

Je léčbě dialýzou s HCO membránou u nemocných s myelomovou ledvinou odzvoněno?

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 randomized controlled trial.

Lancet Haematol 2019;6:e217–e228.

Poškození ledvin u nemocných s mnohočetným myelomem (MM) je častou komplikací této hematologické choroby a v nějaké formě postihuje 20–40 % nemocných. Akutní renální selhání (ARS) se diagnostikuje u 2–5 % pacientů a vyskytuje se zejména na začátku, v době stanovení diagnózy MM.¹ Před zavedením účinné chemoterapie byla prognóza nemocných s ARS špatná a jen u 25 % z nich se při léčbě dialýzou obnovila nezávislá renální funkce a jejich celkové přežívání se pohybovalo kolem jednoho roku. Se zavedením kombinované terapie založené na proteazomových inhibitech (zejména bortezomibu) se v současné době šance na obnovu renální funkce výrazně zlepšila a dosahuje až 50 %.^{2,3} Hlavní příčinou ARS u nemocných s MM bývá precipitace volných lehkých řetězců (FLC) kappa (κ) či lambda (λ) v renálních tubulech, kam se filtrují ze séra při jejich výrazném nadbytku v krvi. FLC formují za spoluúčasti uromodulinu v distálních tubulech válce (proto „cast nephropathy“ – CN, odlitková nefropatie), které vedou k jejich obstrukci a ruptuře s následným rozvojem tubulointersticiálního zánětu. Vznik CN je značně závislý na množství FLC, které cirkulují v plazmě a následně se filtrují do moči. Za rizikovou hranici se považuje hodnota $> 500 \text{ mg/l}$ (norma se pohybuje kolem 25 mg/l v závislosti na typu FLC a použité metodě).⁴ Pokud se přidají ještě další faktory zvyšující pravděpodobnost jejich precipitace (dehydratace, hyperkalcemie a hyperkalciurie, terapie nesteroidními antiflogistiky), je rozvoj ARS dokonán. Vznik ARS je velmi rychlý, a pokud nedojde během dnů až několika málo týdnů (obvykle tři až čtyři) k výrazné redukci koncentrace FLC, stane se poškození ledvin ireverzibilním a nemocní skončí v chronickém dialyzačním léčení (PDL). Proto se řadu let zkouší léčbu chemoterapií, která má za cíl rychle snížit novou produkci FLC, doplnit i jiným typem léčby, který by snížil koncentraci již existujících FLC cirkulujících v krvi. S ohledem na molekulovou hmotnost FLC (κ 25 kDa a λ 50 kDa) se

ale nedají odstranit běžnými filtry používanými pro chronickou hemodialýzu (low-flux HD ani high-flux, HF-HD). Proto je snaha nemocné léčit buď plazmaferézou, anebo dialýzou používající kapiláru s velkými póry (high cut-off, HCO), kterými molekuly s 50 kDa projdou. Výsledky studií s použitím plazmaferézy však nebyly konzistentní a největší z nich neprokázala její vliv na obnovení renální funkce v porovnání se standardní hemodialýzou.⁵ První studie s HCO hemodialýzou (HCO-HD) naopak přinesly slibné výsledky, ale nebyly randomizované a kontrolované. Probíhaly ovšem v době, kdy se ještě rutinně nepoužívala léčba bortezomibem, a tak jejich přídatný efekt při použití nové léčby nebyl zcela jasný. Přínos léčby HCO-HD v nové éře po zavedení proteazomových inhibitorů do běžné praxe se pokusily ukázat dvě randomizované studie (MYRE a EuLITE), přičemž tento komentovaný článek shrnuje výsledky druhé z nich.

EuLITE byla otevřená, multicentrická (16 center z Velké Británie a Německa), randomizovaná studie II. fáze, do které bylo zařazeno 90 nemocných s nově diagnostikovaným MM, kteří trpěli selháním ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a biopticky verifikovanou CN. Pokud již nemocní byli léčeni HD, nesměla léčba probíhat déle než deset dní. Nemocní s pokročilou renální dysfunkcí v předchorobí nebyli zařazováni. Studie probíhala v letech 2008–2013. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k intenzivní terapii HCO-HD (43/90 nemocných) nebo HF-HD (47/90 nemocných). Studie nebyla zaslepená, takže jak pacienti, tak ošetřující personál věděli, ke které léčbě je nemocný randomizován. Terapie HCO-HD probíhala s použitím dvou dialyzátorů (Baxter Gambro 1100) zapojených v sérii se standardními průtoky krve a dialyzátu. První den trval výkon šest hodin, následující procedury byly osmihodinné a probíhaly ve dnech: 2, 3, 5–7, 9 a 10. Od 12. dne léčby byla HCO-HD prováděna obden až do 21. dne, poté již

TAB. 1 Základní charakteristiky studií EuLITE a MYRE – srovnání klíčových parametrů

Studie	EuLITE	MYRE
Počet pacientů	90	98
Studijní populace	Nově diagnostikovaný MM Biopsicky potvrzená myelomová ledvina Koncentrace sFLC > 500 mg/l Vyžadující akutní HD	Nový či dosud neléčený MM Biopsicky potvrzená myelomová ledvina Vyžadující akutní HD
Chemoterapie	Bortezomib Doxorubicin Dexamethason	Bortezomib Dexamethason Cyklofosfamid (přidán po třech cyklech dvojkombinace při nedostatečné hematologické odezvě)
HF-HD protokol	Nejméně čtyřhodinová HD 3× týdně	Pětihodinová HD Osm procedur v prvních deseti dnech; následně HD 3× týdně
HCO-HD protokol	Dva 1,1m ² dialyzátory v sérii Šestihodinová HD v den 0 Osmihodinová HD ve dny 2, 3, 5–7, 9, 10 Osmihodinová HD obden po 12. dni léčby	Jeden 2,1m ² dialyzátor Pětihodinová HD Osm HD v prvních deseti dnech HD 3× týdně po 10. dni léčby
Primární cílový ukazatel	Nezávislost na HD ve 30. dni léčby	Nezávislost na HD ve 30. dni léčby
Dosažené výsledky	51,5 % HF-HD vs. 55,8 % HCO-HD (<i>p</i> = NS)	33 % HF-HD vs. 41 % HCO-HD (<i>p</i> = NS)
Sekundární cílový ukazatel	Obnovení renální funkce během celého sledování (dva roky)	Nezávislost na HD po šesti měsících
Dosažené výsledky	66 % HF-HD vs. 58,1 % HCO-HD (<i>p</i> = NS)	35 % HF-HD vs. 57 % HCO-HD (<i>p</i> = 0,04)

HCO-HD – high cut-off HD; HD – hemodialýza; HF-HD – high-flux HD; MM – mnohočetný myelom; NS – statisticky nesignifikanční; sFLC – sérové volné lehké řetězce.

3× týdně až do 90. dne studie (pokud byla potřeba HD). Po každé HCO-HD byla podána substituční dávka albuminu (20–60 g). HF-HD probíhaly dle aktuální potřeby nemocných, ale většinou ve standardním režimu 3× týdně po dobu čtyř hodin. Nezávislost na HD byla definována jako eGFR > 15 ml/min/1,73 m² dva týdny po poslední dialýze.

Všichni nemocní byli iniciálně léčeni trojkombinací chemoterapie (bortezomib, doxorubicin, dexamethason), maximální počet podaných cyklů byl osm (v závislosti na hematologické odpovědi). Celková doba sledování pacientů představovala dva roky. Primárním cílovým ukazatelem studie byla nezávislost na dialyzační léčbě v 90. dni po zahájení léčby. V každé větvi nedokončili studii tři pacienti a nebyla u nich k dispozici data po dvou letech.

Nemocní se při vstupu do studie nelišili ve věku (kolem 65 let) a pohlaví, ale o něco více nemocných ve skupině léčené HCO-HD mělo premorbidně chronické selhání ledvin (CKD) (7 % vs. 2 %) a hyperkalcemii (47 % vs. 30 %). Primárního cílového ukazatele (nezávislosti na HD v 90. dni léčby) dosáhlo 24 nemocných (56 %) léčených HCO-HD a 24 nemocných (51 %) léčených pomocí HF-HD (relativní riziko [RR] 1,09; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,74–1,61; *p* = 0,81). Na konci dvouletého sledování bylo na dialýze

nezávislých celkem 25 ze 43 nemocných ve skupině HCO-HD a 31 ze 47 nemocných ve skupině HF-HD (poměr rizik [HR] 0,91). Míra redukce FLC během dialyzační procedury se velmi lišila, nicméně v první osmihodinové proceduře s HCO-HD došlo k redukci FLC o 77 % a FLC λ o 72 %, zatímco v první čtyřhodinové HF-HD se FLC κ zredukovaly jen o 20 % (*p* < 0,0001) a FLC λ o 7 % (*p* < 0,0001).

Během dvouletého sledování bylo hlášeno 98 závažných nežádoucích účinků ve větvi HCO-HD a 82 závažných nežádoucích účinků ve větvi HF-HD, což je srovnatelné. Mezi ty hlavní patřily infekční komplikace (26 ve větvi HCO-HD a 13 ve větvi HF-HD) a dále kardiovaskulární příhody. Celkové přežívání po dvou letech bylo horší u skupiny léčené HCO-HD v porovnání s HF-HD (HR 2,17; při adjustaci na věk pak 2,63), kdy ve skupině pacientů s HCO-HD byla vyšší mortalita (16 úmrtí vs. 9 úmrtí). Hlavní příčinou úmrtí byla progresse MM a infekce.

Závěrem autoři konstatují, že HCO-HD nezlepšuje klinický průběh onemocnění a nesnižuje počet nemocných nezávislých na HD v porovnání s léčbou HF-HD. Současně konstatují, že závěry studie nejsou důvodem k tomu, aby byla zahájena větší randomizovaná studie III. fáze s tímto typem dialýzy u nemocných s akutním poškozením ledvin při CN.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

První studie s HCO-HD přinášely velmi slibné výsledky a vysoké procento nemocných (60–80 %), u nichž došlo k obnovení renální funkce s použitím tohoto způsobu léčby ARS u MM.^{6,7} To bylo velmi povzbuzivé, jelikož před zavedením této léčby se obnovení renální funkce dočkalo jen asi 25 % pacientů. Většina studií ale probíhala před rokem 2010, kdy ještě nebylo běžné nemocné léčit chemoterapií na bázi inhibitorů proteazomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib). Tyto léky velmi rychle a účinně snižují produkci FLC inhibicí nukleárního faktoru κ B, stimulací apoptózy plazmatických buněk a bloádou některých cytokinů, zejména vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). V případě selhání ledvin se dnes považují za léky první volby, a to nejen z důvodu rychlého nástupu účinku, ale i proto, že zejména bortezomib není nutné redukovat při selhání ledvin. Trojkombinace chemoterapie obsahující bortezomib, dexamethason a cyklofosfamid (doxorubicin či thalidomid) vede k obnovení renální funkce u 50–60 % jedinců,⁸ aniž se použije plazmaferéza či HCO-HD dialýza.

EuLITE a MYRE⁹ představovaly dvě největší randomizované studie, které sledovaly vliv HCO-HD na obnovení renální funkce i CN již v době, kdy se v léčbě použily inhibitory proteazomu. Základní porovnání obou studií ukazuje **tabulka 1**. V primárním cílovém ukazateli (obnovení renální funkce v 90. dni léčby) se obě studie nelišily. MYRE sice uváděla lepší renální odpověď u nemocných léčených HCO-HD po šesti měsících léčby v porovnání s HF-HD, ale tento náález nebyl spojen s lepším celkovým přežíváním nemocných ve 12. měsíci. Vysvětlením může být delší screeningová perioda v MYRE (4–15 dní), během které se upravily další rizikové faktory (dehydratace, hyperkalcemie, vysazení NSA) a současně se léčilo vysokodávkovaným dexamethasonem. Teprve pokud po těchto

intervencích nedošlo ke zlepšení renální funkce, byl nemocný zařazen do studie. Do studie tedy vstupovali jen nemocní s „čistou“ CN způsobenou intrarenální obstrukcí válců. Nemocní ve studii MYRE navíc byli léčeni méně intenzivní chemoterapií (iniciálně jen dvojkombinace léčby; podání cyklofosfamidu až po selhání tří cyklů kombinace bortezomib + dexamethason) a celková doba strávená léčbou HCO-HD v porovnání se studií EuLITE byla kratší (skoro o 40 %). Ve výsledném účinku na renální funkce byly tedy studie konzistentní. Otázkou je, proč měli nemocní léčení HCO-HD ve studii EuLITE vyšší celkovou mortalitu a vyšší incidenci nežádoucích příhod než nemocní léčení HF-HD. Vysvětlením může být delší čas strávený na HD, a tedy vyšší riziko katérových sepsí, výraznější hypoalbuminémie daná jeho odstraněním při HCO-HD, ale i potřeba podávat vyšší dávky antikoagulační léčby, což může být spojeno zejména s rizikem intrakraniálního krvácení. Důvodem také může být skutečnost, že ve skupině s léčbou HCO-HD bylo méně kompletních i parciálních hematologických odpovědí na léčbu a vyšší incidence nemocných, u kterých jako příčina úmrtí byla uváděna progresse MM. Čím byla tato horší hematologická odpověď způsobena, není zcela zřejmé; spekulovat lze o vlivu HCO-HD na snížení účinnosti chemoterapie (existují modely, které ukazují, že HCO-HD snižuje koncentraci bortezomibu v krvi).¹⁰

Přestože někteří autoři na základě dostupných výsledků těchto dvou studií nabádají spíše k rezervovanému přístupu k léčbě HCO-HD,¹¹ zdá se, že by tato léčba přece jen mohla být určitou nadějí na lepší renální funkci u řady pacientů. To potvrzují i data z ČR, kde k obnovení renální funkce u souboru 35 nemocných došlo v 64,7 % případech,¹² či data z jednoho centra v ČR, kde se 21 ze 30 nemocných (70 %) odpoutalo od dialyzační léčby při použití HCO-HD.¹³

LITERATURA

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–48.
2. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol* 2014;25:195–200.
3. Evison F, Sangha J, Yadav P, et al. A population-based study of the impact of dialysis on mortality in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018;180:588–591.
4. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:43–51.
5. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777–784.
6. Hutchison CA, Bradwell AR, 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;4:745–754.
7. 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;91:729–735.
8. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulos M, et al. Outcomes of newly diagnosed myeloma patients requiring dialysis: renal recovery, importance of rapid response and survival benefit. *Blood Cancer J* 2017;7:e571.
9. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cut-off hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:2099–2110.
10. Krieter DH, Devine E, Wanner C, et al. Clearance of drugs for multiple myeloma therapy during in vitro high-cut-off hemodialysis. *Artif Organs* 2014;38:888–893.
11. Finkel K, Fabbrini P. High cut-off hemodialysis for myeloma cast nephropathy – do we finally have an answer? *J Onco-Nephrol* 2017;1:67–70.
12. Ryšavá R, et al., abstrakt, 2nd IKMG meeting, 2015, La Rochelle.
13. Lachmanová J, et al., abstrakt, 37. kongres ČNS, 2018, Praha.