

Fáze 1 studie použití marizomibu (MRZ) u relabujícího a relabujícího a refrakterního mnohočetného myelomu (MM a RRMM)

Proteasom je multikatalytický proteinázový komplex, který je odpovědný za degradaci širokého spektra proteinových substrátů u normálních i transformovaných buněk. Je to dobře ověřeným léčebným cílem u mnohočetného myelomu. Zatím jsou pro klinickou praxi schváleny 3 léky (bortezomib, cerfilzomib a ixazomib). První dva zmíněné jsou značně toxické a objevuje se na ně rezistence a dochází k relapsům.

Nový preparát MRZ je inhibitor širokého spektra proteasomů, vykazuje protirakovinné účinky in vitro i in vivo, a to i v případě MM, který je rezistentní na mnohé léčebné postupy, např. bortezomib, thalidomid a dexamethason. MRZ proniká přes hemoencefalickou bariéru a inhibuje proteasomovou aktivitu v CNS, ale má minimální toxické účinky na neurální kmenové a progenitorové buňky.

Studie proběhla ve 2 částech – 1. část, která byla dávkově eskalační a vyšla z ní dávka vhodná pro použití ve 2. části studie.

MRZ byl podáván intravenózně ve dvou režimech:

A – 0,025-0,7 mg/m² 1x týdně ve dnech 1, 8 a 15 / 32 pacientů a ve 2. fázi byla infuzí podávána dávka 0,7 mg/m² během 10 minut.

B – 0,15-0,6 mg/m² 2x týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11, do léčby mohl být zařazen i dexamethason / 36 pacientů a ve 2. fázi byla infuzí podávána dávka 0,5 mg/m² během 2 hodin.

Studie ukázala, že nejčastějšími obtížemi spojenými s léčbou byly: únava, bolesti hlavy, slabost, nevolnost, průjem, zvracení... (u 1 pacienta z 32 byla trombocytémie, u 2 z 36 palpitace), ale lék byl obecně velmi dobře snášen. Nedošlo k periferním neuropatiím aj. Prodloužení doby podávání, tj. na 2 hodiny v případě režimu B, pak zmenšilo dopad na CNS příznaky. Nejdelší podávání v režimu A bylo 23 cyklů v režimu B 19.

Ačkoli byla studie zaměřena na dávkování, autoři zaznamenali i změny stavu pacientů.

U 2 pacientů z 32 ve skupině A a 4 z 36 ve skupině B bylo dosaženo zlepšení, a to i u pacientů, kteří předtím dostávali bortezomid, lenalidomid aj., na něž nereagovali.

Díky studii tedy bylo zjištěno, že MRZ je bezpečnější na podávání než předchozí schválené inhibitory proteasomů, je dobře snášen, je minimálně toxický a byly patrné i pozitivní výsledky ve formě zlepšení u 6 zúčastněných pacientů.

[Phase 1 study of marizomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: NPI-0052-101 Part 1](#)

Blood, Volume 127, Issue 22, 2 June 2016

Top Articles:

- [How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation](#)
- [Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages](#)
- [Disturbed sialic acid recognition on endothelial cells and platelets in complement attack causes atypical hemolytic uremic syndrome](#)