Myélome avec insuffisance rénale

Dr.kallel Faten
Groupe d'étude Myélome

Journée scientifique : Myélome du sujet jeune
04/06/2016

Résultats

- **Multicentrique: 6 services**
- **226 patients**
- **Traités selon référentiel national MM 2010**
- **Période d'étude :2012-2014**

MM avec insuffisance rénale
Critères d'inclusion

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | SPECIAL ARTICLE

International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment

DIAGNOSIS OF RI IN PATIENTS WITH MM

The definition of RI, according to the novel IMWG criteria for symptomatic MM, is based on either elevated sCr (> 2 mg/dL) or reduced creatinine clearance (CrCl; < 40 mL/min), which have to be the result of myeloma.[20] For evaluation of CrCl, eGFR as assessed

Selon les critères de l'IMWG 2016

- Population B avec une créatinine >177µmol/l
- OU la population A avec clairance < 40ml/mn

Critères d’exclusion

Amylose

Caractéristiques de la population avec insuffisance rénale

45 patients(20%)

Créatinine>177µmol/l
39 patients

créatinine <177µmol/l
et Clairance <40ml/mn
6 patients

Clairance de la créatinine Ml/mn	Stade B de Durie Salmon Nbre de patients	Stade A de Durie Salmon avec clairance <40 Nbre de patients
[40-60[	7	-
[30-40[	8	6
[15-30[	16	0
<15	8	0
Total	39	6

24 (54%)

Caractéristiques de la population avec insuffisance rénale

Sexe H/F	20/25	0.8
Age médian	57 ans	(38-64)
Créatinine médiane µmol/L	272	(123-1904)
Clairance de la créatinine médiane ml/mn	26	(4-55)
Protéinurie de 24H(35:78%) >1g/24h	17	(48%)
PBJ (34: 75%) positive	24	(70%)
Calcémie (45:100%) ≥2.75	24	(54%)
Hb (45:100%) <10g/dl	39	(87%)
Anomalies radiologiques présentes	35	(78%)
Cytogénétique conventionnelle(29: 64%)	3 K complexe/1 hypodiploidie	
FISH (17: 37%)	Pas de cytogénétique défavorable	

Caractéristiques de la population avec insuffisance rénale

- **Nature du composant monoclonal :**

  même profil que la population générale

Type du composant monoclonal	Nombre de patients
Ig G	19 (42%)
Ig A	13 (29%)
Ig D	3 (6%)
Chaine légère K /L	4/5 (20%)

Réponse rénale

Critères de Réponse rénale

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | SPECIAL ARTICLE

International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment

Renal Response	Baseline eGFR mL/min	Best CrCl Response
Complete response	< 50	≥60 mL/min
Partial response	< 15	30-59 mL/min
Minor response	< 15	15-29 mL/min
	15-29	30-59 mL/min

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; eGFR, estimate glomerular filtration rate.

- **Réponse complète: RC**
- **Réponse partielle: RP**
- **Réponse mineure: Rm**
- **Absence de réponse : non RC, non RP, non Rm**

International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. Meletios A.JCO.2016

Traitement symtomatique de l'insuffisance rénale

- **Hyperhydratation +/- Dexaméthasone**

  Tous les patients

- **Traitement de l'hypercalcémie par biphosphonates**

  19 parmi les 24 ayant une hypercalcémie (indigent?)

  Biphosphonates (36/45)

- **Dialyse:**

  4 patients avec Insuffisance rénale très sévère

Réponse rénale après ces mesures

Evolution	Après les mesures
Réponse complète	5
Réponse partielle	4
Réponse mineure	13
Absence de réponse	23
TOTAL	45

22

Nécessité de + de mesures

Réponse rénale après induction

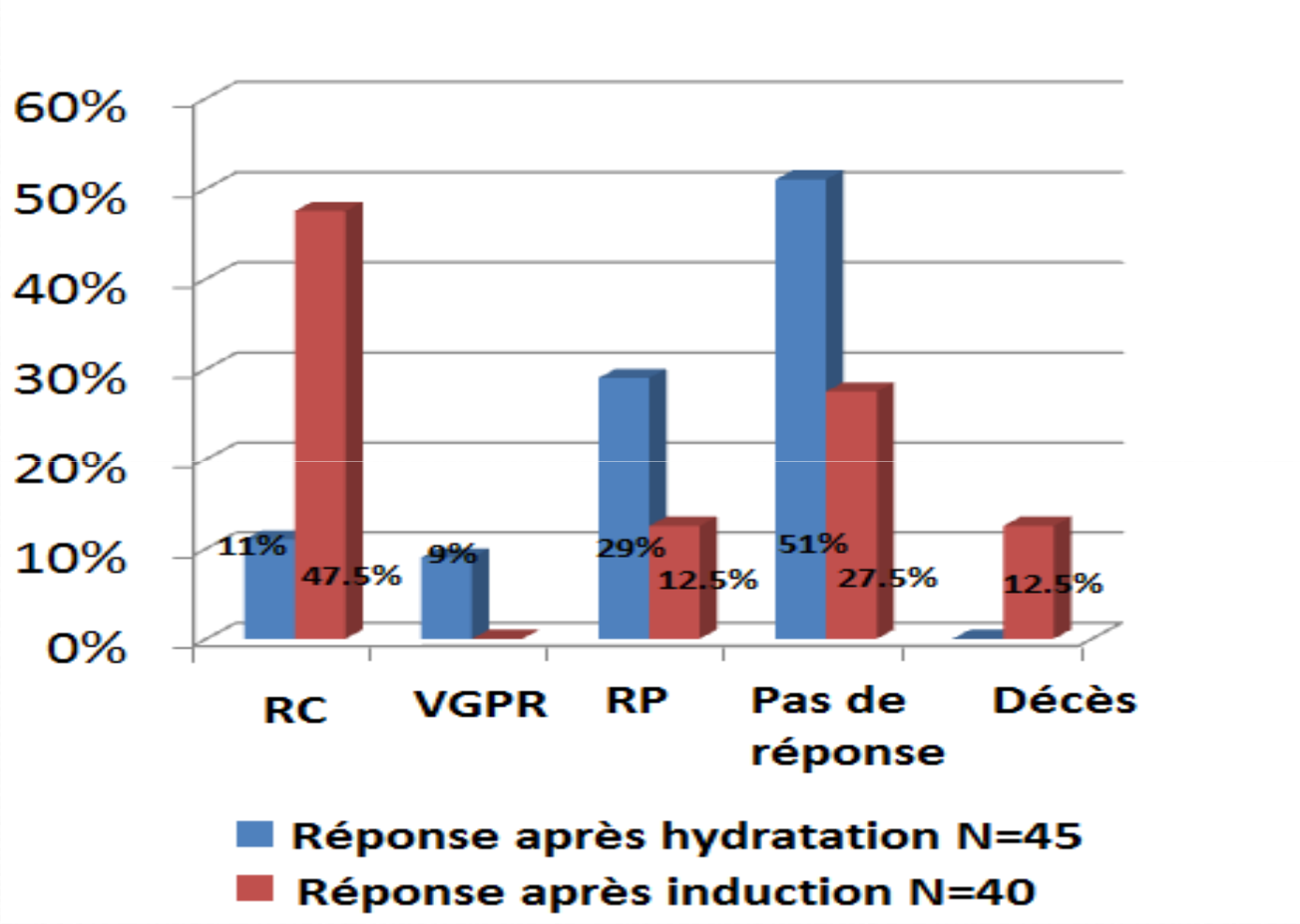
On a éliminé 5 patients ayant obtenu une normalisation de leur fonction rénale après hydratation:

population à analyser: 40 patients

- **30 patients ont été traités avec du DT**
- **5patients avec un traitement à base de Velcade**
- **Et 5 patients traités hors protocole (VAD, MPT)**

Evolution	Après induction
Réponse complète	19 (47.5%)
Réponse partielle	0
Réponse mineure	5 (12.5%)
Absence de réponse	11 (27.5%)
Dcd avant evaluation	5 (12.5%)
TOTAL	40

Réponse rénale après hydratation et après chimiothérapie



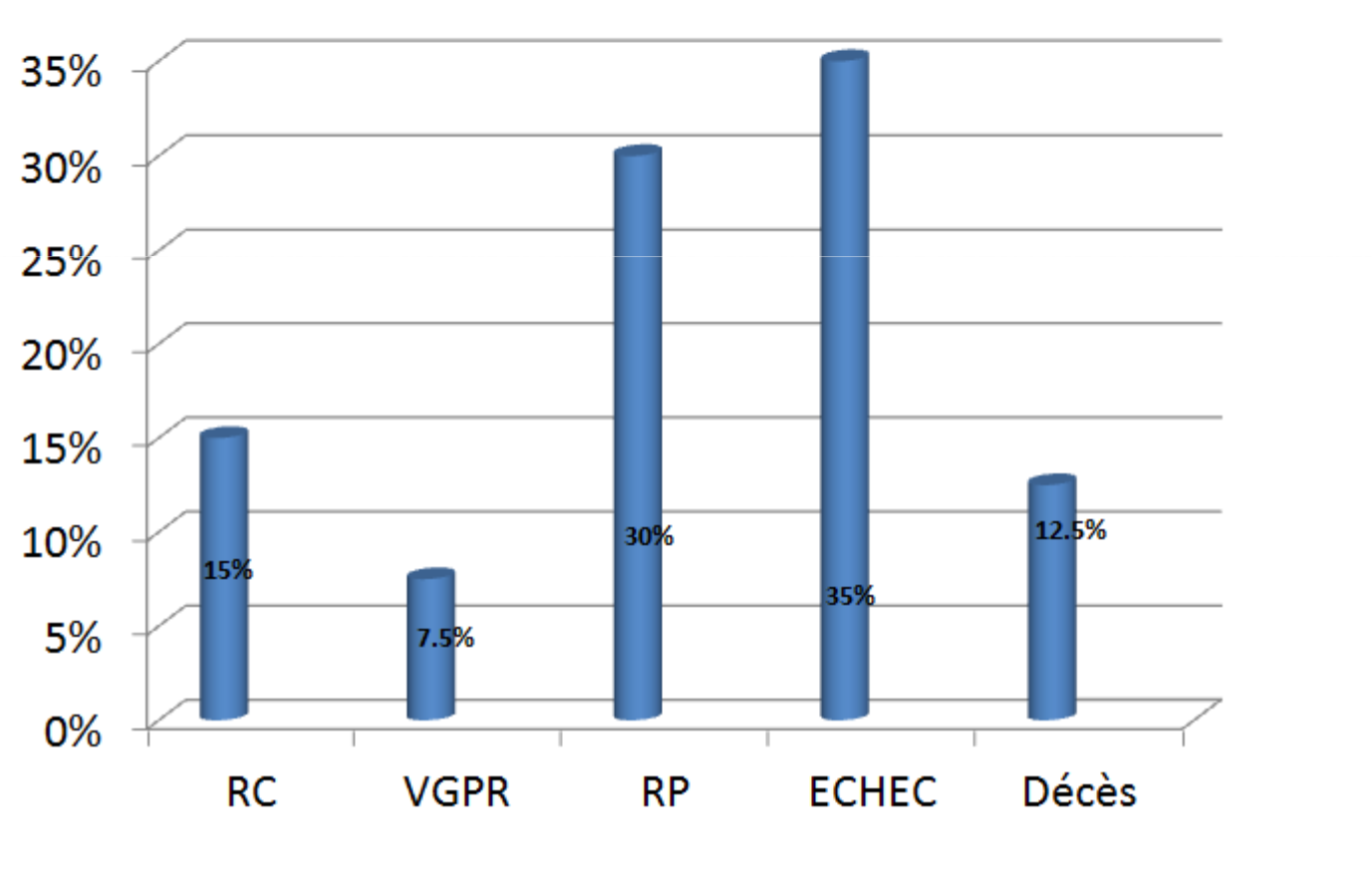
Réponse hématologique

Traitement d'induction

traitement	Population B de SD	Population A de SD avec cl<40
DT N=30	26	4
Protocole à base de Velcade N=5	4	1
Autres: (MPT, VAD) N=5	5	0
total	40	

Traitement d'induction

Réponse hématologique à l'induction : toute population confondue



L'intensification

17 patients autogreffés en réponse rénale

- **Degré d'IR au diagnostic:**

  - IR modérée: 10 patients

  - IR sévère: 6 patients

  - IR très sévère: 1 patient

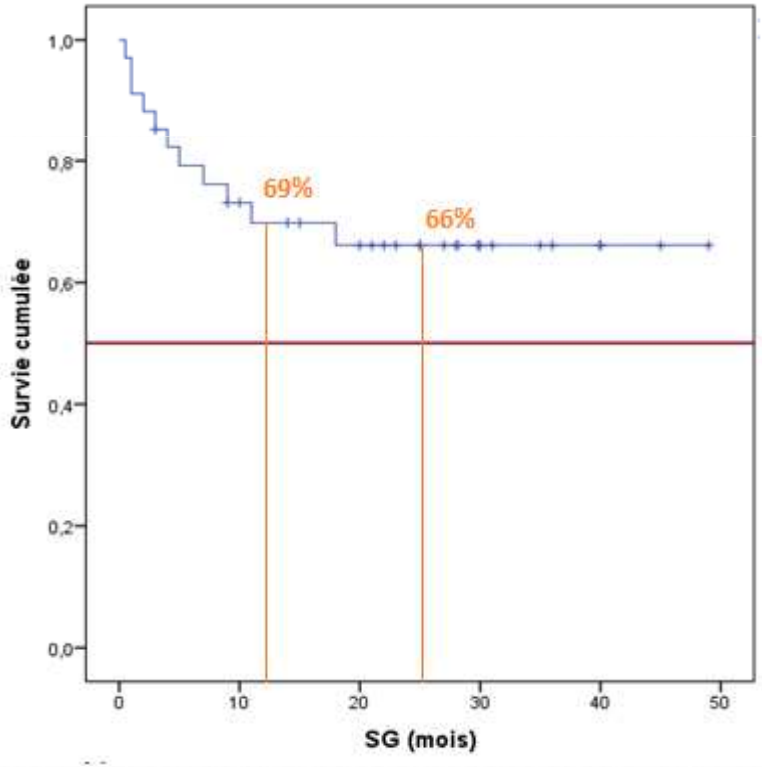
L'intensification

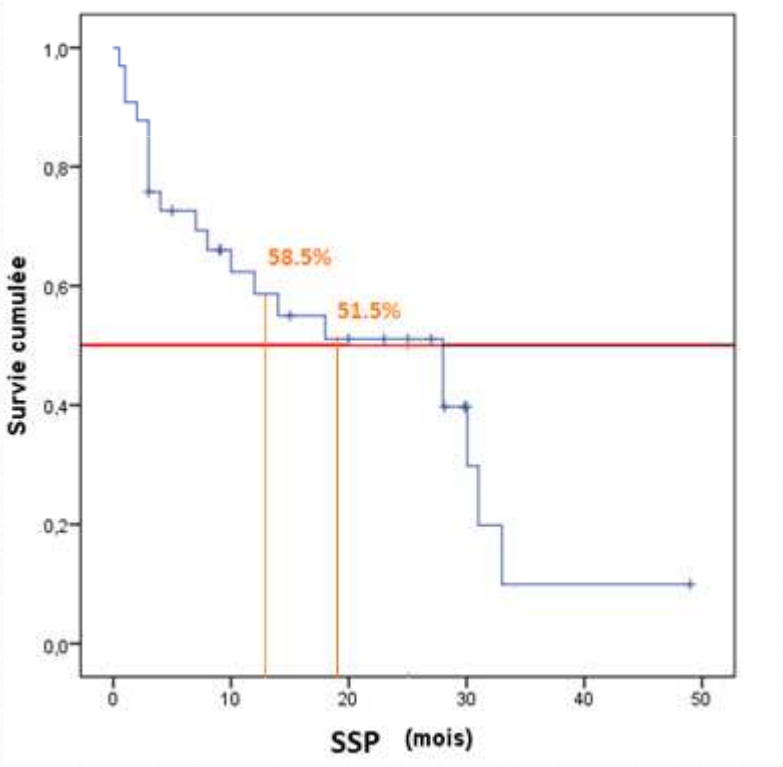
- **Le statut avant auto et après auto:**

	Statut avant auto	Statut après auto
RC	5	9
VGPR	2	2
RP	7	4
ECHEC	3	0
DECES	0	2

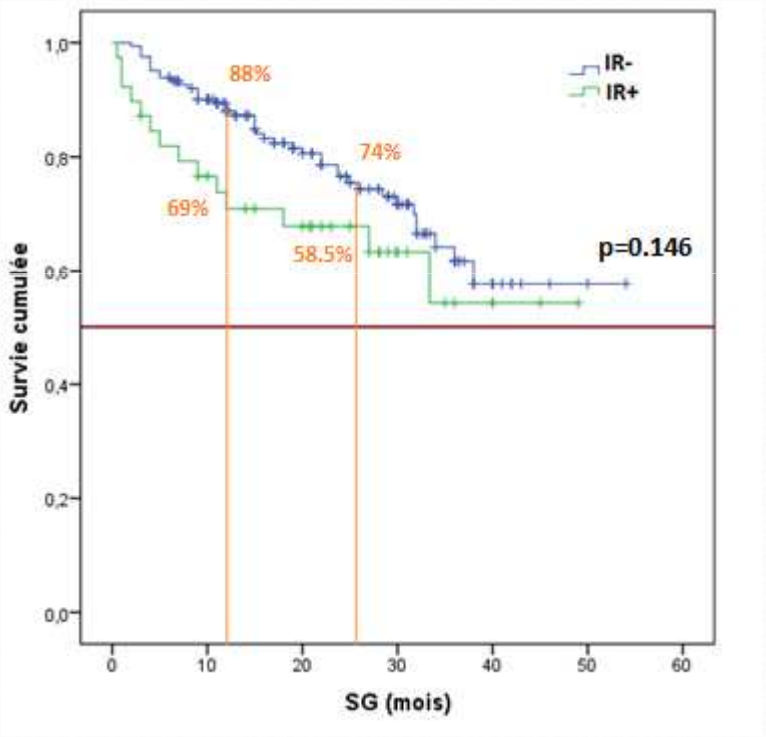
Les survies

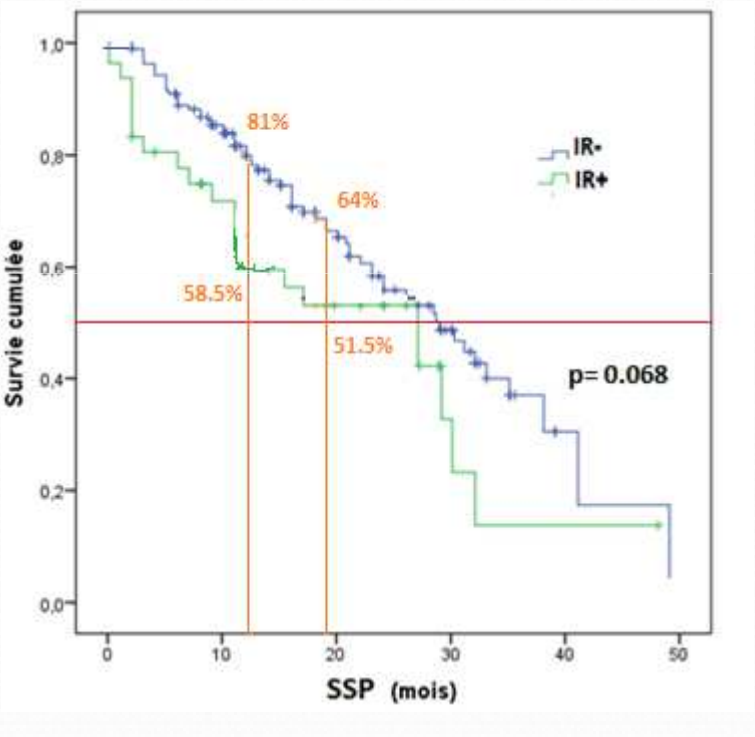
Recul médian SG : 26 mois (1- 49mois); SSP : 19 mois (1-45mois)



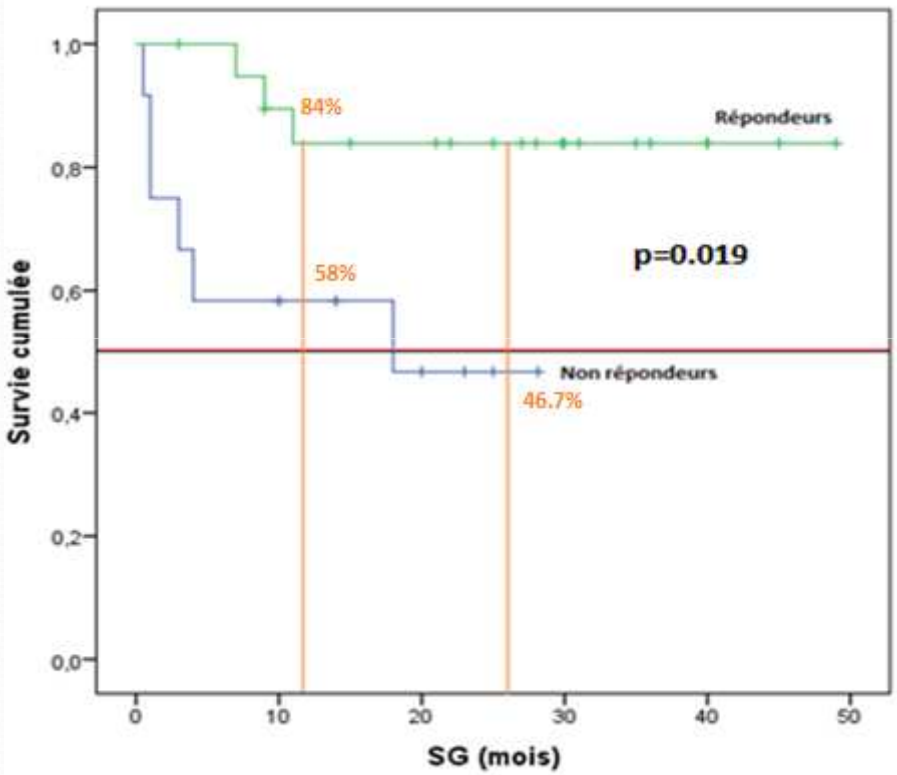


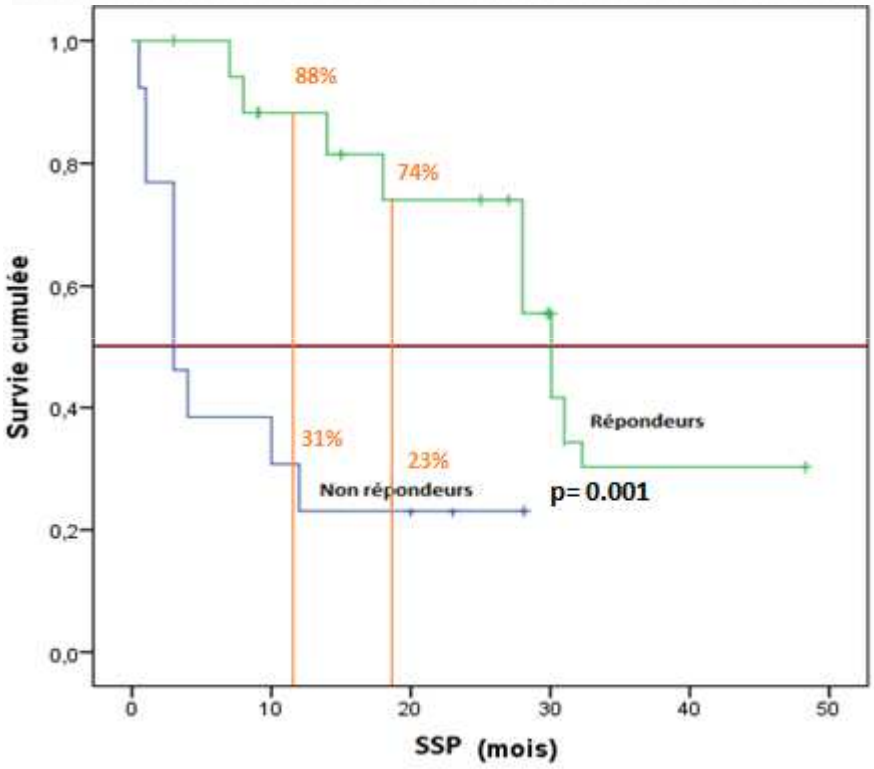
Les survies: IR par rapport à la population sans IR



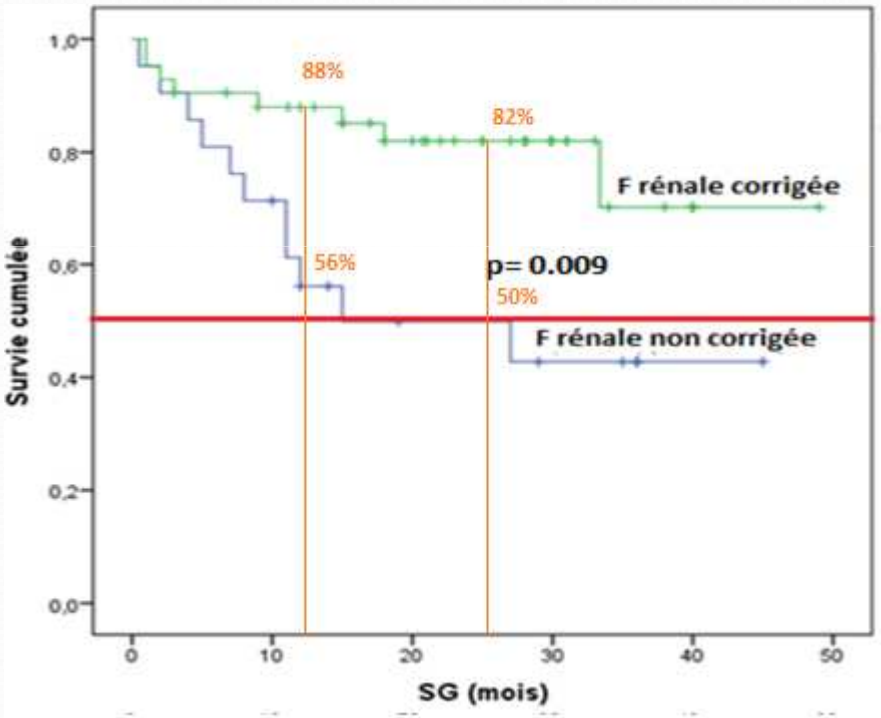


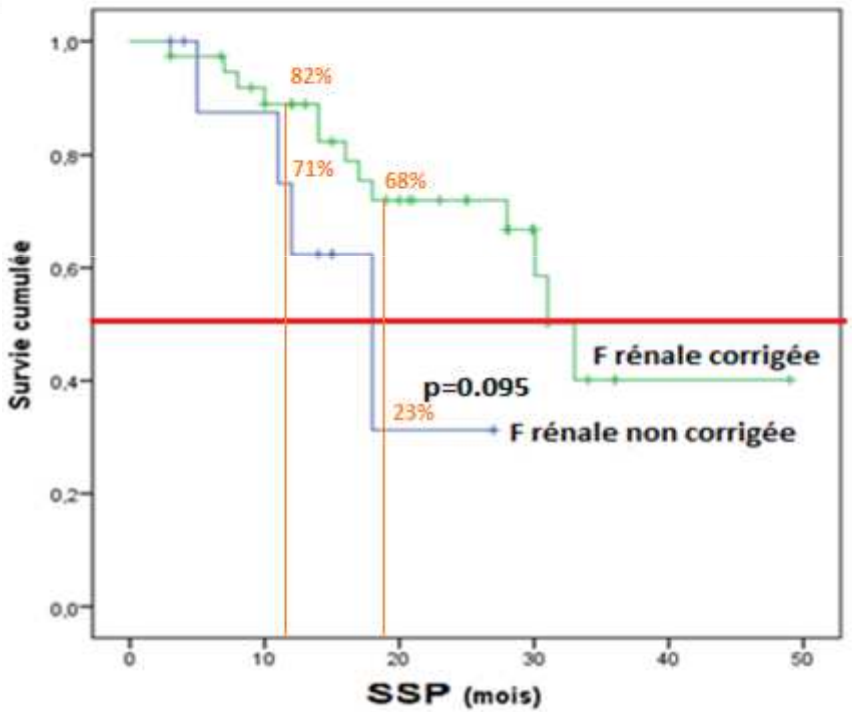
Les survies de la pop IR fonction de la réponse hématologique post induction





Les survies de la pop IR fonction de l'évolution de l'IR





Recommandations

Recommandations: Bilan

Bilan initial obligatoire pour l'atteinte rénale

- **Sang:** Créatinine, urée, ionogramme, calcémie,

  FLC sérique

- **Clairance de la créatinine** selon Kocroft:

Formule de Cockcroft & Gault

$$Cl_{Cr} = \frac{140 - \text{Âge}}{[Cr]} \times Poids \times k$$

Cl_{Cr} : estimation de la clairance de la créatinine en mL/min ;
$[Cr]$: créatininémie en µmol/L ; Âge : âge en année ; Poids : masse corporelle en kg ;
k : coefficient qui vaut 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

Formule aMDRD :

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2) = 186{,}3 \times (\text{âge})^{-0{,}203} \times (\text{Scr})^{-1{,}154}$$

(×1,212 si Afro-Américain et×0,742 si sexe féminin)
avec Scr=créatininémie (mg/dL)
(Résultat à normaliser à la SC du patient pour adapter la posologie des médicaments)

- **Urines de 24h :** protéinurie de 24h, électrophorèse , IF urinaire

Recommandations: diagnostic

DIAGNOSIS OF RI IN PATIENTS WITH MM

The definition of RI, according to the novel IMWG criteria for symptomatic MM, is based on either elevated sCr (> 2 mg/dL) or reduced creatinine clearance (CrCl; < 40 mL/min), which have to be the result of myeloma.[20] For evaluation of CrCl, eGFR as assessed

Selon les critères de l'IMWG 2016

- Population B avec une créatinine >177µmol/l
- **Ou** la population A avec clairance < 40 ml/mn

International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. Meletios A.JCO.2016

Recommandations: traitement

- Traitement symptomatique

- Traitement anti-myélomateux

Recommandations

Traitement symptomatique

- **Hydratation IV: S Salé> 3L/jour (2l/m2)**

- **Alcalinisation des urines(pH urinaire > 6,5-7):**
  n'apporte pas un plus dans l'élimination des FCL (grade B)

Recommandations

Traitement symptomatique de l'hypercalcémie

Hydratation et corticoïdes

Biphosphonates

Calcitonine

Type / Clairance	Zoledronate	Pamidronate	Bandronate	Calcitonine
≥60	4 mg	Dose complète	V clairance	V clairance
50-60	3.5mg			
40-49	3.3mg			
39-30	3mg			
<30	CI	CI		

Recommandations

- **Arrêt médicaments néphrotoxiques: AINS,IEC,ARAII et diurétiques**
- **Eviter toute néphrotoxicité: antibiotiques en cas d'infection**
- **PDC iodés sont CI cependant possibilité de TDM low dose**

Recommandations

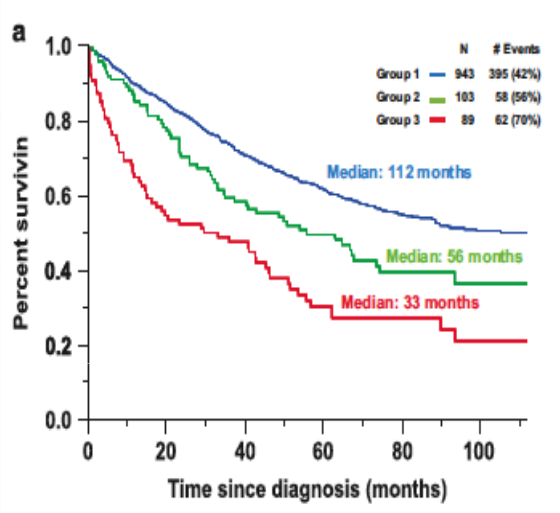
Traitement symptomatique

- **Dialyse conventionnelle:**
  - **si nécessaire , discussion avec néphrologue ++++**
  - **Critères habituels de dialyse:**
    - ***OAP chez un patient anurique**
    - ***Acidose sévère (pH<7,2)**
    - ***Hyperkaliémie menaçante (>7 mmol/l)**
    - ***Encéphalopathie urémique**

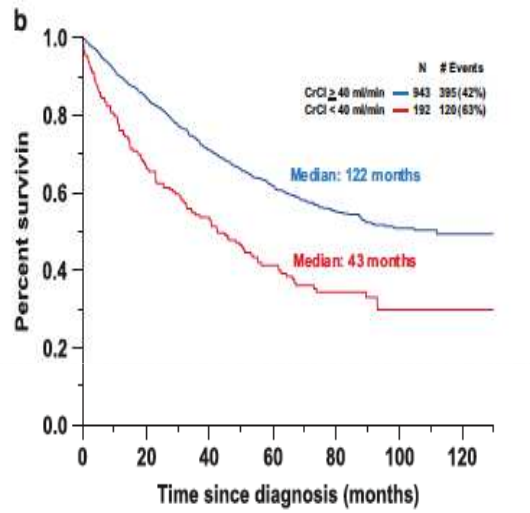
- **Echanges plasmatiques : très discutés (pas d'étude concluante)**

Recommandations

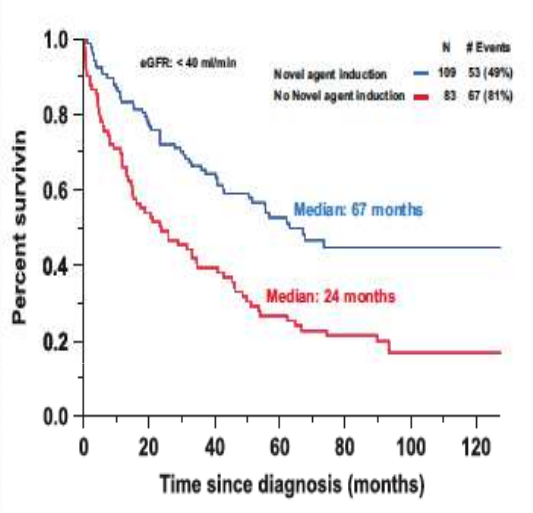
Traitement anti-myélomateux



Impact/OS : IR au dg



Impact/OS : Récupération rénale



Impact/OS : Bortezomib

Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. WI.Gonsalves. Blood Cancer Journal. 2015

Recommandations

Traitement anti-myélomateux: Plusieurs molécules:

Ne nécessitant pas de modification en fonction de la clairance

- ❖Corticothérapie
- ❖Thalidomide
- ❖Doxorubicine
- ❖Cyclophosphamide
- ❖Bortezomib
- ❖Carfilsomib

Nécessitant une adaptation en fonction de la clairance

- ❖Melphalan
- ❖Lenalidomide
- ❖Pomalidomide

Recommandations

Réponse rénale des molécules

	Thalidomide	Bortézomib	P
ORR	63%	81%	<0.0001
≥ RP	55%	77%	<0.0001
RC	53%	67%	<0.001
Indépendance de dialyse	2 parmi 4	3 parmi 6	
Médiane de réponse	82j	42j	

The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. M A Dimopoulos.Leukemia. July 2012

Recommandations

Réponse ? VTD vs VCD

	VTD	VCD	p
Nombre patients	515	157	
ORR	90%	88%	0.74
RC-nRC	34%	6%	0.002
≥VGPR	62%	27%	<0.0001
≥ RP	31%	43%	0.009
Toxicité G3-4	51%	74%	<0.0001
		Less expansive	

Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) –based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. Merav Leiba, British Journal of Haematology, 2014, 166, 702–710

Proposition

Traitement anti-myélomateux: proposition

Régime à base de Bortézomib ++

4VTD

Fonction rénale

Réponse hématologique +
Réponse rénale avec
clairance >30 ml/mn

Autogreffe

Fonction rénale <30 ml/mn

Patient inéligible pour l'auto
Traitement conventionnel

Conclusion

- **L'IRA au cours du myélome multiple:**

  -Fréquence

  -Sévérité: ↑ Morbi-mortalité initiale

  impact sur la survie

- **Les nouveaux critères diagnostiques**

- **Traitement à base du Bortézomib améliore le pronostic**

Liens utiles

- International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. Meletios A.JCO.2016

- Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. WI.Gonsalves. Blood Cancer Journal. 2015

- The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. M A Dimopoulos.Leukemia. July 2012

- Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) –based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. Merav Leiba, British Journal of Haematology, 2014, 166, 702–710

- . Morabito F, Gentile M, Ciolli S, et al: Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiplemyeloma patients with renal impairment: A retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. Eur J Haematol 84:223-228, 2010

- Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, et al:Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: Haematologica 99:148-154, 2014

- Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al: Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis.Am J Hematol doi:ajh.24335, 2016

Recommandations

Réponse ? VTD vs VCD

	VTD (%)	VCD (%)	*P* value	Odds Ratio	95% CI	Studies included [references]
ORR	90	88	0·74	1·10	0·6–1·9	Moreau *et al* (2011); Reeder *et al* (2009); Kumar *et al* (2012)†; Bensinger *et al* (2009); Cavo *et al* (2010); Reeder *et al* (2010); Rosinol *et al* (2012)
CR/nCR	34	6	0·002	3·9	1·5–11·3	Moreau *et al* (2011); Kumar *et al* (2012); Bensinger *et al* (2009); Cavo *et al* (2010); Ludwig *et al* (2012); Rosinol *et al* (2012)
≥VGPR	62	27	<0·0001	4·3	2·5–7·2	Moreau *et al* (2011); Kumar *et al* (2012); Bensinger *et al* (2009); Cavo *et al* (2010); Ludwig *et al* (2012); Rosinol *et al* (2012)
PR	31	43	0·009	0·61	0·41–0·88	Moreau *et al* (2011); Reeder *et al* (2009); Kumar *et al* (2012); Bensinger *et al* (2009); Cavo *et al* (2010); Ludwig *et al* (2012); Reeder *et al* (2010); Rosinol *et al* (2012)
Overall AE ≥ grade 3	51	74	<0·0001	0·38	0·22–0·66	Moreau *et al* (2011); Kumar *et al* (2012); Cavo *et al* (2010); Ludwig *et al* (2012); Reeder *et al* (2010)
Neuropathy ≥ grade 3	11	6	0·057	2·1	1·0–4·39	Reeder *et al* (2009); Kumar *et al* (2012); Bensinger *et al* (2009); Cavo *et al* (2010); Ludwig *et al* (2012);Reeder *et al* (2010); Rosinol *et al* (2012)
ISS II-III	71	59	0·03	0·83	0·7–0·98	Moreau *et al* (2011); Reeder *et al* (2009); Kumar *et al* (2012); Bensinger *et al* (2009); Ludwig *et al* (2012); Reeder *et al* (2010)
High risk cytogenetics*	23	21	0·63	1·14	0·69–1·88	Moreau *et al* (2011); Reeder *et al* (2009); Kumar *et al* (2012); Ludwig *et al* (2012); Reeder *et al* (2010); Rosinol *et al* (2012)
ASCT	89	59	<0·001	6·12	3·5–10·7	Moreau *et al* (2011); Reeder *et al* (2009); Kumar *et al* (2012)†; Bensinger *et al* (2009); Cavo *et al* (2010); Ludwig *et al* (2012)
Withdrawn from therapy	8	5	0·27	0·62	0·27–1·42	Reeder *et al* (2009); Kumar *et al* (2012); Bensinger *et al* (2009); Cavo *et al* (2010); Ludwig *et al* (2012); Reeder *et al* (2010); Rosinol *et al* (2012)