

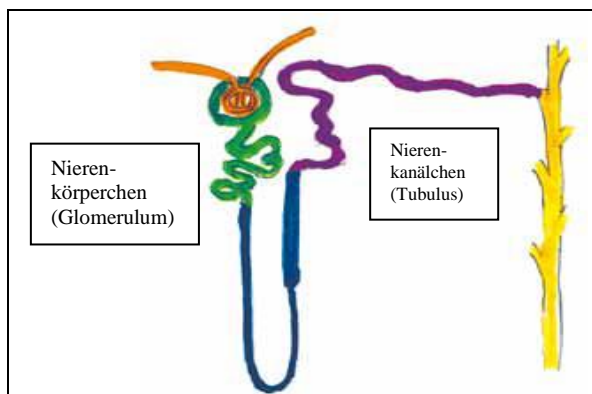
Nierenfunktionsstörungen beim Multiplen Myelom

Prof. Dr. Katja Christina Weisel, Dr. Lisa Beatrice Leyboldt, Dr. Christoph Schaefers, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Einleitung

Bei einem relevanten Anteil von Myelom-Patienten ist das akute Nierenversagen das führende klinische Symptom, das zur Diagnosestellung führt. Bis zu 5-10% der Patienten sind bei Erstdiagnose dialysepflichtig. Ein Serum-Kreatinin-Wert von > 2 mg/dl stellt einen Behandlungsgrund nach den sog. „CRAB“-Kriterien dar (Erhöhung des Serum-Kalziums, Kreatinin > 2 mg/dl, Anämie mit Hämoglobin > 2 g/dl unter der Norm und Knochenerkrankung im Sinne von Osteolysen oder Knochenbrüchen). 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.



Nierenfunktionseinheit mit Nierenkörperchen (Glomerulum) und Nierenkanälchen (Tubulus)

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, Kontrastmittel 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.

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 (ein Sonderform von fehlgefalteten Eiweißen) 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 Tumormasse 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 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/m^2) und anschließender autologer Stammzelltransplantation ist mit einer hohen Komplikationsrate bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verbunden. Eine Hochdosistherapie mit einer an die Nierenfunktion angepassten Dosis 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 $< 60 \text{ ml/min}$ wird eine Melphalan-Dosis von 140 mg/m^2 empfohlen, bei dialysepflichtigen Patienten von $100\text{-}140 \text{ mg/m}^2$.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion sollte nicht dazu führen, dass ein Patient von einem Hochdosistherapiekonzept ausgeschlossen wird. Ergebnisse aus klinischen Studien, die dialysepflichtige Patienten eingeschlossen haben, zeigen vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Ansprechen und Nebenwirkungen wie bei nierengesunden Patienten.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird heute vor allem 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.

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 Tumormasse schnell reduziert werden, und die Niere kann sich erholen.

Bortezomib

Bortezomib ist ein Proteasom-Hemmer und kann ohne Dosisanpassung einschließlich bei 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.

Lenalidomid

Lenalidomid ist eine der Kernsubstanzen in der Erstbehandlung des Multiplen Myeloms. Lenalidomid wird über die Niere ausgeschieden, daher ist eine Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion erforderlich. Durch die bestehenden langjährigen Erfahrungen wurden Dosisanpassungsschemata sowohl für die volle Dosierung, als auch Dosierungen in der Erhaltungstherapie standardisiert. Bezüglich der Nebenwirkungen muss darauf geachtet werden, dass die notwendige Begleittherapie zur Vorbeugung von Thrombosen und Infektionen ebenfalls an die Nierenfunktion angepasst wird.

Thalidomid

Thalidomid wird heute hauptsächlich in der Kombinationstherapie in der Erstbehandlung transplantierbarer Patienten eingesetzt. Thalidomid muss nicht an die Nierenfunktion angepasst werden. Die Nebenwirkungen, die bislang bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beschrieben wurden, sind mit denen von Nierengesunden vergleichbar.

Pomalidomid

Pomalidomid ist die dritte immunmodulatorische Substanz nach Thalidomid und Lenalidomid, die eine Wirksamkeit beim Multiplen

Myelom zeigt. Pomalidomid wird in verschiedenen Kombinationstherapien in der Rückfallbehandlung 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. Auch hier konnte gezeigt werden, dass keine Dosisanpassung der Substanz an die Nierenfunktion erforderlich ist. Bei notwendigen Begleitmedikamenten ist eine Anpassung an die Nierenfunktion erforderlich.

Carfilzomib

Carfilzomib ist ein Proteasom-Hemmer der zweiten Generation und ist im Rückfall in verschiedenen Kombinationstherapien zugelassen. Auch Carfilzomib muss nicht an die Nierenfunktion angepasst werden und kann sogar bei dialysepflichtigen Patienten ohne Dosisanpassung zum Einsatz kommen. Allerdings sollte gerade im ersten Therapiezyklus eine Überwachung der Nierenfunktion erfolgen, da in seltenen Fällen eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion beschrieben wurde.

Elotuzumab

Elotuzumab war der erste monoklonale Antikörper, der in der Myelomtherapie zugelassen wurde. Elotuzumab wird in Kombinationstherapien mit Lenalidomid oder Pomalidomid eingesetzt. Für Elotuzumab ist keine Anpassung an die Nierenfunktion erforderlich. Bei Patienten unter Dialyse liegen allerdings nur sehr eingeschränkte Erfahrungen vor.

Daratumumab

Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper, der für die Behandlung von Myelom-Patienten bei Erstdiagnose und im Rückfall zugelassen ist und zu den häufigsten in der Myelomtherapie eingesetzten Substanzen gehört. Als monoklonaler Antikörper erfordert Daratumumab keine Dosisanpassung an die Nierenfunktion. Für dialysepflichtige Patienten wurde in einer Studie gezeigt, dass die Kombination aus Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason mit vergleichbarer Effektivität wie bei nierengesunden Patienten eingesetzt werden kann. Daratumumab liegt neben der intravenösen auch in einer subkutanen Formulierung vor (subkutan = unter die Haut), was die Möglichkeit beinhaltet, die Infusion von größeren Volumina zu vermeiden.

Isatuximab

Wie Daratumumab ist auch Isatuximab ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, der in verschiedenen Kombinationstherapien zugelassen ist. Auch Isatuximab muss nicht an die Nierenfunktion angepasst werden.

Immuntherapien der neuen Generation

CAR-T Zell Therapie

Ciltacabtagen autoleucel und Idecabtagen vicleucel sind neuartige Zellimmuntherapien, die für die Rückfallbehandlung des Multiplen Myeloms zugelassen sind. Da diese Medikamente aus den Immunzellen des jeweiligen Patienten hergestellt und anschließend zurückgeführt werden, ist diese Behandlung unabhängig von der Nierenfunktion. Allerdings muss vor der Rückgabe der CAR-T Zellen eine kurze Chemotherapie erfolgen, die in der Regel die Substanzen Fludarabin und Cyclophosphamid enthält. Beide Medikamente müssen an die Nierenfunktion angepasst werden. Mit dem zunehmenden Einsatz dieser Therapien im klinischen Alltag liegen auch zunehmend Erfahrungen zum Vorgehen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Die Entscheidung, ob diese Therapie eingesetzt werden kann, sollte im Einzelfall am betreuenden spezialisierten Zentrum erfolgen.

Bispezifische Antikörper

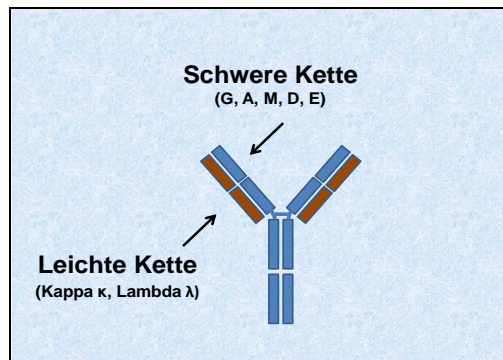
Bispezifische Antikörper sind Eiweißstoffe, die gleichzeitig ein Ziel an der Myelomzelle und eins an einer Immunzelle erkennen und beide Komponenten dadurch zusammenführen. Somit wird die Immunantwort des Körpers gegen das Multiple Myelom gerichtet und verstärkt. Derzeit in Deutschland zugelassen und verfügbar sind Teclistamab, Elranatamab und Talquetamab. Bispezifische Antikörper können, wie auch die monoklonalen Antikörper, ohne Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden. Daten zur Gabe bei Dialysepatienten sind aktuell noch sehr eingeschränkt verfügbar, aber grundsätzlich ist der Einsatz auch unter Dialyse möglich.

Selinexor

Selinexor ist ein neues Medikament, das in der Rückfallbehandlung des Multiplen Myeloms zugelassen ist und den Eiweißtransport aus dem Zellkern in die Zelle beeinflusst. Selinexor ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder nur in Kombination mit Dexamethason zugelassen und kann bei eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Zur Gabe unter Dialyse liegen keine Erfahrungen vor.

Melflufen

Melflufen ist ein neues Medikament, bei dem das Chemotherapeutikum Melphalan in einer verkapselten Form verabreicht und erst in der Myelomzelle aus der Verkapselung gelöst wird. Dadurch kann es direkt in der Zelle wirken. Bei Patienten mit einer mäßiggradig eingeschränkten Nierenfunktion kann das Medikament unter Überwachung der Blutwerte eingesetzt werden. Zum Einsatz bei hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung oder unter Dialyse liegen keine ausreichenden Daten vor.



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 meist 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 Multiplen

Myelom und eingeschränkter Nierenfunktion erreichbar.

Autorenkontakt

Prof. Dr. Katja Christina Weisel, Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, (Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie), Martinistr. 52 20246 Hamburg, k.weisel@uke.de

Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen

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.