuzumab) testovaných v klinických studiích fáze II/III. Výstupy z těchto studií jsou uvedeny v příslušných kapitolách. Zde jen uvádíme, že z dostupných kombinací v RRMM lze označit vedle režimu VRD za nejúčinnější kombinaci bortezomib-dexametazon-daratumumab (detaily v kapitole 8. 7) na základě výsledků randomizované klinické studie fáze III u RRMM Castor [Palumbo, 2016]. S mediánem PFS 16,9 měsíců lze tento režim v roce 2018 považovat za jeden ze dvou nejúčinnějších režimů s použitím proteasomového inhibitoru. Léčebné výsledky jednotlivých klinických studií fáze III u RRMM jsou uvedeny v tabulce 8. 4. 1.

8. 4. 1. 2 Bortezomib u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

Monoterapie: Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

Bortezomib s dexametazonem: Významné klinické studie s touto kombinací nebyly publikované, neboť od zahájení testování u NDMM byl klinický výzkum zaměřený na trojkombinace. V jediné randomizované studii, kde sloužil režim bortezomib s dexametazonem jako kontrolní rameno se potvrdila limitovaná účinnost této kombinace [Rosiñol, 2012]. Detaily studie

proLékaře.cz | 6.11.2026

Tab. 8. 4. 1 Klinické studie s bortezomibem – fáze III u nemocných s RRMM a NDMM

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/≥CR	PFS (medián)	OS (medián)
Bort vs. Dex [Richardson et al., 2005]	III/669 (R)	2 (NA)[R]	43 %/9 % vs. 18 %/1 %	6,2 m[TTP] vs. 3,5 m[TTP]	29,8 m vs. 23,7 m
Bort vs. Bort/pegDox [Orlowski et al., 2007]	III/646 (R)	66 % ≥ 2linie	41 %/3 % vs. 44 %/4 %	6,5 m vs. 9,0 m	15 m: 65 % vs. 76 %
Bort/Mel/P vs. Mel/P [San Miguel et al., 2008, 2013]	III/682 (R)	0	71 %/30 % vs. 35 %/4 %	24,0 m[TTP] vs. 16,6 m[TTP]	60 m: 56 % vs. 43 %
Bort/Mel/P vs. Bort/Thal/P [Mateos et al., 2010, 2014]	III/260 (R)	0	80 %/20 % vs. 81 %/28 %	32,0 m vs. 23,0 m	6 y: 63,0 m vs. 43,0 m
Bort/Mel/P+Bort/Thal[M] vs. Bort/Mel/P [Palumbo et al., 2010, 2014]	III/511(R)	0	89 %/38 % vs. 81 %/24 %	35,3 m vs. 24,8 m	5 y: 61 % vs. 51 %
Bort/Dex vs. Bort/Thal/Dex vs. Bort/Mel/P [Niesvizky et al., 2011, 2015]	III/502 (R)	0	73 %/3 % vs. 80 %/4 % vs. 70 %/4 %	14,7 m vs. 15,4 m vs. 17,3 m	49,8 m vs. 51,5 m vs. 53,1 m
Bort/Thal/Dex vs Bort/Dex [Garderet et al., 2012]	III/269 (R)	1	87 %/28 % vs. 72 %/13 %	18,3 m vs. 15,5 m	2 y: 71 % vs. 65 %
Bort/Thal/Dex vs. Thal/Dex vs. VBMCP/VBAD/B [Rosiñol et al., 2012]	III/386 (R)	0	85 %/35 % vs. 62 %/14 % vs. 75 %/21 %	56,2 m vs. 28,2 m vs. 35,5 m	NA
Bort/Thal/Dex* vs. Bort/Cy/Dex* [Moreau et al., 2016]	III/340 (R)	0	92 %/13 % vs. 83 %/9 %	NA	NA
Bort/Len/Dex vs. Len/Dex [Durie et al., 2016]	III/ 473 (R)	0	82 %/16 % vs. 72 %/8 %	43,0 m vs. 35,0 m	85,0 m vs. 64,0 m
Dara/Bort/Dex vs. Bort/Dex [Palumbo et al., 2016]	III/498 (R)	2 (1-10)[R]	83 %/19 % vs. 63 %/9 %	NR vs. 7,2 m	NR

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progrese; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; Car – karfilzomib; Len – lenalidomid; Dex – dexametazon; Bort – bortezomib; Mel – melfalan; Dara – daratumumab; Thal – thalidomid; Cy – cyklofosfamid; pegDox – pegylovaný liposomální doxorubicin; VBMCP/VBAD/B – vincristine, karmustin, melfalan, cyklofosfamid, prednison/vincristin, karmustin, doxorubicin, dexametazon/bortezomib; P – prednison; m – měsíc; y – rok; NA – není k dispozici; NR – nedosaženo; R – randomizovaná studie; [R] – rozptyl; [M] – udržovací terapie; *4 cykly indukční léčby před autologní transplantací

jsou uvedeny níže. Kombinace se v reálné praxi používá zcela výjimečně v případě nezbytných redukčních kroků nebo z jasně definovaných důvodů v případě absolutní či relativní kontraindikace trojkombinace (vysoký věk, velmi nízký status performance, vstupní pancytopenie, ...).

8. 4. 1. 2. 1 Bortezomib pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

Kombinované režimy: Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s bortezomibem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou klíčové rando-

proLékaře.cz | 6.11.2026

mizované klinické studie a režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR.

Kombinace s konvenčními cytostatiky: Klíčovou klinickou studií pro registraci léku u NDMM, kteří vstupně nebyli vhodní k vysoko dávkované chemoterapii s následnou autologní transplantací kostní dřeně, byla klinická randomizovaná studie fáze III VISTA, ve které byl režim MP porovnán s režimem VMP (bortezomib, melfalan, prednison). Režim VMP zásadně zvýšil počet ORR (35 % vs. 71 %), především CR (4 % vs. 30 %), prodloužil interval TTP (16,6 vs. 24,4 měsíce) a OS při 3letém sledování (59 % vs. 72 %; p = 0,0032) [San Miguel, 2008, 2011].

Kombinace s novými léky: V randomizované klinické studie fáze III srovnávající režim VMP s režimem VTP (V – bortezomib; M – melfalan; T – thalidomid) nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v dosažení ORR, OS a PFS mezi oběma rameny (ORR 80 % vs. 81 %; p = 0,9; CR 20 % vs. 28 %; p = 0,2; nCR 12 % vs. 8 %; p = 0,2). OS a PFS bylo při 3letém sledování podobné (OS 74 % vs. 65 %; p = 0,3; PFS 34 vs. 25 měsíce; p = 0,1) [Mateos, 2010]. Při delší době sledování (medián 6 roků) však byly statisticky i klinicky významně lepší výstupy VMP (medián PFS 32 vs. 23 měsíců; p = 0,09) včetně celkového přežití (medián OS 63 vs. 43 měsíců; HR 0,67; p = 0,01) [Mateos, 2014].

Randomizovaná klinická studie fáze III (PETHEMA/GEM study) porovnávající indukční režim VTD, VD a VBMCP/VBAD/B zjistila přínos režimu VTD. Statisticky významné bylo zlepšení PFS (56,2 vs. 28,2 vs. 35,5 měsíců; p = 0,01) [Rosiñol, 2012]). Při srovnávání léčebné účinnosti režimu VMPT vs. VMP bylo dosaženo vyššího zastoupení léčebných odpovědí typu VGPR a CR, i když na hodnocení léčebné účinnosti a jiných důležitých parametrů je nezbytný delší sledování [Palumbo, 2010]. Léčebné výsledky jednotlivých klinických studií fáze III u NDMM jsou uvedeny v tabulce 8.4.1.

Využití trojkombinace složené z nejúčinnějších dostupných léků ve složení bortezomib-lenalidomid-dexametazon (VRD) byl nejdříve odzkoušen ve fázi II klinické studie. Celkem 100 % dosáhlo minimálně PR a 39 % nemocných dosáhlo ≥ CR. Nežádoucí účinky byly obvyklé (neuropatie, hematologická toxicita). Téměř polovina pacientů byla indikována k autologní transplantaci a průměrná výtěžnost mobilizace byla 5,6 x 10^6 CD 34+ buněk/kg. Tato kombinace byla statisticky signifikantně lepší v OS než při použití dvojkombinace RD [Richardson, 2010]. Přímé randomizované srovnání režimů RD a VRD v primoléčbě potvrdilo superioritu tripletu VRD při srovnání léčebné odezvy (ORR 82 % vs. 72 %) i přežití (medián PFS 43 měsíců vs. 30 měsíců; medián OS 75 měsíců vs. 64 měsíců) [Durie, 2016]. Toxicita kombinovaného režimu byla velmi akceptovatelná a nepřekročila očekávanou toxicitu pozorovanou u režimů s bortezomibem.

Zcela nedávno byly publikovány výstupy režimu VMP s přidáním daratumumabu u NDMM nevhodných k provedení autologní transplantace [Mateos, 2018]. Podrobnosti ke studii jsou v kapitole o daratumumabu. Třebaže PFS v 18 měsících ve skupině s daratumumabem 71,6 % je významně lepší než ve skupině VMP, bude v nepřímém srovnání výzvou dosáhnout podobné PFS jako při použití režimu VRD. V současnosti probíhají klinická hodnocení studující kombinace režimu VRD s dalšími novými léky. Lze očekávat, že nové kombinované režimy v dohledné budoucnosti nahradí stávající léčbu MM.

8. 4. 1. 2. 2 Bortezomib pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Začlenění bortezomibu do nových indukčních režimů v přípravě na ASCT bylo hodnoceno v několika randomizovaných klinických studiích fáze III. Při srovnání režimu Bor/Dex s režimem VAD bylo dosaženo vyšší frekvence léčebných odpovědí (CR-nCR 14,8 % vs. 6,4 %; ≥ VGPR 37,7 % vs. 15,1 %). Lepší léčebná účinnost přetrvávala i po provedení první ASCT (CR-nCR 35,6 % vs. 18,4 %; ≥ VGPR 54,3 % vs. 37,2 %). U skupiny nemocných, kteří byli léčení Bor/Dex byl prodloužen PFS (36,0 vs. 29,7 měsíců; p = 0,064) a OS při 3letém sledování (81,4 % vs. 77,4 %) [Harousseau, 2010]. Při použití režimů s trojkombinací VTD vs. TD jako indukční léčby před ASCT a udržovací léčby po druhé ASCT („*double*“ ASCT) byly výsledky léčebných odpovědí následující: režim VTD zvýšil ORR po indukci (93 % vs. 79 %; CR-nCR 31 % vs. 11 %; ≥ VGPR 62 % vs. 28 %). Po druhé ASCT a konsolidační léčbě vliv režimu VTD na lepší ORR přetrvával (93 % vs. 84 %). Interval PFS při 3letém sledování byl signifikantně prodloužený u skupiny nemocných, kteří byli léčeni režimem VTD + „*double*“ ASCT (68 % vs. 56 %, p = 0,005) [Cavo, 2010]. Lepší léčebná účinnost kombinovaných indukčních režimů v této kombinaci byla potvrzena dalšími klinickými studiemi fáze III [Rosiñol, 2010]. Francouzští výzkumníci publikovali srovnání indukčního předtransplantačního režimu s cyklofosfamidem – VCD vs. VTD. Oba režimy byly dostatečně účinné, třebaže lepší výsledky měl VTD režim (ORR 92 % vs. 83 %; CR 13 % vs. 9 %) [Moreau, 2016].

V nedávno publikované studii bylo 700 nemocných po 3 cyklech VRD randomizováno do ramene buď s následnou ASCT a dalšími 2 cykly VRD, anebo s dalšími 5 cykly VRD bez ASCT. U všech nemocných následovala udržovací terapie lenalidomidem. Nemocní podstupující ASCT dosahovali signifikantně vyššího podílu CR (59 % vs. 48 %) a měli delší PFS (50 vs. 36 měsíců) bez ohledu

proLékaře.cz | 6.11.2026

na rizikovou stratifikaci či přítomnost cytogenetických změn [Attal, 2017]. Lze zhodnotit, že jak v případě VTD, tak především VRD se jedná o jedny z nejúčinnějších indukčních režimů v kombinaci s ASCT dostupné v reálné praxi v roce 2018. Jejich použití vede k vysokému procentu dosažených ORR, které přetrvávají i po provedení ASCT a následně vedou k prodloužení intervalů doby do progrese onemocnění.

8. 4. 1. 3 Optimalizační klinické studie u bortezomibu

Ve snaze snížit toxicitu bortezomibu a zachovat co nejvyšší účinnost tohoto léku byla provedena randomizovaná klinická studie fáze III, která srovnávala účinnost a nežádoucí účinky při aplikaci bortezomibu 1x týdně vs. aplikace 2x týdně. Mezi těmito dvěma skupinami nebyly zaznamenány významné rozdíly v dosažení CR (30 % vs. 35 %), PFS (50 % vs. 47 %) a OS (88 % vs. 89 %) při 3letém sledování, zatímco incidence periferní neuropatie stupně 3–4 byla významně nižší ve skupině s redukovanou aplikací bortezomibu (8 % vs. 28 %), rovněž i nehematologická toxicita stupně 3–4 (35 % vs. 51 %) [Bringhen, 2010]. Metaanalýza randomizovaných klinických studií s intenzivním podáním bortezomibu a týdenním podáním bortezomibu napříč studiemi prokázala, že dosažená kumulativní dávka je ve všech klinických studiích podobná nezávisle na intenzitě léčby. Léčebné výsledky byly lepší v klinických studiích s menší intenzitou, respektive podáním 1x týdně, přičemž četnost polyneuropatie byla nižší [Mateos, 2014]. Podobně došlo k zásadnímu snížení četnosti nežádoucích účinků při použití podkožního podání bortezomibu. V randomizované klinické studii fáze III bylo hodnoceno podkožní podávání bortezomibu oproti intravenóznímu. Nebyly zaznamenány významné rozdíly v ORR (42 % pro obě skupiny), mediánu TTP (10,4 vs. 9,4 měsíců; p = 0,387) a ročním OS (72,6 % vs. 76,7 %; p = 0,504). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3 a 4 byl u subkutánního podání snížen na 57 % oproti 70 % při intravenózním podání včetně trombocytopenie (13 % vs. 19 %). Především však byla zásadně snížena četnost periferní neuropatie stupně 3–4 při použití subkutánní aplikace (6 % vs. 16 %; p = 0,026) [Moreau, 2011]. I v rámci ČR byla provedena analýza, jejímž cílem bylo srovnat skupinu nemocných léčených režimem s bortezomibem ve standardním dávkování (CVD junior) se skupinou nemocných léčených redukovaným dávkováním bortezomibu a dexametazonu o 50 % (CVD senior). Mezi skupinami léčenými režimem CVD junior a CVD senior nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v ORR (47,4 % vs. 28,0 %), PFS (14,1 vs. 12,9 měsíce) a OS (65,2 vs. 67,0 měsíců) od stanovení diagnózy. Incidence periferní neuropatie byla nižší u nemocných léčených redukovaným režimem (42,3 % vs. 79,6 %) [Zahradová, osobní komunikace, nepublikované údaje]. V jiné analýze z dat RMG jsme analyzovali rozdíly mezi i. v. a s. c. podáním bortezomibu. Minařík et al. na základě dat navrhli, že redukce polyneuropatie je více ovlivnitelná změnou režimu z intenzivního podání (den 1-4-8-11) na týdenní podání bortezomibu než změnou cesty podání z i. v. na s. c. [Minařík, 2015].

8. 4. 2 Sběr krvetvorných kmenových buněk k autologní transplantaci

Na základě výsledků klinických studií fáze II, které byly následně potvrzeny i ve studiích fáze III, lze stručně shrnout, že Bor/Dex umožňuje získat dostatečné množství CD34+ buněk u většiny nemocných pro provedení nejméně dvou autologních transplantací, třebaže je výtěžnost menší než při použití režimu VAD [Harousseau, 2010]. I další kombinace s bortezomibem (PAD, BDD, kombinace bortezomibu s lenalidomidem nebo thalidomidem) umožňují dostatečný sběr CD34+ buněk [Kumar, 2009; Richardson, 2010].

8. 4. 3 Konsolidační léčba

Účinnost bortezomibu byla hodnocena rovněž v konsolidační a udržovací léčbě. V rámci klinické studie fáze III u nemocných, kteří byli léčeni tři měsíce po ASCT bortezomibem v rámci konsolidace, bylo dosaženo vyšší frekvence léčebných odpovědí (≥ VGPR 70 % vs. 58 %; p = 0,01) včetně prodloužení doby do dalšího relapsu (PFS 27 vs. 20 měsíců; p = 0,02) [Mellqvist, 2011]. Prohloubení léčebných odpovědí po ASCT bylo potvrzeno i v rámci klinické studie fáze III, kde nemocní byli v rámci konsolidační léčby léčeni bortezomibem v kombinaci s thalidomidem a dexametazonem (VTD). Bortezomib v konsolidační léčbě zvýšil a prohloubil u pacientů po ASCT počet léčebných odpovědí (CR z 15 % na 49 %) včetně molekulární remise (mCR z 3 % na 18 %) [Ladetto, 2010]. Účinnost bortezomibu v konsolidační léčbě potvrdily i výsledky klinické studie fáze III, kde byl srovnáván režim VTD vs. TD po provedení tandemové ASCT. U nemocných, kteří byli léčeni režimem VTD bylo dosaženo signifikantně vyšší frekvence léčebných odpovědí (CR 60 % vs. 48 %; p = 0,012, CR-nCR 73 % vs. 61 %; p = 0,020), včetně prodloužení intervalu PFS při 3letém sledování (60 % vs. 48 %; p = 0,025) [Cavo, 2010 a 2012]. Konsolidace režimem bortezomib/lenalidomid/dexametazon (VRD) plus udržovací léčba lenalidomidem byla hodnocená u NDMM po ASCT v rámci klinické studie fáze II ve Francii. Kombinace dvou vysoce účinných léků v konsolidaci přinesla mimořádný počet kompletních remisí (≥ CR 48 %; CR 9 %, sCR 39 %) a představuje dnes základ konsolidace v řadě

proLékaře.cz | 6.11.2026

nejnovějších randomizovaných studií s cílem dosáhnout dlouhodobého trvání remise a případně vyléčení [Roussel, 2011]. Konsolidační léčba bortezomibem v monoterapii byla hodnocena také u starších pacientů ve studii UPFRONT. Pacienti byli léčeni režimy VD, VTD a VMP. Léčba bortezomibem v monoterapii byla dobře tolerována a doprovázena jen omezenou toxicitou ve srovnání s indukční léčbou. Mezi rameny nebyly zaznamenány významné rozdíly v dosažení ORR (73 % vs. 80 % vs. 69 %), interval PFS byl (13,8 vs. 14,7 vs. 17,3 měsíce). Jednoleté přežití bylo (87,4 % vs. 86,1 % vs. 88,9 %), dlouhodobé výsledky nejsou ještě k dispozici [Niesvizky, 2011]. Porovnání konsolidační nebo spíše udržovací léčby bortezomibem (2x měsíčně 1,3 mg/m^2) ve srovnání s thalidomidem (50 mg denně) po dobu dvou let po provedení indukční léčby (randomizace PAD [P zde bortezomib] vs. VAD) a následné ASCT bylo publikováno v roce 2012 (*Sonneveld 2012*). PFS byl signifikantně lepší v rameni s bortezomibem (medián 35 vs. 28 měsíců; HR 0,75; p = 0,02). Při dlouhodobém sledování (medián 8 let) zůstal rozdíl v PFS zachován (HR 0,76), OS bylo podobné v obou ramenech. Zajímavým pozorováním bylo, že použití bortezomibu eliminovalo negativní prognostický význam delece 17p13 (s pozitivitou myelomových buněk ≥ 10 %) a vstupního renálního poškození. Byla potvrzena podobná incidence sekundárních primárních nádorů v obou ramenech studie [Goldschmidt, 2018].

8. 4. 4 Jiná závažná pozorování

Velkou předností bortezomibu je rychlost nástupu léčebných účinků a reverzibilita renálního poškození z důvodu myelomu, a to bez nutnosti redukce tohoto léku vzhledem k současné minimální toxicitě [Ludwig, 2007 a 2010; Dimopoulos, 2010]. Účinnost bortezomibu byla sledována a potvrzena rovněž u pacientů v relapsu, kteří byli v předchozí linii léčeni bortezomibem. Nejvyšší procento ORR bylo dosaženo u nemocných, kteří v předchozí linii léčby s bortezomibem dosáhli CR nebo PR (ORR 62,5 % při CR a 52,1 % při PR) [Hrusovsky, 2010; Taverna, 2011; Petrucci, 2010].

Cytogenetické abnormality jako delece chromozomu 13 a 17 nebo t(4;14) jsou považovány za negativní prognostické faktory pro nemocné s MM. Léčba bortezomibem částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací u nemocných s MM [Mateos, 2011].

Důležitým bezpečnostním prvkem v průběhu léčby bortezomibem je nezvyšující se frekvence výskytu trombembolických komplikací, které jsou právě u nemocných s NDMM poměrně častou komplikací [Lonial, 2008].

Na základě dat studií fáze II a III (včetně studie VISTA) se potvrdilo, že riziko výskytu druhých primárních malignit (SPM) se při léčbě MM bortezomibem nezvyšuje [San Miguel, 2011].

8. 4. 5 Vedlejší účinky bortezomibu

Při použití standardně doporučené dávky 1,3 mg/m^2 intravenózně je profil toxicity bortezomibu v současné době již dobře známý. Charakteristickou vlastností nežádoucích účinků bortezomibu je jejich reverzibilita. Z hematologické toxicity dominuje trombocytopenie, kdy podání bortezomibu je pravidelně provázeno cyklickým poklesem trombocytů na 60 % vstupních hodnot s normalizací hodnot do startu následujícího cyklu [Lonial, 2008]. Nejzávažnější toxicitou je periferní neuropatie. Podle klinických studií fáze II SUMMIT a CREST a klinických studií fáze III APEX a VISTA dosahuje incidence periferní neuropatie po aplikaci bortezomibu 35–55 % [Jagannath, 2004; Richardson, 2003; Richardson, 2005; San Miguel, 2008]. Ve většině případů došlo ke zlepšení polyneuropatie minimálně o 1 stupeň (79 % pacientů) a u více než poloviny nemocných došlo k vymizení příznaků charakterizujících periferní neuropatii [San Miguel, 2008]. Bylo prokázáno, že podání bortezomibu 1x týdně nebo aplikace bortezomibu podkožně zásadním způsobem snižuje četnost periferní neuropatie při zachování léčebné účinnosti [Bringhen, 2010; Moreau, 2011; viz odstavec výše „Optimalizační studie"]. Periferní neuropatie je nejzávažnějším problémem podobně jako u thalidomidu. Třebaže je u části nemocných reverzibilní, časná redukce dávky, rozložení režimu v čase („*weekly*" režim) nebo možnost subkutánní aplikace jsou vhodné postupy k minimalizaci tohoto závažného nežádoucího účinku. Standardní profylaxí herpetických infekcí v klinických studiích je podání acykloviru v dávce 400 mg denně, třebaže v klinické praxi je použití dávky acykloviru 200 mg denně dostačující [Pour, 2009]. Dostatečný pitný režim a antidiarhoická medikace jsou dostačující k prevenci průjmů a hypotenze jako i dalších častých nežádoucích účinků aplikace bortezomibu popisovaných v rámci klinických studií.

8. 4. 6 Dávkování bortezomibu

Klasickým dávkováním bortezomibu podle SPC léku je 1,3 mg/m^2, den 1, 4, 8, 11; v 21denním cyklu, ale podle dostupných publikací je možné další snížení toxicity (hlavně PN) bez vlivu na PFS a OS i při týdenním („*weekly*") režimu – aplikace 1., 8., 15., 22. den [Bringhen, 2010] – tabulka 8. 3. K dalšímu snížení toxicity či při nežádoucích účincích jsou redukčními kroky redukce

proLékaře.cz | 6.11.2026

na 1,0 mg/m² a poté na 0,7 mg/m². Nověji na základě optimalizačních studií se doporučuje podávat bortezomib podkožně, a pokud stav nevyžaduje intenzivnější režim, tak 1x týdně. Rovněž prvním redukčním krokem může být u intenzivního režimu nejen redukce dávky, ale i prodloužení intervalu na 1x týdně. Všechny nežádoucí účinky se daří zpravidla zvládat pomocí vhodných profylaktických opatření, případně přerušením a následným snížením dávky.

8. 4. 7 Doporučení pro léčbu bortezomibem

• Bortezomib je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění, ve vstupní indukční a konsolidační části indukční fáze léčby u všech nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a imunomodulační látkou (především režim VRD) lze považovat za nejúčinnější dostupné režimy dobře tolerované nemocnými v primoléčbě v roce 2018. Jde současně o účinné režimy v relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib pro primoléčbu).

• Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a alkylační látkou (melfalan, cyklofosfamid) patří mezi účinné režimy v primoléčbě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Použití monoterapie až na výjimky nelze považovat za správný postup.

• Optimální dávkování není stanoveno. Podle SPC produktu je bortezomib v dávce 1,3 mg/m² s. c. nebo i. v. podáván v monoterapii či kombinaci ve dnech 1, 4, 8, 11 ve 21denním cyklu. Stávající doporučení však upřednostňují méně intenzivní režimy s prodloužením intervalu mezi dávkami (dny 1, 8, 15, 22 ve 28denním cyklu) a podkožní aplikací bortezomibu, které dosahují podobných léčebných výsledků se zásadním snížením nežádoucích účinků. U vysoce fragilních nemocných může být dávkování výrazně individuální (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Počet aplikací bortezomibu v případě dobré tolerance je regulován úhradovou vyhláškou – v kombinaci s melfalanem maximálně 52 aplikací (u dosud neléčených pacientů nevhodných k autologní transplantaci), u pacientů vhodných k autologní transplantaci pak v kombinaci s thalidomidem a dexametazonem 24 aplikací. Počet aplikací při progresi nemoci je limitován počtem 44 aplikací. V případě dobré tolerance může být režim podávaný až do následné progrese (stupeň doporučení C úroveň důkazu IV).

• Bortezomib v kombinovaném režimu je doporučen jako lék první volby u nemocných s renálním selháním, u kterých může být použit bez nutnosti redukce dávky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

• Bortezomib částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací, zvláště translokací IgH, a měl by proto být jedním z léků první volby u těchto nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Bortezomib nezvyšuje riziko tromboembolické nemoci. U nemocných s anamnézou či vysokým rizikem tromboembolické nemoci je jeho aplikace upřednostněna (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití acykloviru v dávce nejméně 200–400 mg 1x denně, zvýšený pitný režim a antidiarhoická medikace večer a následující den ráno po aplikaci bortezomibu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem bortezomibu. Subkutánní aplikace, časná redukce dávky nebo prodloužení intervalů mezi dávkami na 1x týdně a případně časné zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

8. 4. 8 LITERATURA

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med 2017;376:1311–1320.

2. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patiens. Blood 2010;116:4745–4753.

3. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2012;120:9–19.

4. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone compared with thalidomide and dexamethasone as induction before and consolidation therapy after double autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results from a randomized phase III study. Lancet 2010;379:2075–2085.

5. Davies FE, Wu P, Jenner M, et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexametasone (VD). Haematologica 2007;92:1149–1150.

6. Dimopoulos MA, Termos E, Chanan- Khan A, et al. Renal impairment

proLékaře.cz | 6.11.2026

in patiens with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2010;28:4976–4984.
7. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open--label, phase 3 trial. Lancet 2016;389:519–527.
8. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 randomized Phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2012;30:2475–2482.
9. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. Leukemia 2018;32:383–390.
10. Harousseau JL, Avet Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone (VD) versus reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). Blood 2010;114:354.
11. Harrouseau JL, Attal M, Avent-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexametasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexametasone as induction treatment prior to autologous stem - cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:4630–4635.
12. Hrusovsky I, Emmerich B, Von Rohr A, et al. Bortezomib retreatment in eelapsed multiple myeloma – results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. Oncology 2010;79:247–254.
13. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study (CREST) of two doses of bortezomib in relapsed or refraktory myeloma. Br J Haematol 2004;127:165–172.
14. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. KC;SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. Haematologica 2006;91:929–934.
15. Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate- dose dexametasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. Br J Haematol 2007;138:330–337.
16. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide- lenalidomide or bortezomib-containing regimens. Blood 2009;114:1729–1735.
17. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after cosolidation with bortezomib, thalidomid, and dexametason in patiens with autografted myeloma. J Clin Oncol 2010;28:2077–2084.
18. 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.
19. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain–induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. J Clin Oncol 2010;28:4635–4641.
20. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. Haematologica 2007;92:1411–1414.
21. Mateos MV, Gutiérrez Norma C, Ramos ML, et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. Blood 2011;118:4547–4553.
22. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patiens with untreated multiple myeloma: a randomized trial. Lancet Oncol 2010;11:934–941.
23. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? Blood 2014;124:1887–1893.
24. Mateos MV, Bringhen S, Richardson PG, et al. Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. Haematologica 2014;99:1114–1122.
25. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2018;378:518–528.
26. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al. Improved progression free survival with bortezomib consolidation after high dose melphalan; results of a randomized phase III trial. Haematologica 2011;96(Suppl 1):S31.
27. Minarik J, Pavlicek P, Pour L, et al. Czech Myeloma Group. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. PLoS One 2015;10:e0123866.
28. Mitsiades CS, Mitsiades N, Hideshima TI, et al. Proteasome inhibition as a new therapeutic principal in hematological malignancies. Curr Drug Targets 2006;7:1341–1347.
29. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncol 2011;12:431–440.
30. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Blood 2016 127:2569–2574.
31. Nieswizky R, Flinn Ian W, Rifkin R, et al. Efficacy and safety of free bortezomib – based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: results from all randomized patients in the community- based, phase 3b upfront study. Blood 2011;118:653.

proLékaře.cz | 6.11.2026

32. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. J Clin Oncol. 20. listopad 2015;33(33):3921–9.
33. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 2007;25:3892–3901.
34. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib--thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010;28:5101–5109.
35. Palumbo A, Gay F, Bringhen S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. Ann Oncol 2008;19:1160–1165.
36. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Improved Survival. J Clin Oncol. 1. březen 2014;32(7):634–40
37. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375:754–766.
38. Petrucci T, Blau I, Corradini P, et al. Efficacy and safety of retreatment with bortezomib in patiens with multiple myeloma: Interim results from retrieve, a prospective international phase 2 study. Haematologica 2010;95(Suppl 2):S152.
39. Pour L, Adam Z, Buresova L, et al. Varicella - zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:151–153.
40. Reece DE, Rodriguez GP, Chen C, et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2008;26:4777–4783.
41. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refraktory myeloma. N Engl J Med 2003;348:2609–2617.
42. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, 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.
43. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2010;116:679–686.
44. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. Blood 2014;123:1461–1469.
45. Rosiñol L, Cibeira MT, Mateos MV, et al. A phase III PETHEMA/GEM study of induction therapy prior autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: superiority of VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) over TD and VBMCP/ VBAD plus bortezomib. Blood 2010;116:307.
46. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. (PETHEMA/GEM) group: Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood 2012;120:1589–1596.
47. Roussel M, Robillard N, Moreau Ph, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexametasone (VRD) consolidation and lenalidomide maintance in frontline Multiple myeloma patiens: updated results of the IFM 2008 phase II VRD intensive programe. Blood 2011;118:1872.
48. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008;28;359:906–917.
49. San Miguel JF, Schlong R, Khuageva NK, et al. Continued overall survival bendit after 5 years follow up with bortezomib-melphalan-prednison (VMP) versus melphalan-prednison (MP) in patiens with previously untreated multiple myeloma, and no increased risk of second primary malignancies: final results of the phase 3 VISTA trial. Blood 2011;118:653.
50. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 1. únor 2013;31(4):448–55
51. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction andmaintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012;30:2946–2955.
52. Spicka I, Hajek R, Vytrasova M, et al. Bortezomib (Velcade) in relapsed/refractory multiple myeloma-the first experience in the Czech Republic. Cas Lek Cesk 2005;144:638–640.
53. Taverna C, Voegeli J, Trojan A, et al. Bortezomib retreatment in patiens with relapsed multiple myeloma (MM) in Switzerland. Haematologica 2011;96(Suppl 1):S86.

8. 5 KARFILZOMIB

Karfilzomib je inhibitor proteasomu druhé generace. Jeho protinádorový účinek je zprostředkován selektivní a ireverzibilní inhibicí proteasomu v myelomových buňkách. Proteasom je zapojen do proteinového metabolismu buňky. Důsledkem jeho inhibice je hromadění nefunkčních proteinů a zásah do signálních drah, který způsobí narušení adheze myelomových buněk, potlačení angiogeneze, zastavení buněčného cyklu, omezení reparace genomové DNA a indukci apoptózy nádorových buněk [Kortuem, 2013; Moreau, 2014]. Karfilzomib má díky své odlišné chemické struktuře, biologickým vlastnostem, mechanismu účinku a ireverzibilitě inhibice proteasomu oproti inhibitoru první generace (bortezomib) několik výhod v podobě zvýšené účinnosti a bezpečnosti lékového profilu s absencí významnější neurotoxicity [Jagannath, 2010; Lonial, 2011; Siegel, 2013]. Překonání rezistence k bor-