

HCO hemodialýza v léčbě myelomové ledviny: výsledky studie MYRE

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: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318:2099–2110.

Poškození ledvin se vyskytuje u 30–50 % pacientů s mnohočetným myelomem (MM).¹ Nejčastějším typem renálního poškození je myelomová ledvina (myeloma cast nephropathy, MCN), jinak také nazývaná LCCN (light chain cast nephropathy). Příčinou selhání ledvin je depozice lehkých řetězců (LC) v distálním tubulu ledvin, kde se váží na uromodulin a spolu s ním vytvářejí nerozpustné válce vedoucí k intrarenální obstrukci. Lehké řetězce cirkulují v krvi ve formě volných lehkých řetězců (FLC), jež jsou za normálních okolností volně filtrovány do moči a v proximálním tubulu z 99 % zpětně resorbovány. Pokud jsou ale syntetizovány ve zvýšeném množství, jako je tomu u MM, pak kapacita megalin-cubulinového komplexu v proximálním tubulu nestačí pro jejich kompletní resorpci a dostávají se do vzestupné části Henleovy kličky a následně precipitují v distálním tubulu. Vzniklé válce se zpětně nerozpustí a kromě mechanické obstrukce způsobují sekundární influx moči do peritubulárního prostoru s následným rozvojem tubulointersticiálního zánětu. Výsledkem je fibróza intersticia a ireverzibilní renální poškození.² Trvalé selhání ledvin u nemocných s MM významně zhoršuje nejen jejich kvalitu života, ale zejména významně zkracuje jejich přežívání. Naopak obnovení renální funkce je nezávislým rizikovým faktorem delšího přežití a umožňuje podávat chemoterapii v neredukovaných dávkách, což pravděpodobně zlepšuje celkovou odpověď nemocných na léčbu.

Základem léčby MCN je zejména rychlá eliminace FLC ze séra a účinná chemoterapie založená na proteazomových inhibitech (zejména bortezomibu). V posledních několika letech lze k odstranění vysoké nálože FLC v séru použít hemodialýzu s HCO (high cut-off) kapilárou, která umožní odstranit ze séra molekuly o hmotnosti až 50 kDa, což zajistí filtraci jak κ -FLC (molekulová hmotnost 22,5 kDa), tak λ -FLC (45 kDa) ze séra. Retrospektivní observační studie s použitím této membrány ukázaly, že k obnovení renální funkce dojde u 60–70 % nemocných s akutním poškozením ledvin (AKI) na podkladě MCN léčených HCO hemodialýzou a chemoterapií

na bázi bortezomibu, zatímco léčba konvenční hemodialýzou (HD) vede k reparaci/obnovení renální funkce u 30–40 % nemocných.^{3–5} Randomizované a prospektivní studie s HCO membránou ale dosud chyběly. Kromě těchto opatření má význam i ovlivnění faktorů vedoucích k precipitaci LC v distálním tubulu (např. odstranění dehydratace, alkalizace moči, vysazení rizikových léků).

MYRE je první prospektivní randomizovaná studie srovnávající vliv HCO membrány (HCO-HD) s hemodialýzou s high-flux dialyzátorem (HF-HD) v léčbě selhání ledvin na podkladě MCN v souboru 98 nemocných. Pacienti byli randomizováni k léčbě v průběhu období od července 2011 do června 2016 celkem ve 48 centrech ve Francii. U všech nemocných byla diagnóza MCN verifikována biopsií a šlo o nově diagnostikovaný MM. Nemocní užívali chemoterapii v kombinaci bortezomib + dexamethason v 21denních cyklech (dexamethason 20 mg/den p.o. ve dnech 1–2, 4–5, 8–9, 11–12; bortezomib v dávce 1,3 mg/m² ve dnech 1, 4, 8 a 11). Bortezomib byl podáván po HD (pokud aplikace vyšla na den dialýzy); iniciálně se podával i.v., následně bylo schváleno jeho podávání i s.c. Pokud po třech cyklech chemoterapie nedošlo k hematologické odpovědi, byla léčba posílena o cyklofosfamid (v dávce 750 mg/m² 1. den cyklu). V průběhu prvních deseti dní proběhlo osm dialýz v délce trvání pět hodin (krevní pumpa na 250 ml/min, rychlost dialyzačního roztoku $\geq$ 500 ml/min). Pokud bylo potřeba, následovala pokračující léčba dialýzou s frekvencí třikrát za týden, a to do doby, než sérová koncentrace FLC klesla na hodnotu nižší než 500 mg/l, anebo do konce třetího cyklu léčby. V rámci HCO-HD léčby byl použit dialyzátor Theralite o ploše 2,1 m², high-fluxové dialyzátory měly plochu nejméně 1,8 m² a ultrafiltrační koeficient převyšoval 14 ml/min. Pokud byla sérová koncentrace albuminu nižší než 25 g/l před dialýzou, podávala se po HD substituce 20 g lidského albuminu.

Primárním cílovým ukazatelem studie byla nezávislost na HD (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] $\geq$ 15 ml/min/1,73 m²) ve třetím měsíci od stano-

vení diagnózy; současně si autoři stanovili, že rozdíl mezi skupinami musí být více než 30 % ve prospěch HCO-HD. Jako sekundární cílové ukazatele byly stanoveny nezávislost na dialýze v 6. a 12. měsíci, nežádoucí příhody spojené s jednotlivými typy HD a s chemoterapií a úmrtí z jakékoliv příčiny.

Čtyřicet sedm nemocných (průměrný věk 68,8 roku) bylo nakonec zařazeno do analýzy ITT (intention-to-treat analysis, analýzy podle léčebného záměru). Ačkoliv rozdíly mezi skupinami nemocných nebyly ve většině parametrů statisticky významné, některé z nich mohly ovlivnit výslednou renální funkci a odpověď na léčbu (např. ve skupině léčené HCO-HD bylo v porovnání se skupinou léčenou HF-HD vyšší zastoupení nemocných s MM z LC, nižší počet nemocných s preexistujícím chronickým onemocněním ledvin, nižší vstupní koncentrace kreatininu v séru či lepší hematologická odpověď).

Nezávislost na dialyzačním léčení se ve třetím měsíci mezi skupinami signifikantně nelišila (41,3 % ve skupině HCO-HD vs. 33,3 % ve skupině HF-HD; CI -12,0–27,9 %, $p = 0,42$). V 6. a 12. měsíci pak rozdíly mezi skupinami již signifikantní byly: 56,53 % ve skupině HCO-HD vs. 35,4 % ve skupině HF-HD (CI 0,9–41,3 %, $p = 0,04$) v 6. měsíci

a 60,9 % ve skupině HCO-HD vs. 37,5 % ve skupině léčené HF-HD (CI 3,2–43,5 %, $p = 0,02$) ve 12. měsíci léčby. Výsledná renální funkce u těch nemocných, kteří přežili nejméně 12 měsíců od randomizace, byla v obou skupinách pacientů podobná (eGFR 36 ml/min/1,73 m² ve skupině HCO-HD a 39 ml/min/1,73 m² ve skupině HF-HD). Jeden pacient v každé skupině vyžadoval znovuzahájení dialyzační léčby v průběhu sledování. V multivariátní regresní analýze se jako proměnné, které pozitivně ovlivňují výslednou renální funkci, ukázaly být: MM s produkcí celých Ig molekul, koncentrace patologických FLC v séru po prvním cyklu chemoterapie nižší než 500 mg/l a léčba HCO-HD.

Ve výskytu nežádoucích příhod asociovaných s léčebným HD i s podáváním chemoterapie se skupiny nelišily, stejně tak podobná byla incidence úmrtí (devět vs. deset nemocných v každé skupině).

Primárního cílového ukazatele (nezávislosti na léčbě HD po třech měsících od randomizace) tedy dosaženo nebylo; důvodem může být nízký počet nemocných a nedostatečná statistická síla souboru. Nicméně s ohledem na to, že v 6. a 12. měsíci byla nezávislost na léčbě HD signifikantně vyšší při léčbě s HCO-HD, lze tuto léčbu dle autorů považovat za přínosnou.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Terapeutický přístup k MCN po dlouhá léta vycházel pouze ze symptomatické léčby založené na dialýze a na ovlivnění dalších faktorů vedoucích k precipitaci LC (hydratace, alkalizace moči, vysazení rizikové medikace). Později se začala vedle účinnější chemoterapie používat plazmaferéza, která sice vedla k rychlému odstranění FLC (případně i celých imunoglobulinových molekul) z cirkulace, ale díky krátké době trvání procedury a velkému rebound fenoménu následného vyplavování FLC z intersticia do krevního oběhu byl účinek omezený. Ani větší randomizované studie u nemocných s MCN léčených plazmaferézou nepotvrdily lepší účinek na obnovení renální funkce v porovnání s konvenční HD.⁶ Tato léčebná procedura tedy zůstává metodou léčby pouze u nemocných s hyperviskózním syndromem.

Observační studie u nemocných léčených HCO-HD pak ukázaly, že pokud se tato dialyzační procedura spojí s účinnou chemoterapií, výsledná renální funkce bude lepší než při léčbě jen pomocí HF-HD.^{3–5} Pravděpodobnost obnovení renální funkce po léčbě HCO-HD se u nich pohybovala kolem 60–70 %. I česká data z počátku sledování nemocných (mezi roky 2012–2014) ukazovala, že k nezávislosti na dialyzačním léčení dospělo 65,7 % nemocných léčených HCO-HD (nepublikovaná data).

Na tato data se snažila navázat komentovaná studie. Co se týče primárního cílového ukazatele, studie selhala. Důvodem je zejména fakt, že autoři studie si kladli příliš vysoké cíle v rozdílu mezi HCO-HD a HF-HD (30 %) ve třech měsících

léčby, ačkoliv i podstatně menší rozdíl (kolem 15–20 %) by velmi pravděpodobně mohl mít klinický význam a dopad pro nemocné. Nesplnění primárního cílového ukazatele je dáno zejména špatným odhadem pravděpodobnosti obnovení renální funkce u skupiny léčené HF-HD. Celá řada observačních studií totiž ukazuje, že u této skupiny nemocných je při současné účinné chemoterapii šance na obnovení renální funkce kolem 40 % (možná i více). I když nezávislost na dialyzačním léčení v 6. a 12. měsíci se mezi skupinami již významně lišila, celkový dojem a výsledky komentované studie při nesplnění primárního cílového ukazatele zůstávají přinejmenším rozpačité. Tuto skutečnost nevylepšila ani data z druhé, velmi očekávané studie EuLITE, která sice in extenso zatím publikována nebyla, nicméně rozdíl mezi léčbou HCO-HD a HF-HD také neprokázala.⁷ V této studii bylo navíc ve skupině léčené HCO-HD uváděno více nežádoucích příhod, a dokonce více úmrtí než ve skupině s HF-HD. Důvodem bylo nejspíše použití agresivnější chemoterapie hned v úvodu terapie (trojkombinace kortikosteroid + bortezomib + cyklofosfamid) a také to, že HCO-HD dialýza se prováděla denně po dobu osmi hodin (na rozdíl od třikrát týdně čtyři hodiny u HF-HD), což prohlubovalo hypoalbuminemii a zvyšovalo riziko zejména infekčních komplikací (dlouhodobá a opakovaná manipulace s centrálním žilním katétrem).

Z mého pohledu zajímavé na druhé straně je, že medián do návratu renální funkce (ve studii definováno jako návrat sérové koncentrace kreatininu či eGFR na původní hodnoty

anebo $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pokud nebyla vstupní hodnota renálních parametrů známá) byl kratší u skupiny léčené HF-HD (medián 1,0 měsíce; mezikvartilové rozpětí [IQR] 0,4–3,0) oproti skupině léčené HCO-HD (medián 2,0 měsíce a IQR 0,4–5,7). Vysvětlení pro tuto skutečnost není zcela jednoduché, ale nabízí se možnost, že to souvisí s horší odpovědí na hematologickou léčbu u skupiny léčené HF-HD (ti, kteří zareagovali na hematologickou léčbu, také renálně odpověděli, protože se významně snížila nálož FLC v séru; pokud ale hematologicky neodpověděli, HF-HD v dalším průběhu choroby koncentraci FLC v séru již moc nesnižovala, a tudíž se renální funkce dále neobnovila). Tuto skutečnost by do určité míry

podporoval fakt, že období bez progresu onemocnění MM bylo ve skupině s HCO-HD 35 měsíců, zatímco ve skupině HF-HD jen 20 měsíců ($p = 0,046$). Autoři sami tento náález přisuzují tomu, že šlo o určitou selekci nemocných se závažnějším renálním poškozením, protože nemocní byli do studie randomizováni až po určité screeningové periodě, během které probíhala „symptomatická“ léčba AKI (hydratace, kortikosteroidy, HD).

Souhrnem můžeme konstatovat, že zejména u nemocných s MCN a s dominantní produkcí LC může být léčba pomocí HCO-HD přínosem a měla by být zvážena. Pro přesvědčivější doporučení je třeba si nejspíše počkat na další studie s lepším uspořádáním.

LITERATURA

1. 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.
2. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8:43–51.
3. Yadav P, Hutchison CA, Basnayake K, et al. Patients with multiple myeloma have excellent long-term outcomes after recovery from dialysis-dependent acute kidney injury. *Eur J Haematol* 2016;96:610–617.
4. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3823–3828.
5. Gerth HU, Pohlen M, Gorlich D, et al. Impact of high-cut-off dialysis on renal recovery in dialysis-dependent multiple myeloma patients. *PLoS One* 2016;11:e0154993.
6. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. *Ann Intern Med* 2005;143:777–784.
7. Hutchison CA, Cockwell P, Heyne N, et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE). *J Am Soc Nephrol* 2016;27:8A.