

# **Nierenfunktion bei Myelompatienten, Hämodialyseverfahren bei akutem Nierenversagen**

**Prof. Dr. M. R. Nowrouzian**

## **Häufigkeit**

Nierenfunktionsstörung ist eine häufige Komplikation des multiplen Myeloms (MM) und ein negativer prognostischer Faktor für den Verlauf dieser Erkrankung. Sie besteht bereits bei 48% der Patienten bei der Diagnosestellung. Etwa 10% dieser Patienten haben ein akutes Nierenversagen und benötigen eine Dialyse. Der Anteil der Patienten mit Nierenfunktionsstörung kann im Verlauf der Erkrankung auf über 50% steigen. Bei einem beachtlichen Teil der Patienten jedoch führen die therapeutischen Maßnahmen zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion.

## **Ursachen der Nierenfunktionsstörung**

Verantwortlich für die myelombedingte Nierenfunktionsstörung sind die so genannten freien Leichtketten (Abbildung 1), die von den Myelomzellen als monoklonale Leichtketten produziert werden und durch ihre physikochemischen Eigenschaften und/oder ihre überschüssige Produktion die Niere schädigen. Leichtketten sind normalerweise Teile des Antikörpers. Beim multiplen Myelom jedoch können sie in beträchtlichem Ausmaß produziert und als freie Eiweißmoleküle in das Blut abgegeben werden. Im Urin können sie allerdings erst dann nachgewiesen werden, wenn ihre Produktion die Rückresorptionskapazität der Niere für derartige Moleküle (etwa 30 g täglich) überschreitet. Die durch die freien Leichtketten gesetzten Schädigungen können sowohl die Körperchen (Glomerula) als auch die Kanälchen (Tubuli) der so genannten funktionellen Einheiten der Niere (Nephronen) betreffen. Im erstgenannten Fall können sich eine Amyloidose oder eine Leichtkettendepositionskrankheit entwickeln. Weit häufiger ist jedoch eine Schädigung der Nierenkanälchen, durch einen dort stattfindenden Ausfall der freien Leichtkette und die Bildung von so genannten „Casts“, die eine Schrumpfung und Zerstörung der Kanälchen bedingen (Tubulusatrophie) und damit die so genannte Cast-Nephropathie verursachen (Abbildung 2).

# Freie Leichtkettenproduktion durch Myelomzellen

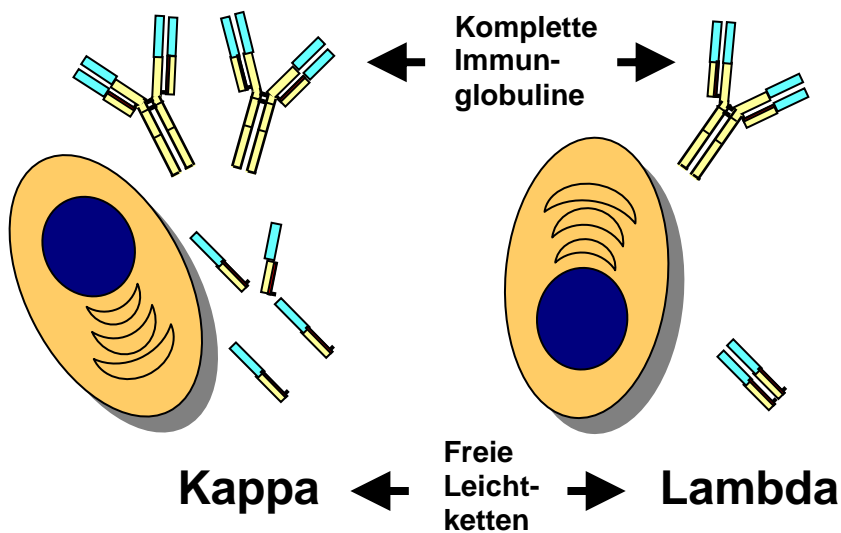


Abbildung 1: Myelomzellen produzieren bei etwa 80% der Patienten komplette Immunglobulin-Moleküle, bei mehr als 90% dieser Patienten auch monoklonale freie Leichtketten. Bei 15-20% der Patienten bilden sie ausschließlich monoklonale freie Leichtketten.

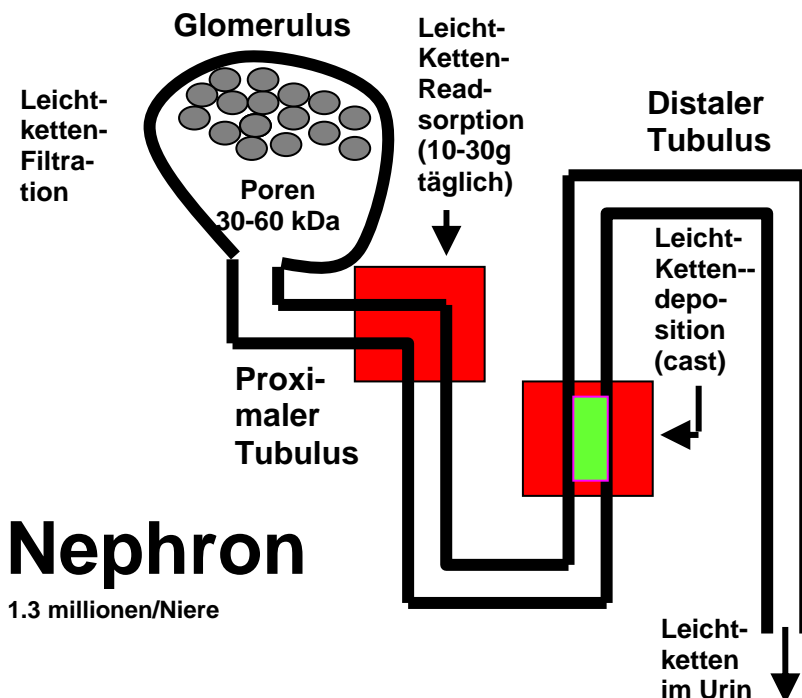


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer funktionellen Einheit der Niere (Nephron) mit Nierenkörperchen (Glomerulus) und dem oberen sowie unteren Anteil des Nierenkanälchens (Tubulus) im Falle einer Cast-Nephropathie beim multiplen Myelom.

## **Neue Entwicklungen in der Diagnostik der monoklonalen freien Leichtketten**

Bis vor wenigen Jahren ließen sich die monoklonalen freien Leichtketten lediglich als sogenanntes Bence-Jones-Protein im Urin nachweisen. Wie oben erwähnt werden die freien Leichtketten in größeren Mengen in den Nierenkanälchen rückresorbiert, so dass ihre Ausscheidung im Urin nicht immer ihrer Produktion durch die Myelonzellen und ihrer Konzentration im Serum entspricht. Seit 2001 besteht nun die Möglichkeit, die Konzentration der freien Leichtketten direkt im Serum zu bestimmen. Die Vorteile sind eine geringere Beeinflussung durch die Nierenfunktion und eine dadurch und durch die hohe Empfindlichkeit der Methode bedingte größere diagnostische Sicherheit. Im Serum können auch Konzentrationen erfasst werden, die nicht mit einer Ausscheidung der freien Leichtkette im Urin einhergehen. Die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum hat sich nicht nur in der Diagnostik der Erkrankungen, die mit einer monoklonalen freien Leichtkette einhergehen, als besonders Hilfreich erwiesen, sondern auch in der prognostischen Beurteilung einer Anzahl dieser Erkrankungen unter anderem auch des MM.

## **Ursachen des akuten Nierenversagens**

Auf Grund ihrer Erkrankung haben Patienten mit MM ein größeres Risiko der Entwicklung eines akuten Nierenversagens als andere Patienten. Mögliche Auslöser sind Entwässerung, Nierenschädigende Substanzen wie Schmerzmittel (insbesondere die so genannten nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamente), Antibiotika oder andere Substanzen sowie Infektionen und Hyperkalzämie (erhöhte Kalziumkonzentration im Serum). Die häufigste Ursache eines akuten Nierenversagens ist jedoch die oben beschriebene Cast-Nephropathie. Diagnostische Hinweise darauf sind hohe Konzentrationen der freien monoklonalen Leichtkette im Serum und deren Ausscheidung im Urin. Die Diagnose einer Cast-Nephropathie kann allerdings am sichersten durch eine Nierenbiopsie und die immunhistologische Untersuchung des Gewebes erfolgen.

## **Behandlung der myelombedingten Nierenfunktionsstörung**

Wichtige therapeutische Maßnahmen sind die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Nierenausscheidung, die Korrektur des Salzhaushaltes, die Ausschaltung bzw. Behandlung möglicher auslösender Faktoren (siehe oben) und erforderlichenfalls die Einleitung einer Dialyse. Entscheidend ist vor allem eine möglichst rasche und effiziente Reduktion der Konzentration der verantwortlichen freien Leichtkette im Serum und deren Produktion durch die Myelomzellen. Letztere kann heute durch eine systemische Behandlung mit einer

Kombination von Medikamenten wie Dexamethason, Anthrazykline und der Proteasomenhemmer Bortezomib erreicht werden. Die Vorteile einer solchen Kombination sind das rasche Eintreten der Wirkung, die hohe Ansprechrate des Myeloms und die Unabhängigkeit der Dosierung dieser Medikamente von der Nierenfunktion und ihre fehlende Nierentoxizität. Die Behandlung mit einer solchen Medikamentenkombination kann in einem hohen Prozentsatz zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führen. Dies ist besonders wichtig für den Fall eines durch eine Cast-Nephropathie verursachten akuten und Dialyse-pflichtigen Nierenversagens. Hier muss allerdings auch versucht werden, so rasch wie möglich, die bereits produzierte und sich im Kreislauf befindende Menge der freien Leichtkette in einem für die Erholung der Niere erforderlichen Ausmaß zu reduzieren. Die Erholung der Niere und damit das Erreichen einer Dialyseunabhängigkeit hängen in besonderem Maße davon ab, wie lange die Niere den hohen und damit toxischen Konzentrationen der freien Leichtkette ausgesetzt bleibt.

## **Neue Entwicklungen in der Behandlung des Dialysepflichtigen Nierenversagens**

Die Prognose des akuten und dialysepflichtigen Nierenversagens durch eine Cast-Nephropathie war bislang sehr unbefriedigend. Konventionelle wie auch hochdosierte Chemotherapie und Dialyseverfahren konnten bei maximal bis zu 25% der Patienten zu einer Erholung der Nierenfunktion und damit Dialyseunabhängigkeit führen. Zudem war die hochdosierte Chemotherapie bei diesen Patienten mit einer deutlich höheren Toxizität behaftet als bei Patienten ohne Nierenversagen. Eine hoffnungsfrohe Entwicklung scheint die Einführung neuer Medikamente, insbesondere die des Bortezomibs und eines neuen Dialyseverfahrens mit einer speziellen Membran zu sein, die auf die Entfernung der freien Leichtketten angelegt ist. Die bisherigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei der Anwendung dieses Verfahrens zusammen mit einer wirksamen systemischen Therapie eine Erholung der Nierenfunktion bis zur Dialyseunabhängigkeit bei bis zu 80% der Patienten möglich ist. Die Effizienz dieses Verfahrens wird z. Z. im Vergleich mit einem konventionellen Dialyseverfahren in Europa geprüft.