

Léčba nemocných s mnohočetným myelomem a renálním selháním

Prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D., MBA

IV. interní hematologická klinika LF a FN Hradec Králové

SOUHRN

Poškození funkce ledvin monoklonálním imunoglobulinem, resp. klonálními lehkými řetězci patří mezi nejčastější klinické projevy mnohočetného myelomu, prevalence v celém průběhu onemocnění se pohybuje mezi 25–50 % případů. V následujícím sdělení se autor věnuje jak etiologii poškození ledvin u monoklonálních gamapatií, tak i možné léčbě, a kromě toho i novým poznatkům zjištěným v oblasti epidemiologie mnohočetného myelomu. Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin zůstává nadále časná diagnostika základního onemocnění. Na její zlepšení u mnohočetného myelomu do budoucna je zaměřen projekt CRAB II České myelomové skupiny.

KLÍČOVÁ SLOVA: etiologie - léčba - mnohočetný myelom - monoklonální gamapatie - poškození ledvin

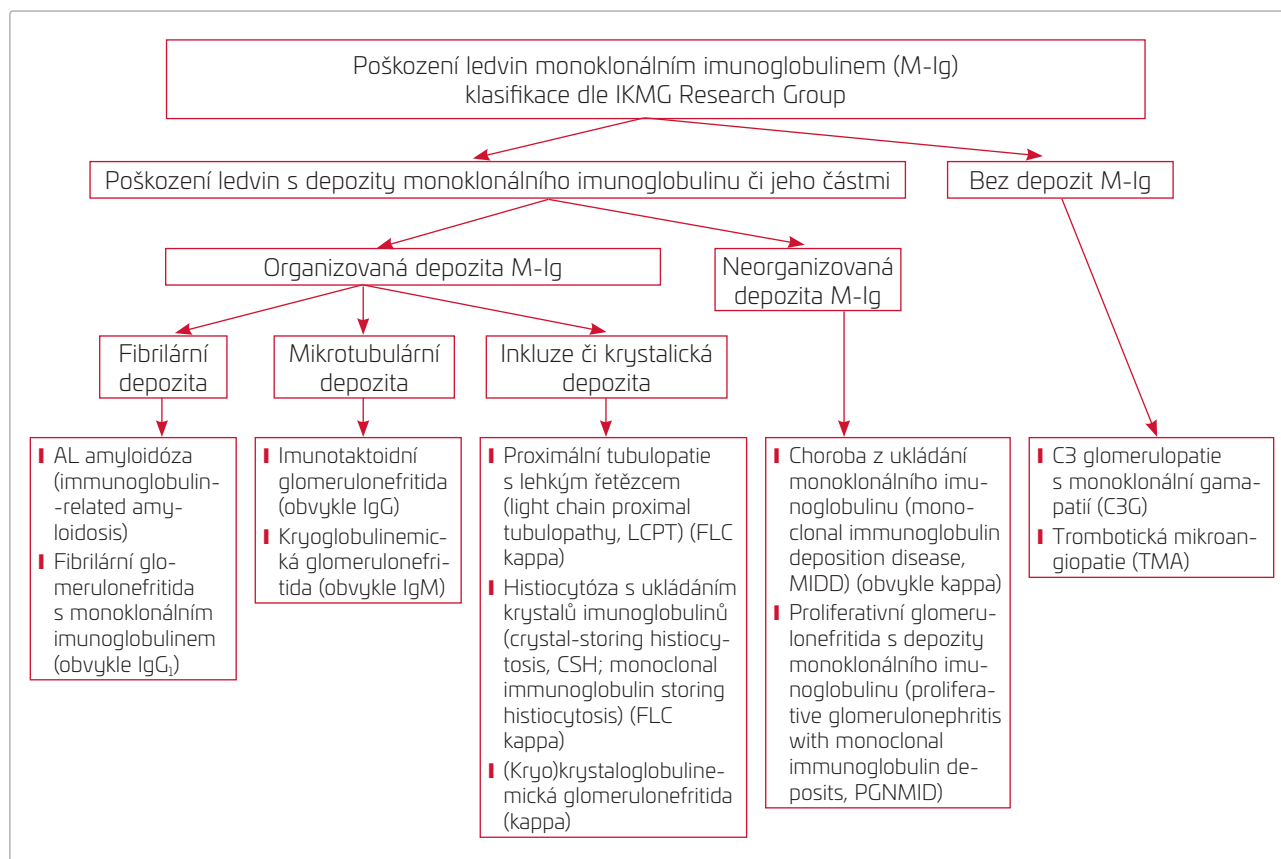
Etiologie poškození funkce ledvin u mnohočetného myelomu

Základní laboratorní charakteristikou monoklonálních gamapatií (MG) je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig), eventuálně pouze jeho částí v séru a/nebo v moči. V rámci aktuálně platných diagnostických kritérií mnohočetného myelomu (MM) je pak základním diagnostickým kritériem průkaz minimálně desetiprocentní infiltrace kostní dřeně klonálními plazmatickými (myelomovými) buňkami.¹ Monoklonální imunoglobulin, resp. klonální volné lehké řetězce mohou poškodovat ledviny, což se může projevit kombinací nefrotického a nefritického syndromu: proteinurií, hematurií, renální insuficiencí, hypertenzí, sníženou hodnotou komplementu a tubulárními poruchami. Prevalence poškození ledvin v celém průběhu mnohočetného myelomu se pohybuje mezi 25–50 %. Dialyzační léčba je pak během onemocnění nutná přibližně u 12 % pacientů s MM.² Forma poškození ledvin úzce souvisí s koncentrací M-Ig a volných lehkých řetězců (free light chain, FLC). Odliktová nefropatie (cast nephropathy) vzniká, když množství profiltrovaných FLC převyšuje resorpční kapacitu proximálního tubulu, takže se FLC dostávají do Henleovy kličky, v níž probíhá koncentrace moči, a proto zde dochází k tvorbě odliktových válců.³ K poškození ledvin však může dojít i při nízkých koncentracích M-Ig a FLC, kdy počet plazmocytů nezaplní kritéria myelomu (monoclonal gammopathy of renal significance). K nejčastějšímu poškození ledvin

nízkými koncentracemi FLC dochází u AL amyloidózy a „light chain deposition disease“. Existují však četné další formy nefropatií při nízkých koncentracích M-Ig či FLC. Diagnostika a klasifikace těchto poruch by měly být prováděny dle doporučení International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group na pokladě imunohistochemického, případně elektronmikroskopického hodnocení biopsie ledvin,⁴ jejíž provedení je tak k odlišení jednotlivých forem postižení nutné (viz **obr. 1**). Poškození ledvin M-Ig anebo FLC může dále akcelarovat dehydratace s oligurií, případně hyperkalcemie a hyperurikemie, možné je i poškození ledvinných funkcí zánětem ledvin nebo močových cest, eventuálně spojené s podáním nefrotoxických léků.

Nové poznatky v epidemiologii MM v České republice

V posledních dvou desetiletích došlo v léčbě MM k neuvěřitelnému pokroku. Kombinované léčebné režimy jsou dnes schopny dosáhnout kompletní remise u většiny nemocných. Přesto je MM stále považován za dlouhodobě nevléčitelné onemocnění, a to vzhledem k vysokému riziku pozdních relapsů, ke kterým může dojít i po více než deseti letech od ukončení léčby. Dalším nepříznivým faktem pro nemocné je skutečnost, že nadále téměř u poloviny nemocných je onemocnění diagnostikováno pozdě, což potvrdila v letošním roce i proběhlá dotazníková akce v rámci projektu CRAB II České myelomové skupiny.



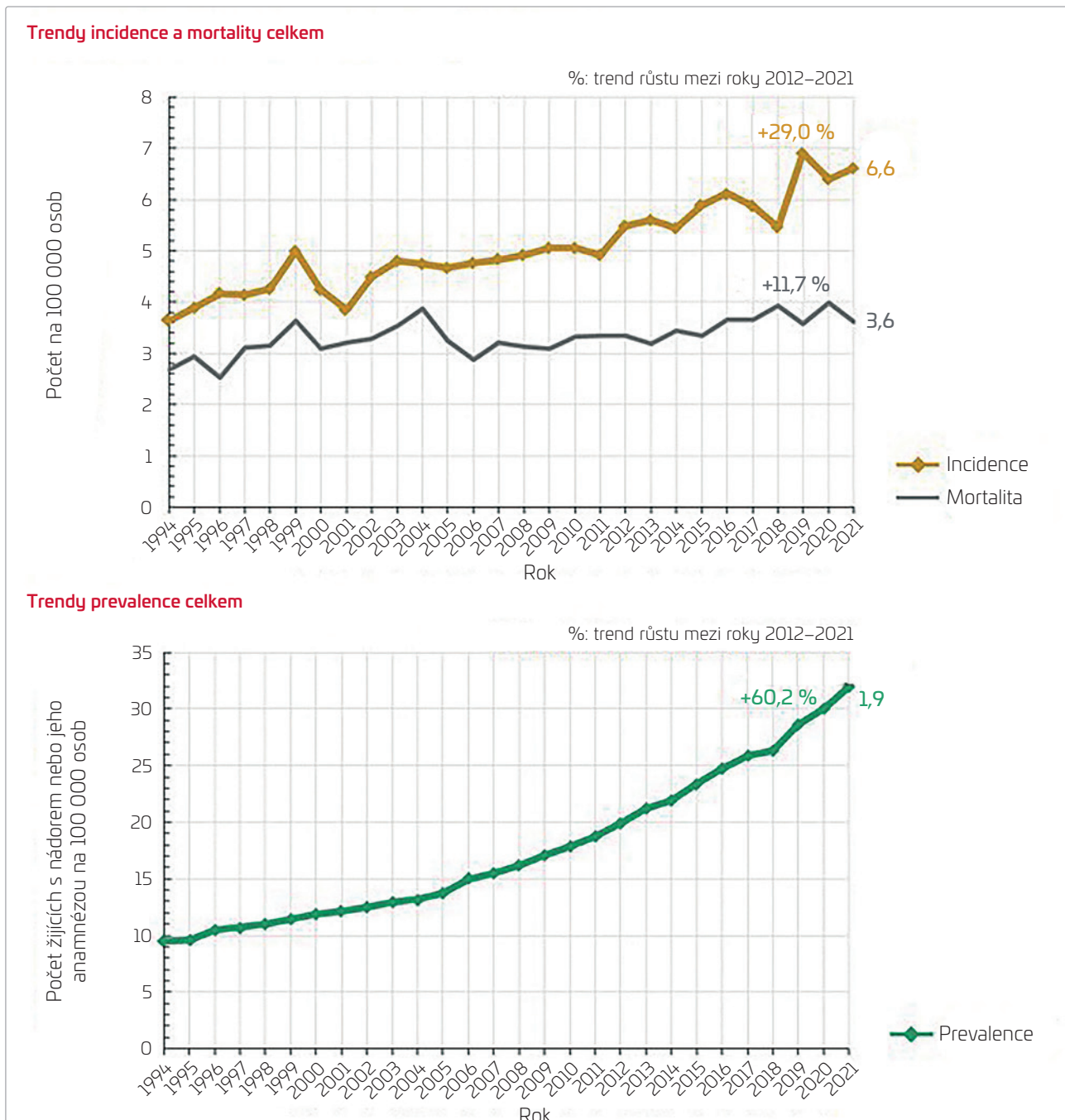
OBR. 1 Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem nebo jeho částmi dle International Kidney and Monoclonal Gammopathy (IKMG) Research Group.⁴

Od prvních známek onemocnění, které jsou velmi různorodé, do stanovení diagnózy uplynou ve většině případů více než tři měsíce. Proto se bohužel nedá předpokládat, že bychom se do budoucna měli s renálním postižením setkávat méně často. Bude to pravděpodobně naopak, a to vzhledem ke zvyšující se incidenci této hematologické malignity. Pro čtenáře bude jistě zajímavý fakt, že podle poslední analýzy dat z Národního onkologického registru provedené pro účely nových Doporučení pro diagnostiku a léčbu MM České myelomové skupiny vzrostla incidence MM v České republice ze 2,3 v roce 1980 přes 4,8 v roce 2014 na 6,6 na 100 000 obyvatel ročně v roce 2021, což znamená přibližně 29% nárůst za posledních deset let. Tak jak byl pro nás takový vývoj incidence MM v České republice v minulém roce překvapením, v letošním roce jsme se dočkali potvrzení obdobných trendů i v rámci mezinárodních analýz. Prevalence MM v České republice narostla mezi lety 2012 až 2021 dokonce o 60,2%. I v prevalenci lze pozorovat od roku 1990 podobný trend jako u incidence se vzestupem počtu žijících nemocných s MM na 100 000 obyvatel, a to z 6,3 na 18,8 v roce 2014 a následně na 31,9 v roce 2021 (viz obr. 2).⁵ Důvodem výrazného nárůstu prevalence pacientů s MM je kromě jeho narůstající incidence zejména významné zlepšení výsledků léčby, ke kterému od přelomu tisíciletí u mnohočetného myelomu došlo.

Léčba nemocných s MM a renální insuficiencí

V léčbě mnohočetného myelomu hrají dnes prim kombinované léčebné režimy, kdy aktuálně jsou ještě používány převážně trojkombinace, nicméně v blízké budoucnosti dojde zřejmě k rychlému rozšíření využívání ještě účinnějších čtyřkombinací, které obsahují kromě bazální dávky kortikoidu dále kombinaci léků ze tří základních lékových skupin, tj. zástupce protilátek proti buňkám MM, proteazomových inhibitorů a imunomodulačních léčiv. Přehled léků z jednotlivých skupin včetně nutné redukce jejich dávek v případě renální insuficience uvádí následující **tabulka 1**.

V tabulce zatím chybějí nejmodernější léky ze skupiny bi-, respektive trispecifických protilátek a léčiv CAR-T (chimeric antigen receptor T cells, T lymfocyty geneticky modifikované pomocí chimérických antigenních receptorů), u nichž lze ale předpokládat, že stejně jako u ostatních dosud používaných protilátek nebude při podávání nemocným se sníženou funkcí ledvin nutná žádná redukce používaných dávek. Zatím jsou však tyto léky používány zejména v rámci klinických studií, kterých se ve většině případů nemocní s renální insuficiencí účastnit nemohou z důvodu nesplnění vstupních „inclusion“, respektive „exclusion“ kritérií, takže jasné doporučení pro použití v této indikaci zatím chybí. Z trojkombinačních režimů byly dosud u nemocných s renální insuficiencí používány režimy BDD (bortezomib-doxorubicin-dexamethason)

OBR. 2 Trendy v epidemiologii mnohočetného myelomu v České republice.⁵

a VTD (bortezomib-thalidomid-dexamethason), v poslední době se nejčastěji využívá dvou režimů – VRD (bortezomib-lenalidomid-dexamethason), u něhož je ale nutná příslušná redukce dávky lenalidomidu, a PVD (pomalidomid-bortezomib-dexamethason) bez nutnosti úpravy dávkování. Ve všech případech je však před zahájením cílené protimyelomové léčby nutná dostatečná hydratace nemocného. Opatrnosti je třeba u anurických nemocných, kde by velká nálož tekutin mohla způsobit převodnění se vznikem plicního edému.⁷ V případě současné hyperkalcemie je možné při mírné renální insuficienci využití léků ze skupiny bisfosfonátů (zoledronátu, ev. pamidronátu), v případě výraznější ledvinové nedostatečnosti je nutné

použití denosumabu.⁸ V jiných případech může být nutné léčebné ovlivnění hyperurikemie a hyperfosfatemie (např. v rámci „tumor necrosis“ syndromu), eventuálně cílené zaléčení infekční komplikace.

Dialyzační léčba a transplantace ledvin u nemocných s MM

Při závažném renálním selhání je nutné využití dialyzační léčby. Její použití je nutné i v případě hyperkalcemie nad 4,0 mmol/l anebo v případě symptomatické hyperkalcemie vzhledem ke skutečnosti, že se její efekt projeví ihned,⁷ na rozdíl od léčby bisfosfonáty či denosumabem, kdy k poklesu kalcemie dochází obvykle až po 48 hodinách.

TAB. 1 Nutné úpravy dávek protimyelomových léků v případě nedostatečné funkce ledvin

	Úprava dávky při renální insuficienci
Lenalidomid	GF 30–50 ml/min/1,73 m ² : 10 mg/den, GF < 30 ml/min/1,73 m ² : 7,5 mg/den nebo 15 mg/48 h, terminální renální insuficience: 5 mg/den. V případě dialýzy má pacient tabletu spolknout po ukončení dialýzy.
Pomalidomid	Neprovádí se úprava dávky, v případě dialýzy má pacient tabletu spolknout po ukončení dialýzy.
Bortezomib	Lék podléhá metabolismu, takže porucha funkce ledvin není důvodem k redukcí dávky.
Karfilzomib	Neprovádí se úprava dávky, v případě dialýzy se podává po ukončení dialýzy.
Ixazomib	GF 30–60 ml/min/1,73 m ² : bez úpravy dávky, GF < 30 ml/min/1,73 m ² až po dialýzu redukce dávky 3 mg. Doba podání nezávisí na době dialýzy.
Daratumumab	Žádná úprava dávky
Isatuximab	Žádná úprava dávky
Elotuzumab	Žádná úprava dávky
Belantamab mafodotin	Při GF 30–60 ml/min/1,73 m ² žádná změna dávky, při GF < 30 ml/min/1,73 m ² nejsou zkušenosti.
Venetoclax	Při GF 30–60 ml/min/1,73 m ² žádná změna dávky, při GF < 30 ml/min/1,73 m ² se jeho podání nedoporučuje.

Upraveno dle ⁶

GF – glomerulární filtrace.

Dialyzační léčba může být u nemocných s MM využita i k úpravě hyperurikémie a hyperfosfatémie v rámci „tumor necrosis“ syndromu. V roce 2005 byla uvedena na trh nová forma dialyzační membrány s cílem umožnit clearance látek s vyšší molekulovou hmotností. Tyto „high cut-off hemodialyzátory“ (HCO-HD) umožňují odstranění molekul s hmotností 50–60 kDa, mimo jiné tedy i volných lehkých řetězců. Dosud provedené dvě velké randomizované studie však neprokázaly signifikantní dlouhodobé zlepšení funkce ledvin a signifikantní rozdíl v následné nezávislosti na dialýze. První z těchto studií měla příznivější výsledky ve skupině s HCO-HD, které však nebyly statisticky významné.^{9,10} S „medium cut-off“ membránami (MCO), které mají snižovat sérové koncentrace FLC a neovlivňovat koncentrace albuminu, zatím nejsou u pacientů s mnohočetným myelomem zkušenosti.¹¹

V posledních letech se významně změnily i názory na transplantaci ledvin u pacientů s MM. Dnes existuje již řada publikací na toto téma, v nichž se uvádí, že v případech víceleté kompletní remise či stabilní parciální remise mnohočetného myelomu již není transplantace ledviny považována za absolutně kontraindikovanou. Autoři jedné z nich doporučují v rámci posuzování indikace provedení transplantace vycházet z míry agresivity MM a na základě toho zařadit pacienta do jedné ze tří prognostických kategorií a zohlednit, zda probíhá léčba, nebo zda je pacient po ukončené léčbě ve stabilní kompletní či parciální remisi:

- u osob s aktivním MM a selháním ledvin je namísto léčba myelomu, a ne transplantace;
- osoby s nízkou rizikovým MM by měly být sledovány nejméně šest měsíců po ukončené léčbě myelomu,

a pokud trvá remise, pak je možné zvažovat případné zařazení do transplantačního programu;

- osoby se středně rizikovým myelomem by po ukončené léčbě měly být sledovány nejméně 12 měsíců, než se začne v případě trvání remise zvažovat transplantace ledviny;
- u osob s vysoce agresivním myelomem převládá riziko transplantace ledviny a s ní spojené imunosupresivní léčby její potenciální přínos, a transplantace se proto neindikuje.¹²

Riziko recidivy myelomu po transplantaci ledviny nadále trvá, dokonce je potencováno potransplantační udržovací imunosupresivní léčbou, ale toto riziko je nutné akceptovat a pak se nepovažuje za kontraindikaci transplantace. V několika případech byla popsána akutní, poměrně rychlá rejekce transplantátu v souvislosti s podáváním imunomodulačního léku lenalidomidu. A proto by léky ze skupiny imunomodulačních (IMiD) měly být po transplantaci ledviny použity s opatrností. V případě recidivy MM po transplantaci ledviny je nutné léčit relaps myelomu standardními postupy a zpravidla se redukuje, ale nevysazují zavedená imunosupresiva po orgánové transplantaci, což samozřejmě zvyšuje riziko vzniku infekce s fulminantním průběhem.¹³

Závěr

Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je hlavně časná diagnostika a použití známých standardních opatření, jako jsou dostatečná hydratace a řešení minerální dysbalance, zvláště pak rychlé dosažení normokalcemie. Pro iniciální léčbu mnohočetného myelomu

u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí, a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použit jakýkoliv léčebný režim. Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků, vstupní redukce dávek dle doporučení a včasné snížení dávky či následně

vysazení léků při zvýšené toxicitě. Nutná je opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik a úprava dávek řady léků, např. derivátů morfinu a bisfosfonátů. Při rozvaze o vysokodávkované chemoterapii je nutné zvážit její potenciální přínos při současně podstatně vyšším riziku komplikací, než je obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin.

LITERATURA

- Hájek R, Maisnar V, Minařík J, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuzie Hematol Dnes* 2023;29(Suppl. 2):1–142.
- Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016;34:1544–1557.
- Menè P, Stoppacciaro A, Lai S, et al. Light Chain Cast Nephropathy in Multiple Myeloma: Prevalence, Impact and Management Challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2022;15:173–183.
- Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:45–59.
- Národní onkologický registr, aktuální analýza z roku 2023. Online. In: Ústav zdravotnických informací a statistiky.
- Bozic B, Rutner J, Zheng CH, et al. Advances in the treatment of relapsed refractory multiple myeloma in patients with renal insufficiency: Novel agents, immunotherapies and beyond. *Cancers (Basel)* 2021;13:5036.
- Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int* 2021;99:570–580.
- Terpos E, Raje N, Croucher P, et al. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. *Blood Adv* 2021;5:725–736.
- Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy. *JAMA* 2017;318:2099–2110.
- Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a Phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e217–e228.
- Kandi M, Brignardello-Petersen R, Couban R, et al. Effects of Medium Cut-Off Versus High-Flux Hemodialysis Membranes on Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Health Dis* 2022;9:20543581211067090.
- Chitty DW, Hartley-Brown MA, Abate M, et al. Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: narrative analysis and review of the last two decades. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1616–1626.
- Lum EL, Bunnapradist S. Current opinions in nephrology and hypertension: kidney transplantation in patients with plasma cell dyscrasias. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28:573–580.