

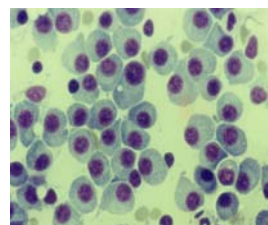
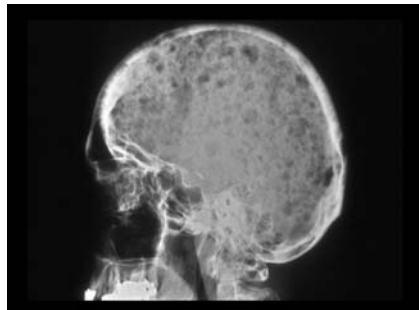
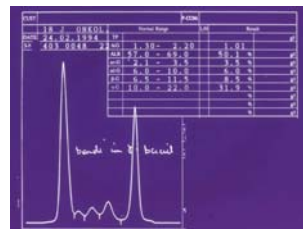
Behandlung von Nierenproblemen bei Multiplem Myelom



Ass. Dr. Andrea Steiner
LKH-Leoben

Multiples Myelom und Nierenprobleme

- 20% mit neu diagnostiziertem MM
Krea > 2 mg/dl
- 40% Crea Clearance < 60 ml/min
- 10% dialysepflichtig bei Diagnose



CAVE!

- Auch bei normalem Kreatininwert kann die Nierenfunktion beeinträchtigt sein
- Bei einer Funktionseinschränkung auf 30% des Nierengewebes sind im Labor messbare Kreatininanstiege zu sehen.

Korrelation Krea/Krea Clearance



Fallbeispiel

- A.E., weiblich, 57 Jahre, keine relevanten Vorerkrankungen bekannt, kein Bluthochdruck, kein Diabetes mellitus
- Die Patientin wird über die Notfallaufnahme mit Fieber, Übelkeit u. Erbrechen aufgenommen

Fallbeispiel

- Anamnese: seit 5 Tagen Fieber bis 39°C, nach 3 Tagen Fieber zunehmend,
- Übelkeit u. Erbrechen
- Flüssigkeitsaufnahme kaum möglich

Fallbeispiel

- Laborwerte:

Kreatinin 3mg/dL

Harnstoff 190 mg/dL

Harnsäure 8,9 mg/dL

Kreatinin-Clearance 30ml/min

Kalium 5,8 mmol/L

Calcium 2,45 mmol/l

CRP 200mg/L

Fallbeispiel

Diagnose:

- Multiples Myelom IgA Lambda
- multiple Osteolysen
- Knochenmarkinfiltration > 50%

Nierenbeteiligung beim Multiplen Myelom

- Korrelation zwischen Schweregrad der Nierenerkrankung und Überleben
- !Eine Besserung der Nierenfunktion unter Therapie hat prognostische Bedeutung!

Renale Manifestationsformen des Multiplen Myeloms

Einteilung nach dem Ort der Schädigung:

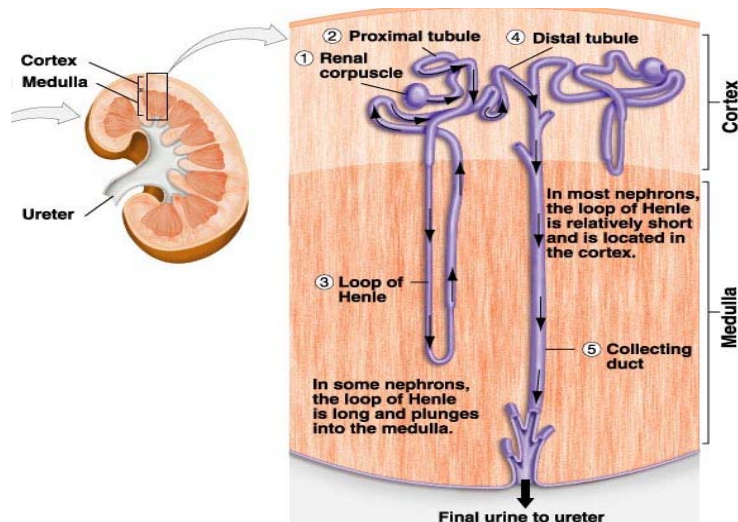
- A) Glomerulär: **Amyloidose, LCDD (=Light chain deposition disease)**, seltene Ursachen (Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie)
- B) Tubulär: **Cast-Nephropathie**, distale/proximale tubuläre Dysfunktion, erworbenes Fanconi-Syndrom
- C) Interstitiell: Plasmazellinfiltration, interstitielle Nephritis

Häufigkeit renaler Läsionen bei Patienten mit MM

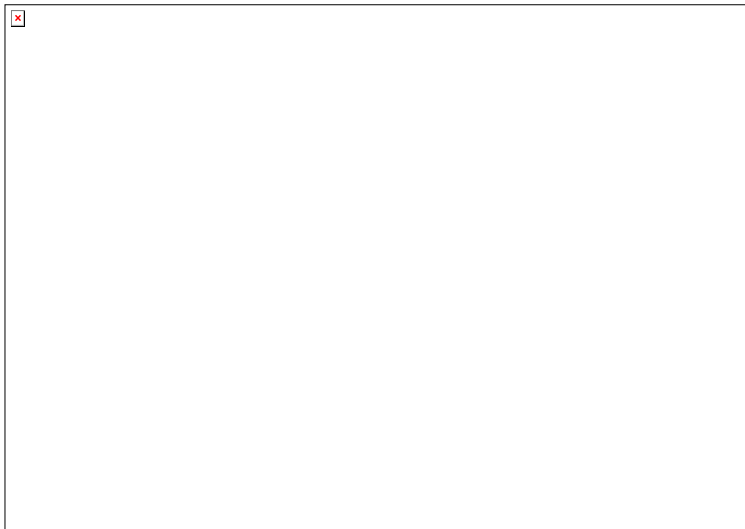
Cast nephropathy	40.7%
Amyloidose	35%
LCDD	18.6%
tubulointerst. Nephritis	10.2%

Montseny JJ et al, Nephrol Dial Transplant 1998;13:1438

Nephron – systematischer Aufbau



Renale Manifestationsformen des Multiplen Myeloms



Im Zentrum der Pathophysiologie stehen die von den Myelomzellen gebildeten Leichtketten, welche ein teilweise sehr unterschiedliches biologisches Verhalten zeigen.

Freie Leichtketten

- Monoklonale Leichtketten werden in den Glomeruli filtriert und in den Nierentubuli (v.a. im proximalen Tubulusanteil) resorbiert
- Normalerweise werden unter 30mg/Tag ausgeschieden (polyklonal)
- Bei Multiplem Myelom wird die Resorptionskapazität überschritten und es kommt zu massiv erhöhter Konzentration freier Leichtketten im distalen Tubulssystem

Freie Leichtketten

- Dies kann zu einem Untergang und oder Verstopfung der Tubuli oder /und Zerstörung der Glomeruli und somit zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen
- keine direkte Korrelation zwischen Konzentration der Leichtketten und Schweregrad der Nierenschädigung

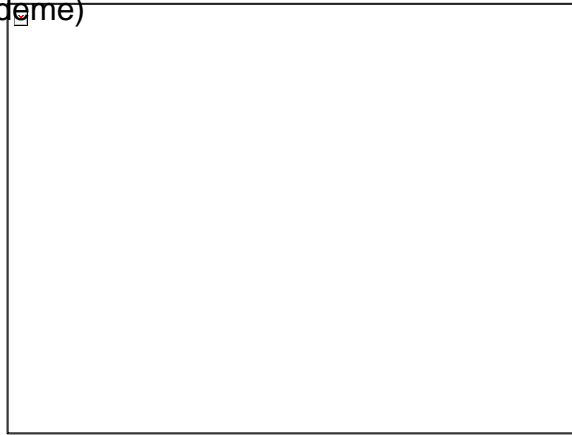
Glomeruläre Schädigungen

I) Amyloidose

- bei der Amyloidose werden zirkulierende Leichtketten von Makrophagen aufgenommen und metabolisiert, die sezernierten Fragmente präzipitieren und zeigen die typ. Fibrillenstruktur (Nachweis mit Kongorotfärbung) =AL-Amyloid (meist kappa-Leichtketten)
- Zusätzlich können sie sich in unveränderter Form als elektronendichte Formationen mesangial und/oder subepithelial im Glomerulum anlagern (meist lambda-Leichtketten)

II) Amyloidose

→ Patienten präsentieren sich meist mit **nephrotischem Syndrom** (Proteinurie, Hypalbuminämie, Ödeme)

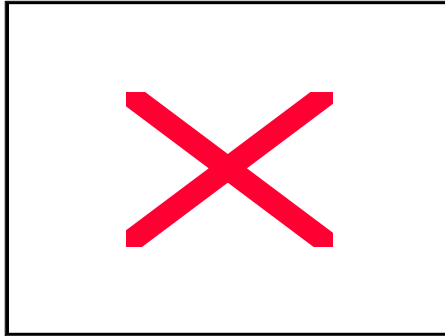


I) Light Chain Deposition Disease

- ähnlicher Mechanismus wie bei Amyloidose, allerdings keine Fibrillenbildung und Kongorot-Negativität

→ nephrotisches Syndrom (Proteinurie, Hypalbuminämie, Ödeme)

II) Light Chain Deposition Disease



Tubuläre Schädigungen

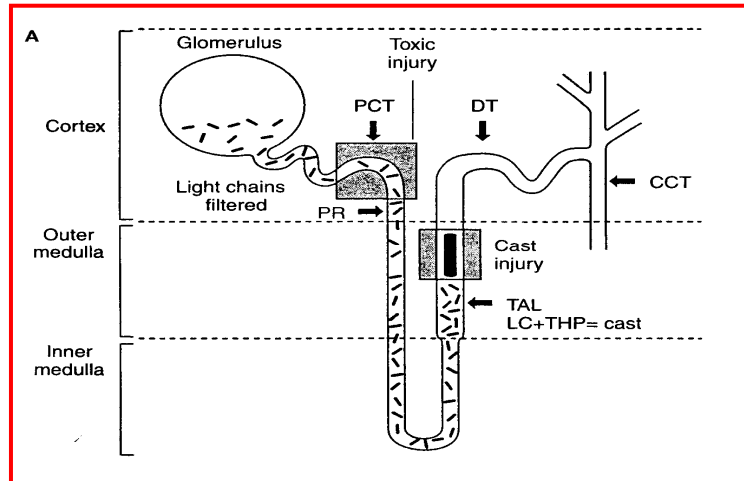
I) CAST-Nephropathie („Myelomniere“)

- = akutes oder chron. Nierenversagen durch Filtration toxischer Leichtketten
- Direkte Tubulusschädigung
- intratubuläre Ablagerung von **Zylindern** (=Aggregat aus Leichtketten und Tamm-Horsfall Protein) mit Obstruktion im distalen Nephron

Tamm-Horsfall-Protein=Uromodulin

- in Zellen des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle'schen Schleife synthetisiert und in Nierentubulus freigesetzt
- Aufgabe: Schutz vor Nierensteinbildung und Harnwegsinfekten
- ABER: in den Nierentubuli kann es in Gegenwart von Tamm-Horsfall-Protein zu Ausfällungen von Leichtketten in Form von Eiweißzylindern kommen

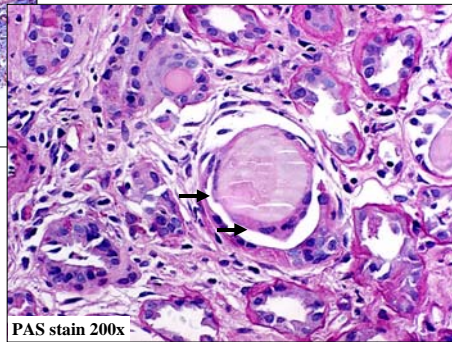
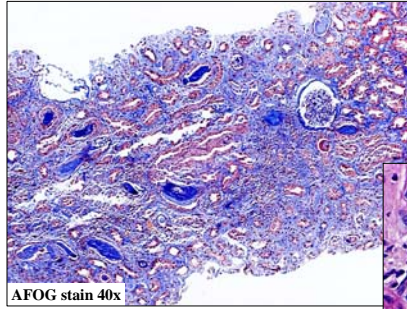
II) CAST-Nephropathie



III) CAST-Nephropathie

- Bei 40-60% der niereninsuffizienten Patienten das Hauptproblem
- Cave: Harnstreifen oft negativ, da dieser zwar Albumin aber keine Leichtketten detektiert → Bestimmung freier Leichtketten im Harn bzw. Immunfixation!
- Hypovolämie hierbei zusätzlicher Risikofaktor, da es dann zu einer verminderten Flussgeschwindigkeit in den Tubuli kommt und so die Leichtkettenkonzentration steigt

IV) CAST-Nephropathie



I) Fanconi-Syndrom

- meistens mit der Ausscheidung von überwiegend kappa-Leichtketten vergesellschaftet
- findet sich auch bei Patienten mit einer geringeren Tumormasse
- Histologisch: kleine dichte Einlagerungen im Zytoplasma von proximalen Tubulusepithelzellen.

I) Fanconi-Syndrom-Klinik:

- **Renale Glukosurie**
- **Aminoazidurie**
- **Hypophosphatämie**
- chronische Azidose
- Hypourikämie
- Hypokaliämie

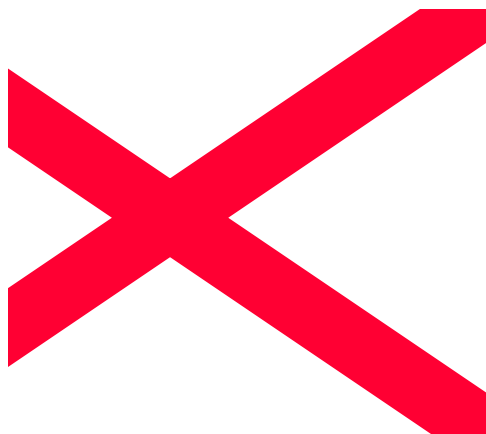
Zusätzliche Risikofaktoren

- Hyperkalzämie
- Flüssigkeitsmangel
- NSAR
- Infektionen

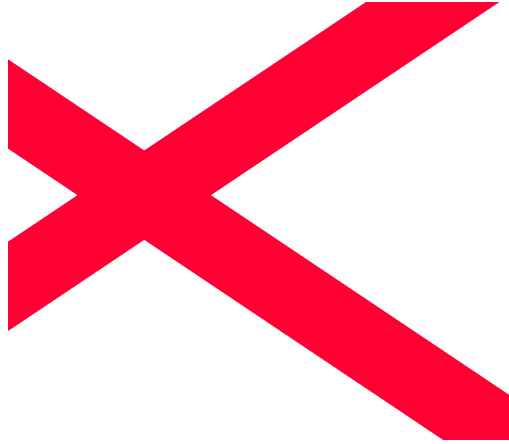
Auslöser von ANV bei MM

%	Dehydratation	Infektion	Hyperca ⁺⁺	Kontrastmittel	NSAR	Kein Agens	Erholung der Nierenfunktion
Pozzi 1987	24	8	34	4	0	44	50
Rota 1987	65	44	44	0	26	-	47
Ganeval 1992	10	9	30	11	-	35	55
Oxford 1995	-	-	19	-	10	71	17

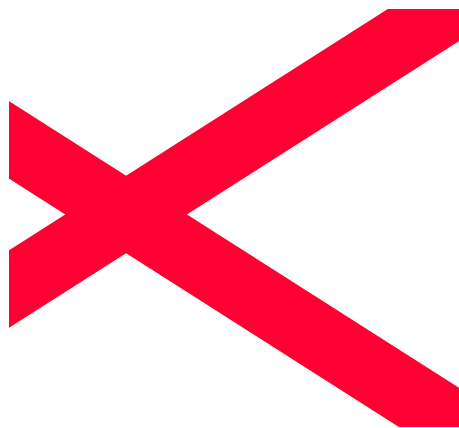
Hyperkalzämie



NSAR



Kontrastmittel



Infektionen

V.a. Pyelonephritis

Prädisponierende Faktoren:

Lebensalter > 60 J

Hypogammaglobulinämie

neurogene Blasenentleerungsstörungen

Prostatahypertrophie

Dauerkatheter

Therapie des Akuten Nierenversagens

- Verhinderung der Präzipitation der Leichtketten:
 - Rehydratation
 - Harnalkalisierung
- Vermeidung nephrotoxischer Substanzen (keine NSAR, dosisangepasste Antibiotika)
- Behandlung von Infektionen

Therapie des Akuten Nierenversagens

- Behandlung der Hyperkalzämie:

- Rehydratation und forcierte Diurese mit NaCl 0,9% zur verstärkten Urinkalziumausscheidung und Verminderung der tubulären Kalziumrückresorption

- !Cave: Furosemid kann Toxizität der Leichtketten steigern, denn Erhöhung der NaCl-Konzentration in der Tubulusflüssigkeit fördert Aggregation von THP und LK

- Bisphosphonate in Nierendosis zur Hemmung der Osteoklastentätigkeit

- Glucocorticoide: hemmen enterale Calciumresorption

- diätetische Calciumrestriktion

- evtl. Calcitonin: hemmt tubuläre Calciumreabsorption

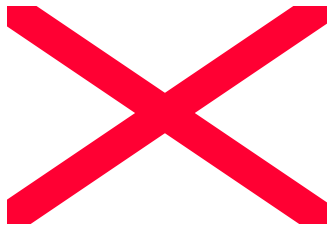
Therapie des Akuten Nierenversagens

- Rasche Elimination von Leichtketten:

- frühzeitige Behandlung mit neuen Substanzen bzw. Kombinationen (Bortezomib, Lenalidomid)

- rasche Reduktion der freien Leichtketten und Verhinderung einer fortschreitenden Niereninsuffizienz

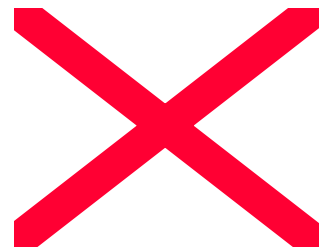
Ursachen früher Todesfälle



Augustson, B. M. et al. J Clin Oncol; 23:9219-9226 2005



Todesursachen insgesamt



Augustson, B. M. et al. J Clin Oncol; 23:9219-9226 2005



Therapie unserer Patientin

- Flüssigkeitssubstitution 200ml/Std.
 - zusätzlich antibakterielle Therapie mit Tazonam 3x4,5g
 - Fasturtec
 - Ibandronat i. v.
-
- Beginn der Therapie nach dem BDD Schema

Ergebnis

- Innerhalb einer Woche Normalisierung von Harnstoff und Harnsäure
- Anstieg der Kreatinin-Clearance von 20ml/min auf 60ml/min
- In weiterer Folge über 4 Wochen kontinuierliche Besserung der Kreatinin-Clearance auf 80ml/Min und Normalisierung des Serumkreatinins
- Nach 4 Zyklen BDD: CR im KM, Normalisierung der Immunglobuline und Leichtketten

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**