

Jernej Pajek¹

Bortezomib

PREDSTAVITEV

Bortezomib (Velcade®) je dipeptid boronske kisline in spada v skupino zaviralcev proteasomov (selektivni zaviralec proteasoma 26S). Sintetizirali so ga leta 1995. Ameriška agencija za hrano in zdravila ga je leta 2003 odobrila za zdravljenje plazmocitoma. Prva poročila o uporabi pri humoralni zavrnitvi presajene ledvice so bila objavljena leta 2008 (1). Na trgu je v obliki raztopine za injiciranje, v vialah z 1 mg učinkovine v 5 ml in vialah s 3,5 mg učinkovine v 10 ml.

NAČIN DELOVANJA

Proteasomi so velike znotrajcelične beljakovine cilindrične zgradbe, ki v svoji notranjosti razgrajujejo celične beljakovine. Selektivno razgrajujejo beljakovine, ki uravnavajo celični cikel in prepis genov, zaviralne dejavnike in napačno sestavljene ali poškodovane beljakovine. S tem ključno prispevajo k celični homeostazi in poteku celičnega cikla. Zaviranje proteasomov povzroči spremembo v znotrajceličnih signalnih poteh ter sproži apoptozo.

Bortezomib se reverzibilno veže na proteasom in zavre njegovo proteolitično aktivnost. Tako zavre več procesov, ki so pomembni pri delovanju celic imunskega sistema. Zavre znotrajcelično presnavljanje (razgradnjo) in površinsko predstavljanje antigenov na molekulah, ki jih uvrščamo v skupino človeških levkocitnih antigenov tipa 1 (angl. *human leukocyte antigen 1*, HLA-1), zavre normalen potek celičnega cikla ter sproži apoptozo imunskih celic, prav tako pa zavre nastajanje vnetnih citokinov (npr. interleukina 2 in interleukina 6), saj ustavi razgradnjo zaviralca jedrnega dejavnika κ B (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF κ B) (2). Bortezomib zmanjša število plazmatk in limfocitov B ter s tem nastajanje protiteles, udeleženih pri humoralni zavrnitvi. Celokupna koncentracija imunoglobulinov pri zdravljenju humoralne zavrnitve z bortezomibom pa se ne zmanjša (3).

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja in biološka uporabnost

Sprva je bil bortezomib registriran za intravensko dajanje. Kasneje so ugotovili, da bolniki bolje prenašajo subkutano prejemanje, zato ga sedaj večinoma dajemo v obliki podkožnih injekcij.

Porazdelitev, presnova in izločanje

Bortezomib se pri terapevtskih koncentracijah v 83 % veže na plazemske beljakovine. Zaradi dobrega prehajanja v periferna tkiva ima veliko navidezno prostornino porazdelitve. Presnavljajo ga encimi skupine citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*, CYP), predvsem CYP3A4 pa tudi drugi. Srednji razpolovni čas je približno 12 ur, tako da je 72-urni interval med odmerki šestkratnik razpolovnega časa (4). Največja zavora proteasomov se pojavi v prvi uri in izzveni v 72 urah po intravenski injekciji bortezomiba (5).

¹ Izr. prof. dr. Jernej Pajek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jernej.pajek@mf.uni-lj.si

Prilaganje odmerka

Pri ledvičnem popuščanju z zmanjšano glomerulno filtracijo in pri dializnem zdravljenju prilaganje odmerka ni potrebno. Pri okvari jeter z zvečanim bilirubinom več kot 1,5-krat nad zgornjo referenčno vrednostjo moramo začetni odmerek razpoloviti (npr. odmerek 1,3 mg/m² zmanjšamo na 0,7 mg/m²) (6). Če se pri onkoloških bolnikih z diseminiranim plazmocitomom pojavi nevropatija, bortezomib odmerjamo po shemi, prikazani v tabeli 9.1 (7).

Tabela 9.1. Prilaganje odmerka bortezomiba glede na težave zaradi nevropatije.

	Simptomi	Prilagoditev odmerka
Stopnja 1	parestezije, izguba refleksov	brez prilagoditve
Stopnja 1 z bolečino ali stopnja 2	oviranost pri delovanju, vendar ne pri vsakodnevnih opravilih	zmanjšanjati odmerke na 1 mg/m ²
Stopnja 2 z bolečino ali stopnja 3	oviranost pri vsakodnevnih opravilih	ustaviti zdravljenje do izboljšanja težav, nato 0,7 mg/m ² enkrat tedensko
Stopnja 4	trajna izguba sensorike z okvaro funkcije	ukiniti zdravljenje

Interakcije

Pri hkratnem dajanju bortezomiba in itrakonazola (ter drugih močnih zaviralcev CYP, CYP3A4) je zaradi verjetnega kopičenja zdravila potrebno skrbno spremljati pojav neželenih učinkov bortezomiba (8). Snovi v zelenem čaju in vitamin C se vežejo na bortezomib ter zmanjšajo njegovo citotoksično učinkovitost (9).

NEŽELENI UČINKI

Najpogosteje pride do prebavnih neželenih učinkov in trombocitopenije. Od prebavnih neželenih učinkov so možni neješčnost, slabost, bruhanje, driska in zaprtje. V raziskavi, kjer so uporabili bortezomib pri bolnikih s plazmocitomom (šest ciklov intravenskega dajanja), je imela te učinke približno polovica bolnikov (7).

Od resnih hematoloških neželenih učinkov sta huda nevtropenija (15 % bolnikov) ter anemija (9 %) redkejši od trombocitopenije (29 % bolnikov). Ti podatki veljajo za zdravljenje v več ciklih pri plazmocitomu. Trombocitopenija je najhujša pri četrtem odmerku (11. dan) in se v roku enega tedna popravi (4). Anemija se najbolj poglobi v tretjem tednu zdravljenja (10).

Nevropatija se pogosteje pojavi pri intravenskem kot pri subkutanem dajanju. Večinoma nastopi v obliki aksonske senzorne polinevropatije. Možna je tudi boleča periferna nevropatija v obliki dizestezij. Pri onkoloških bolnikih so jo ugotovili v 34–62 %. Pri zdravljenju akutnih humoralnih zavrnitev po presaditvi ledvice se je pojavila pri 26 % bolnikov (10).

Možen je konjunktivitis in pojav splošne šibkosti, ki traja več tednov (11). Ugodno je, da pri uporabi bortezomiba do sedaj niso poročali o večji nagnjenosti k okužbam z oportunističnimi mikrobi in da ne pride do izginotja oz. pomanjkanja zaščitnih protiteles, pridobljenih s cepljenji v mladosti (12).

Pri zdravljenju z bortezomibom lahko pride tudi do sindroma posteriozne reverzibilne encefalopatije, ki zahteva prekinitev zdravljenja s tem zdravilom (13).

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Humoralna zavrnitev presajene ledvice

Bortezomib uporabljamo za zdravljenje humoralne zavrnitve presajene ledvice. V prvi objavi o uporabi bortezomiba pri tej indikaciji so poročali o pomembnem zmanjšanju proti donorju usmerjenih protiteles, stabilizaciji ali izboljšanju delovanja presadka ter o zmanjšanju histoloških znakov celične zavrnitve (1). Pri zdravljenju humoralne zavrnitve dajemo bortezomib v odmerku 1,3 mg/m² v obliki subkutane

injekcije štirikrat, in sicer 1., 4., 8. in 11. dan, saj mora med posameznimi odmerki miniti 72 ur. Pri odpornih oblikah lahko cikel ponovimo, pri čemer velja, da je cikel zdravljenja dolg 21 dni in lahko drug cikel začnemo 22. dan po začetku prvega. Pri prvem zdravljenju zgodnje akutne humoralne zavrnitve so uporabljali bortezomib v kombinaciji z enim odmerkom rituksimaba (ki so ga dali pred bortezomibom), plazmaferezo in glukokortikoidi (14). Prvi plazmaferezi je sledil odmerek metilprednizolona (100 mg), bortezomib (1,3 mg/m²) in rituksimab (375 mg/m²). Plazmaferezi so sledili odmerki metilprednizolona in bortezomiba še ob četrtem, osmem in 11. dnevu (14, 15). Tri dni po zadnjem odmerku bortezomiba so opravili še tri plazmafereze vsak drugi dan in preverili raven proti donorju usmerjenih protiteles 48 ur po zadnji plazmaferezi (14). Pri poznih zavrnitvah (več kot šest mesecev po presaditvi) je zdravljenje z bortezomibom lahko uspešno tudi v smislu kratkoročnega izboljšanja delovanja presadka, vendar je upad zavrnitvenih protiteles ter histoloških sprememb manjši (16).

Zadnje raziskave kažejo na slabe dolgoročne učinke zdravljenja pozne humoralne zavrnitve (več kot šest mesecev po presaditvi) z bortezomibom. V kontrolirani raziskavi BORTEJECT (Bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection) so izbrali bolnike s protitelesi proti antigenom presajene ledvice in biopsijskimi znaki humoralne zavrnitve ter jih naključno razporedili v dve skupini, ki sta prejeli bortezomib ali placebo. Zdravilo ali placebo so dajali v dveh 14-dnevnih ciklih tri mesece narazen. Rezultati kažejo, da bortezomib ni upočasnil upadanja glomerulne filtracije, niti ni izboljšal preživetja presadkov ali rezultatov kontrolnih biopsij. Tudi naše izkušnje so podobne in ne kažejo na morebitno uspešnost zdravljenja poznih humoralnih zavrnitev z bortezomibom.

Zdravljenje čepne nefropatije pri diseminiranem plazmocitomu

Bortezomib v kombinaciji z deksametazonom (ter še tretjim citostatskim zdravilom za katerega je na voljo več možnosti) je najpogostejši izbor za začetno zdravljenje diseminiranega plazmocitoma s pridruženo ledvično prizadetostjo ali brez nje (17). Bolnik prejema 21-dnevne cikle zdravljenja. Bortezomib v odmerku 1,3 mg/m² prejme 1., 4., 8. in 11. dan, nato pa sledi desetdnevni premor. Pred vsakim odmerkom bortezomiba prejme deksametazon 40 mg i.v. ali *per os* (lahko tudi vsakič v dveh deljenih odmerkih 20 mg na dva dni, v prvem ciklu je odmerjanje deksametazona v ponavljajočih se štiridnevnih intervalih 1.–4. dan, 8.–12. dan ter 17.–20. dan). Ponovimo tri do šest ciklov. Kot tretje zdravilo posamično dodajamo talidomid, lenalidomid ali ciklofosfamid. Bortezomib predstavlja najučinkovitejše zdravljenje v primeru akutne ledvične okvare zaradi čepne nefropatije. Zadržek za uporabo bortezomiba je prisotnost diabetične polinevropatije ali polinevropatija pri amiloidozi. Hkrati s kemoterapijo želimo iz krvnega obtoka odstraniti tudi vse klonalno nastale proste lahke verige. Uporabljamo hemodializo z visokoprepustnimi dializnimi membranami ali plazmaferezo. Z obema metodama lahko hitro in učinkovito odstranimo presežek prostih lahkih verig iz krvi. Postopek vedno kombiniramo s sočasnim sistemskim zdravljenjem diseminiranega plazmocitoma. V kliničnih raziskavah so na ta način dosegli izboljšanje ledvičnega delovanja pri 70 % zdravljenih bolnikov.

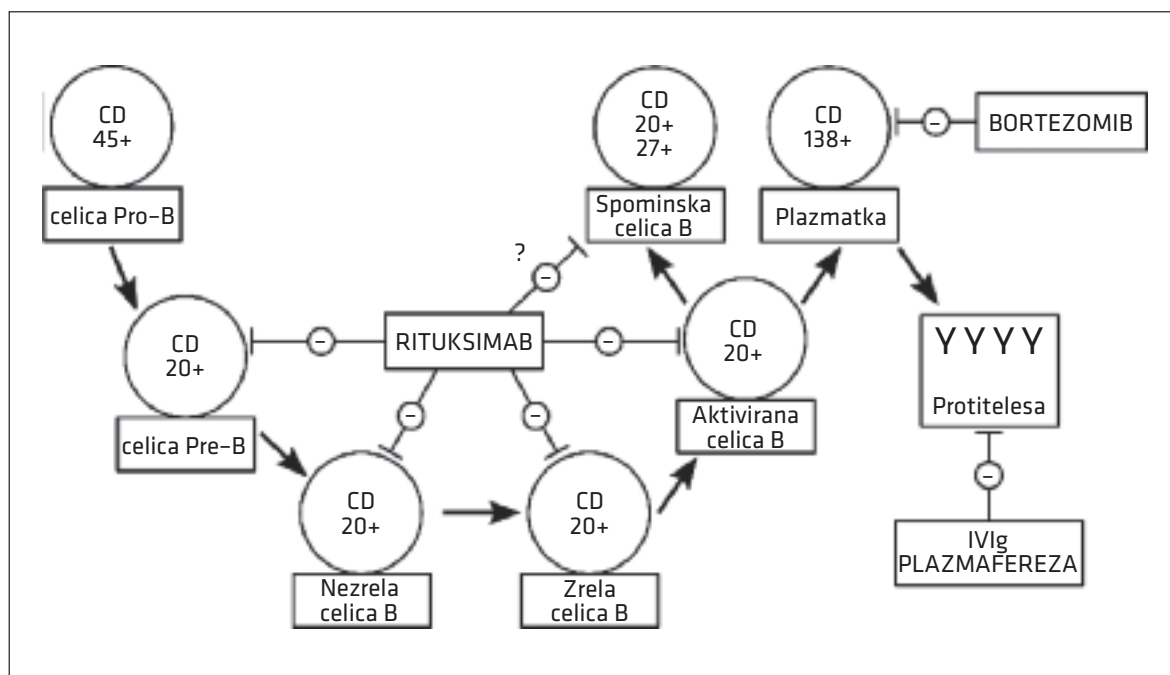
POSEBNOSTI

Pomembno zmanjšanje koncentracije proti donorju usmerjenih protiteles pričakujemo pri odzivnih bolnikih po 2–4 tednih od začetka cikla bortezomiba (2). Učinek na zmanjšanje koncentracije protiteles se večinoma pojavi v 1–3 mesecih in lahko traja pet mesecev in več, najdaljše vztrajanje odsotnosti protiteles je po eni od raziskav znašalo 14 mesecev (18).

Pri odpornih primerih lahko cikel ponovimo. Zaenkrat pri ponavljanju ciklov bortezomiba velja previdnost. Več kot ene ponovitve v dosedanjih poročilih večinoma niso navajali. Pri desenzibilizaciji pred presaditvijo so prejemniki kar dobro prenašali do štiri cikle bortezomiba (16 posameznih odmerkov) (19). Po četrtem odmerku bortezomiba znotraj enega cikla mora pred novim ciklom slediti vsaj desetdnevni premor, presledki med cikli so bili pri zdravljenju zavrnitve večinoma daljši in odvisni od ponovnega pojava protiteles.

Bortezomib je pri zdravljenju humoralne zavrnitve dobro kombinirati vsaj z glukokortikoidi, čeprav se pogosto odločimo tudi za plazmafereze z dodatkom intravenskih imunoglobulinov (nekateri so dajali tudi rituksimab v enem odmerku 375 mg/m^2 tik pred prvim odmerkom bortezomiba). Glukokortikoide lahko dajemo v teh primerih kot intravenske pulze v prvih treh do petih dneh cikla. Drug način je dajanje pulzov metilprednizolona v odmerku $100\text{--}250 \text{ mg}$ pred vsakim odmerkom bortezomiba (skupno štirikrat), pri tretjem in četrtem odmerku lahko damo 50 mg (14, 20). Hkratno izvajanje plazmaferez bi lahko bilo pomembno za večji učinek bortezomiba, saj zmanjšanje koncentracije protiteles zmanjša povratno zavoro sinteze protiteles na plazmatkah. S tem bi plazmatke postale bolj sintetsko aktivne in tako bolj dovzetne za citotoksične učinke bortezomiba (4).

Nedavno je bila objavljena raziskava, v kateri so majhno skupino desetih bolnikov s humoralno zavrnitvijo zdravili z bortezomibom in rezultate primerjali s historično skupino, ki so jo zdravili z enim odmerkom rituksimaba po 500 mg (21). Obe skupini sta prejeli tudi tri pulze metilprednizolona in šest plazmafereznih postopkov, po katerih so bolniki prejeli še intravenske imunoglobuline. Rezultati so bili bistveno boljši v skupini, ki je prejela bortezomib (18-mesečno preživetje presadkov je bilo 60% v primerjavi z 11% pri rituksimabu). Verjetno bolj kot na superiornost bortezomiba ta raziskava kaže na pomanjkljiv učinek enega odmerka rituksimaba. Avtorji so sklenili, da bi bil boljši pristop najbrž v kombinaciji in ne v izključevanju obeh zdravil, saj bortezomib uniči plazmatke, ki so vir protiteles, rituksimab pa uniči CD (angl. *cluster of differentiation*) 20 pozitivne limfocite B, ki so vir novih plazmatk (slika 9.1) (4).



Slika 9.1. Učinkovanje zdravil za zdravljenje humoralnih zavrnitev (22). IVIg - intravenski imunoglobulini, CD - angl. *cluster of differentiation*, ? - učinek je vprašljiv.

LITERATURA

1. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation*. 2008; 86 (12): 1754–61.
2. Walsh RC, Alloway RR, Girnita AL, et al. Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection. *Kidney Int*. 2012; 81 (11): 1067–74.
3. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. *Am J Transpl*. 2009; 9 (1): 201–9.
4. Woodle ES, Walsh RC, Alloway RR, et al. Proteasome inhibitor therapy for antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. 2011; 15 (6): 548–56.
5. Levêque D, Carvalho MCM, Maloïsel F. Review. Clinical pharmacokinetics of bortezomib. *In Vivo (Brooklyn)*. 2007; 21 (2): 273–8.
6. EMEA. Velcade: EPAR - Product Information [Internet]. Annex I. 2009. p. 1–85. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf
7. Bross PF, Kane R, Farrell AT, et al. Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10 (12 Pt 1): 3954–64.
8. Iwamoto T, Ishibashi M, Fujieda A, et al. Drug interaction between itraconazole and bortezomib: exacerbation of peripheral neuropathy and thrombocytopenia induced by bortezomib. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (7): 661–5.
9. Mujtaba T, Dou QP. Advances in the understanding of mechanisms and therapeutic use of bortezomib. *Discov Med*. 2011; 12 (67): 471–80.
10. Schmidt N, Alloway RR, Walsh RC, et al. Prospective evaluation of the toxicity profile of proteasome inhibitor-based therapy in renal transplant candidates and recipients. *Transplantation*. 2012; 94 (4): 352–61.
11. Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole post-renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. *Am J Transpl*. 2010; 10 (3): 681–6.
12. Everly MJ, Terasaki PI, Hopfield J, et al. Protective immunity remains intact after antibody removal by means of proteasome inhibition. *Transplantation*. 2010; 90 (12): 1493–8.
13. Oshikawa G, Kojima A, Doki N, et al. Bortezomib-induced posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with newly diagnosed multiple myeloma. *Intern Med*. 2013; 52 (1): 111–4.
14. Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation*. 2010; 89 (3): 277–84.
15. Woodle ES, Light J, Rubin M, et al. Proteasome inhibitor therapy for antibody mediated rejection: initial report from a multicenter collaborative (abstract). *Am J Transpl*. 2010; 10 Suppl 4: 83–4.
16. Walsh RC, Brailey P, Girnita A, et al. Early and late acute antibody-mediated rejection differ immunologically and in response to proteasome inhibition. *Transplantation*. 2011; 91 (11): 1218–26.
17. Zver S, Mlakar U. Slovenske smernice za obravnavo diseminiranega plazmocitoma 2015. *Zdrav Vestn*. 2015; 84: 335–51.
18. Everly MJ, Terasaki PI, Trivedi HL. Durability of antibody removal following proteasome inhibitor-based therapy. *Transplantation*. 2012; 93 (6): 572–7.
19. Raghavaiah SR, Diwan TS, Burns JM, et al. Depletion of alloantibody-secreting plasma cells by proteasome inhibition improves desensitization (abstract). *Am J Transpl*. 2010; 10 Suppl 4: 44–5.
20. Trivedi HL, Terasaki PI, Feroz A, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation*. 2009; 87 (10): 1555–61.
21. Waiser J, Budde K, Schu M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transpl*. 2012; 27 (3): 1246–51.
22. Raghavan R, Jeroudi A, Achkar K, et al. Bortezomib in kidney transplantation. *J Transpl*. 2010; 2010: 698594.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

CD – angl. *cluster of differentiation*

CYP – citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*)

HLA-1 – človeški levkocitni antigen 1 (angl. *human leukocyte antigen 1*)

IVIg – intravenski imunoglobulini