

# „High cut-off“ hemodialýza – nová možnost v terapii ledvinného selhání u mnohočetného myelomu

MUDr. Jiří Orság<sup>1</sup>, MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Zdenka Kosatíková<sup>1</sup>, MUDr. Miroslav Hrubý<sup>1</sup>, RNDr. Pavel Lochman, Ph.D.<sup>2</sup>, prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup> Oddělení klinické biochemie a imunogenetiky, FN Olomouc

Akutní selhání ledvin vyžadující hemodialýzu je přítomno u 10 až 20 % všech pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem (MM) a je spojeno s výrazně zvýšenou morbiditou a mortalitou. Podkladem ledvinného poškození je nejčastěji odlitková nefropatie jako výsledek působení a ukládání monoklonálních volných lehkých řetězců (VLŘ), jejichž vysoké koncentrace nalézáme v séru pacientů. Rychlá redukce koncentrace VLŘ je klíčová ve snaze o zachování ledvinných funkcí. Důkazy o účinnosti dosud užívané plazmaferézy pro redukcí VLŘ jsou kontroverzní. V současnosti se jako slibná 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. K definitivnímu a preciznímu zhodnocení přínosu této léčebné modalitě bude nicméně nutné získání dalších zkušeností a důkazů z kontrolovaných studií.

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

## „High cut – off“ haemodialysis – a new therapeutic option of kidney injury in multiple myeloma

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 is controversial. According to 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. Nevertheless, further experiences and controlled trials are needed to determine the clinical benefit of this treatment.

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

Interní Med. 2014; 16(5): 192–195

## Úvod

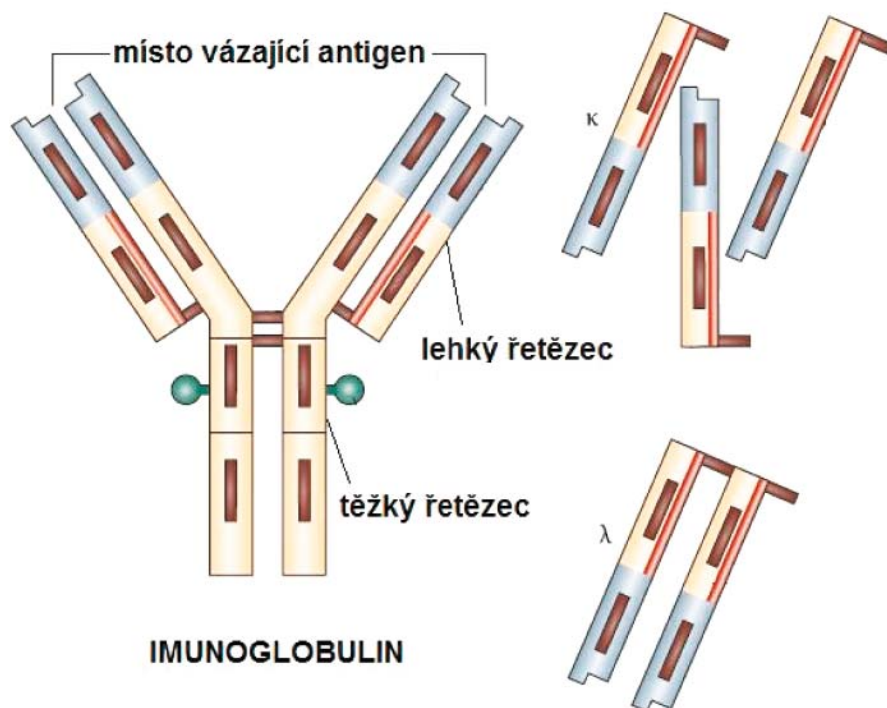
Mnohočetný myelom (MM) je hematologické onemocnění způsobené maligní transformací B-lymfocytů, jejich klonální proliferací a akumulací terminálních vývojových stadií – plazmocytů – s tvorbou a sekrecí chemicky i fyzikálně homogenního monoklonálního imunoglobulinu (MIG, „paraprotein“) nebo jeho strukturálních komponent, lehkých řetězců, (VLŘ) kappa či lambda, ojediněle i těžkých řetězců či ještě menších fragmentů imunoglobulinové molekuly. Postižení ledvin je přítomno až u 50 % nově diagnostikovaných nemocných, u 10 až 20 % jde o akutní selhání vyžadující hemodialýzu (1). Hlavní příčinou poškození ledvin je vznik odlitků VLŘ s uromodulinem (dříve Tamm-Horsfallovým proteinem) v distálních tubulech – odlitková nefropatie – jako výsledek působení a ukládání VLŘ. Před zavedením nových léčebných preparátů byla prognóza těchto nemocných velmi špatná s mediánem přežití pouze 3–11 měsíců. Úprava ledvinných funkcí naproti tomu vede ke srovnatelnému přežití jako u nemocných bez

postižení ledvin. Používání nových léčiv (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, carfilzomib) přináší rychlejší a hlubší léčebnou odpověď, přičemž bortezomib 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 poskytly základ pro rozvoj adjuvantní léčebné strategie používající extrakorporální eliminaci VLŘ pro snížení expozice ledvin jejich toxickému působení. Dosud preferovaná plazmaferéza však v případě redukce VLŘ nenaplnila očekávání a publikovaná data jsou kontroverzní. Její účinnost byla potvrzena pouze ve specifických případech (pacienti s biopticky verifikovanou odlitkovou nefropatií s docíleným poklesem VLŘ o více jak 50 % oproti vstupním hodnotám) (2–4). V současnosti se jako nejlepší možnost jeví použití prodloužených hemodialýz s „high cut-off“ (HCO) protein-permeabilními membránami, které efektivně odstraňují VLŘ ze séra pacientů (5–7).

## Charakteristika VLŘ a jejich úloha při poškození ledvin u MM

Rozeznáváme 2 izotypy VLŘ: kappa (κ), což je monomerní molekula s molekulovou hmotností 22,5 kDa, a lambda (λ), který se obvykle vyskytuje jako dimer s molekulovou hmotností 45 kDa (obrázek 1). Za fyziologických okolností produkuje lymfatický systém organismu asi 500 mg polyklonálních VLŘ, které jsou volně filtrovány přes glomerulární membránu a následně katabolizovány v proximálních tubulech ledvin (8). Jejich sérový poločas se pohybuje mezi 3 až 6 hodinami. Vzhledem k vysoké účinnosti tohoto procesu se v moči objeví za 1 den pouze 1–10 mg polyklonálních VLŘ. V případě postižení MM jsou ale produkována excesivní množství monoklonálních VLŘ, jejichž hladina v krvi dosahuje stonásobných až tisícínásobných hodnot oproti fyziologickému stavu. To rychle vede k překonání kapacity multiligandových receptorů proximálních tubulů („cubuliny“ a „megalin“) s akumulací VLŘ v buňkách epitelální výstelky tubulů s následnou zánětlivou reakcí

**Obrázek 1.** Molekula imunoglobulinu a volné lehké řetězce (VLŘ). Upraveno podle Wikilite.com (The Binding Site Group Ltd.)



v okolí a progresivní fibrózou. VLŘ následně pronikají do distálních segmentů nefronů, kde precipitují s přirozeně se vyskytujícím uromodulinem (Tamm-Horsfallovým proteinem) za vzniku odlitkových válců obturujících lumina tubulů s následnou atrofií tubulárních buněk a aktivací zánětlivých kaskád vedoucích k tubulointerstiální fibróze. Tyto patologické změny jsou popisovány jako odlitková nefropatie („cast nephropathy“) a podmiňují až 70% případů akutního poškození ledvin vyžadujících hemodialýzu u MM (obrázek 2) (8). Bylo zjištěno, že nejnižší sérové koncentrace VLŘ, při kterých dochází k formaci tubulárních válců s THP, se pohybují okolo 500 mg/l. Doporučuje se proto uvažovat o možnosti odlitkové nefropatie u všech nemocných s akutním renálním poškozením a sérovou hladinou VLŘ kappa nebo lambda nad zmíněnou hodnotou. Vzhledem k relativně nízké molekulové hmotnosti se VLŘ nacházejí v podobných koncentracích jak intravaskulárně v séru, tak i extravaskulárně a v edematózní tekutině.

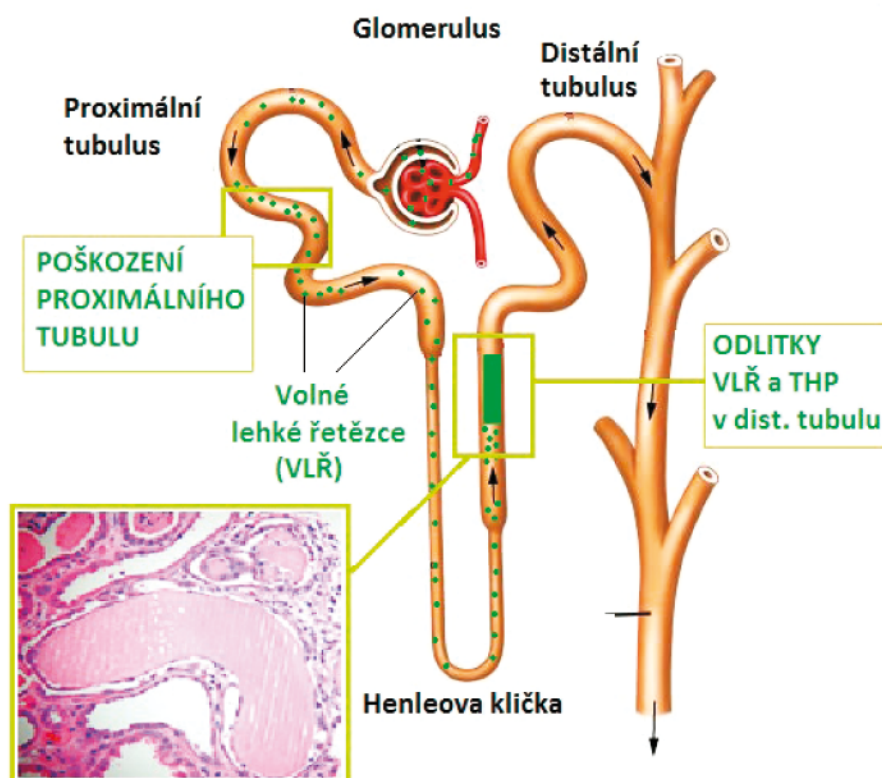
### Možnosti léčby renálního selhání u MM

Léčebné strategie se soustřeďují zejména na korekci reverzibilních faktorů, jako dehydratace a hyperkalcemie, a dále na co nejrychlejší zahájení specifické chemoterapeutické léčby k redukci patologického klonu myelomových buněk produkujících monoklonální imunoglobulin a VLŘ. Zde mají klíčovou úlohu nová chemoterapeuti-

ka, zejména inhibitory proteasomu (bortezomib, carfilzomib), vzhledem k jejich rychlému nástupu účinku a v případě bortezomibu (a zřejmě i carfilzomibu) také absence nutnosti redukce dávky při renálním selhání (9–11). Třetí léčebnou možností je extrakorporální odstraňování mono-

klonálních VLŘ ze séra. Důvodem pro tuto terapii je skutečnost, že při renálním selhání je prodloužen poločas sérových VLŘ na 2–3 dny, a dochází tak k expozici ledvinné tkáně excesivnímu množství VLŘ i přes rychlou redukci jejich produkce efektivní chemoterapií. Historicky se jevílo nadějně použití plazmaferéz, nicméně výsledky dosud realizovaných studií na poměrně malých skupinách pacientů jsou kontroverzní a zdá se, že tato metoda nevede k významnému zlepšení prognózy nemocných, vyjma specifických případů (2–4). Nedostatečná obecná účinnost plazmaferéz je vysvětlována skutečností, že tato metoda očišťuje od VLŘ signifikantně pouze intravaskulární prostor (cca pouze 17% celkové nálože VLŘ v organizmu), ale není schopna dosáhnout redukce VLŘ extravaskulárně. Navíc počet a trvání procedur jsou omezené. Po jejich skončení tak dochází k rychlé redistribuci VLŘ z extravaskulárního prostoru zpět do cév a sérové hladiny VLŘ se navrací na úroveň před léčbou. Proto by měla být plazmaferéza indikována pouze v případě hyperviskózního syndromu a nikoli k redukci sérové hladiny VLŘ. Pro odstranění VLŘ představuje vhodnou alternativu léčba s použitím prodloužených hemodialýz s „high cut-off“ (HCO) membránami permeabilními pro proteiny. Konvenční dialyzátory užívané při klasické hemodialýze i hemodiafiltraci mají

**Obrázek 2.** Poškození různých částí nefronu volnými lehkými řetězci (Zpracováno volně dle Acute renal failure: Myeloma kidney. Winearls CG. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive clinical nephrology, Mosby: Page 238, figure 17.5 © Elsevier (2003)). Zkratky: THP... Tamm-Horstfallův protein (uromodulin)

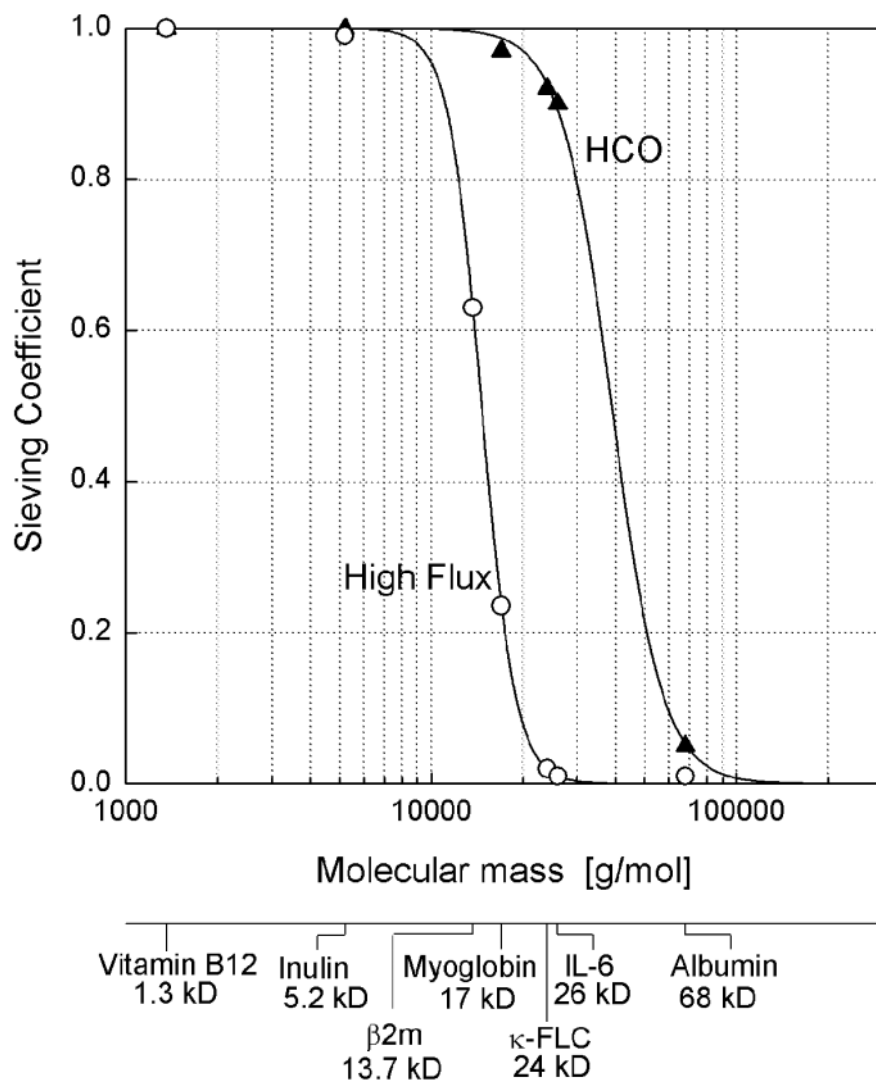


póry propouštějící pouze molekuly do molekulové hmotnosti 15–20 kDa. Účinnost filtrace VLŘ o molekulové hmotnosti 25–45 kDa je tudíž velmi nízká. Naproti tomu protein-permeabilní membrány („high cut-off“) s větším průměrem pórů, filtrují i látky o molekulové hmotnosti 15–45 kDa a odstraňují tak i VLŘ (obrázek 3). Pokud se tyto dialyzátory použijí v rámci prodloužených opakovaných dialýz (6–8 hodin), jsou schopny očistit od VLŘ jak intravaskulární, tak nepřímý i extravaskulární prostor. Odstranění značné části VLŘ z mezibuněčného prostoru je umožněno jejich přesunem do intravaskulárního prostoru díky koncentračnímu spádu, vytvořenému v průběhu hemodialýzy a po ní. Odtud jsou odfiltrovány v dalším průběhu stávající nebo následující dialyzační procedury. Celkově se takto docílí podstatně výraznější redukce nálože VLŘ než při použití plazmaferézy.

### Zkušenosti s HCO hemodialýzami

První důkazy pro zmíněné předpoklady předložil Hutchison a kol. v roce 2007 (5). Ve studii in vitro nejprve porovnával účinnost dialyzátorů se sedmi různými membránami (čtyřmi „high flux“, dvěma „super-flux“ a jednou HCO- GAMBRO HCO 1100™). Poslední dialyzátor se ukázal jako nejúčinnější, schopný odstranit více než 90% VLŘ v průběhu 3 týdnů. Na základě těchto zjištění byl tento dialyzátor testován v léčbě 13 pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním vyžadujícím dialýzu, přičemž koncentrace VLŘ v séru nemocných se pohybovaly od 110 do 42000 mg/l. U pěti pacientů byla biopticky verifikována odlišná nefropatie a tito podstoupili sérii prodloužených denních hemodialýz s použitím HCO membrán. Průměrné clearance VLŘ dosahovaly hodnot 10 až 40 ml/min, u jednoho pacienta bylo odstraněno více než 1,7 kg VLŘ během 6týdenní léčby 18 hemodialýzami. Tři z pěti pacientů s biopticky prokázanou odlišnou nefropatií se stali nezávislými na hemodialýze. Nebyly přitom zaznamenány žádné hemodynamické nežádoucí účinky, byla ale nutná substituce albuminem po každé proceduře. Studie demonstrovala schopnost odstranění velkých kvant VLŘ při použití prodloužených dialýz s HCO dialyzátory. K posouzení klinického přínosu kombinace hemodialýzy pomocí „high cut-off“ membrány s paralelní chemoterapií (cyklofosamid, thalidomid, doxorubicin, dexametazon, bortezomib) u relabujících pacientů byla realizována otevřená studie zahrnující 19 pacientů s biopticky verifikovanou myelomovou ledvinou závislých na dialýze (12). U 13 nemocných bylo dosaženo

**Obrázek 3.** Charakteristika „high cut-off“ (HCO) membrán (převzato z High cut-off hemodialysis membrane for use in liver dialysis, Bulletin 2011/43, European patent office). Sieving coefficient (SC, „prosévací“ koeficient) = koncentrace látky v ultrafiltrátu ( $c_{UF}$ )/koncentrace látky v plazmě ( $c_{plasma}$ ). Udává propustnost dané membrány pro určitou látku (SC = 1 ... 100% propustnost, SC = 0 ... látka neprochází přes membránu). Molecular mass... molekulová hmotnost, FLC ... „free light chain“ ... volný lehký řetězec



významného snížení hladiny VLŘ, (medián poklesu koncentrace VLŘ oproti vstupní hodnotě byl 85%), a všichni přestali být závislí na dialýze (medián 27 dní). U zbývajících 6 pacientů byla léčba přerušena předčasně pro infekci a pouze u jednoho došlo k restituci renálních funkcí. Tento poznatek ukazuje, že ani efektivní odstraňování VLŘ hemodialýzou s použitím HCO membrán nedokáže pomoci pacientům s odlišnou nefropatií v případě, že neodpoví dostatečně na chemoterapii, nebo pokud tato musí být přerušena. Odstranění cirkulujících VLŘ je totiž vyváženo pokračováním jejich masivní tvorby a celkové redukce pak nelze dosáhnout. V dalších letech byly uveřejněny výsledky malých otevřených studií a sérii kazuistik, které rovněž dokumentovaly účinnost této metody v kombinaci s moderní chemoterapií (13–16). Počtem pacientů nejrozsáhlejší studii publiko-

val opět Hutchison v roce 2012 (17). Jednalo se o soubor 67 nemocných z center v Austrálii, Rakousku, Dánsku, Finsku, Německu, Španělsku, Švédsku, Švýcarsku a Velké Británii léčených v letech 2008 a 2009. Většina nemocných (85%) podstoupila chemoterapii s použitím bortezomibu či thalidomidu. Všichni pak absolvovali sérii hemodialýz s HCO dialyzátory, při nichž dosáhlo 67% pacientů setrvalé redukce hladiny VLŘ ve 12. léčebný den a 63% nemocných přestalo být závislých na hemodialýze. Jako faktory predikující budoucí nezávislost na hemodialýze byly identifikovány míry poklesu VLŘ ve 12. a 21. dni léčby a doba od diagnózy renálního selhání do zahájení hemodialyzační terapie s HCO membránami. Porovnání dlouhodobé účinnosti kombinace chemoterapie s novými léky společně s HCO dialýzami oproti chemoterapii a klasickým dialýzám provedl Peters a kolektiv (18).

Tato prospektivní observační studie porovnávala stav 10 pacientů cca 1 rok po léčbě, přičemž prokázala lepší dlouhodobé výsledky u pacientů léčených hemodialýzami s HCO membránami. Z pěti pacientů léčených HCO dialýzami u třech došlo ke zlepšení renálních funkcí s nezávislostí na hemodialýze oproti žádnému nemocnému ze skupiny léčených pouze klasickou hemodialýzou.

K získání definitivního důkazu o účinnosti HCO hemodialýz probíhá od roku 2008 multicentrická randomizovaná studie EuLITE („European Trial of Free Light Chain Removal by Extended Hemodialysis in Cast Nephropathy“). Zařazeno má být 90 pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem s renálním selháním na podkladě odliškové nefropatie vyžadujícím dialýzu, kteří budou všichni léčeni chemoterapií s použitím bortezomibu. Randomizování pak budou buď k paralelní standardní hemodialýze nebo k sérii hemodialýz s použitím HCO dialyzátorů (Gambro HCO 1100™) (19).

Od roku 2012 je metoda k dispozici také pacientům v České republice. Léčba je vázána na hematologická a nefrologická centra při fakultních nemocnicích. První zkušenosti jsou příznivé (20), 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. Hlavní limitací zatím zůstává vysoká cena (cca 25 000 Kč/1 proceduru).

## Závěr

Přes nesporný pokrok v péči o pacienty s mnohočetným myelomem a renálním selháním, daný zejména použitím nových chemoterapeutik s dosažením rychlejší a hlubší léčebné odpovědi, není dosud situace zdaleka optimální. Jednoznačným a uznávaným faktem zůstává nutnost příznivé odpovědi na podanou chemo-

terapii, má-li být jakákoliv další léčba úspěšná. Chybí ale jasný konsenzus na indikaci a načasování podpůrných terapeutických modalit. Dle dosud realizovaných studií se jako nejnadějnější jeví použití hemodialýz s „high cut-off“ dialyzátory, které jsou schopny rychle a efektivně eliminovat nálože nefrotoxických VLŘ z intravaskulárního a nepřímo AZ i extravaskulárního prostoru, a výrazně tak podpořit reparaci renálních funkcí s následným snížením mortality a morbidity nemocných. K definitivnímu potvrzení této skutečnosti stejně jako k volbě optimálního použití metody bude nutné vyčkat výsledků probíhajících randomizovaných kontrolovaných studií.

## Literatura

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Curr Probl Cancer* 2009; 33: 7–64.
2. 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.
3. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011; 364: 2365–2366.
4. Leung N, Gertz MA, Zeldenz SR, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* 2008; 73: 1282–1288.
5. Hutchison CA, 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: 886–895.
6. Hutchison CA, 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): 910–917.
7. Hutchison CA, Cockwell P. Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 550–555.
8. 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.
9. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92(10): 1411–1414.
10. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92: 546–549.
11. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4635–4641.
12. 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.
13. 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.
14. Martín-Reyes G, Toledo-Rojas R, Torres-Rueda Á, et al. Hemodialysis using high cut-off dialyzers for treating acute renal failure in multiple myeloma. *Nefrologia* 2012; 32(1): 35–43.
15. Khalafallah A, Loi SW, 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.
16. 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): 640.
17. 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.
18. Peters NO, Laurain E, Cridlig J, et al. Impact of free light chain hemodialysis in myeloma cast nephropathy: A case-control study. *Hemodialysis International* 2011; 15: 538–545.
19. Hutchison CA, 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: 55.
20. Orság J, Pika T, Kosatíková 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.

Článek přijat redakcí: 1. 5. 2014  
Článek přijat k publikaci: 20. 7. 2014

### MUDr. Jiří Orság

III. interní klinika nefrologická,  
revmatologická a endokrinologická  
LF UP a FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
jiri.orsag@fnol.cz

