

Neues bei Multiplem Myelom und Nierenbeteiligung

9. Oberbayrische
Nephrologietagung

15. Juni 2013

Dr. T. Unterweger

Nomenklatur

Multiples Myelom - Akkumulation eines **Plasmazellklons** (meist im KM) mit Bildung eines monoklonalen Immunglobulins

Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM, IgD, IgE

Nomenklatur

Multiples Myelom - Akkumulation eines **Plasmazellklons** (meist im KM) mit Bildung eines monoklonalen Immunglobulins

Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM, IgD, IgE

MM vom Bence-Jones-Typ – Leichtkettenmyelom

Proteine nur aus **leichten Ketten** der Immunglobuline

Leichtkettentypen **kappa** und **lambda**

Selten asekretorisches MM ohne monoklonales Ig

Nomenklatur

„**Plasmozytom**“ steht für einen **solitären** Herd
(intramedullär oder extramedullär)

Nomenklatur

„**Plasmozytom**“ steht für einen **solitären** Herd (intramedullär oder extramedullär)

Für das **multiple Myelom** sind multiple Herde und/oder eine diffuse Plasmazellvermehrung im Knochenmark typisch

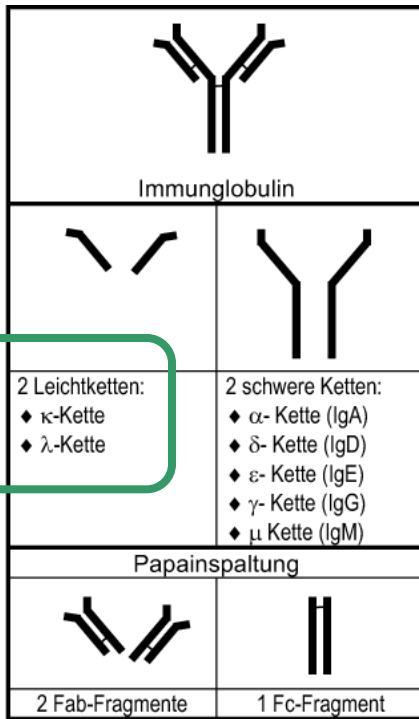
Nomenklatur

„**Plasmozytom**“ steht für einen **solitären** Herd (intramedullär oder extramedullär)

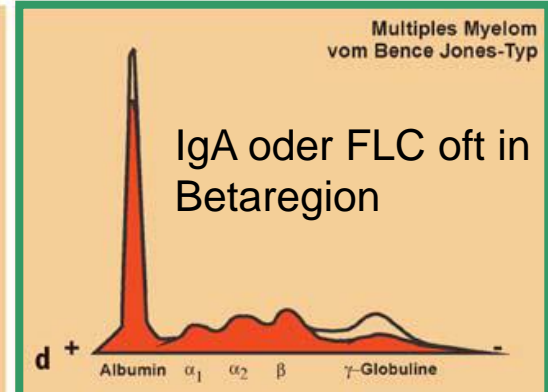
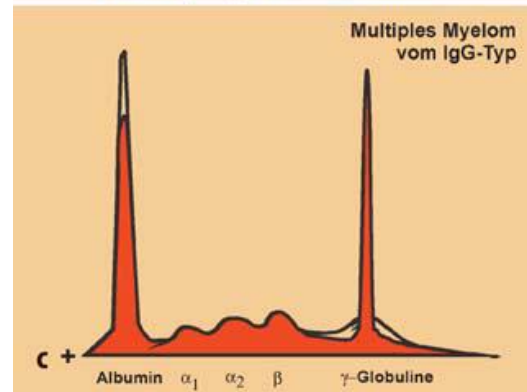
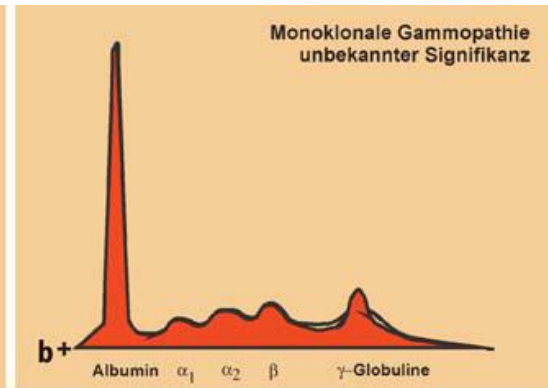
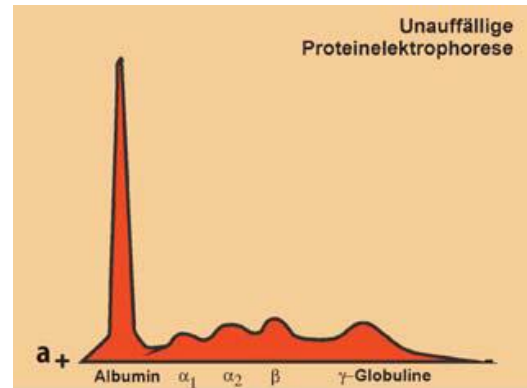
Für das **multiple Myelom** sind multiple Herde und/oder eine diffuse Plasmazellvermehrung im Knochenmark typisch

Vom progressiven, behandlungspflichtigen MM ist das „smouldering multiple myeloma“ abzugrenzen; kann oft über Monate bis Jahre ohne die Notwendigkeit einer zytostatischen Therapie beobachtet werden

Nomenklatur

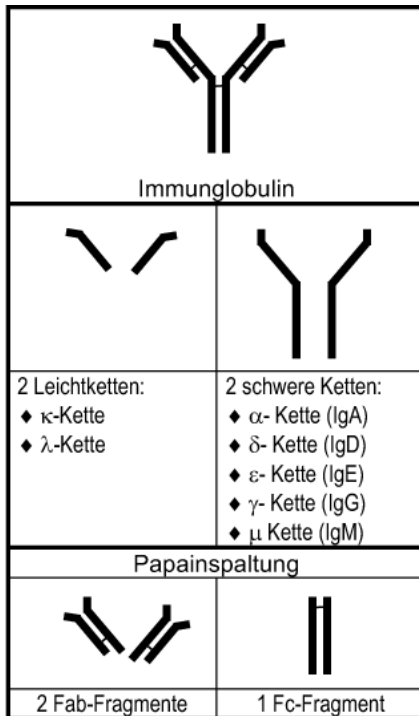


Immunglobuline

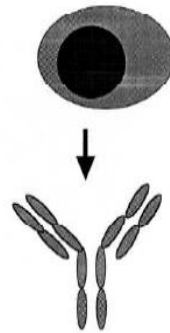


Serumelektrophorese.

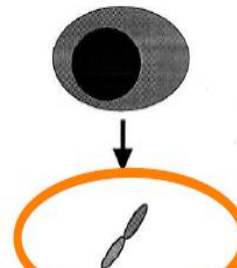
Nomenklatur



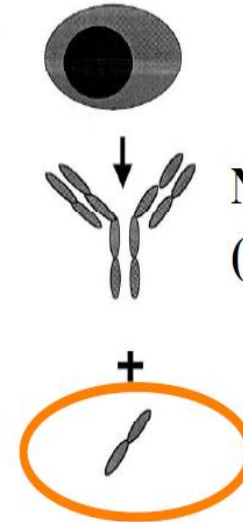
Immunglobuline



IgG
IgA
IgD

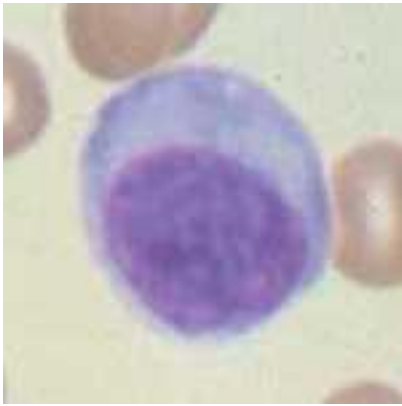


κ: Kappa
λ: Lambda
(15 %)

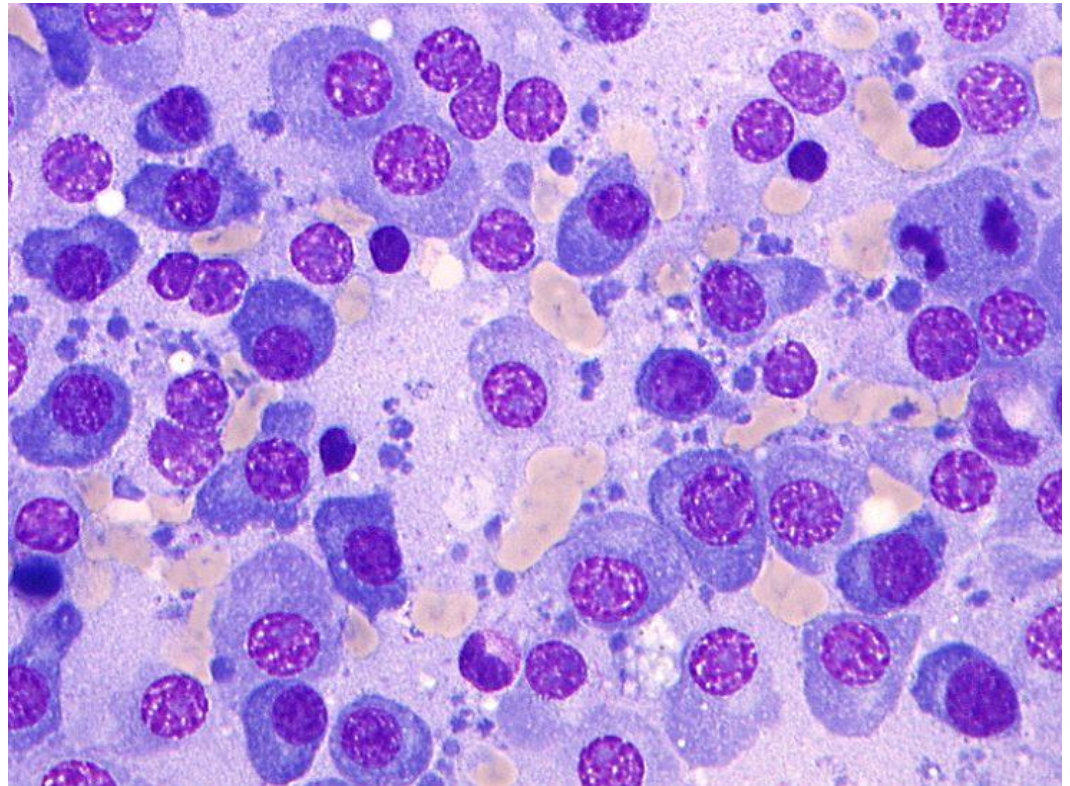


Non-secretory
(selten, < 5%)

Nomenklatur



Plasmazelle



Infiltration des KM durch Plasmazellen mit Verdrängung der Hämatopoese

Symptome

Typische Trias Knochenschmerzen, Sturzsenkung und Anämie

CRAB – Hyperkalzämie (**C**), Niereninsuffizienz (**R** = renale Dysfunktion), **Anämie**, Knochenbeteiligung (**B**)

Symptom	Anteil bei Erstdiagnose
Knochenschmerzen inkl. Frakturen	71%
Anämiesymptome	50%
Frakturen, die einer orthopädischen oder chirurgischen Revision bedurften	10%
Schwere bakterielle Infektionen	5%
Zentralnervöse Symptome	3%
Periphere Neuropathie	3%
Urämiesymptome	3%
Blutungen	3%
Herpes zoster	2%
Diagnose infolge Routineuntersuchung	2%
Fieber als B-Symptom	1%
Ödeme	1%

Diagnostik

Blutbild – 50% Anämie

Differenzialblutbild – Plasmazellen

Kalzium – Hyperkalzämie

Kreatinin – Harnstoff - Abschätzung Nierenfunktion; eGFR

Harnsäure

Gesamtprotein, Albumin, Elektrophorese (M-Gradient), Ig und **Leichtketten** quantitativ, **Immunfixationselektrophorese**

24-h-Urin Quantifizierung der Protein- und Leichtkettenausscheidung (Bence-Jones-Protein) und Immunfixationselektrophorese

β 2-Mikroglobulin, Laktatdehydrogenase, CRP - Prognosefaktoren

„low-dose“ **Ganzkörper-CT** (Szintigrafie ungeeignet)

Knochenmark für zytologische und histologische Diagnostik

Leichtkettenmetabolismus

Auch der Gesunde produziert mehr LK als benötigt

Normale Plasmazellen produzieren mehr κ - als λ -LK, λ -fLK werden weniger glomerulär filtriert und haben längere HWZ

κ/λ -Quotient von 0,25–1,65 bei Gesunden; 0,37–3,1 bei NI

Abweichende Werte bedeuten monoklonale Überproduktion

Leichtkettenmetabolismus

Auch der Gesunde produziert mehr LK als benötigt

Normale Plasmazellen produzieren mehr κ - als λ -LK, λ -fLK werden weniger glomerulär filtriert und haben längere HWZ

κ/λ -Quotient von 0,25–1,65 bei Gesunden; 0,37–3,1 bei NI

Abweichende Werte bedeuten monoklonale Überproduktion

Physiologisch werden 100–600 mg fLK pro Tag filtriert, ausgeschieden aufgrund tubulärer Rückresorption nur 3–5 mg

Wegen hoher Reservekapazität werden erst ab einer filtrierten Menge von 10–20 g/Tag vermehrt fLK im Harn ausgeschieden

Nierenbeteiligung bei monoklonalen Leichtkettenerkrankungen

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines multiplen Myeloms liegt bei

- 50% der Patienten eine Niereninsuffizienz und bei
- 20% eine schwere Nierenfunktionsstörung vor,
- 10% benötigen eine Dialyse.

Das akute Nierenversagen durch eine Leichtkettenerkrankung

Prädisponierende Faktoren:

Volumenmangel,

Hohe Natriumkonzentration in Tubulusflüssigkeit (Diuretika!)

Hyperviskositätssyndrom,

Hyperkalziämie,

Arzneimittel-NW (NSAR, Bisphosphonate, Kontrastmittel),

Infektionen,

Hyperurikämie,

Nierenvenenthrombose,

Niedriger Harn-pH

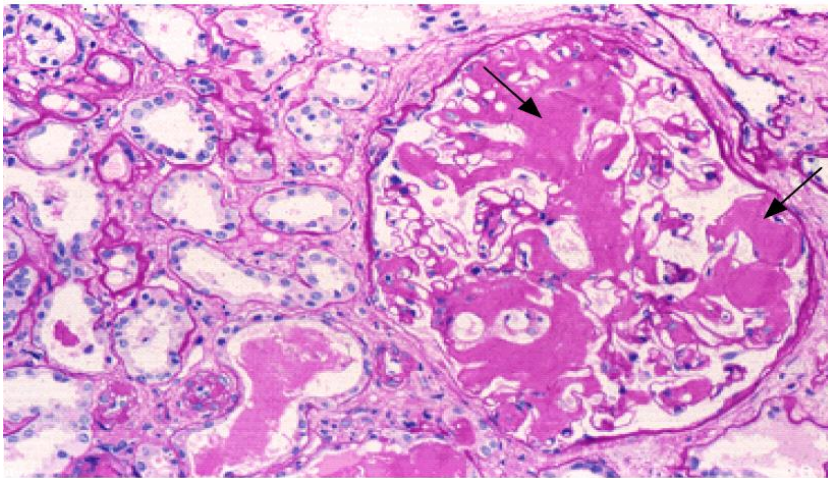
Klassifikation und Prävalenz von Leichtkettenerkrankungen der Niere

Tab. 2 Klassifikation und Prävalenz von Leichtkettenerkrankungen der Niere

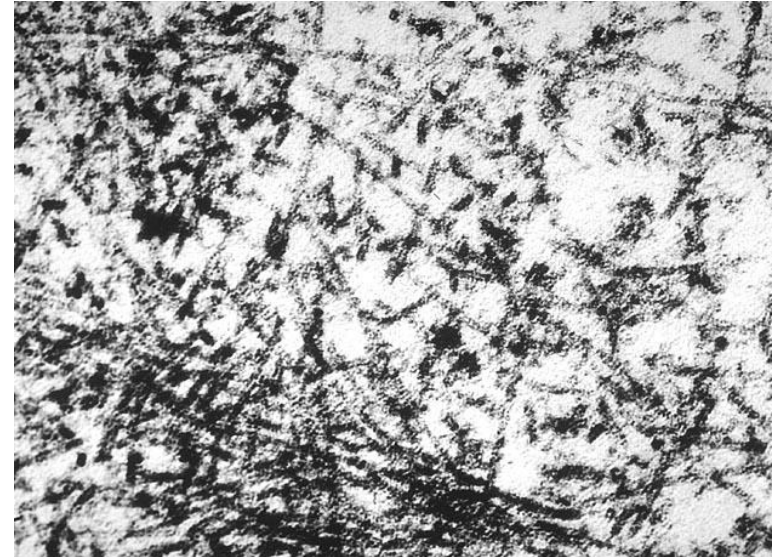
Ort der primären Schädigung		Prävalenz (%)
Glomerulär	<u>Leichtketten (AL)-Amyloidose</u>	5–30
	Schwerketten (AH)-Amyloidose	Selten
	<u>„Monoclonal Ig deposition disease“ (MIDD)</u>	4–25
	Fibrilläre Glomerulonephritis	Selten
	Mesangial-proliferative Glomerulonephritis	Selten
	Kryoglobulinämische Glomerulonephritis	Selten
Tubulointerstitiell	<u>LK-Cast-Nephropathie</u>	40–60
	Erworbenes Fanconi-Syndrom	Selten
Interstitiell	Plasmazellinfiltration	Selten
	Interstitielle Nephritis	Selten

LK Leichtketten.

Nierenbiopsie



Nierenamyloidose
Congorotfärbung im LM



Fibrillen im EM
8 – 10 nm Durchmesser

Casts



Therapie der LK-Erkrankungen

Cast-Nephropathie, AL-Amyloidose, MIDD

Die einzig wirksame und prognostisch gesichert relevante Therapie ist die Chemotherapie

Zur Induktionstherapie **Bortezomib** und **Dexamethason**, falls es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt **Cyclophosphamid**

Therapie der LK-Erkrankungen

Cast-Nephropathie, AL-Amyloidose, MIDD

Die einzig wirksame und prognostisch gesichert relevante Therapie ist die Chemotherapie

Zur Induktionstherapie **Bortezomib** und **Dexamethason**, falls es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt **Cyclophosphamid**

Bei akutem Nierenversagen im Rahmen einer Cast-Nephropathie schnelle und nachhaltige Unterdrückung der Produktion der pathologischen Leichtketten

Prognosefaktoren für Überleben und Erholung der Nierenfunktion sind Therapieansprechen und GFR bei Therapiebeginn

Akute LK-Cast-Nephropathie

Das stündliche Urinvolumen sollte 100–150 ml betragen (keine Schleifendiuretikagabe!)

Andernfalls extrakorporale Elimination der LK

Akute LK-Cast-Nephropathie

Das stündliche Urinvolumen sollte 100–150 ml betragen (keine Schleifendiuretikagabe!)

Andernfalls extrakorporale Elimination der LK

Plasmapherese (PP),
Hämo- bzw. Peritonealdialyse (HD, PD) und
High-Cutoff-Hämodialyse (HCO-HD).

Nur mit PP und HCO-HD kann eine signifikante Menge an LK entfernt werden

Extrakorporale Elimination der LK

Die HCO-HD (HCO-Membran Theralite™, Gambro) ist als einzelne 8-stündige HCO-HD mehr als 3-mal so effizient in der Entfernung der LK wie 6 PP-Sitzungen (85 vs. 25%)

Extrakorporale Elimination der LK

Die HCO-HD (HCO-Membran Theralite™, Gambro) ist als einzelne 8-stündige HCO-HD mehr als 3-mal so effizient in der Entfernung der LK wie 6 PP-Sitzungen (85 vs. 25%)

In Kombination mit bortezomibbasierten Chemotherapien ein etabliertes Verfahren

EuLITE-Studie - LK-Cast-Nephropathie und HD-pflichtigem ANV
Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethason+HCO vs. Standard-HD

Zusammenfassung - Was gibt es Neues?

Etwas Altes - **Daran denken!**

(v.a. bei Proteinurie und/oder Kreatininerhöhung)

Zusammenfassung - Was gibt es Neues?

Etwas Altes - **Daran denken!**

(v.a. bei Proteinurie und/oder Kreatininerhöhung)

Leichte Ketten von Ig sind nephrotoxisch und sollten bei Verdacht auf MM immer bestimmt werden (Freelite™ von Binding Site)

LCDD kann ANV und nephrotisches Syndrom verursachen, $k > l$

„Cast“ Nephropathie meist als akutes Nierenversagen, $k > l$

AL-Amyloidose häufig als nephrotisches Syndrom, $l > k$

Zusammenfassung - Was gibt es Neues?

Etwas Altes - **Daran denken!**

(v.a. bei Proteinurie und/oder Kreatininerhöhung)

Leichte Ketten von Ig sind nephrotoxisch und sollten bei Verdacht auf MM **immer** bestimmt werden (Freelite™ von Binding Site)

LCDD kann ANV und nephrotisches Syndrom verursachen, $k > l$

„Cast“ Nephropathie meist als akutes Nierenversagen, $k > l$

AL-Amyloidose häufig als nephrotisches Syndrom, $l > k$

Bei chronischem Verlauf: Therapie der Grunderkrankung

Bei akutem Verlauf einer LK-Cast-Nephropathie mit ANV:

Therapie der Grunderkrankung + PP oder **HCO-HD**

CRAB

**Blutbild, Kalzium, Kreatinin,
Gesamtprotein, Leichtketten,
Immunfixationselektrophorese**