proLékaře.cz | 9.11.2026

16 NOVÉ LÉKY V LÉČBĚ AL AMYLOIDÓZY

V současné době jsou známy výsledky řady klinických studií, zabývajících se problematikou možného využití nových léků s nebo bez konvenční chemoterapie u AL amyloidózy (*Gatt, 2013*). Jedná se většinou o použití imunomodulačních látek (thalidomidu a lenalidomidu) a inhibitoru proteasomu (bortezomibu). Většina těchto studií je však malých, heterogenních a s poměrně krátkou dobou sledování (*Gatt, 2013*). Zdá se, že především při léčbě bortezomibem jsou léčebné odpovědi obdobné jako při léčbě ASCT (*Gatt, 2013*), prozatím však většinou nejsou k dispozici dlouhodobější klinická data týkající se případného ovlivnění doby do progrese a celkového přežití.

V roce 2013 nemá v ČR žádný z těchto nových léků schválenou indikaci léčby AL amyloidózy a není tak standardně hrazen zdravotními pojišťovnami. Je proto vždy nutné žádat o jejich schválení cestou příslušných revizních lékařů.

16.1 Bortezomib v léčbě AL amyloidózy

16.1.1 Monoterapie bortezomibem

Bortezomib v monoterapii byl prospektivně hodnocen v klinické studii fáze I/II s eskalací dávek a dobrou tolerancí až do dávky 1,6 mg/m^2 1x týdně nebo 1,3 mg/m^2 2x týdně (*Comenzo, 2010; Reece, 2011*). Hematologická odpověď byla 39 % (CR 11 %) při nižších dávkách, při dávce 1,6 mg/m^2 1x týdně byla hematologická odpověď 69 % (z toho CR 38 %) a 67 % (z toho CR 24 %) při dávce 1,3 mg/m^2 2x týdně (*Comenzo, 2010*). Čas do dosažení léčebné odpovědi byl kratší při dávkovacím schématu 2x týdně, ovšem dávkovací schéma 1x týdně bylo lépe tolerováno.

16.1.2 Bortezomib v kombinaci s dalšími léky

Kombinace bortezomibu a dexametazonu (BDex) produkuje vysoké procento hematologických léčebných odpovědí (80-94 %) (*Kastritis, 2007*). Retrospektivní studie 94 pacientů s AL amyloidózou udává hematologickou odpověď 71 %, z toho bylo dosaženo 25 % CR, dříve neléčení pacienti dosáhli CR v 47 % případů (*Kastritis, 2010*). Medián doby do dosažení hematologické odpovědi byl 1,7 měsíce.

Přidání cyklofosfamidu k bortezomibu a dexametazonu (CyBorD) vedlo k dosažení VGPR/CR u 16 ze 17 léčených pacientů (*Mikhael, 2012; Gatt, 2013*) s minimální toxicitou. V současné době největší publikovaný soubor 43 pacientů, kteří obdrželi kombinaci CyBorD, dosáhl hematologické remise u 81 % nemocných a CR u 42 % nemocných, 2letá doba bez progrese onemocnění (PFS) byla 67 %, 2leté celkové přežití bylo 98 % (*Venner, 2012; Gatt, 2013*). V další klinické studii u 35 vysoce rizikových pacientů, z nichž u 50 % bylo přítomno kardiální postižení III. stupně, léčených primárně BDex s následným přidáním cyklofosfamidu, bylo dosaženo v 86 % rychlé léčebné odpovědi (medián 2-3 měsíce) a prodloužení PFS (*Maramattom, 2011*).

Do většiny klinických studií nebyli zařazeni pacienti s těžším kardiálním postižením. Výjimkou je studie u 38 pacientů s kardiálním postižením III. stupně, která použila redukované dávky BDex 2x týdně (bortezomib 1 mg/m^2 a dexametazon 8 mg), 21 pacientů dosáhlo hematologické remise v mediánu 3 cyklů léčby, ale 18 pacientů v průběhu léčby zemřelo (*Schonland, 2010b*).

Ve všech těchto klinických studiích se jednalo o menší soubory pacientů, nicméně léčebné odpovědi byly vysoké a byl patrný rychlý nástup jejich účinku. Je proto zapotřebí randomizovaných klinických studií, v optimálním případě stratifikujících léčbu AL amyloidózy dle intenzity kardiálního postižení (*Gatt, 2013*).

Kombinovaná léčba s bortezomibem (BDex) může být také použita k prohloubení léčebné odpovědi u nemocných, kteří nedosáhli CR po provedení ASCT. Léčebná odpověď u pacientů, kteří nedosáhli CR po ASCT a byli léčeni režimem BDex, byla v 74 % případů sCR (*Landau, 2012*).

Přehled některých klinických studií s bortezomibem u pacientů s AL amyloidózou uvádí tab. 16.1.

16.1.3 Nežádoucí účinky léčby

Nežádoucí účinky léčby bortezomibem se objevily u 29 % případů, nejčastěji se jednalo o retenci tekutin a hypotenzi (*Kastritis, 2010*). Gastrointestinální obtíže a infekce byly častější ve skupině léčené vyšší dávkou bortezomibu, aplikovanou 1x týdně (*Reece, 2011*). Neuropatie a ortostatická hypotenze byla častější ve skupině s bortezomibem 2x týdně. Souhrnně lze konstatovat, že tolerance léčby bortezomibem je dobrá, srovnatelná s tolerancí této léčby u mnohočetného myelomu. Při indikaci této léčby musíme zohlednit faktory ovlivňující prognózu a toleranci léčby - věk, přítomnost neuropatie v rámci AL amyloidózy, přítomnost neuropatie jiné etiologie, komorbidity (mimo AL) apod.

16.1.4 Závěrečné doporučení pro léčbu bortezomibem

Bortezomib má z dostupných léků pravděpodobně nejvyšší účinnost a v rámci nemyeloablativních postupů dosahuje nejvyššího počtu léčebných odpovědí při současné dobré toleranci léčby (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Dlouhodobé výsledky, vliv na celkové přežití však prozatím (v roce 2013) nejsou známé.

Nejvyšší počet léčebných odpovědí přináší léčba kombinací bortezomibu s cyklofosfamidem nebo mel-

003_THSUPPL_1213.indd 42 12/12/13 2:05:20 PM

proLékaře.cz | 9.11.2026

falanem a s dexametazonem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Kombinace bortezomibu s alkylačním cytostatikem a dexametazonem přináší podstatně vyšší počet léčebných odpovědí a kompletních remisí, pokud je použita v rámci léčby první linie než při jejím použití v rámci léčby relapsů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Tab. 16.1 Přehled některých klinických zkušeností s léčbou AL amyloidózy bortezomibem v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léky

Autor	Počet zařazených/ hodnocených pacientů	Léčba první či další linie	Hematologické léčebné odpovědi	Léčebný postup
Kastritis, 2007	18/16	U 11 (61 %) léčba první linie, 7 další linie léčby	**CR = 7 z 16 (44 %)** PR = 8 z 16 (50 %) RR = 15 z 16 (94 %)	Bortezomib 1,3 mg/m^2 den 1, 4, 8 a 11 v 21denním cyklu + dexametazon, medián intervalu do remise 0,9 měsíce
Kastritis, 2010	94/93	19 % první linie, 81 % více předchozích linií léčby	**CR = 23 z 93 (25 %)** PR = 44 z 93 (47 %) RR = 67 z 93 (72 %) První linie léčby: **CR = 47 %,** PR = 34 % RR = 81 % Druhá a další linie: CR = 20 %, PR = 48 % (RR = 68 %)	Bortezomib 1,3 mg/m^2 den 1, 4, 8 a 11 v 21denním cyklu + dexametazon, Medián intervalu do remise 1,7 měsíce
Reece, 2011	70/67	U 67 (96 %) druhá a další linie	**1x týdně 1,6 mg** **CR = 6 z 16 (37 %)** PR = 5 z 16 (32 %) RR = 11 z 16 (69 %) **2x týdně 1,3 mg** **CR = 8 z 33 (24 %)** PR = 14 z 33 (42 %) RR = 22 z 33 (66,7 %) **Nižší dávky** CR = 2 z 18 (11 %) PR = 5 z 18 (27,9) RR = 7 z 18 (38,9 %)	Druhá a další linie Monoterapie bortezomibem 1,3 mg/m^2 2x týdně, 1, 4, 8 a 11 den v 28denních cyklech versus 1,6 mg/m^2 1x týdně 1, 8, 15, 22 v 35denních cyklech Medián intervalu do maximální léčebné odpovědi byl 3,2 měsíce při aplikaci 1x týdně a 1,2 měsíce při aplikaci 2x týdně *Toxicita vyšší při režimu 2x týdně (79 %) než 1x týdně (50 %)*
Mikhael, 2012	17/17	Léčba první linie 10 pac. Léčba další linie 7 pac.	**CR = 12 ze 17 (70 %)** PR = 4 ze 17 (24 %) RR = 16 ze 17 (94 %)	Cyklofosfamid 300 mg/m^2 a dexametazon 40 mg 1x týdně + bortezomib 1,5 mg/m^2 1x týdně nebo 1,3 mg/m^2 2x týdně
Venner, 2012	43/43	Léčba první linie u 20 pac. Léčba druhé či další linie u 23 pac.	**CR = 18 ze 43 (39,5 %)** PR = 13 ze 43 (31,5 %) RR = 31 ze 43 (71,0 %) **(pacienti co měli léčbu v rámci 1. linie, měli CR 65 %)** Pac. s léčbou 2. a další linie jen 22 %	Bortezomib 1,0 se zvýšením na 1,3 mg/m^2 při dobré toleranci, den 1, 4, 8, a 11; cyklofosfamid 350 mg/m^2 p.o. den 1, 8, 15 a dexametazon 20 mg p.o. 1. 4. 8 a 15 den a při dobré toleranci zvýšeno na 2 dny po sobě

CR = kompletní remise, VGPR = „very good partial remission“, velmi dobrá parciální remise, PR = parciální remise, RR = „response rate“ čili počet léčebných odpovědí (CR + VGPR + PR). PFR = „progression free survival“, neboli délky přežití bez progrese

16.2 Thalidomid v léčbě AL amyloidózy

16.2.1 Monoterapie thalidomidem

Thalidomid podaný v rámci monoterapie v nízkých dávkách je v případě AL amyloidózy málo účinný *(Dispenzieri, 2003b; Seldin, 2003)*.

16.2.2 Thalidomid v kombinaci s dalšími léky

V kombinaci s dexametazonem (TDex) dosahuje thalidomid 48 % hematologických léčebných odpovědí, z toho je 19 % CR u relabujících či refrakterních pacientů s AL amyloidózou *(Palladini, 2005)*. Při kombinaci thalidomid+melfalan+dexametazon pouze 36 % paci-

003_THSUPPL_1213.indd 43 12/13/13 1:56:46 PM

proLékaře.cz | 9.11.2026

entů dosáhlo hematologické odpovědi a 27 % pacientů zemřelo při léčbě *(Palladini, 2009)*. Léčba TDex u pacientů po ASCT, kteří nedosáhli CR, zlepšila léčebnou odpověď u 42 % případů *(Cohen, 2007)*.

U nově diagnostikované AL amyloidózy přidání cyklofofamidu k thalidomidu a dexametazonu (CTD) vedlo k 74 % léčebných odpovědí a 21 % CR *(Wechalekar, 2007)*. Při mediánu sledování 7 měsíců skupiny 250 pacientů léčených ve většině případů režimem CTD (77 % pacientů) však 29 zemřelo a 50 % léčených pacientů bylo hospitalizováno pro toxicitu léčby *(Gatt, 2013)*. Léčebné odpovědi u renálního postižení byly nízké.

Retrospektivní srovnání režimů MDex a CTD prokázalo podobnou efektivitu *(Gillmore, 2009)*.

16.2.3 Nežádoucí účinky léčby

Toxicita thalidomidu není zanedbatelná, u 65 % pacientů byly pozorovány nežádoucí účinky, zahrnující především symptomatickou bradykardii (26 %), únavu a zácpu *(Palladini, 2005)*. Při kombinovaných režimech s thalidomidem (režim CTD) mělo 50 % nemocných významnou toxicitu s nutností hospitalizace *(Gatt, 2013)*.

16.2.4 Závěrečné doporučení pro léčbu thalidomidem

Thalidomid v kombinaci s dalšími léky je účinným lékem u AL amyloidózy. Jeho použití je provázeno významnou toxicitou. Počet CR a léčebných odpovědí je nižší a čas do dosažení léčebné odpovědi je delší než při léčbě bortezomibem. Thalidomid tak může být léčebnou alternativou pro nemocné refrakterní nebo nevhodné k jiné léčbě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

16.3 Lenalidomid v léčbě AL amyloidózy

16.3.1 Lenalidomid v monoterapii

Lenalidomid v monoterapii není pro léčbu AL amyloidózy vhodný a má značnou toxicitu *(Adam, 2013)*.

16.3.2 Lenalidomid v kombinaci s dalšími léky

Dvě klinické studie hodnotily efektivitu kombinace lenalidomidu a dexametazonu u pacientů s relapsem AL amyloidózy či refrakterní AL amyloidózou, dávky lenalidomidu vyšší než 15 mg denně přitom byly špatně tolerovány a léčebná odpověď dosahovala 41-47 % *(Sanchorawala, 2007b; Dispenzieri, 2007)*. U části pacientů předléčených chemoterapií spolu s bortezomibem a refrakterních na thalidomid měl lenalidomid efekt, léčebná odpověď byla 41 % *(Gatt, 2013)*.

Při kombinaci lenalidomidu s melfalanem a dexametazonem bylo pozorováno 58 % léčebných odpovědí a 23 % CR *(Moreau, 2010)*. Maximální tolerovaná dávka lenalidomidu byla 15 mg/den. V další klinické studii u výrazněji předléčených pacientů s AL amyloidózou bylo částečné hematologické odpovědi dosaženo u 50 % nemocných *(Patel, 2011)*.

V dalších 3 klinických studiích byl lenalidomid kombinován s cyklofosfamidem a dexametazonem *(Kumar, 2012b; Palladini, 2012; Kastritis, 2012)*. Léčebná odpověď byla v rozmezí 40-77 %, CR byly dosahovány jen v malém počtu (8-11 %). Kombinovaná léčba lenalidomidem je však léčebnou možností u pacientů s AL amyloidózou refrakterních na bortezomib či jiná chemoterapeutika *(Gatt, 2013)*.

16.3.3 Nežádoucí účinky léčby

V klinické studii u výrazněji předléčených pacientů s AL amyloidózou byla kombinace lenalidomidu s MDex provázena toxicitou stupně 3-4, jednalo se převážně o hematologickou toxicitu a únavu *(Patell, 2011)*. V dalších klinických studiích, kde byl podáván lenalidomid v kombinaci, byla také pozorována významná toxicita, především se jednalo o cytopenii, únavu a retenci tekutin *(Kumar, 2012b; Palladini, 2012; Kastritis, 2012)*.

16.3.4 Závěrečné doporučení pro léčbu lenalidomidem

Lenalidomid v kombinaci s dalšími léky vykazuje účinnost v léčbě AL amyloidózy, má ovšem také významnou toxicitu. Počet CR a léčebných odpovědí je nižší a čas do dosažení léčebné odpovědi je delší než při léčbě bortezomibem. Lenalidomid tak může být účinnou léčebnou alternativou především pro refrakterní nemocné či pacienty s polyneuropatií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

003_THSUPPL_1213.indd 44 12/12/13 2:05:20 PM