

Theralite a mnohočetný myelom

Jana Lachmanová, Vladimír Tesař, Romana Ryšavá, Magdalena Bartková

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Předneseno ve zkrácené verzi na kongresu ČNS v Praze v roce 2016.

Souhrn

Mnohočetný myelom spojený se zvýšenou produkcí monoklonálních lehkých řetězců (FLC) vede k selhání ledvin (cast nephropathy) vyžadujícímu dialyzační léčbu. Theralite je dialyzátor s vysoce prostupnou membránou (high cut off – HCO) – s velkými póry, který umožní prostupnost látkám o molekulové hmotnosti až do 45 kDa. Koncentrace FLC hemodialýzou se významně sníží a je-li efektivní i hematologická léčba, pak je produkce FLC také významně nižší. Cílem této komplexní léčby je zlepšit ledvinné funkce natolik, aby u pacientů došlo k významnému odstranění FLC (70–90 %) a i přerušení dialyzační léčby (50–75 %). Počet hemodialýz (HD) s touto membránou je dle literatury u jednotlivých pacientů i velmi variabilní (např. průměr 12 HD/1 pacienta – 3–45). V našem souboru jsme měli 17 pacientů, věk 38–71 roků, s počtem 9 HD/1 pacienta a bez další dialyzační léčby zůstalo 10 pacientů (59 %) a 7 zůstalo nadále v dialyzačním programu. Odstranění FLC po skončených HD s Theralite bylo u celého souboru 87 %, ale u pacientů bez další dialyzační léčby bylo 93 % oproti pacientům s pokračováním HD 75 %. Žádný pacient při HD s Theralite nezemřel, komplikace se vyskytly u 4 pacientů a nevedly k přerušení této léčby. Domníváme se, že sledování koncentrace FLC před každou dialýzou může mít prognostický význam pro pacienty včetně délky léčby s HCO membránou. Úzká spolupráce s hematologem je nezbytná.

Klíčová slova: cast nephropathy – FLC – HCO membrána – mnohočetný myelom – selhání ledvin – Theralite

Theralite and multiple myeloma

Summary

Multiple myeloma associated with an increased FLC production causes renal failure (cast nephropathy) requiring dialysis. Theralite is a dialyser with a high cut-off membrane (HCO) – with large size pores that allow permeability for substances of molecular masses up to 45 kDa. The FLC concentrations over hemodialysis will significantly decrease and if hematological treatment is also effective, the FLC production will significantly fall as well. The aim of this comprehensive therapy is to improve the renal functions to such an extent that a substantial removal of FLC (70–90 %) is reached in patients and even interruption of dialysis therapy (50–75 %). The number of HD with this membrane rather varies in individual patients according to the literature (e.g. an average of 12 HDs/per 1 patient – 3–45). Our cohort comprised 17 patients aged 38–71 years, with 9 HDs per 1 patient, 10 patients (59 %) stopped the dialysis therapy and 7 remained on the dialysis programme. FLC removal reached 87 % in the whole cohort after the completed HDs with Theralite, but it specifically reached 93 % in the patients without further dialysis therapy, as opposed to 75 % in those who continued to undergo HD. No patient died when receiving HD with Theralite, in 4 complications occurred without causing interruption of the therapy. We assume that monitoring FLC concentrations before each dialysis may be of prognostic significance for patients including the length of treatment with an HCO membrane. Close cooperation with a hematologist is necessary.

Key words: cast nephropathy – FLC – HCO membrane – multiple myeloma – kidney failure – Theralite

Úvod

1,2 % ze všech maligních nemocí tvoří mnohočetný myelom (MM) a jeho incidence stoupá s věkem, v kategorii věku 75–79 roků až 6krát. U poloviny nemocných se vyvine AKI (akutní selhání ledvin) a 11 % z nich vyžaduje akutní dialyzační léčbu, mnozí z nich i pravidelné dialyzační léčení [1–3]. Příčina tohoto typu selhání je vyvolána nadprodukcí monoklonálních lehkých řetězců (free light

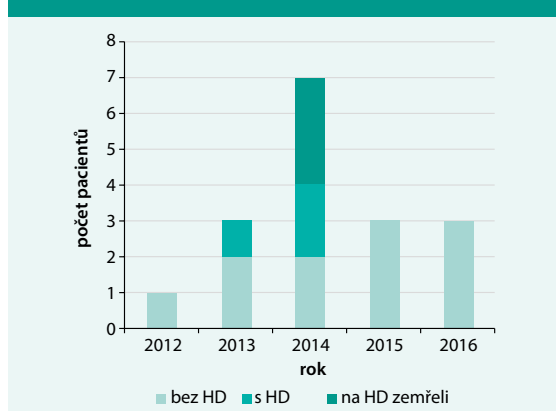
chain κ nebo λ – FLC) maligními plazmatickými buňkami s následnou obstrukcí tubulů (cast nephropathy), ale i přímým poškozením tubulárních buněk včetně ruptury membrány a zánětlivou infiltrací (neutrofilních a mononukleárních buněk) až do konečného stavu fibrózy ledvin s afunkcí [4–7]. Denně se vylučuje moč FLC < 0,3 g/l a u MM i více než 20 g/den, a je tedy zřejmé, že riziko pro cast nephropathy stoupá s koncentrací FLC

v krvi a v moči. Diagnóza cast nephropathy je spolehlivě zjištěná renální biopsií, ale není vždy ihned proveditelná. Vysoká koncentrace FLC v krvi a současně přítomné laboratorní známky selhání ledvin jsou dostatečnou informací k zahájení komplexní terapie řízené hematologem, který zajišťuje chemoterapii, a nefrologem, který indikuje hemodialýzu s dialyzátorem Theralite s vysoce prostupnou membránou (high cut off – HCO) – vysoce propustnou pro FLC κ , λ [8,9]. Tento dialyzátor se používá od 1. desetiletí 21. století u MM s vysokým koncentrací FLC, ale pro svou vysokou cenu zatím není užíván rutinně. V odborné literatuře (zejména studiích) jsou informace o desítkách či stovkách pacientů léčených touto membránou, ale bez jednoznačného doporučení pouze s jedinou jistotou, že odstranění FLC je velmi efektivní a může dosáhnout snížení hladin FLC až o 90 % [10–12] a zlepšit i významně ledvinové funkce.

Theralite, dialyzátor s plochou 2,1 m² a s objemem krevní cesty 140 ml s efektivní vysoce prostupnou membránou byl vyroben společností GAMBRO speciální technologií ze směsi PEAS/PVP (polyarylersulfon + polyvinylpyrrolidon) a s velikostí pórů, které umožní prostupnost látkám o molekulové hmotnosti (m. hm.) až do 45 kDa. FLC κ je v séru převážně jako monomer (22,5 kD), zatímco FLC λ jsou ve formě kovalentně vázaných dimerů o molekulové hmotnosti 45 kD a tedy sieving koeficient je pro oba FLC = 1,0, stejně jako pro inulin, vitamin B₁₂, β_2 -mikroglobulin aj. Pro albumin s m. hm. 68 kDa je tento koeficient 0,2 a tedy každou hemodialýzou (HD) vznikají jeho ztráty, což je nevýhodou této membrány a musí být substituovány mimo HD. Výhodou této membrány je neprostupnost pro srážecí faktory, které se významně snižují naopak membránovou plazmaferézou, jež se dříve používala ke snížení hladin FLC u MM, ale s mnoha menší efektivitou < 30 %.

Cílem naší práce bylo získat zkušenosti s efektivním odstraňováním FLC dialyzátorem Theralite a odpovědět si na otázku, komu jej indikovat vzhledem k vysoké finanční náročnosti takové hemodialýzy a jak dlouho má tato léčba trvat. V odborné literatuře jsme nenalezli jednoznačné odpovědi – doporučení.

Graf 1. Počet pacientů v jednotlivých letech a jejich další osud



Soubor pacientů a metodika

Od 1. 4. 2012 do 30. 4. 2016 jsme dialyzovali pomocí dialyzátoru Theralite 17 pacientů (12 mužů a 5 žen) průměrného věku 61 roků (medián 63 roků, rozptyl 37–81 roků). Diagnóza MM u pacientů byla stanovena nefrologem u 7 pacientů a u 10 hematologem. Bolesti v kostech byly dominujícím příznakem u 14 pacientů. Všichni pacienti měli selhání ledvin a vyžadovali dialyzační léčbu různě dlouhou dobu a též měli různý počet HD s HCO membránou. Současně probíhala chemoterapie, kterou řídil hematolog (1. linie – vždy bortezomib, kortikoid, cyklofosamid ev. později i jiná). HD s Theralite byla oproti standardním HD frekventnější – denní – ob den (asi během prvních 7 dní 5 HD), každá trvala 5–6 hodin, výjimečně déle. Substituce i.v. albuminem musela být zajištěna po HD dle jeho aktuálních hodnot.

Koncentrace FLC byly stanoveny před (FLC1) a po HD (FLCe) a % odstranění FLC bylo vypočítáno z těchto koncentrací (podle vzorce $\text{FLC1} - \text{FLC2}/\text{FLC1} \times 100$) ke zjištění efektivnosti HD s Theralite a celková dialyzační efektivnost léčby se hodnotila dle předcházejícího vzorce – s koncentrací FLC1 před 1. HD a po poslední HD (FLCe) a mělo být odstraněno 70–90 % FLC. Indikace k renální biopsii je jistě vhodná z důvodu prognostických, zda převažují změny akutní tubulární nekrózy nebo již změny fibrotické, ale často ji nelze v prvních dnech provést z důvodu hematologických komplikací.

Výsledky

Během sledovaného období jsme provedli u 17 pacientů 158 HD s HCO membránou – Theralite průměrně

Tab. 1. Výsledky koncentrací FLC našeho souboru (n = 17 a počet HD/1 pacienta)

	Ø	medián	rozptyl
FLC1	12 271	7 958	1 111–47 739
FLCe	1 719	298	73–13 574
% odstraněných FLC	87	96	38–99
počet HD/1 pacienta	9,2	9	3–19

Tab. 2. Koncentrace FLC1 před HD a FLCe po HD u „úspěšného pacienta“

datum HD	FLC1 mg/l	FLCe	% odstranění
26. 1.	34 674	9 414	72,8
27. 1.	18 517	4 561	75
29. 1.	13 174	3 926	70
31. 1.	6 154	2 477	59
2. 2.	4 950	1 199	75
4. 2.	2 073	513	75
6. 2.	807	110	86
8. 2.	neprovedeno	73	
celkem			99

9,2 HD/1 pacienta (3–19 a medián 9/1 pacienta). Graf 1 uvádí počet pacientů v jednotlivých letech a jejich vztah k další dialyzační léčbě. Nikdo během dialyzační léčby s Theralite nezemřel. U 5 pacientů se objevily závažné komplikace, ale nevedly k přerušení této léčby s Theralite – u 4 komplikace infekční a u 1 CMP (drobné krvácení) při trombocytopenii. V tab. 1 uvádíme hodnoty celého souboru $n = 17$ FLC1 (před HD) a FLCe (po poslední HD s Theralite) celého souboru a % jejich odstranění po poslední HD s Theralite. Tab. 2 uvádí hodnoty FLC úspěšného pacienta – tj. v další dialyzační léčbě nepokračoval, a tab. 3 uvádí hodnoty FLC neúspěšně léčeného pacienta, který pokračoval v dialyzační léčbě až do úmrtí.

Celý soubor pacientů jsme rozdělili podle závislosti na následné standardní dialyzační léčbě do 2 skupin. 1. skupinu tvořilo 7 pacientů, kteří pokračovali na standardní dialyzační léčbě a měli celkem 84 HD (12 HD/1 pacienta) s HCO membránou a 3 z nich zemřeli později v dialyzačním programu (mezi 0,6–1,6 rokem) a s největším počtem HD 14/1 pacienta. 2. skupinu tvořilo 10 pacientů s celkovým počtem 74 HD (7,4/1 pacienta) s HCO membránou a s dialyzační léčbou skončili do 3 měsíců (6 pacientů dokonce < 1 měsíce). Pro přehled uvádíme ještě graf 2 s počtem výkonů/1 pacienta v obou skupinách (bez HD, s HD a z té ještě i u pacientů zemřelých). Koncentrace FLC obou skupin uvádíme pro přehled v tab. 4. 14 žijících pacientů po ukončené léčbě (0,2–4 roky) se základní diagnózou MM mělo následující další osud – všichni zůstávají v péči hematologů, někteří i nefrologů.

Tab. 3. Koncentrace FLC1 před HD a FLCe po HD u „neúspěšného pacienta“

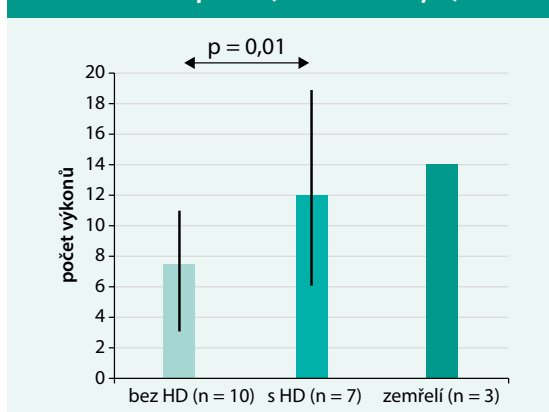
datum	FLC (mg/l) před HD	FLC (mg/l) po HD	% odstranění
6. 5. 2014	8 194	1 824	77
7. 5.	3 940	1 487	63
8. 5.	8 504	1 651	81
9. 5.	7 989	1 472	82
11. 5.	13 781	1 920	87
12. 5.	10 216	1 678	84
13. 5.	9 431	1 628	83
15. 5.	6 673	922	87
17. 5.	5 376	1 835	66
19. 5.	8 257	1 368	84
21. 5.	5 455	1 587	71
23. 5.	4 446	1 413	69
26. 5.	6 718	1 122	84
29. 5.	0	1 738	nelze zjistit
31. 5.	0	1 766	nelze zjistit
2. 6.	7 460	2 091	72
4. 6.	8 442	1 562	82
celkem			81

4 jsou v pravidelném dialyzačním léčení a u 2 z nich byla provedena autologní transplantace kmenových buněk (autologous stem cell transplant – ASCT). 10 pacientů zůstává v péči hematologů z důvodů terapie MM a podle potřeby dochází k ambulantním nefrologickým kontrolám, 5 z nich rovněž podstoupilo úspěšně ASCT. Pro malý počet pacientů si netroufáme bližší statistickou analýzu, ale podle naléhavosti zařazujeme další pacienty do souboru, který budeme sledovat stejným způsobem.

Diskuse

Bradwell [13] uvádí ve své knize na str. 125 graf – redukce FLC během 4hodinové dialýzy s použitím 3 dialyzačních membrán (firmy Toray, BBraun a Gambro HCO1100) a jen poslední z nich je jako jediná efektivní (60 %). Od té doby přibývají v literatuře další články spojené nejvíce se jménem Hutchinsona et al, kde kromě efektivního odstranění FLC řetězců touto membránou uvádějí i úspěchy ve zlepšení ledvinové funkce natolik, že není další potřeba dialyzačního léčení [14,15]. Pro nás jsou nejzajímavější údaje z Technology Brief Update z roku 2014 [16], ve kterém se uvádějí výsledky 4 studií s celkovým počtem pacientů ($n = 99$) s diagnózou MM se selháním ledvin, léčených HCO membránou a účinnou

Graf 2. Počet HD výkonů s Theralite/1 pacienta v obou skupinách (včetně zemřelých)



Tab. 4. Výsledky koncentrací FLC1 před HD a FLCe po HD u obou skupin včetně % odstranění v době léčby pomocí Theralite

skupiny	průměr/1 pacienta	medián/1 pacienta	rozptyl
1. skupina, $n = 7$ FLC1	12 269	7 743	5 727–44 125
FLCe	3 120	627	73–13 574
% odstranění	75 %		
2. skupina, $n = 10$ FLC1	11 284	7 149	1 111–47 739
FLC2	738	71	54–5 386
% odstranění	93 %		

chemoterapií. Hodnotí výsledky koncentrace FLC, ale i kolik pacientů bylo po této léčbě bez dialýzy a kolik na standardní HD zůstalo. Ze Slovinska (Man Pernat) bylo zařazeno 22 pacientů (2010–2013) a HD s HCO membránou probíhaly denně až ob den a vstupní koncentrace FLC > 500 mg/l a počet HD u pacientů byl v rozmezí 2–24. Zemřelo 7 pacientů (32 %), 15 pacientů přežilo a 10 (67 %) nevyžadovalo HD a jejich redukce FLC souboru byla 84 %. Z Nového Zélandu (Tan et al) bylo 6 pacientů, 5 s diagnózou MM de novo a věku 66 roků, zahájení léčby s HCO bylo po 3,5–8,5 dnech, medián byl 8,5 HD/1 pacienta – 4 redukovaly FLC 80–99 % a 2 jen na 37 a 52 %. Khalafallah (Austrálie, Tasmánie) referuje o 4 pacientech z roku 2013, průměrného věku 60 roků, s 10–29 HD během 16–57 dnů a 3 z nich (75 %) zůstalo bez dalších HD. Hutchinson et al referují o 67 pacientech z 6 center Austrálie a 8 z Evropy, jejichž průměrný věk byl 67 roků a měli 12 HD/1 pacienta (3–45) a diagnóza de novo byla u 75 % a léčba byla zahájena v rozmezí 1–360 dní a vyskytly se ojediněle tyto komplikace: hypotenze, horečka, slabost a trombóza katétru. Léčba byla úspěšná u 63 % (42 pacientů), tj. bez dalších HD, a jejich redukce FLC byla dostatečná již od 12. do 21. dne. Autoři udávají vyšší úspěšnost u center s vyšším počtem pacientů. Z obdobné studie z roku 2012 s počtem pacientů 19 se stalo 68 % pacientů nezávislými na HD a z této výše uvedené studie byla úspěšnost 50–75 % s poznámkou, že úspěšnost je vyšší u center s vyšším počtem pacientů. Studie EuLITE [14] byla multicentrická a randomizovaná (HD s HCO + chemoterapie a HD standard + chemoterapie) se závěrem 60–68 % pacientů léčených s HCO se stalo nezávislých na HD do 3 měsíců a jejich přežívání je delší než při standardní HD.

Závěr

Z hodnocení našeho souboru ve srovnání s literárními údaji vyplývají tyto závěry:

- Průměr věkového složení pacientů u nás je 61 roku a je obdobný jako ve výše uvedených studiích.
- Počtem 9 HD/1 pacienta se od velké studie evropské i australské lišíme, obě uvádějí průměr HD 12/1 pacienta, ale v této studii byli i pacienti s relapsy MM, na rozdíl od našeho souboru, kam byli zařazeni jen pacienti s diagnózou de novo.

Odstranění FLC u celého našeho souboru je v průměru 87 % (medián 96 %) a odpovídá závěrům studií. Vzhledem k tomu, že se odstranění FLC v obou našich skupinách liší, a to v 1. skupině (tj. s trvalou HD léčbou) bylo 75 % a ve 2. skupině (tj. pacientů úspěšných bez dalších HD) 93 %, domníváme, že je ovlivněno méně účinnou chemoterapií, tj. produkce FLC je stále vysoká na rozdíl od efektivní terapie u skupiny 2. Uvádíme proto v **tab. 2** a **tab. 3** jednotlivé koncentrace FLC ve dnech HD – u úspěšného a neúspěšného pacienta. Toto sledování jednotlivých koncentrací FLC může mít prognostický význam pro nemocné a i v délce léčby s HCO membránou.

Literatura

1. Walther C, Podoll A, Finkel K. Treatment of acute kidney injury with cast nephropathy. *Clin Nephrol* 2014; 82(1): 1–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5414/CN108293>>.
2. Tsakiris DJ, Stel V, Finne P et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposition disease an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(4): 1200–1206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp679>>.
3. Ryšavá R. Postižení ledvin u mnohočetného myelomu a novinky v léčbě. *Postgraduální medicína* 2015; 17(5): 489–498.
4. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP et al. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(11): 2007–2017. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.12231212>>.
5. Herrera GA, Sanders PW. Paraproteinemic renal diseases that involve the tubulo-interstitium. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 105–115.
6. Cockwell P, Hutchinson C. Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(6): 550–555. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e32833ef72c>>.
7. Hutchinson C, Batuman V, Behrens J et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(1): 43–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.168>>.
8. Hutchinson C, Bradwell A, 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(4): 745–754.
9. Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M et al. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. *Am J Hematol* 2015; 90(7): 647–652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24035>>.
10. Hutchinson C, Cockwell P, Reid S et al. Efficient removal of immunoglobulin light chains for multimyeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3): 886–895.
11. Hutchinson C, Cockwell P, Basnayake K et al. Removal of free light chains by extended hemodialysis in patients with cast nephropathy: A phase 1/2 clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 6): vi58.
12. Hutchinson CA, 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(6): 1129–1136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010080857>>.
13. Bradwell AR. Serum free light chain analysis. 4th ed. The Binding Site 2006. ISBN 978–0704425293.
14. Hutchinson C, Cook M, Heyne N et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLite): A randomised control trial. *Trials* 2008; 9: 55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1745–6215–9–55>>.
15. Orsag J, Pika T, Kosatíkova Z et al. Hemodialýza s použitím „high cut off“ membrán při selhání ledvin u mnohočetného myelomu – první zkušenosti. *Klin Biochem Metab* 2013; 21(42): 88–92.
16. Technology Brief update 2014 (november), register ID WP094. Forster V. Theralite for treatment of renal failure in patients with multiple myeloma. Dostupné z WWW: <https://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/updates/WP094_update.pdf>.

MUDr. Jana Lachmanová

✉ jana.lachmanova@vfn.cz

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
www.vfn.cz

Doručeno do redakce 26. 8. 2016

Přijato po recenzi 22. 9. 2016