

## Efficacia del SUPRA HFR nel trattamento del danno renale acuto in corso di mieloma multiplo

### Articoli originali

Germana Daidola<sup>1</sup>, Cesare Guarena<sup>2</sup>, Maddalena Brustia<sup>3</sup>, Gianluca Leonardi<sup>2</sup>, Federica N. Vigotti<sup>4</sup>, Antonio Marciello<sup>4</sup>, Simona Bianco<sup>2</sup>, Doriana Chiarinotti<sup>3</sup>, Marco Saltarelli<sup>4</sup>, Luca Besso<sup>1</sup>, Luigi Biancone<sup>2</sup>



Germana Daidola

<sup>1</sup> S.C. Nefrologia e Dialisi AO S. Croce e Carle di Cuneo (CN), Italia

<sup>2</sup> S.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto U. AOU Città della Salute e della Scienza di Torino (TO), Italia

<sup>3</sup> S.S.D. Nefrologia e Dialisi, AOU Maggiore della Carità, Novara (NO), Italia

<sup>4</sup> S.S. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "E. Agnelli", Pinerolo (TO), Italia

#### Corrispondenza a:

Dott.ssa Germana Daidola

S.C. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle

Via Michele Coppino 26

12100 Cuneo (CN)

Tel 0171/616824

E-mail: germana.daidola@libero.it

#### ABSTRACT

L'insufficienza renale acuta (AKI) è una complicanza frequente del mieloma multiplo (MM) con significato prognostico sfavorevole.

La rimozione delle catene leggere in associazione alla terapia ematologica sembra offrire vantaggi significativi sul recupero funzionale renale.

La variante SUPRA dell'emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR,) attraverso l'utilizzo combinato di membrana ad alto cut-off senza perdita di albumina e cartuccia adsorbente si colloca tra le metodiche "emergenti" di rimozione delle catene leggere.

Riportiamo la nostra esperienza di trattamento di 7 pazienti con SUPRA HFR per AKI dialisi-dipendente in corso di MM. Al termine del ciclo di trattamento con SUPRA si è osservata una riduzione complessiva delle catene leggere da un minimo del 24% ad un massimo del 90% (mediana 74%) rispetto al valore basale.

Tutti i pazienti hanno avuto un recupero della funzione renale, nonostante talora il trattamento sia stato avviato tardivamente, con svezzamento dalla terapia sostitutiva in 6 casi.

I nostri dati preliminari dimostrano una buona risposta funzionale renale al trattamento con SUPRA HFR in associazione alla chemioterapia nell'AKI da MM, con possibilità di risposte anche tardive e suggeriscono di estendere l'utilizzo della metodica in questo ambito, anche alla luce del rapporto favorevole costo/beneficio e della "semplicità" degli schemi di trattamento utilizzati.

**PAROLE CHIAVE:** Insufficienza renale acuta, emodiafiltrazione, mieloma multiplo

## Introduzione

Il coinvolgimento renale è una complicanza frequente del mieloma multiplo (40-50% dei casi) e può essere di entità estremamente variabile sino a richiedere il trattamento dialitico sostitutivo in circa l'8-10% dei casi (1, 2). Il danno renale può presentarsi all'esordio della patologia, talora ne rappresenta il primo sintomo, o svilupparsi durante il decorso della malattia. L'insufficienza renale in corso di mieloma, indipendentemente dall'epoca di insorgenza, influenza sfavorevolmente la prognosi rappresentando un fattore di rischio indipendente di mortalità e morbilità (3). Il recupero della funzione renale dovrebbe pertanto costituire uno dei target terapeutici in questa tipologia di pazienti.

La rimozione delle catene leggere in associazione alla chemioterapia sembra offrire vantaggi significativi sulla prognosi renale. L'emodialisi con membrane ad elevato cut off, capaci di rimuovere soluti a medio-alto peso molecolare quali le catene leggere, o con membrane ad elevato adsorbimento come il poli-metilmetacrilato, hanno dimostrato risultati incoraggianti.

Il SUPRA HFR, attraverso l'utilizzo combinato di membrana ad alto cut-off senza perdita di albumina e cartuccia adsorbente, si colloca tra le metodiche "emergenti" di rimozione delle catene leggere. Riportiamo la nostra esperienza di trattamento di sette casi di danno renale acuto (AKI) in corso di mieloma multiplo con necessità dialitica (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> superficie corporea).

## Casistica

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati di pazienti trattati in 3 diversi centri nefrologici. Le caratteristiche dei pazienti sono sintetizzate nella **Tabella I**.

Pz	Sesso	età	BOM	sCr T0	BR
1	M	70	MMmK PLCs 50%	12	CN
2	M	58	MM IgG λ PLCs 90%	11	CN
3	M	64	MMm λ PLCs 65%	26	nd
4	M	74	MMm k PLCs 20%*	18	nd
5	F	73	MM IgG K PLCs 60%	11	nd
6	F	67	MM IgG λ PLCs 50%	4.2 6	LCDD
7	M	76	MM IgG λ PLCs 50%	5.6 8	no

**Tabella I. Caratteristiche dei pazienti trattati. Pz: paziente; sCr T0: creatinina sierica all'esordio (mg/dl); BR: biopsia renale; CN: Cast Nephropathy; LCDD: malattia da deposizione di catene leggere; BOM: biopsia ossea; MM: mieloma multiplo MMm: mieloma multiplo micromolecolare; PLCs: plasmacellule; \* aspirato midollare.**

La nostra casistica è composta da sette pazienti, cinque maschi e due femmine, con un'età mediana di 70 anni (range 58-76 anni), giunti alla nostra attenzione per un'insufficienza renale acuta dialisi-dipendente in corso di mieloma multiplo fra il settembre 2012 e l'aprile 2017. La mediana della creatinina sierica all'esordio dell'AKI era di 11 mg/dl (range 4,2 – 26,6 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano una diuresi residua > 500 ml/24h. Tre pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale eco-guidata, con diagnosi istologica di cast nephropathy in due casi, e di malattia da deposizione di catene leggere in un caso. Nei pazienti non sottoposti a biopsia renale sono comunque state escluse altre possibili cause di insufficienza renale (disidratazione, ipercalcemia, ecc). L'anamnesi dei pazienti era silente sia per insufficienza renale cronica sia per altre comorbidità tranne in un caso, dove era segnalata una pregressa positività per il virus dell'epatite C. In quattro casi l'AKI ha

rappresentato la prima manifestazione della patologia, in un caso si è verificata dopo la prima somministrazione di Carfilzomib (paziente arruolato in un protocollo sperimentale), in un caso durante il follow-up di una gammopatia monoclonale di incerto significato e, nell'ultimo caso, durante il follow up di un mieloma multiplo smoldering. Tre erano casi di mieloma multiplo micromolecolare (due K ed uno  $\lambda$ ), quattro erano casi di mieloma multiplo a componente intera (tre IgG  $\lambda$  ed uno IgG K). La mediana del dosaggio delle catene leggere libere sieriche alla diagnosi dell'insufficienza renale era di 183 mg/dl (range 129-1700 mg/dl). Tutti i pazienti sono stati trattati con Bortezomib in associazione ad altri farmaci. In particolare due pazienti sono stati trattati con Bortezomib e Desametasone (in questo gruppo di protocollo rientra il paziente inizialmente trattato con Carfilzomib), uno con Bortezomib, Desametasone e Thalidomide, e quattro con Bortezomib, Prednisone e Melphalan. Cinque pazienti sono stati sottoposti a 3 sedute settimanali della durata di 4 ore (Qb 250-300 ml/min, Qd 500 ml/min ed UF secondo necessità) con SUPRA-HFR, mentre due pazienti sono stati sottoposti ad un trattamento più intensivo (sedute quotidiane la prima settimana, quindi trisettimanali, con gli stessi parametri operativi). Nella **Tabella II** sono riportati gli schemi di trattamento utilizzati.

Pz	Diagnosi	CT	SUPRA HFR
1	MMmK	VMP	4hx3/sett Tot 9
2	MM IgG $\lambda$ PLCs 90%	VD	4hx3/sett Tot 9
3	MMm $\lambda$	VD	4hx3/sett Tot 6
4	MMm k	VMP	4hx3/sett Tot 9
5	MM IgG K	VMP **	4hx3/sett Tot 12*
6	MM IgG $\lambda$	VTD	4hx7/sett + 4hx3/sett Tot 13
7	MM IgG $\lambda$	VMP	4hx7/sett + 4h x 3/sett Tot 12

**Tabella II. Schemi di trattamento utilizzati. Pz: paziente; MM: mieloma multiplo MMm: mieloma multiplo micromolecolare; CT: chemioterapia; VMP: Bortezomib, Melphalan, Prednisone; VD: Bortezomib e Desametasone; \* Successiva ripresa di SUPRA HFR a distanza di tempo con ritmo trisettimanale (ancora in corso); \*\* ciclo non completato per complicanze infettive recidivanti.**

Il SUPRA-HFR è stato avviato con un intervallo di tempo mediano di 21 giorni dall'esordio dell'AKI (range 1-33 giorni). La mediana delle sedute dialitiche è stata di 9 (range 6-13 sedute). Da segnalare come in una paziente trasferita presso un altro centro per la prosecuzione del trattamento dialitico sia stato in seguito riavviato il SUPRA HFR con ritmo trisettimanale. Sono stati monitorati i dati di funzionalità renale, i dosaggi delle catene leggere libere, la risposta ematologica e gli eventuali effetti collaterali.

## Risultati

Per quanto riguarda la risposta nefrologica, ad un follow up mediano di 12 mesi (range 7-63 mesi), come riportato nella **Tabella III**, tutti i pazienti hanno mostrato una ripresa della funzione renale, con sospensione del trattamento dialitico in sei casi (creatinina mediana attuale di 2,8 mg/dl, range 1,2-3,5 mg/dl).

Pz	sCr T1	HD
1	1,7	sospesa
2	1,2	sospesa
3	2,8	sospesa
4	3,5	sospesa
5	3	in corso*
6	3	sospesa
7	1.25	sospesa

**Tabella III Risposta renale all'associazione SUPRA HFR e chemioterapia. Pz: paziente; sCrT1: creatinina sierica attuale (mg/dl); HD: emodialisi; \* in fase di valutazione riduzione del ritmo dialitico.**

La ripresa della funzione renale si è verificata nell'arco di un tempo variabile da un minimo di 7 giorni sino ad un massimo di 150 giorni (mediana 90 giorni). Nei sei pazienti che hanno sospeso il trattamento sostitutivo si è osservato un recupero completo della funzione renale in due casi, mentre negli altri quattro casi è residua un'insufficienza renale cronica stadio 3-4 K/DOQI. Nell'unico caso in cui non è stato sospeso il trattamento dialitico (paziente ancora in trattamento con SUPRA-HFR presso altro centro) si sono in realtà ottenuti una buona ripresa diuresica (diuresi, inizialmente contratta, attualmente di 2500 ml/die) ed una riduzione degli indici ritentivi renali (creatinina sierica di circa 3 mg/dl sull'intervallo interdialitico "lungo" versus i 10-11 mg/dl iniziali). La scelta della prosecuzione del trattamento dialitico con SUPRA HFR è stata dettata dalle frequenti interruzioni della terapia ematologica (somministrate solo 4 dosi di Bortezomib) per complicanze infettive recidivanti, nell'ipotesi che l'abbattimento delle catene leggere circolanti possa ridurre il rischio di recidiva renale. La paziente, con progressione della patologia a livello osseo, è attualmente in attesa di avviare un trattamento ematologico di II linea. In fase di valutazione è l'eventuale riduzione del ritmo dialitico. Al termine del ciclo di trattamento con SUPRA HFR si è ottenuta una riduzione complessiva delle catene leggere (dosate all'avvio del primo e dell'ultimo trattamento) da un minimo del 24% (paziente che non ha completato il ciclo chemioterapico) ad un massimo del 90% (mediana 76%). **Tabella IV.**

<b>Pz</b>	<b>FLC pre</b>	<b>FLC post</b>
<b>1</b>	<b>Ks 145</b>	<b>Ks 74</b>
<b>2</b>	<b><math>\lambda</math> s 1700</b>	<b><math>\lambda</math> s 670</b>
<b>3</b>	<b><math>\lambda</math> s 206</b>	<b><math>\lambda</math> s 19</b>
<b>4</b>	<b>Ks 183</b>	<b>Ks 21</b>
<b>5</b>	<b>Ks 129</b>	<b>Ks 98</b>
<b>6</b>	<b><math>\lambda</math> s 196</b>	<b><math>\lambda</math> s 19</b>
<b>7</b>	<b><math>\lambda</math> s 145</b>	<b><math>\lambda</math> s 34.2</b>

**Tabella IV. Riduzione complessiva delle catene leggere libere nei pazienti trattati. Pz: paziente; FLC pre: catene leggere libere prima dell'avvio del trattamento (mg/dl); FLC post: catene leggere libere post ciclo di trattamento (mg/dl).**

Tutti i pazienti, ad eccezione di quello che ha interrotto la chemioterapia per complicanze infettive recidivanti, sono andati in contro a remissione, senza recidive di malattia durante il periodo di osservazione. Due pazienti sono stati in seguito trattati con trapianto autologo di cellule staminali coronati da successo, un paziente è in attesa di trapianto mentre gli altri pazienti non sono eleggibili al trapianto per età. Non si sono verificati effetti collaterali imputabili alla metodica SUPRA-HFR nella nostra esperienza.

## Discussione

Il mieloma multiplo è una neoplasia maligna più frequente nell'età avanzata sostenuta dalla proliferazione di un clone neoplastico di natura plasmacellulare.

L'insufficienza renale acuta, che spesso complica i pazienti affetti da mieloma sino a rendere necessario l'avvio del trattamento dialitico sostitutivo, rappresenta un importante fattore prognostico negativo influenzando sfavorevolmente sia la morbilità che la mortalità. Tale complicanza è dovuta principalmente alla precipitazione di catene leggere libere nei tubuli renali (Cast Nephropathy).

Il recupero della funzione renale dovrebbe costituire uno dei target terapeutici in questa categoria di pazienti. Sino a pochi anni fa, lo "svezzamento" dal trattamento dialitico era raggiunto in una più piccola percentuale di casi (20-25%). Negli ultimi anni la prognosi renale è notevolmente migliorata grazie all'impiego di nuovi protocolli chemioterapici (in particolare l'utilizzo di Bortezomib, che non richiede aggiustamenti posologici per l'insufficienza renale ed inibisce il fattore trascrizionale NFkB, riducendo il danno di tipo infiammatorio), ed allo sviluppo di specifiche tecniche di rimozione extracorporea delle catene leggere libere, che hanno lo scopo di abbatterne i livelli sierici limitando il tempo di esposizione del tubulo renale alla loro nefrotossicità.

L'impiego di queste tecniche, spesso costose ed invasive, viene solitamente riservato solo ai pazienti eleggibili alla chemioterapia con una grave compromissione della funzione renale (GFR<15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> superficie corporea) e/o una cast nephropathy biopicamente accertata o sospetta e con livelli sierici di catene leggere libere pari o superiori a 500 mg/l.

La plasmaferesi è stata la prima metodica utilizzata in tale contesto, ma tuttavia, i risultati controversi, la scarsa selettività della metodica e la necessità di associare un trattamento dialitico depurativo ne hanno limitato l'impiego (4–6).

Attualmente le tecniche extracorporee più utilizzate sono l'emodialisi con filtri ad elevato cut-off (7, 8), in grado di rimuovere notevoli quantità di catene leggere libere sieriche a fronte però di una significativa perdita di albumina, e l'emodialisi con filtri high flux in polimetilmetacrilato (9), con spiccate capacità di assorbimento per molecole di vario peso molecolare tra cui le catene leggere (PM tra 25 e 50 kDa).

Il SUPRA HFR, attraverso l'utilizzo combinato di membrana ad alto cut-off senza perdita di albumina e cartuccia adsorbente, si colloca tra le metodiche "emergenti" di rimozione delle catene leggere (10, 11). La metodica HFR è una tecnica emodiafiltrativa che accoppia alla depurazione convettivo-diffusiva la rigenerazione dell'ultrafiltrato mediante cartuccia adsorbente. Dal flusso ematico in ingresso al sistema viene ultrafiltrata una quota di acqua plasmatica attraverso il settore convettivo del filtro; l'ultrafiltrato ottenuto passa attraverso una cartuccia di resina adsorbente. Il fluido così rigenerato viene reinfuso nel circuito attraverso una camera di miscelazione posta prima del secondo settore del filtro, dove avvengono i processi diffusivi. Peculiarità del SUPRA-HFR sono l'incremento della permeabilità del filtro nella parte convettiva, equipaggiato con la membrana hyperflux Synclear O2 (che presenta un cut off di 43 kDa, superiore rispetto alle tradizionali membrane high flux), ed il potenziamento della cartuccia SUPRASORB, dotata di un volume aumentato (80 ml) di resina adsorbente idrofobica, i quali consentono una significativa rimozione di soluti a medio-alto peso molecolare tra cui le catene leggere libere, rendendo tale trattamento particolarmente indicato nei pazienti con AKI in corso di mieloma (12)(Figura 1).

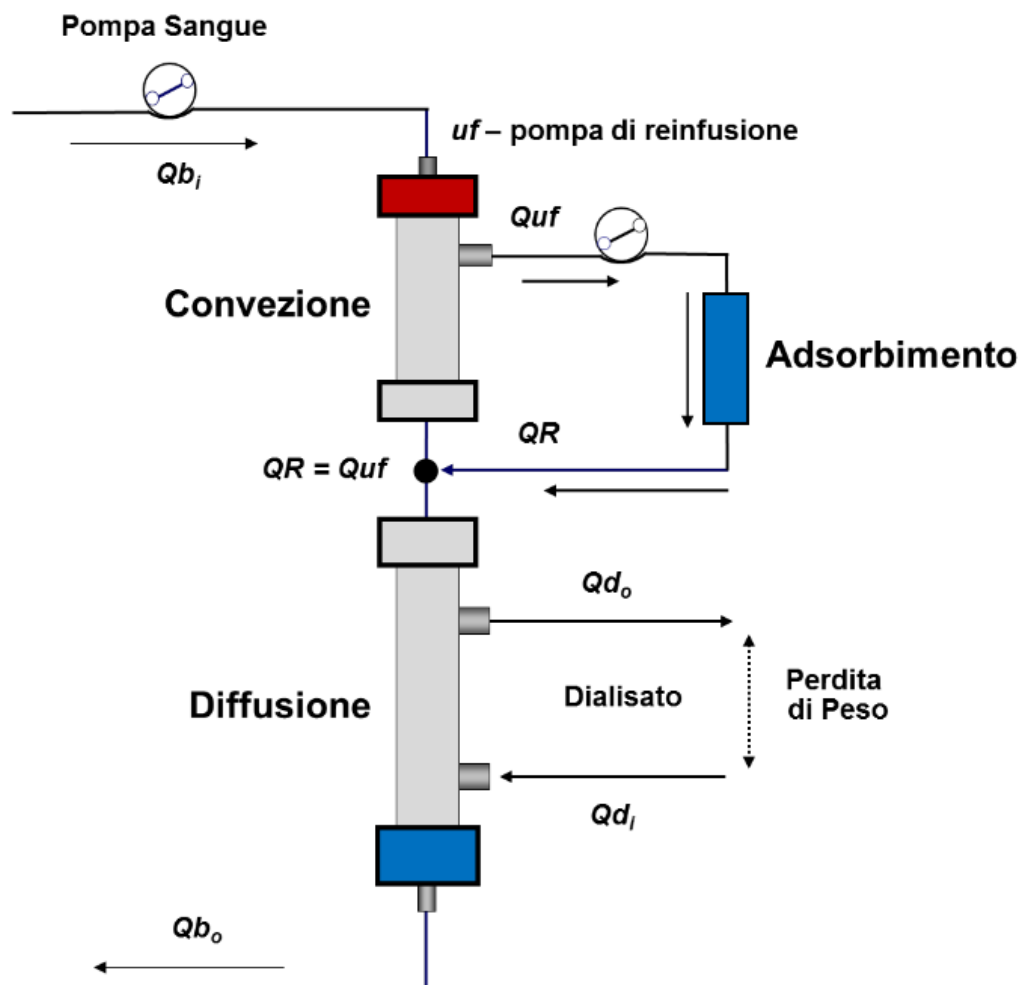


Figura 1. SUPRA Emodiafiltrazione con Reinfusione Endogena.  $Q_{b_i}$ : flusso sangue in entrata;  $Q_{b_o}$ : flusso sangue in uscita;  $Q_R$ : flusso di reinfusione;  $Q_{uf}$ : flusso ultrafiltrato;  $Q_{d_o}$ : dialisato in uscita;  $Q_{d_i}$ : dialisato in entrata.

Nel 2013, Pendòn-Ruiz de Mier et al. hanno dimostrato una riduzione media delle catene leggere libere per sessione dialitica con SUPRA HFR superiore al 50% per le catene kappa e del 38% per le catene lambda, senza saturazione della cartuccia sorbente né perdita di albumina, un tasso di rimozione quasi sovrapponibile a quello ottenuto con le membrane ad alto cut-off con dei costi tuttavia più contenuti (13). Pasquali et al. nel 2015 hanno dimostrato risultati analoghi in 4 pazienti trattati, con un recupero della funzione renale in 3 casi, evidenziando un vantaggio sulla prognosi renale della rimozione extracorporea delle catene leggere con SUPRA HFR (14).

Anche la nostra esperienza sembra confermare l'efficacia del SUPRA HFR nel favorire il recupero della funzione renale, sia nelle forme  $\lambda$  che  $k$ , con possibilità di risposte favorevoli in pazienti trattati tardivamente, in particolare in presenza di diuresi residua significativa. Tra i vantaggi aggiuntivi della suddetta metodica, se paragonata ad altre tecniche di rimozione extracorporea delle catene leggere, vi sono l'elevata sicurezza, i costi contenuti e la semplicità degli schemi di trattamento utilizzati (durata e frequenza dei trattamenti). L'eterogeneità degli schemi di trattamento impiegati (intensivo versus trisettimanale standard) non è stata dettata da esigenze cliniche bensì da "scelte operative" dei singoli centri. A tal proposito è da sottolineare come lo schema intensivo, pur con i limiti della piccola casistica, non sembrerebbe offrire significativi vantaggi rispetto allo schema trisettimanale standard.

La decisione di proseguire il SUPRA HFR nel paziente che ha interrotto la chemioterapia per complicanze infettive recidivanti si è basata sull'ipotesi che l'abbattimento delle catene leggere potesse favorire la prognosi renale e la risposta osservata, in assenza di terapia specifica associata, probabilmente, ne è stata una dimostrazione indiretta.

Sebbene sia difficile quantificare la quota di risposta renale legata alle tecniche di rimozione extracorporea delle catene leggere, l'utilizzo di metodiche scarsamente invasive e poco costose come il SUPRA-HFR ci sembra largamente giustificabile in tutti i pazienti che presentino un'insufficienza renale acuta in corso di mieloma multiplo necessitante di un trattamento dialitico. Sugeriamo inoltre un tentativo di approccio terapeutico mirato anche nei pazienti con diagnosi più tardiva, in particolare in presenza di diuresi residua, sebbene i risultati migliori siano stati ottenuti nei pazienti trattati più tempestivamente.

## Conclusioni

I nostri dati preliminari, pur con i limiti della piccola casistica e dell'eterogeneità dei pazienti e degli schemi di trattamento utilizzati, dimostrano una buona risposta funzionale renale al trattamento con SUPRA HFR in associazione alla chemioterapia ematologica suggerendo di estendere l'utilizzo della metodica in tale ambito, anche alla luce della "semplicità" degli schemi terapeutici e del rapporto favorevole costo/beneficio. Si conferma fondamentale la precocità dell'approccio diagnostico-terapeutico, pur considerando l'eventualità di risposte "tardive".

## BIBLIOGRAFIA

1. Khalafallah AA, 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
2. Darmon M, Ciroldi M, Thiery G et al. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care* 2006; 10(2):211
3. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple Myeloma: reversibility and impact on prognosis. *Eur J Haematol* 2000; 65:175-81
4. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. 1990; *Archives of internal medicine* 1990; 150(4): 863-9
5. Clark WF, Stewart AK, Rock GA et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 2005; 143(11): 777-84
6. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney International* 2008; 73(11): 1828-8
7. 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
8. Buti E, Dervishi E, Ghiandai G et al. Free light chains reduction on acute kidney injury in multiple myeloma: critical role of high cut-off membranes *G Ital Nefrol* 2014 31(6)
9. Fabbrini P, Sirtori S, Casiraghi E et al. Polymethylmethacrylate Membrane and Serum Free Light Chain Removal: Enhancing Adsorption Properties. *Blood Purif* 2013; 35(suppl 2):52-58
10. Donati G, Moretti MI, Baraldi O et al. Removal of free light chains in hemodialysis patients without multiple myeloma: a crossover comparison of three different dialyzers *BMC Nephrology* 2016; 17: 193-204
11. Alvarez-Lara MA, Martin-Malo A, Aljama-Garcia P. New alternatives in the treatment of myeloma kidney. *Nefrologia* 2013; 33(4):443-7
12. Wratten ML, Sereni L, Lupotti M et al. Optimization of a HFR sorbent cartridge for high molecular weight uremic toxins. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl 30): S67-S70
13. Pasquali S, et al. A novel option for reducing free light chains in myeloma kidney: supra-hemodiafiltration with endogenous reinfusione (HFR). *J Nephrol* (2015) 28:251-254
14. Pendon-Ruiz de Mier M. Victoria et al. Effectiveness of haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration in the reduction of light chains in multiple myeloma with renal failure *Nefrologia* 2013; 33(6): 788-96