

Hemodialýza s použitím „high cut-off“ membrán při selhání ledvin u mnohočetného myelomu – první zkušenosti

Orság J.¹, Pika T.¹, Kosatíková Z.¹, Lochman P.², Žamboch K.¹, Minařík J.¹, Hrubý M.¹, Ščudla V.¹, Zadražil J.¹

¹ Ill. interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta UP a Fakultní nemocnice Olomouc

² Oddělení klinické biochemie a imunogenetiky, Fakultní nemocnice Olomouc

SOUHRN

Cíl studie: Akutní selhání ledvin vyžadující hemodialýzu je přítomno u 10 až 20% všech pacientů s mnohočetným myelomem (MM) a je spojeno s „násobně“ zvýšenou morbiditou a mortalitou. Podkladem ledvinného poškození je nejčastěji odlišková nefropatie jako výsledek působení a ukládání monoklonálních volných lehkých řetězců (VLŘ), jejichž vysoké koncentrace nalézáme v séru pacientů. Rychlá redukce koncentrace VLŘ hraje klíčovou úlohu ve zlepšení ledvinných funkcí. Důkazy o účinnosti dosud užívané plazmaferézy jsou kontroverzní. V současnosti se jako nejlepší možnost jeví použití hemodialýz s „high cut-off“ dialyzátory, které efektivně odstraňují VLŘ ze séra pacientů a zlepšují tak dlouhodobě ledvinné funkce, pokud jsou kombinovány s efektivní chemoterapií. Cílem naší práce bylo zhodnocení účinnosti kombinované léčby chemoterapií s bortezomibem a hemodialýzami s použitím „high cut-off“ dialyzátorů u pacientů s nově diagnostikovaným MM s akutním selháním ledvin.

Materiál a metody: Soubor tvořili čtyři pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem (MM) s akutním selháním ledvin vyžadujícím dialyzační léčbu se sérovou hladinou „dominantního“ VLŘ nad 500 mg/l. Všichni podstoupili kromě chemoterapie režimem s bortezomibem také sérii hemodialýz s použitím „high cut-off“ membrán (Theralite™ 2100, Gambro Dialysatoren GmbH, Hechingen, Německo). Na začátku a na konci každé hemodialýzy byly změřeny hladiny volných lehkých řetězců (VLŘ) v séru a v dialyzátu turbidimetricky (Freelite™, The Binding Site, UK) a také sérové hladiny kreatininu a dalších parametrů. Ze získaných dat byla následně vypočtena celková procentuální redukce hladiny VLŘ za celou dobu léčby i při jednotlivých procedurách. Sledována byla dále efektivita terapie a výsledný stav pacientů.

Výsledky: Bylo provedeno celkem 27 hemodialýz s „high cut-off“ membránami, přičemž jednotliví pacienti podstoupili od 3 do 11 procedur. Současně byla zahájena chemoterapie bortezomibovým režimem. Průměrná procentuální redukce hladiny VLŘ v séru pacientů po ukončení terapie dosáhla 93,7 ± 8,8 %. Průměrný pokles hladiny VLŘ při jednotlivých procedurách pak byl 55,30 ± 20,04 %. Průměrná clearance VLŘ dosáhla 62,7 ± 37,2 ml/min resp. 29,0 ± 26,1 ml/min na počátku resp. na konci terapie hemodialýzami. U třech pacientů došlo k návratu ledvinných funkcí a nadále žijí bez závislosti na dialýze, jedna pacientka zemřela v průběhu léčby v důsledku ischemické cévní mozkové příhody nesouvisějící s dialýzami.

Závěr: Prokázali jsme, že hemodialýza s použitím „high cut-off“ membrán je účinná metoda k rychlému odstranění VLŘ i ke zlepšení ledvinných funkcí při akutním poškození ledvin u mnohočetného myelomu v kombinaci s chemoterapií s použitím bortezomibu. Pro definitivní a precizní zhodnocení přínosu této léčebné modality a volbu optimálního počtu a trvání hemodialýz bude nutné získání dalších zkušeností.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, akutní renální selhání, volné lehké řetězce, „high cut-off“ hemodialýza.

SUMMARY

Orság J., Pika T., Kosatíková Z., Lochman P., Žamboch K., Minařík J., Hrubý M., Ščudla V., Zadražil J.: Haemodialysis using high cut-off dialysers in acute kidney injury in multiple myeloma – first experience.

Objective: Renal failure requiring haemodialysis occurs in 10-20% of all multiple myeloma (MM) cases and it is associated with a greatly increased morbidity and mortality. The main cause of renal injury is cast nephropathy, as a direct consequence of high concentrations of monoclonal free light chains (FLCs) in patients' sera. Rapid reduction of FLCs levels plays a key role in renal recovery. Evidence of benefit of plasmapheresis in removing serum FLC has been controversial. According to the recent experience, haemodialysis using high cut-off dialysers reduces effectively the level of FLCs concentrations and improves renal functions in long term when combined with an effective chemotherapy. In our single centre study we assessed efficacy of parallel treatment for patients with new diagnosed MM and acute renal failure due to excess of serum FLCs with combination of bortezomib-based chemotherapy and haemodialysis using high cut-off dialysers.

Material and methods: The studied group consisted of 4 patients with new diagnosed MM and acute renal failure requiring haemodialysis and with serum FLCs levels („dominant FLC“) above 500 mg/l. They all were treated with bortezomib-based chemotherapy and simultaneously they underwent haemodialysis sessions with the high cut-off membranes (Theralite™ 2100, Gambro Dialysatoren GmbH, Hechingen, Germany). At the beginning and before the end of each session, free light chain levels in serum as well as in dialysate were measured (Freelite™, The Binding Site, UK). Percentage reduction in serum free light chains in the hemodialysis session as well as at the end of treatment was determined by calculation from the reached data. The efficacy of the treatment and clinical state of the patients were observed as well.

Results: 27 sessions of haemodialysis with high cut-off membranes (HCO HD) were performed, each patient underwent between 3 and 11 sessions. At the same time, patients underwent bortezomib-based chemotherapy. Free light chain levels decreased by a mean of 93.7 ± 8.8% between treatment onset and completion, while the mean percentage of reduction of

FLC levels per session was 55.30 ± 20.04 %. Mean clearance of FLCs was 62.7 ± 37.2 ml/min resp. 29.0 ± 26.1 ml/min at the beginning resp. at the end of HCO HD. Renal function was recovered in 3 patients, who are alive and dialysis-free. One patient died of ischemic stroke not related to haemodialysis procedure during treatment.

Conclusion: We demonstrated haemodialysis using high cut-off membranes is an effective method to remove free light chains rapidly and to recover renal functions in acute renal injury in multiple myeloma in combination with chemotherapy using bortezomib. Further experiences and studies are needed to examine the clinical benefit and to select the optimum regimen.

Key words: multiple myeloma, acute renal failure, free light chains, high cut-off haemodialysis.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je hematologické onemocnění způsobené maligní transformací B- lymfocytů, jejich klonální proliferací a akumulací terminálních vývojových stádií – plazmocytů s tvorbou monoklonálních imunoglobulinů ev. jejich částí, monoklonálních volných lehkých řetězců (VLŘ). Až u 50 % nemocných je přítomno postižení ledvin, u 10 % pak i akutní selhání ledvin vyžadující hemodialýzu [1]. Hlavní příčinou jejich poškození u MM je vznik odliktů VLŘ s Tamm-Horsfallovým proteinem v distálních tubulech ledvin (odliktová nefropatie) jako výsledek působení a ukládání VLŘ, jejichž vysoké koncentrace nalézáme v séru pacientů. Odliktová nefropatie podmiňuje až 70 % případů akutního poškození ledvin vyžadujících hemodialýzu u MM [2]. Za fyziologických okolností se VLŘ volně filtrují přes glomerulární membránu a následně jsou vstřebány v proximálních tubulech a degradovány. V případě postižení MM s nadměrnou produkcí VLŘ dochází k překonání vstřebávací kapacity proximálních tubulů, a tím k průniku VLŘ do distálních segmentů nefronů, kde reagují s Tamm-Horsfallovým proteinem za vzniku odliktových válců. V důsledku tohoto děje dochází k ucpání lumina tubulů s jejich následným protržením, čímž je podnícena zánětlivá reakce vedoucí k progresivní fibrotizaci intersticia ledvinného parenchymu [3]. Poškození ledvinných funkcí bylo identifikováno jako negativní prognostický faktor asociovaný s horší léčebnou odpovědí, kratším přežitím a zvýšenou časnou úmrtností postižených pacientů. Před zavedením nových léčebných preparátů byla prognóza těchto nemocných velmi špatná s mediánem přežití pouze 3-11 měsíců. Naproti tomu, při dosažení obnovy ledvinných funkcí je přežití pacientů srovnatelné s nemocnými bez postižení ledvin. Zavedení nových léčiv (thalidomid, lenalidomid, bortezomib) do standardní terapie přineslo rychlejší a hlubší léčebnou odpověď, přičemž poslední ze jmenovaných preparátů je v současné době považován za lék první volby u pacientů s MM a ledvinným postižením. Potvrzuje se tak fakt, že rychlá redukce koncentrace VLŘ hraje klíčovou úlohu pro zlepšení ledvinných funkcí. Chemoterapeutické režimy s využitím nových léčiv tak poskytly základ pro rozvoj adjuvantní léčebné strategie používající extrakorporální eliminaci VLŘ pro zvýšení účinnosti redukce expozice ledvin toxickým VLŘ [4]. Dosud užívaná plazmaferéza však nespĺnila očekávání a důkazy o její účinnosti jsou kontroverzní [5, 6]. V současnosti se jako nejlepší možnost jeví použití prodloužených hemodialýz s „high cut-off“ (HCO) protein- permeabilních membrán, které efektivně odstraňují VLŘ ze séra pacientů [7 - 9].

V následujícím sdělení prezentujeme výsledky terapie pacientů s nově diagnostikovaným MM a akutním ledvinným poškozením léčených kombinací chemoterapie s bortezomibem a paralelních hemodialýz s použitím HCO dialyzátorů.

Materiál a metody

V období od července do prosince 2012 podstoupili terapii s použitím HCO hemodialýz na našem pracovišti čtyři pacienti s nově diagnostikovaným MM provázeným akutním ledvinným selháním vyžadujícím dialyzační léčbu se sérovou hladinou „dominantních“ VLŘ nad 500 mg/l. Akutní ledvinné selhání vyžadující dialyzační léčbu bylo definováno hodnotou glomerulární filtrace pod 15 ml/min/1,73 m² vypočtené podle rovnice MDRD („Modification of Diet in Renal Disease“). Hlavní charakteristiky nemocných jsou uvedeny v tabulce 1. Všichni pacienti podstoupili sérii hemodialýz (od 3 do 11) s použitím HCO dialyzátorů Theralite™ 2100 (Gambrö Dialysatoren GmbH, Hechingen, Německo) s membránou z polyarylethersulfonu a polyvinylpyrrolidonu v trvání od 6 do 6,5 hodin. Režim zahrnoval každodenní procedury během prvního týdne léčby a poté ve frekvenci 2krát týdně. Parametry dialýz byly následující: průtok krve Q_b = 200-220 ml/hod, průtok dialyzačního roztoku Q_d = 500 ml/hod, antikoagulace: nízkomolekulární heparin (Fraxiparine®) v dávce přizpůsobené hmotnosti pacienta, ultrafiltrace určována individuálně dle klinického stavu nemocného. Kritéria pro ukončení terapie s použitím HCO dialyzátorů byly: a) reparace renální funkce definovaná hodnotou glomerulární filtrace nad 15 ml/min/1,73 m² (dle MDRD), b) závislost na dialýze i po dvouměsíční léčbě, c) závažné nežádoucí reakce spojené s léčbou HCO membránami a d) úmrtí nemocného v průběhu léčby. Pacienti byli během terapie substituováni roztokem lidského albuminu. Všichni nemocní podstoupili paralelně chemoterapii režimem s bortezomibem. U jednoho pacienta (pacient 1) bylo nutno před zahájením dialýz s HCO dialyzátory provést jednu plazmaferézu pro projevy hyperviskozního syndromu a jednu klasickou dvouhodinovou hemodialýzu, další pacient (pacient 3) absolvoval před zahájením dialýz s HCO dialyzátory jednu dvouhodinovou klasickou hemodialýzu. Na začátku a na konci každé hemodialýzy byly změřeny hladiny VLŘ v séru a v dialyzátu turbidimetry (Freelite™, The Binding Site, UK) a také sérové hladiny kreatininu a dalších parametrů. Ze získaných dat byla následně vypočtena celková procentuální redukce hladiny VLŘ za celou dobu léčby i při jednotlivých proce-

Table 1. Clinical details of the four patients with MM treated by haemodialysis

Patient	Sex/ Age	Myeloma type	Presentation FLC Concentration (mg/l)	Chemotherapy Regimen	Number of HCO haemodialysis	Clinical Outcomes
1	M/55	IgG λ	1076	BorDoxDex	3	Renal recovery GF at 6 mo = 60
2	F/76	IgA κ + BJ κ	19.964	BorDoxDex	8	Renal recovery GF at 5 mo = 38
3	F/74	IgA λ + IgG κ	10.434	BorDex	7	Died from ischemic stroke
4	M/65	BJ λ	23.173	BorDoxDex	11	Renal recovery GFR at 3 mo = 32

FLC: free light chain, M: male, F: female, HCO: high cut-off, BorDex: bortezomib and dexamethasone, BorDoxDex: bortezomib, doxorubicin and dexamethasone, BJ: Bence-Jones, GF: glomerular filtration (by MDRD in ml/min per 1.73 m²)

durách a také hodnoty clearance VLŘ na počátku a na konci každé dialyzační procedury. Sledována byla dále efektivita léčby a výsledný stav pacientů (Tabulka 1).

Výsledky

Čtyři pacienti podstoupili celkem 27 hemodialýz s HCO membránami, přičemž počet procedur u jednotlivých nemocných kolísá v rozmezí od 3 do 11. Průměrná procentuální redukce hladiny VLŘ v séru pacientů po ukončení terapie dosáhla 93,7 ± 8,8 %, jednotlivě viz obr. 1.

Nižší účinnost u jednoho z pacientů byla způsobena předchozí prodělanou plazmaferézou, kterou samotnou bylo dosaženo výrazné redukce vstupní nálože VLŘ. Průměrný pokles hladiny VLŘ při jednotlivých procedurách pak byl 55,3 ± 20,0 %, přičemž nebyl prokázán rozdíl v míře redukce hladin mezi VLŘ kappa a lambda (obr. 2, 3).

Průměrná clearance na počátku resp. na konci hemodialyzační léčby VLŘ dosáhla 62,7 ± 37,2 ml/min resp. 29,0 ± 26,1 ml/min (obr. 4) a opět nebyl nale-

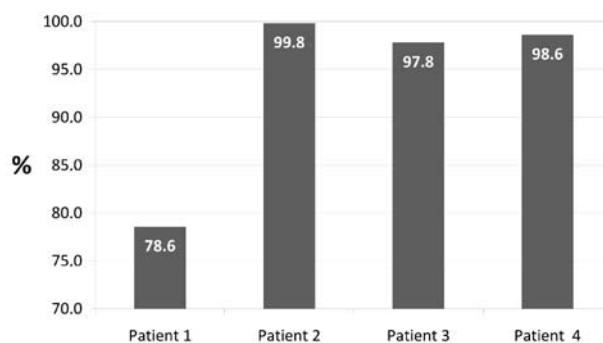


Fig. 1. Percentage reduction in serum free light chain levels at the end of the treatment with HCO hemodialysis (axis x days, axis y percentage reduction)

zen zásadní rozdíl v míře clearance pro jednotlivé VLŘ. Paralelně probíhala u všech nemocných chemoterapie s použitím bortezomibu s příznivým efektem, což bylo dáno i skutečností, že u všech šlo o nově diagnostikované onemocnění, nikoli o relaps.

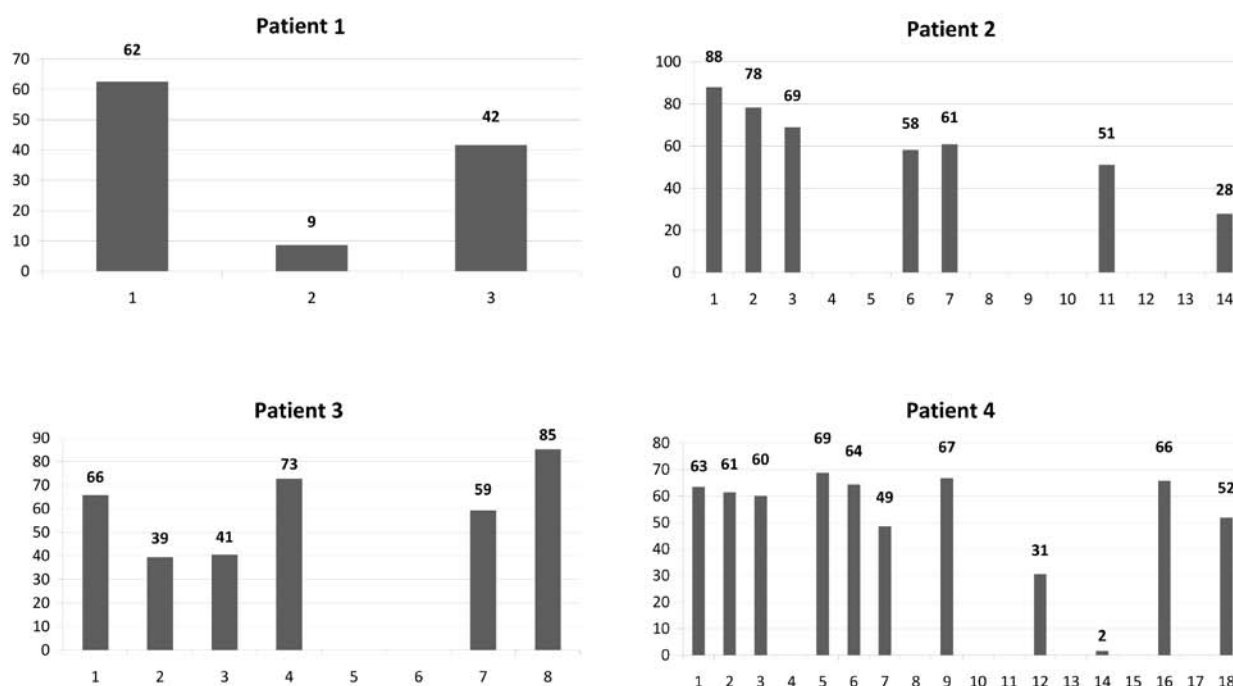


Fig. 2. Percentage reduction in serum free light chain levels in the hemodialysis session. (axis x days, axis y percentage reduction)

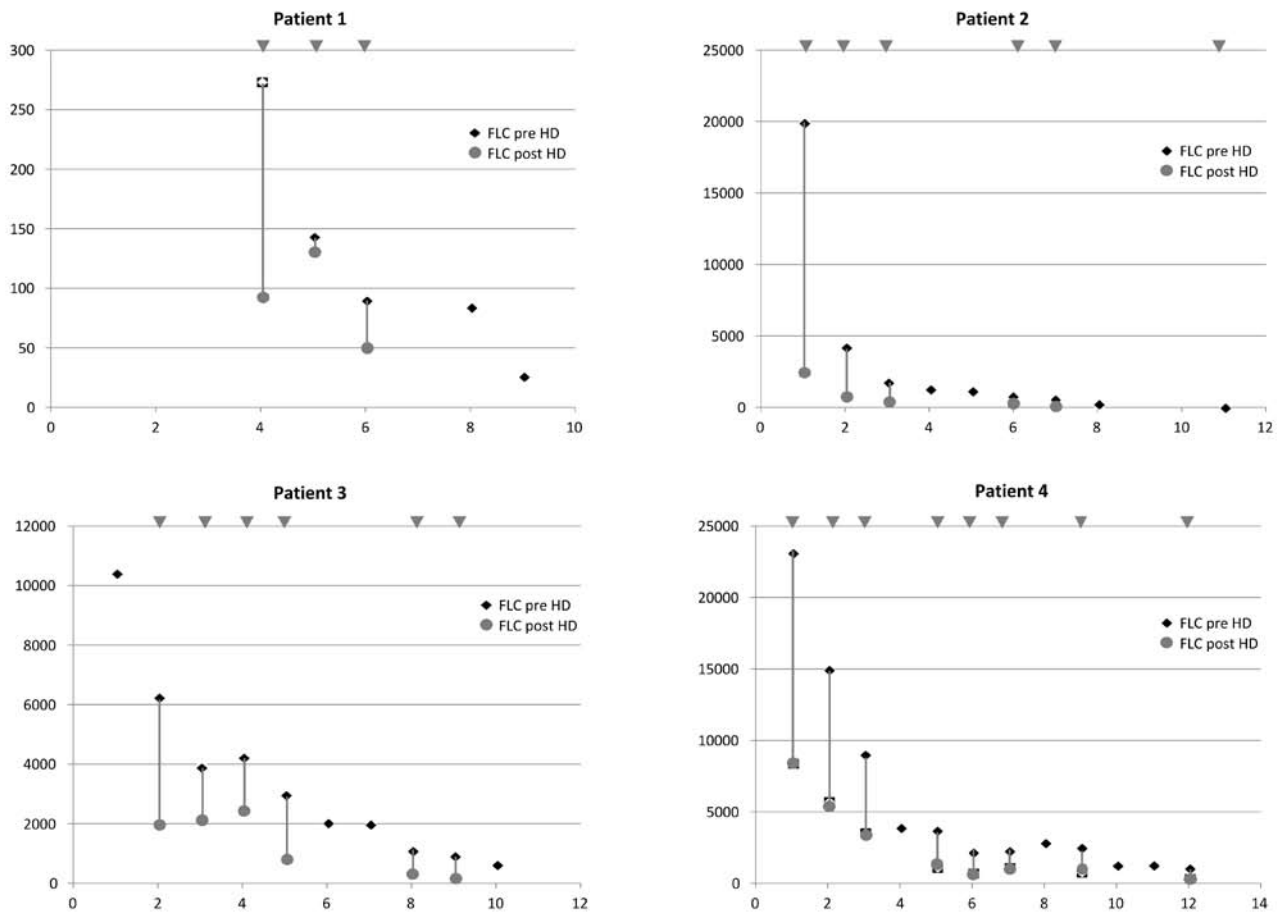


Fig. 3. Serum free light chain levels before and after hemodialysis sessions. Pre- and post-dialysis samples are connected by a line. The arrowheads correspond to each high cut-off haemodialysis session. (axis x days, axis y mg/l).

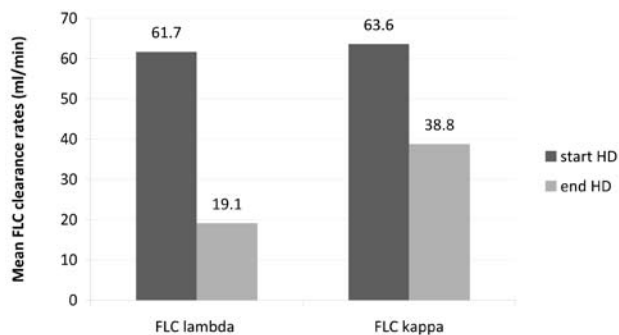


Fig. 4. Mean clearance rates of kappa and lambda free light chains (FLCs) at the beginning and at the end of HCO hemodialysis sessions

U třech pacientů došlo k restituci ledvinných funkcí a nadále žijí bez závislosti na dialýze. Jeden pacient dosáhl plného návratu renálních funkcí s glomerulární filtrací nad 60 ml/min/1,73 m² a v současné době podstupuje autologní transplantaci kmenových krvetvorných buněk, u dalších dvou pacientů přetrvává renální insuficience s hodnotami glomerulární filtrace 38 resp. 32 ml/min/1,73 m². Poslední pacient (pacient 3) rovněž příznivě reagoval na podanou terapii, avšak v průběhu léčby zemřel v důsledku rozsáhlé ischemické cévní mozkové příhody. Při použití HCO membrány

Theralite™ byl u nemocných pozorován významnější pokles sérového albuminu s nutností jeho substituce, průměrnou dávkou 20g albuminu na proceduru. Naopak nebyl zaznamenán výraznější pokles sérových hladin magnézia.

Diskuse

Efektivní chemoterapie stále zůstává hlavním a nejdůležitějším elementem v léčbě mnohočetného myelomu včetně ledvinného postižení. Zejména použití inhibitoru proteazomu, bortezomibu, vede k rychlejší kontrole onemocnění, nicméně i tak se plný efekt léčby dostavuje až v řádu týdnů, což je doba, kdy již ledviny mohou být nezvratně postiženy. Jistým řešením k paralelnímu rychlému odstranění VLŘ se dosud jevílo adjuvantní použití plazmaferéz, nicméně výsledky dosud realizovaných studií jsou kontroverzní a zdá se, že tato metoda nevede k signifikantnímu zlepšení prognózy nemocných [5, 6]. Problémem zůstává skutečnost, že plazmaferéza očišťuje od VLŘ pouze intravaskulární prostor, ale není schopna dosáhnout redukce VLŘ extravaskulárně. Navíc počet a trvání procedur jsou omezené. Novou možností se v posledních letech stalo použití hemodialýz s HCO dialyzátory. HCO membrány konstruované k účinné propustnosti látek do molekuly

lové hmotnosti 45 kDa, do které spadají právě VLŘ, umožňují efektivní odstranění VLŘ nejen z intravaskulárního, ale i z extravaskulárního prostoru vzhledem k možnosti dlouhodobého provádění prolongovaných hemodialýz. První důkazy byly předloženy v roce 2007 Hutchisonem et al. [7, 8]. Dosud byly publikovány výsledky malých otevřených studií a sérií kazuistik, které dokumentují účinnost této metody v kombinaci s chemoterapií [10-13]. Námi získané výsledky odpovídají dosud publikovaným údajům, a to jak ve schopnosti efektivní redukce hladin VLŘ, tak i v rozmezí účinnosti jednotlivých dialýz a klinického výstupu. Zároveň je jasně poukázána nutnost účinné chemoterapie k dosažení příznivé léčebné odpovědi a restituce renálních funkcí. V současné době je za tuto léčbu uznávána chemoterapie s použitím proteazomového inhibitoru bortezomibu, jehož výhodou je rychlý nástup účinku s potlačením produkce nových VLŘ. Jeho kombinované použití s HCO hemodialýzami pak umocňuje efekt na zlepšení renálních funkcí pacientů i na celkové přežití [14]. V naší studii jsme předčili míru obnovení ledvinových funkcí u pacientů oproti literárním údajům (75 % vs. cca. 60 % - 70 %), navíc při použití menšího počtu HCO hemodialýz, což lze vysvětlit jednak "miniaturní" velikostí souboru, jednak příznivou reakcí na podanou chemoterapii, což přikládáme skutečnosti, že u všech nemocných šlo o nově diagnostikované onemocnění. V průběhu hemodialýz jsme nepozorovali závažnější komplikace v klinickém ani laboratorním stavu pacientů. Ischemická cévní mozková příhoda u jedné nemocné nebyla spojena přímo s dialyzační léčbou. Zdá se však, že při použití dialyzátorů Theralite 2100™ s větším povrchem membrány (2,1 m²) je nutná obligatorní substituce albuminu.

Závěr

Prokázali jsme, že hemodialýza s použitím „high cut-off“ membrán je účinnou metodou k rychlému odstranění VLŘ, a tím ke zlepšení ledvinových funkcí při akutním poškození ledvin u mnohočetného myelomu za předpokladu kombinace s moderní chemoterapií s použitím bortezomibu. Pro definitivní a precizní zhodnocení přínosu této léčebné modality pro prodloužení přežití pacientů jak s nově diagnostikovaným, tak s relabujícím onemocněním a pro volbu optimálního počtu a trvání hemodialýz bude nutné získání dalších dat z aktuálně probíhajících randomizovaných kontrolovaných studií [15].

Literatura

1. **Rajkumar, S. V.** Multiple myeloma. *Curr. Probl. Cancer*, 2009, 33, p. 7-64.
2. **Hutchison, C. A., Bradwell, A. R., Cook, M. et al.** Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 4, p. 745-754.
3. **Hutchison, C. A., Batuman, V., Behrens, J. et al.** The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2012, 8, p. 43 – 51.
4. **Heyne, N., Denecke, B., Guthoff, M. et al.** Extracorporeal light chain elimination: high cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. *Ann. Hematol.*, 2012, 91, p. 729-735.
5. **Clark, W. F., Stewart, A. K., Rock, G. A. et al.** Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 143, p. 777-784.
6. **Burnette, B. L., Leung, N., Rajkumar, S. V.** Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, p. 2365-2366.
7. **Hutchison, C. A., Cockwell, P., Reid, S. et al.** Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 18, p. 886-895.
8. **Hutchison, C. A., Harding, S., Mead, G. et al.** Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif. Organs*, 2008, 32,12, p. 910-917.
9. **Hutchison, C. A., Cockwell, P.** Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2010, 19, p. 550-555.
10. **Wirk, B.** Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplantation*, 2011, p. 1-13.
11. **Hutchison, C. A., Cockwell, P., Stringer, S. et al.** Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011, 22, p. 1129-1136.
12. **Martín-Reyes, G., Toledo-Rojas, R., Torres-Rueda, Á. et al.** Haemodialysis using high cut-off dialysers for treating acute renal failure in multiple myeloma. *Nefrologia* 2012, 32,1, p. 35-43.
13. **Khalafallah, A., Loi, S. W., Love, S. et al.** Early application of high cut-off haemodialysis for de-novo myeloma nephropathy is associated with long-term dialysis-independency and renal recovery. *Mediterr. J. Hematol. infect. Dis.*, 2013, 5(1), e2013007.
14. **Sinisalo, M., Silvennoinen, R., Wirta, O.** High cut-off hemodialysis and bortezomib-based therapy to rescue kidneys in myeloma-dependent cast nephropathy. *Am. J. Hematol.*, 2012, 87, 6, p. 640.
15. **Hutchison, C. A., Cook, M., Heyne, N. et al.** European trial of free light chain removal by extended hemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. *Trials*, 2008, 9, p. 55.

Vypracováno s podporou grantu NT 12451/5.

Do redakce došlo 12. 2. 2013

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jiří Orság

III. interní klinika – nefrologická,

revmatologická a endokrinologická,

Fakultní nemocnice Olomouc,

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: jiri.orsag@klikni.cz