

Beata Kumiega¹, Andrzej Pluta¹,
Dariusz Sawka²

¹ z Oddziału Hematoonkologii Podkarpackiego Ośrodka Onkologicznego w Brzozowie

Ordynator: Dr hab. med. Andrzej Pluta

² z Oddziału Chemioterapii Podkarpackiego Ośrodka Onkologicznego w Brzozowie

Ordynator: Lek.med. Maria Jońca

Address for correspondence/

Adres do korespondencji:

Beata Kumiega

ul. Lelewela 10/28, 38-400 Krosno

tel. +48660443750, fax. (013)4309724

e-mail: beatek10@gmail.com

Received: 13.04.2010

Accepted: 08.05.2010

Published: 17.09.2010

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1465/1200
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	9

Renal complications in multiple myeloma – principles of treatment

Powikłania nerkowe w szpiczaku mnogim – zasady postępowania

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Renal disorders are presented at about 50% of myeloma patients. At diagnosis, about 20% of patients have a renal insufficiency. The most common cause of renal complications in multiple myeloma is cast nephropathy, then light chain deposition disease and amyloidosis. The therapy is difficult and should take into consideration the treatment of multiple myeloma and renal insufficiency.

Key words: Multiple myeloma, cast nephropathy, renal insufficiency, Bortezomib

Streszczenie

Zmiany nerkowe u pacjentów ze szpiczakiem mnogim dotyczą około połowy chorych. Jedną piątą chorych w chwili rozpoznania ma upośledzoną funkcję nerek. Najczęstszą przyczyną nefropatii szpiczakowej jest nefropatia walczkowa, rzadziej występuje choroba depozytowa łańcuchów lekkich lub amyloidoza. Terapia tej grupy pacjentów jest trudna i powinna uwzględniać leczenie choroby podstawowej oraz niedomogi nerek.

Słowa kluczowe: Szpiczak mnogi, nefropatia walczkowa, niewydolność nerek, Bortezomib

One of the factors influencing the survival of patients with multiple myeloma is the presence and severity of renal complications. Nephritic occupation occurs in more than 50% patients suffering from multiple myeloma, about 20% patients in the moment of diagnosis had renal failure (nn). Up to even 10% patients in the moment of diagnosis requires dialysis treatment(1,2). It was proved that 80% patients with creatinine level below 130 $\mu\text{mol/l}$ has a clear survival, whereas only about half of all patients survive with a creatinine level above 200 $\mu\text{mol/l}$ (3). Besides this, another significant predictive factor is the reversibility of renal failure in response to the treatment. The survival median of patients suffering from reversible renal failure amounts to 28 months in comparison to 4 months with non-reversible renal failure.(4)

RULES OF BEHAVIOUR

As the renal failure in myeloma is reversible, soon after its diagnosis an effective treatment should be instituted. In multiple myeloma, reins are more vulnerable to damage by nephrotoxic medicines and contrast mediums. As a result, the diagnosis of osseous changes should be carried out with methods not requiring administration of contrast medium until hypovolemia adjustment and improvement of renal function. Where it is possible, contrast examination with application of CAT scanner may be replaced by a magnetic resonance imaging or simple x-ray. As many patients complain of osseous pains, usually treated with non-sterid anti-inflammatory medicines, it is very important from a clinical point of view to stop using them. In patients with renal failure in myeloma, one should stop administering convertase blockers, aminoglikosydes and other potentially nephrotoxic mediums. The application of furosemide should be limited to life indications, as it was proved to have a potentially toxic effect facilitating the aggregation of light chains to mucoprotein Tamm-Horsfall, whereas in retrospective tests we observed deterioration of renal function in the group of patients taking furosemide. In all patients with renal failure in the myeloma, there are well-known rules of managing patients with acute reins function failure. Watering is made with the administration of 0,45% of NaCl or physiological saline. If hypercalcaemia lingers more than 12 hours despite watering, we apply biphosphonianes (e.g. pamidrone acide 60-90 mg for 2 to 3 hours). In case of calcium concentration in serum equal to or higher than 4 mmol/l, we apply simultaneously fluids and biphosphonianes. In patients, in whom creatinine concentration in serum is lower than 3mg/dl, there is no need to reduce biphosphonianes dose, extend the infusion time or extend the break between medicine administration. (2,5) The dose of allopurinole applied in case of hyperurykemia is reduced proportionally to creatinine clearance.

Jednym z czynników mających wpływ na przeżycie chorych ze szpiczakiem mnogim jest obecność i ciężkość powikłań nerkowych. Zajęcie nerek występuje u ponad 50% chorych na szpiczaka mnogiego, około 20% pacjentów w chwili rozpoznania ma niewydolność nerek (nn). Nawet do 10% pacjentów w momencie rozpoznania wymaga dializoterapii.(1,2) Wykazano, że 80% pacjentów z poziomem kreatyniny poniżej 130 $\mu\text{mol/l}$ przeżywa rok, zaś z poziomem kreatyniny ponad 200 $\mu\text{mol/l}$ przeżywa tylko około połowy pacjentów (3) Istotnym czynnikiem rokowniczym jest poza tym odwracalność niewydolności nerek w odpowiedzi na leczenie. Mediana przeżycia chorych z odwracalną niedomogą nerek wynosi 28 miesięcy w porównaniu z 4 miesiącami z nieodwracalną niewydolnością nerek.(4)

ZASADY POSTĘPOWANIA

Ponieważ nn w szpiczaku może być odwracalna, tuż po jej rozpoznaniu należy wdrożyć efektywne leczenie. W szpiczaku mnogim nerki są znacznie bardziej podatne na uszkodzenie przez leki nefrotoksyczne oraz środki kontrastowe.

W związku z tym diagnostykę zmian kostnych powinno przeprowadzać się metodami niewymagającymi podawania środków kontrastowych do czasu wyrównania hipowolemii oraz poprawy funkcji nerek. Tam gdzie to możliwe badanie kontrastowe z zastosowaniem tomografu komputerowego może być zastąpione rezonansem magnetycznym lub zwykłym zdjęciem radiologicznym.

Ponieważ wielu z chorych skarży się na bóle kostne, zazwyczaj leczone niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia jest zaprzestanie ich stosowania. U chorych z nn w szpiczaku należy zaprzestać stosowania inhibitorów konwertazy, aminoglikozydów oraz innych środków potencjalnie nefrotoksycznych. Stosowanie furosemidu powinno być ograniczone do wskazań życiowych, gdyż wykazano jego potencjalnie toksyczny efekt ułatwiający agregację łańcuchów lekkich do mukoproteiny Tamma-Horsfalla, zaś w badaniach retrospektywnych zaobserwowano pogorszenie funkcji nerek w grupie chorych przyjmujących furosemid. U wszystkich chorych z nn w szpiczaku obowiązują znane zasady prowadzenia chorych z ostrą niedomogą nerek.

Nawadnianie przeprowadza się podając 0,45% NaCl lub sól fizjologiczną. Jeśli hiperkalcemia utrzymuje się ponad 12 godzin pomimo nawadniania stosujemy bifosfoniany (np. kwas pamidronowy 60-90 mg przez 2 do 3 godziny). W przypadku stężenia wapnia w surowicy równego lub wyższego od 4 mmol/l stosujemy równocześnie płyny i bifosfoniany. U chorych, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest niższe od 3mg/dl, nie ma potrzeby obniżać dawki bifosfonianów, wydłużać czasu infuzji czy wydłużać przerwy między podaniami leku.(2,5) Dawkę stosowanego w przypadku hiperurykemiai allopurinolu redukuje się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny.

NEPHROTIC SYNDROME IN MULTIPLE MYELOMA

Each patient with nephrotic syndrome is vulnerable to thrombotic complications. The risk factors of this type of complications are: frequently occurring in nephrotic syndrome hypovolemia, renal loss of anti-thrombin III, as well as treatment with thalidomide. Such patients should undergo anti-thrombotic treatment with low-molecular-weight heparine with necessity of activity control of factor Xa and such dosage of low-molecular-weight heparine preparations in order to maintain the level of factor Xa in the therapeutical interval. The dose of low-molecular-weight heparines should so be mindfully titrated on the basis of the findings of factor Xa activity or the results of ELISA test allowing for the determination of the therapeutical level of the medicine. In practice, however, if there is no possibility to determine the level of this factor, it is more easy to administer sodium heparine under APTT control, which should be extended to 1,5-2,5x in comparison to APTT correct values.

CYLINDER NEPHROPATHY IN MULTIPLE MYELOMA

Cylinder nephropathy constitutes the most frequent cause of renal dysfunction in patients with myeloma. Precipitation of cylinder is favoured by dehydration, hypercalcemia, hyperurycemia, looplike diuretic medicines, contrast mediums. (1) Treatment with melphalan should not be applied in patients with renal failure in the myeloma due to the necessity of medicine dose reduction, which may lead to suboptimal treatment in this group of patients. The response to melphalan treatment is as a rule slow, whereas in such patients it should be fast, as each day proteinuria maintenance intensifies deposition of light chains of immunoglobulins in renal canaliculus, which finally intensifies renal failure. Straight after hypovolemia equalization and electrolyte and metabolic disorders, patients should start the treatment of multiple myeloma. It was proved that the application of big doses of dexamethasone (40 mg a day 1-4, 9-12 every 4 weeks) lead to renal failure abatement in 73% patients, with addition of new drugs (thalidomide, bortezomib) resulting in an even 80% improvement of renal function, and the effect is obtained quicker (6). The most frequently applied are: pulsatile treatment with dexamethasone, combination of dexamethasone with thalidomide or pulses of cyclophosphamide with dexamethasone. Even the less frequently used in modern hematology three-drug treatment scheme with vincristine, dexamethasone and adriamycine (VAD) gives better results than application of melphalan. The effects of treatment with VAD depend mainly on high dexamethasone doses and administration of adriamycine, as vincristine action in myeloma treatment seems to be very small. Research carried out by Nordic Myeloma Group proved that combination of dexamethasone and cyclophosphamide gave comparable results to VAD treatment, that is why Bladde et al. consider that such treatment should be a treatment of choice in patients with

ZESPÓŁ NERCZYCOWY W SZPICZAKU

Każdy chory z zespołem nerczycowym jest narażony na powikłania zakrzepowe. Czynnikiem ryzyka tego typu powikłań są: często występująca w zespole nerczycowym hipowolemia, nerkowa utrata antytrombiny III, a także leczenie talidomidem. Chorzy tacy powinni być poddani leczeniu przeciwzakrzepowemu heparyną niskocząsteczkową z koniecznością kontroli aktywności czynnika Xa oraz takiego dawkowania preparatów heparyn niskocząsteczkowych aby utrzymać poziom czynnika Xa w przedziale terapeutycznym. Dawka niskocząsteczkowych heparyn powinna być więc szczególnie troskliwie miareczkowana w oparciu o wyniki badania aktywności czynnika Xa lub wyniki testu ELISA umożliwiającego oznaczenie poziomu terapeutycznego leku. W praktyce jednak, jeśli nie ma możliwości oznaczania poziomu tego czynnika znacznie prostszym wydaje się podawanie heparyny sodowej pod kontrolą APTT, który powinien być wydłużony 1,5-2,5x w porównaniu z wartościami prawidłowymi APTT.

NEFROPATIA WAŁECZKOWA W SZPICZAKU

Nefropatia wałeczkowa stanowi najczęstszą przyczyną niedomogi nerek u chorych ze szpiczakiem. Wytrącaniu wałeczków sprzyja odwodnienie, hiperkalcemia, hyperurycemia, pętlowe leki moczopędne, środki kontrastowe. (1)

Leczenie melfalanem nie powinno być stosowane u chorych z nn w szpiczaku z uwagi na konieczność redukcji dawki leku, co może prowadzić do suboptymalnego leczenia w tej grupie chorych. Odpowiedź na leczenie melfalanem jest z reguły powolna, zaś u takich chorych powinna być szybka, gdyż każdy dzień utrzymywania się białkomoczu nasila depozycję łańcuchów lekkich immunoglobulin w kanalikach nerkowych, co nasila ostatecznie niewydolność nerek. Tuż po wyrównaniu hipowolemii oraz zaburzeń elektrolitowych i metabolicznych, pacjenci powinni zacząć leczenie szpiczaka mnogiego. Wykazano, że zastosowanie dużych dawek deksametazonu (40 mg dz.1-4, 9-12 co 4 tygodnie) prowadzi do ustąpienia niewydolności nerek u 73% pacjentów, przy czy dodatnie nowych leków (talidomid, bortezomib) skutkuje nawet 80% poprawą funkcji nerek a efekt ten uzyskuje się szybciej (6). Najczęściej stosowane są: leczenie pulsacyjne deksametazonem, kombinacja deksametazonu z talidomidem lub pulsy cyklofosfamidu z deksametazonem. Nawet coraz rzadziej używany we współczesnej hematologii trójlekowy schemat leczenia winksystyną, deksametazonem oraz adriamycyną (VAD) daje lepsze wyniki niż stosowanie melfalanu. Efekty leczenia kuracji VAD zależą głównie od wysokich dawek deksametazonu oraz podawania adriablastyny, gdyż aktywność vinkrystyny leczeniu szpiczaka wydaje się być niewielka. Badania Nordic Myeloma Group wykazały, że kombinacja deksametazonu i cyklofosfamidu dawała porównywalne wyniki do leczenia VAD dlatego Bladde i wsp. uważają, że leczenie takie powinno być leczeniem

multiple myeloma with renal failure (4). Dexamethasone is applied in a full dose despite its influence intensifying catabolic processes, what may seasonally contribute to a rise of carbamide concentration in blood serum. The benefit resulting from the inhibition of light chains production exceed inconveniences linked with elevated catabolism induced by corticosteroids. Recently, in patients with multiple myeloma and renal failure, bortezomib is more and more frequently applied. Although experiences with the application of this drug rely mainly on the treatment of recurrent or resistant forms of the disease, preliminary observations show that the treatment with a combination of bortezomib and dexamethasone may cause reversal of renal failure released with the deposit of immunoglobulin light chains. Improvement in renal function was preceded by a decrease in paraprotein concentration in all treated patients. It is suggested that bortezomib may improve the function of kidneys not only through rapid decrease of protein concentration, but also by an inhibiting influence of the drug to the activity of nuclear factor kappa B (NFkB) and inhibition of inflammation in myeloma kidney. As the bortezomib metabolism takes place in the liver, renal failure does not reduce the efficacy of therapy with bortezomib, and it neither increase its toxicity. The recommended drug dose does not have to be modified. Bortezomib in monotherapy or in associations with other drugs may also be applied in hemodialyzed patients, which gives 75% responses. (7) Besides, it was proved that when applying bortezomib with dexamethasone in patients with multiple myeloma de novo and renal failure, we obtain more than 80% complete responses and 70% renal responses (in 40% patients – recurrence of correct renal function, in 30% patients – significant reduction of creatinine concentration). We should pay attention to the fact that renal function improvement is achieved relatively quickly, that is on average after 16 days. (8)

HEMODIALYSIS AND EXTENDED HEMODIALYSIS IN RENAL FAILURE IN MULTIPLE MYELOMA (UTD)

As big numbers of light chains may be removed from the blood of patients suffering from myeloma during hemodialysis, we described attempts of extender hemodialysis in patients with multiple myeloma, using special dialyzers Gambro 1100 with big pores. In 19 patients dialyzed due to severe renal failure, we applied the same type of hemodialysis. As a complement to the chemotherapy with dexamethasone pulses, patients were dialysed during 8 hours a day in the first 5 days, and then during 8 hours a day every other day or 12 days and during 6 hours a day three times a week. Among 13 patients, who ended the whole treatment course with the application of dialyzers 'Gambro 1100' and chemotherapy, in all patients we observed an early reduction of light chains concentration in the blood. These patients did not require continuation of hemodialysis on average after 27 days

z wyboru u chorych ze szpiczakiem mnogim z nn. (4) Deksametazon stosuje się w pełnej dawce pomimo jego wpływu nasilającego procesy kataboliczne co może okresowo przyczynić się do podwyższenia stężenia mocznika w surowicy krwi.

Korzyści wynikające z zahamowania produkcji łańcuchów lekkich przewyższają bowiem niedogodności związane ze zwiększonym katabolizmem indukowanym przez kortykosterydy. W ostatnich latach u chorych ze szpiczakiem mnogim i nn coraz częściej stosuje się bortezomib. Chociaż doświadczenia ze stosowaniem tego leku opierają się w większości na leczeniu nawrotowych lub opornych postaci choroby, wstępne obserwacje wskazują, że leczenie kombinacją bortezomibu z deksametazonem może spowodować odwrócenie niedomogi nerek wyzwolonej odkładaniem się łańcuchów lekkich immunoglobulin. Poprawa funkcji nerek była poprzedzona spadkiem stężenia paraprotein u wszystkich leczonych chorych.

Sugeruje się, że bortezomib może poprawiać funkcje nerek nie tylko poprzez gwałtowny spadek stężenia białek lecz również przez hamujący wpływ leku na aktywność czynnika jądrowego kappa B (NFkB) oraz hamowanie zapalenia w nerce szpiczakowej. Ponieważ metabolizm bortezomibu zachodzi w wątrobie, niewydolność nerek nie obniża skuteczności terapii bortezomibem, ani też nie zwiększa jego toksyczności. Zalecana dawka leku nie musi być modyfikowana.

Bortezomib w monoterapii lub w skojarzeniach z innymi lekami można stosować również u chorych dializowanych co daje 75% odpowiedzi. (7) Wykazano poza tym, że stosując bortezomib z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim de novo i niewydolnością nerek uzyskuje się ponad 80% całkowitych odpowiedzi oraz 70% odpowiedzi nerkowych (u 40% pacjentów powrót prawidłowej funkcji nerek, u 30% pacjentów – znaczące obniżenie stężenia kreatyniny). Na uwagę zasługuje fakt, że poprawę funkcji nerek uzyskuje się stosunkowo szybko tj. po średnio 16 dniach. (8)

HEMODIALIZA I PRZEDŁUŻONA HEMODIALIZA W NIEDOMODZE NEREK W SZPICZAKU (UTD)

Ponieważ duże ilości łańcuchów lekkich mogą być usunięte z krwi chorych na szpiczaka podczas hemodializy, opisano próby przedłużonej hemodializy u chorych ze szpiczakiem mnogim, używając specjalnych dializatorów Gambro 1100 z dużymi porami. U 19 chorych dializowanych z powodu ciężkiej niewydolności nerek, zastosowano taki rodzaj hemodializy. Jako uzupełnienie chemioterapii pulsami deksametazonu, pacjenci byli dializowani przez 8 godzin dziennie przez pierwsze 5 dni, a następnie przez 8 godzin dziennie co drugi dzień przez 12 dni oraz 6 godzin dziennie trzy razy w tygodniu. Spośród 13 chorych, którzy zakończyli cały kurs leczenia z zastosowaniem dializatorów „Gambro 1100” i chemioterapii u wszystkich zaobserwowano wczesną redukcję stężenia łańcuchów lekkich we krwi.

(13-120 days). Chemotherapy was Stoppel in 6 patients, in whom it was not possible to obtain decrease of light chains concentration in the blood. Among those patients, only in one did we observe an improvement of renal function after 105 days of treatment. So we don't know whether response to the treatment was a result of extended dialysis treatment, cortycotherapy or both types of treatment. (9) That is why such treatment should be limited to clinical tests.

CONCLUSIONS

- 1) Renal failure in multiple myeloma is a serious complication of the disease.
- 2) Renal failure treatment is required as well as treatment schemes relying on Dexamethasone pulses.
- 3) Dexamethasone dose should not be modified despite renal failure.
- 4) Melphalan is not applied.
- 5) Patients with renal failure may also be candidates to highly-dosed chemotherapy supported with autograft of hematogenic stem cells.

Chorzy ci nie wymagali kontynuacji hemodializy średnio po 27 dniach (13-120 dni).

Chemioterapia została przerwana u 6 chorych, u których nie udało się osiągnąć spadku stężenia łańcuchów lekkich we krwi. Spośród tych pacjentów tylko u jednego zaobserwowano poprawę funkcji nerek, po 105 dniach leczenia. Nie wiadomo więc, czy odpowiedź na leczenie była wynikiem przedłużonej dializoterapii, kortykoterapii czy obu rodzajów leczenia. (9) Dlatego leczenie takie powinno być ograniczone do prób klinicznych.

WNIOSKI

- 1) Niewydolność nerek w szpiczaku jest poważnym powikłaniem choroby.
- 2) Wymaga leczenia nn oraz podawania schematów leczenia opartych na pulsach Deksametazonu.
- 3) Dawka deksametazonu nie powinna być modyfikowana pomimo niedomogi nerek.
- 4) Nie stosuje się Melfalanu.
- 5) Chorzy z nn mogą być również kandydatami do chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.

References/Piśmiennictwo:

1. Majdan M.: Powikłania nerkowe. W: Dmoszyńska A (red.) Szpiczak mnogi. Najnowsze metody rozpoznawania i leczenia. Warszawa: ANmedia; 2009, s. 243-54.
2. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, i wsp.: Renal Failure in Multiple Myeloma „The Myeloma Kidney”: State of the Art. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2001; 12: 145-50.
3. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1347.
4. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, i wsp.: Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1889-93.
5. Usnarska-Zubkiewicz L, Klinger M, Dubiński B, i wsp.: Niewydolność nerek w szpiczaku mnogim- stary problem w świetle nowych możliwości terapeutycznych. *Acta Haematologica Polonica* 2008; 39: 429-41.
6. Kastritis E, Anagnostopoulou A, Roussou M i wsp.: 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: 546-49.
7. Chanan-Khan A, Kaufman JL, Mehta J, i wsp.: Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007; 109: 2604-6.
8. Li J, Zhou DB, Jiao L, i wsp.: Bortezomib and dexamethasone therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma complicated by renal impairment. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 394-98.
9. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, i wsp. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 745-54.