

Nierenfunktionsstörungen beim Multiplen Myelom

Ein Beitrag von Professor Dr. Katja Christina Weisel, Universitätsklinik Tübingen, Medizinische Klinik, Abt. Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, katja.weisel@med.uni-tuebingen.de

Einleitung

Bei bis zu 40% der Myelom-Patienten ist das akute Nierenversagen das führende klinische Symptom, das zur Diagnosestellung führt. Bis zu 10% der Patienten sind bei Erstdiagnose dialysepflichtig. Ein Serum-Kreatinin-Wert von > 2 mg/dl stellt einen Behandlungsgrund nach den sog. „CRAB“-Kriterien (Erhöhung des Serum-Kalziums, Kreatinin > 2 mg/dl, Anämie und Knochenkrankung) dar. Der Serum-Kreatinin-Wert spiegelt die tatsächliche Nierenfunktion allerdings nicht gut wider. Die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zeigt wesentlich genauer die tatsächliche Nierenfunktion an. Die seit Ende 2014 geltenden SLiM-CRAB Kriterien zur Definition des behandlungsbedürftigen Myeloms tragen dieser Tatsache Rechnung. So gilt nun auch ein Abfall der GFR auf < 40 ml/min als ein Behandlungsgrund, sofern dieser durch die Myelomerkrankung bedingt ist.

Erläuterungen zu Fachbegriffen:

Das **Nierenkörperchen** (Glomerulum; Mehrzahl: Glomerula) ist eine kugelige Struktur in der Nierenrinde. Hier wird der Primärharn (ein erstes Ultrafiltrat des Blutes) gebildet.

Im **Nierenkanälchen** (Tubulus; Mehrzahl: Tubuli) entsteht aus dem Primärharn durch weitere Prozesse der eigentliche Endharn.

Die **glomeruläre Filtrationsrate** (GFR) bezeichnet die Menge an Primärharn, die von den Nierenkörperchen beider Nieren pro Zeiteinheit filtriert wird. Die GFR ist für die Abschätzung der Nierenfunktion die wichtigste Größe. Sie wird im klinischen Alltag durch die Ermittlung der Kreatinin-Clearance näherungsweise ermittelt.

Die **Kreatinin-Clearance** gibt das Plasmavolumen an, das pro Zeiteinheit von Kreatinin befreit wird.

Ursachen einer Nierenfunktionsstörung

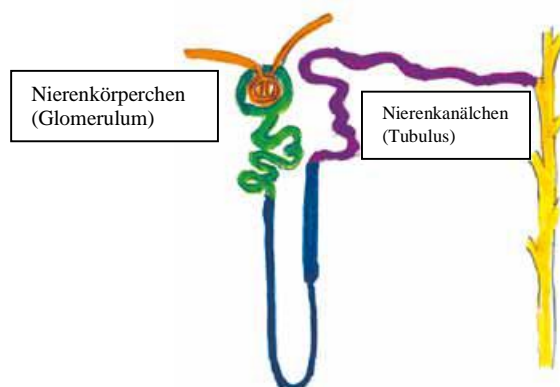
Die Leichtkettenbedingte Nierenfunktionsstörung (sog. „Cast-Nephropathie“) ist die häufigste Ursache der Nierenfunktionsstörung beim Multiplen Myelom. Weitere Faktoren, wie erhöhtes Kalzium im Blut (Hyperkalzämie), Austrocknung, Ablagerung von Leichtketten in den Glomerula, Kon-

trastmittel und antientzündliche Medikamente, können darüber hinaus die Nierenfunktionsstörung verstärken.

Cast-Nephropathie

Freie Leichtketten werden, auch unter normalen Bedingungen, in geringem Umfang von Plasmazellen produziert und in der Niere verarbeitet. Kommt es zu einem sehr hohen Anfall von freien Leichtketten im Serum [im Falle des Myeloms aufgrund unkontrollierter Produktion durch die Myelomzellen], ist die Kapazität der Niere bald erschöpft. Zusammen mit einem anderen Protein, das der Infektabwehr dient, kommt es in der Niere zu einem Ausfällen der Leichtketten (sog. „Casts“). Die Nierenkanälchen werden dadurch mit einer gallertartigen Masse verstopft und es kommt in der Folge zum Untergang der Nierenzellen, zur Vernarbung (Fibrose) und somit zur unwiderruflichen Nierenschädigung. Darüber hinaus führen die freien Leichtketten auch zu direktem Zelltod und zur Freisetzung von Botenstoffen, die Entzündungsreaktionen vermitteln.

Das Ausmaß der Cast-Nephropathie ist nicht nur von der absoluten Höhe der freien Leichtketten im Serum abhängig. Bestimmte Leichtketten können bereits in geringer Menge zu einer schwerwiegenden Nierenfunktionseinschränkung führen, bei anderen stellt sich dieser Effekt erst bei viel höherer Konzentration ein.



Nierenfunktionseinheit mit Nierenkörperchen (Glomerulum) und Nierenkanälchen (Tubulus).

Hyperkalzämie

Die zweithäufigste Ursache für die Nierenfunktionsstörung nach der Cast-Nephropathie ist die Hyperkalzämie. Die Erhöhung des freien Kalziums im Serum führt zur Verengung der Nierengefäße, zur Verminderung der Konzentrationsfähigkeit der Niere und zu einer gesteigerten Harnproduktion. Dies kann durch Austrocknung und Übersäuerung zur weiteren Einschränkung der Nierenfunktion führen.

Leichtketten-Glomerulopathie

Darüber hinaus können sich Leichtketten im Nierengewebe ablagern. Die Leichtketten-Glomerulopathie beschreibt die Ablagerung von Leichtketten in den Nierenkörperchen (Glomerula). Diese Ablagerungen können entweder als Amyloid oder auch als nicht-amyloid-typische Ablagerungen (sog. Leichtkettendeposition) erfolgen.

Einfluss der Nierenfunktionseinschränkung auf die Prognose

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Einschränkung der Nierenfunktion ein ungünstiger Prognosefaktor ist. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Generell weisen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung durch eine Cast-Nephropathie bei Erstdiagnose häufiger ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, eine hohe Tumorlast und dadurch auch eine ausgeprägtere Immunschwäche auf. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass Myelom-Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung weniger konsequent und tendenziell unterdosiert behandelt werden. Bis zur Einführung der neuen Substanzen (s.u.) in die Myelom-Behandlung waren darüber hinaus die Therapiemöglichkeiten eingeschränkt. Doch gerade beim Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung ist die rasche und konsequente Therapie neben dem Ausschalten von weiteren nierenschädlichen Faktoren essenziell und die einzige Möglichkeit, eine Wiederherstellung der Nierenfunktion zu erreichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich dadurch die Prognose von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion derjenigen von nierengesunden Patienten angleichen kann.

Therapie

Melphalan

Eine konventionelle, Melphalan-basierte Chemotherapie kann auch bei eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden. Melphalan wird zum Teil über die Niere ausgeschieden. Die **International Myeloma Working Group (IMWG)** empfiehlt in der jüngsten Konsensus-Leitlinie eine abgestufte Verminderung der Melphalan-Dosis je nach Ausprägung der Nierenfunktionsstörung. Die deutsche Fachinformation empfiehlt eine Dosisreduktion auf 50% bei einer

Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min. Grundsätzlich muss der Einsatz von konventionell dosiertem Melphalan bei eingeschränkter Nierenfunktion engmaschiger überwacht werden als dies bei Nierengesunden der Fall ist.

Hochdosistherapie

Eine konventionell dosierte Hochdosistherapie mit Melphalan (200 mg/m²) und anschließender autologer Stammzelltransplantation ist mit einer hohen Komplikationsrate bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verbunden. Eine dosisreduzierte Hochdosistherapie ist hingegen bezüglich der Wirkung und der Nebenwirkungen mit der hohen Melphalan-Dosierung bei Nierengesunden vergleichbar. Sogar dialysepflichtige Patienten können bei vergleichbarer Effektivität eine Hochdosistherapie erhalten. Bei einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min wird eine Melphalan-Dosis von 140 mg/m² empfohlen, bei dialysepflichtigen Patienten von 100-140 mg/m².

Eine eingeschränkte Nierenfunktion sollte nicht dazu führen, dass ein Patient von einem Hochdosistherapiekonzept ausgeschlossen wird. Auch laufende klinische Studien erlauben einen Einschluss von Patienten bis zur Dialysepflichtigkeit.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird breit in der konventionellen Therapie und auch zur Stammzellmobilisierung eingesetzt und kann ebenfalls bei allen Graden der Nierenfunktionsstörung verabreicht werden. Es ist jedoch eine Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion erforderlich. Bei dialysepflichtigen Patienten kann das Medikament ohne Dosisreduktion verabreicht werden, wenn 12 Stunden nach der Gabe eine konventionelle Dialyse durchgeführt wird.

Bendamustin

Auch Bendamustin kann bei Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung bis zu einer Kreatinin-Clearance von 10 ml/min zum Einsatz kommen.

Neue Substanzen

Die neuen Substanzen haben die Myelomtherapie wesentlich erweitert und verbessert und können auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden. Alle neuen Medikamente wirken rasch mit einer mittleren Zeit bis zum ersten Ansprechen von 4-6 Wochen. Das ist ein besonders wichtiger Aspekt für die Behandlung von Myelom-Patienten mit Nierenfunktionsstörung, denn so kann die Tumorlast schnell reduziert werden, und die Niere kann sich erholen.

Bortezomib

Bortezomib ist ein Proteasom-Hemmer und kann ohne Dosisanpassung bis zur Dialysepflichtigkeit verabreicht werden. Studien haben eine vergleichbare Effektivität der Substanz bei Myelom-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu nierengesunden Patienten gezeigt. Auch die Zulassungsstudie zum Vergleich von Bortezomib und Dexamethason bei Rückfall oder fehlendem Ansprechen auf andere Therapien zeigte, dass die Effektivität bei Myelom-Patienten mit und ohne Nierenfunktionsstörung vergleichbar war. Es muss allerdings darauf geachtet werden, dass Aciclovir (zur Vorbeugung von Herpes-Infektionen) bei der Bortezomib-Therapie an die Nierenfunktion angepasst wird.

Die **IMWG** empfiehlt aufgrund der vorliegenden Daten, Patienten mit Multiplem Myelom und eingeschränkter Nierenfunktion primär mit der Kombination Bortezomib/Dexamethason zu behandeln. Für ältere Patienten, die sich nicht für eine Hochdosistherapie eignen, steht darüber hinaus die Behandlung nach dem VMP-Schema zur Verfügung [VMP = Velcade® (Bortezomib), Melphalan, Prednison]. Hierbei muss Melphalan entsprechend der Nierenfunktion in der Dosis angepasst werden (s.o.).

Lenalidomid

Lenalidomid hat eine der höchsten Ansprechraten in der Behandlung des Multiplen Myeloms im Rückfall oder bei fehlendem Therapieansprechen. Lenalidomid wird über die Niere ausgeschieden, daher ist eine Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion erforderlich.

Die Zulassungsstudien zum Vergleich von Lenalidomid und Dexamethason mit Dexamethason alleine haben in Subgruppenanalysen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt. Eine Erholung der Nierenfunktion wurde bei bis zu 70% der Patienten beschrieben. Bezüglich der Nebenwirkungen hatten Patienten mit Nierenfunktionsstörung häufiger erniedrigte Blutplättchen-Werte. Weitere Studien konnten die Ergebnisse zur Effektivität und Erholung der Nierenfunktion bestätigen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Bortezomib und hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion auf eine Lenalidomid-basierte Therapie ein Ansprechen zeigten - mit entsprechender Erholung der Nierenfunktion. Bezüglich der Nebenwirkungen muss darauf geachtet werden, dass die notwendige Begleittherapie zur Vorbeugung von Thrombosen ebenfalls an die Nierenfunktion angepasst wird.

Thalidomid

Für Thalidomid gibt es bezüglich des Einsatzes bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

deutlich weniger Daten aus Studien. Thalidomid muss nicht an die Nierenfunktion angepasst werden. Eine Rückbildung eines akuten Nierenversagens ist unter einer Therapie mit Thalidomid und Dexamethason, ggf. in Kombination mit Bortezomib, möglich. Die Nebenwirkungen, die bislang bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beschrieben wurden, sind mit denen von Nierengesunden vergleichbar. Für ältere Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind, stellt das MPT-Regime [Melphalan, Prednison, Thalidomid] auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Behandlungsmöglichkeit dar, allerdings muss auch hier auf die Dosisanpassung von Melphalan geachtet werden.

Pomalidomid

Pomalidomid ist die dritte immunmodulatorische Substanz nach Thalidomid und Lenalidomid, die eine Wirksamkeit beim Multiplen Myelom zeigt. Pomalidomid wird derzeit nach mindestens zwei vorangegangenen Behandlungslinien eingesetzt. Pomalidomid wird in der Leber abgebaut und muss daher nicht an die Nierenfunktion angepasst werden. Subgruppenanalysen von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aus der Zulassungsstudie zeigten eine vergleichbare Effektivität und keine erhöhte Nebenwirkungsrate bei Patienten mit mäßiggradig eingeschränkter Nierenfunktion. Für Patienten mit hochgradiger Nierenfunktionsstörung und Patienten mit Dialysepflicht wurden ebenfalls klinische Studien durchgeführt. Erste Auswertungen unterstützen, dass keine Dosisanpassung der Substanz an die Nierenfunktion erforderlich ist.

Carfilzomib

Seit Ende 2015 ist der Proteasom-Hemmer der neuen Generation, Carfilzomib, in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Myelom-Patienten mit einem Rückfall zugelassen. Auch Carfilzomib muss nicht an die Nierenfunktion angepasst werden und kann auch bei dialysepflichtigen Patienten ohne Dosisanpassung zum Einsatz kommen. Allerdings sollte gerade im ersten Therapiezyklus eine Überwachung der Nierenfunktion erfolgen, da in seltenen Fällen Kreatininanstiege beschrieben sind. Eine Zulassungserweiterung von Carfilzomib als Kombinationstherapie mit Dexamethason ist im Juni 2016 erfolgt.

Elotuzumab

Elotuzumab ist der erste monoklonale Antikörper, der in der Myelomtherapie zugelassen wurde. Elotuzumab wird in der Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason im 1.-3. Rückfall eingesetzt. Für Elotuzumab ist keine Anpassung an die Nierenfunktion erforderlich. Bei Patienten unter Dialyse liegen bisher aller-

allerdings nur sehr eingeschränkte Erfahrungen vor.

Daratumumab

Daratumumab ist der zweite monoklonale Antikörper, der für die Behandlung von Myelom-Patienten mit einem Rückfall zugelassen wurde. Daratumumab wird als Einzelsubstanz eingesetzt. Als monoklonaler Antikörper erfordert Daratumumab keine Dosisanpassung an die Nierenfunktion. Auch hier liegen für dialysepflichtige Patienten bisher keine oder nur sehr wenige Erfahrungen vor.

Panobinostat

Panobinostat ist ein sogenannter Histondeacetylase-Hemmer und wird in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Myelom-Patienten mit einem Rückfall eingesetzt. Auch Panobinostat muss nicht an die Nierenfunktion angepasst werden. Allerdings kann die Substanzkombination häufig zu teilweise ausgeprägten Durchfällen führen. Durch den dadurch bedingten möglichen Flüssigkeitsverlust sollte eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

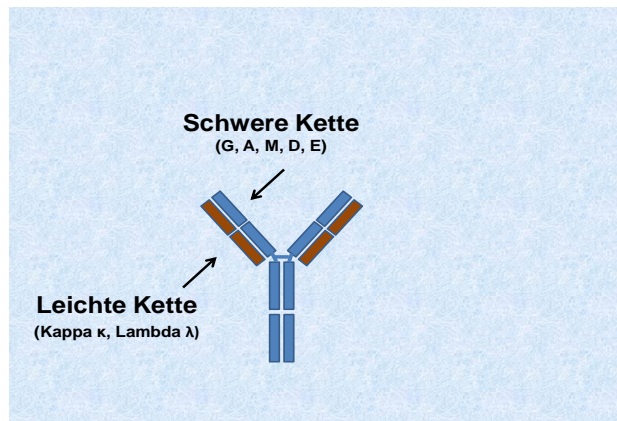
Blutwäsche-Verfahren

Die Verminderung der freien Leichtketten ist durch maschinelle Verfahren möglich. Diese können eine wertvolle Ergänzung zur stets vorrangigen medikamentösen Behandlung sein.

Lange galt der Austausch von Plasma als Blutgrundsubstanz (Plasmapherese) in den ersten 1-2 Therapiewochen bei Cast-Nephropathie als mögliche Begleitmaßnahme, nachdem in einzelnen Fallberichten ein positiver Effekt auf die Erholung der Nierenfunktion dokumentiert wurde. Weitere Studien haben dann aber keinen positiven Effekt der Plasmapherese im Vergleich zu konventionellen Therapiemaßnahmen zeigen können, sodass die Plasmapherese heutzutage als nicht ausreichend effektiv angesehen werden kann. Eine wichtige Einschränkung bei der Plasmapherese ist das relativ geringe Austauschvolumen.

Eine neue Methode zur effektiven Entfernung freier Leichtketten aus dem Serum ist die sog. „high cut-off Dialyse“ mit einer speziellen Hämodialysemembran, die eine Entfernung von großen Mengen freier Leichtketten erlaubt. Parallel zur Chemotherapie konnte bei dialysepflichtigen Patienten eine Erholung der Nierenfunktion mit Dialysefreiheit bei über 70% der Patienten erreicht werden. Die Zeit bis zur Leichtketten-Verminde- rung unter eine kritische Grenze von 500 mg/l konnte – auch unter Einsatz der neuen Substanzen - weiter verkürzt werden. Damit verringert sich auch die Zeitdauer, in der die Niere den schädlichen Leichtketten ausgesetzt ist. In einer europaweiten Studie wurde der Einsatz dieser

Dialysemembran bei Patienten mit Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms und dialysepflichtigem akuten Nierenversagen im Vergleich zu einer Standarddialyse unter gleichzeitiger Verabreichung einer Bortezomib-haltigen Chemotherapie geprüft. Die Auswertung zeigte, dass durch die high cut-off Dialyse zwar eine raschere Reduktion der Leichtkettenlast gelingt, aber der Anteil der Patienten, die nach 3 Monaten keine Dialyse mehr benötigen, im Vergleich zur Standarddialyse nicht verbessert war. Ob eine Leichtketten-dialyse angezeigt ist, sollte daher entsprechend der Dringlichkeit der Leichtkettenreduktion bei jedem Patienten individuell geprüft werden.



Molekulare Struktur eines Antikörpers/Immunglobulins

Fazit

Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen gehören zu den häufigsten Komplikationen beim Multiplen Myelom und haben eine hohe Bedeutung für die Therapie und Prognose. Liegt die Ursache der Nierenfunktionsstörung in der durch die schädlichen Leichtketten verursachten Cast-Nephropathie, ist ein rascher Therapiebeginn verbunden mit dem Ausschalten weiterer nierenschädigender Faktoren von höchster Priorität, um die Nierenfunktion wiederherzustellen. Grundsätzlich ist die Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion mit den gleichen Substanzen und Substanzkombinationen unter Hinzunahme auch der neuen Medikamente und der Hochdosistherapie möglich. Erfreulicherweise stehen auch alle Neuzulassungen, die zuletzt für die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt sind, für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zur Verfügung und müssen in der Regel nicht mit der Dosis an die Nierenfunktion angepasst werden. Es sollte jedoch stets berücksichtigt werden, dass Dosisanpassungen, auch in der Begleittherapie, teilweise erforderlich sind. Eine engmaschige Überwachung mit dem Ziel der frühzeitigen Erkennung von Komplikationen muss gewährleistet sein. Durch eine konsequente Therapie unter entsprechender Kontrolle ist eine nachhaltige Prognoseverbesserung für Patienten mit Multiplem Myelom und eingeschränkter Nierenfunktion erreichbar.