

Léčba selhání ledvin u mnohočetného myelomu

Z. Adam¹, M. Krejčí¹, M. Tichý², S. Štěpánková³, L. Pour¹, R. Hájek¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, zastupující přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Ústav klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

³ Interní hepatogastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

Souhrn: Selhání ledvin je u některých nemocných jediným, izolovaným příznakem mnohočetného myelomu, zatímco jiní nemocní mají současně i další příznaky (známky destrukce kostí, hyperkalcemii, cytopenii). Proto na nefropatii způsobenou monoklonální gamapatií je nutno vždy myslet při diferenciální diagnostice selhání ledvin. Ledviny jsou poškozovány dominantně volnými lehkými řetězci. Léčba pacientů s mnohočetným myelomem se selhávajícími ledvinami je komplikována zvýšenou časnou mortalitou, která dosahuje v prvních 3 měsících až 30%. Čím těžší je poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem, tím méně pravděpodobná je úprava funkce ledvin při léčbě. Pro osud nemocného je extrémně důležité, zda je tato nemoc diagnostikována včas, v době, kdy je ještě poškození ledvin reverzibilní. Základem léčby jsou léčebné režimy obsahující vysoké dávky glukokortikoidů. Kombinace nových vysoce účinných léků (bortezomibu nebo thalidomidu) s vysokými dávkami glukokortikoidů a s alkylačním cytostatikem nebo s doxorubicinem mají nejrychlejší nástup účinku, a tedy nejvyšší pravděpodobnost, aby hematologickou léčebnou odpověď následovalo zlepšení funkce ledvin. U pacientů s přetrvávajícím renálním selháním se doporučuje vysokodávkovaná chemoterapie, především pro podskupinu nemocných s chemosenzitivním onemocněním, dávka melphalanu by neměla překročit 140 mg/m².

Klíčová slova: mnohočetný myelom – AL-amyloidosis – light chain deposition disease – Fanconiho syndrom – renální insuficience – glomerulonefritida – bortezomib – thalidomid – lenalidomid

The treatment of renal failure in multiple myeloma

Summary: While in some patients, renal failure is the only, isolated sign of multiple myeloma, other patients have further simultaneous symptoms (signs of bone destruction, hypercalcaemia, cytopenia). Therefore, differential diagnosis of renal failure should always include monoclonal gametopathy-associated nephropathy. Renal damage is caused dominantly by free light chains. Elevated early mortality reaches 30% during the first 3 months and complicates treatment of patients with multiple myeloma with renal failure. More serious the renal damage caused by monoclonal immunoglobulin is, less likely is the improvement of renal function following treatment. Early diagnosis at the time when renal impairment is still reversible is extremely important for the patient's prognosis. Treatment regimens with high-dose glucocorticoids form the basis of treatment. Combined treatments with new, highly effective drugs (bortezomib or thalidomide) with high-dose glucocorticoids and an alkylating cytostatic agent, or with doxorubicin, have the fastest onset of action and thus provide the highest likelihood that haematological treatment response will be followed by improved renal function. High-dose chemotherapy is recommended in patients with persisting renal failure, particularly in the subgroup of patients with chemotherapy-sensitive disease; melphalan dose should not exceed 140 mg/m².

Key words: multiple myeloma – AL-amyloidosis – light chain deposition disease – Fanconi syndrome – renal insufficiency – glomerulonephritis – bortezomib – thalidomide – lenalidomide

Úvod

Mnohočetný myelom je choroba způsobující:

1. rozrušování skeletu (patologické fraktury, zmenšování výšky postavy)
2. poškození funkce ledvin (retence dusíkatých látek nebo nefrotický syndrom nebo jejich kombinace)
3. nedostatečnou tvorbu krvinek – anémii a posléze trombocytopenii a neutropenii

Život však nikdy nejde dle pravidel a plánů, které mu stanovíme. A stejně tak se nemoci neprojevují přesně dle

popisu uváděného v učebnicích. Jedna z alternativ manifestace mnohočetného myelomu je pouze a jenom poškození ledvin, bez příznaků poškození skeletu a zpočátku bez insuficience kostní dřeně. Diagnóza této formy mnohočetného myelomu je stanovována relativně pozdě, až v době závažného a nevratného poškození funkce ledvin. Proto u každého nemocného, který přijde na nefrologii se selháním ledvin, je nutné v rámci diferenciální diagnostiky provést vyšetření s cílem potvrdit či nepotvrdit mnohočetný myelom, byť z hlediska množiny všech

příčin renálního selhání je selhání ledvin způsobené monoklonálním imunoglobulinem velmi vzácné.

Nemělo se stát, že 50letý muž po zjištění akutního selhání ledvin v návaznosti na infekci byl zařazen do chronického dialyzačního programu a po 1/2 roce jej zařadili na čekací listinu na transplantaci ledvin. Při vyšetřování, které vyplynulo ze zařazení do nefrologického transplantčního programu, se teprve dostal na hematologii, kde byl diagnostikován mnohočetný myelom. Bohužel již po více než půlroční dialýze, kdy na úpravu ledvin je minimální.

Vzhledem k tomu, že vzácně se vyskytující nemoci, kam mnohočetný myelom s incidencí 4/100 000 obyvatel také patří, jsou diagnostikovány často velmi pozdě, až ve stavu pokročilé nemoci, zorganizovala Česká myelomová skupina edukační akci zvanou **krab** s cílem přispět k časnějšímu stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a dalších monoklonálních gamapatií a následující text patří také k této aktivitě České myelomové skupiny.

Cílem textu je stručně připomenout mechanismy vedoucí k selhání funkce ledvin a podat podrobný přehled léčebných možností.

Frekvence poškození funkce ledvin u mnohočetného myelomu

Poškození ledvin je relativně častou komplikací mnohočetného myelomu a v některých případech může být dominantním či jediným symptomem této nemoci. Údaje o frekvenci poškození ledvin závisí na definici renální insuficience, u nově diagnostikovaných nemocných je renální insuficience popsána u 20–40 % případů [1–4]. Pokud se definuje renální selhání hodnotou kreatininu vyšší než 2 mg/dl, čili 176,8 µmol/l (1 mg = 88,4 µmol/l), splní 20 % nemocných toto kritérium při stanovení diagnózy [1,2,5]. Když se renální selhání definuje hodnotou kreatininu vyšší než 1,5 mg/dl, čili 132,6 µmol/l, tak se počet nemocných s renálním selháním zvyšuje na 30 % a v jedné práci dokonce až na 50 % [5].

Naštěstí počet nemocných, kteří mají velmi závažné poškození ledvin (kreatinin nad 4,0 mg/dl, čili 353,6 µmol/l), není až tak velký. Počet nově diagnostikovaných nemocných, kteří v době stanovení diagnózy potřebují již dialyzační léčbu, činí 10 % [6]. Ze všech pacientů, kteří byli zařazeni do chronického dialyzačního programu, činili pacienti s renálním selháním souvisejícím s monoklonální gamapatií pouze 2 %, takže v denní praxi lékaře nefrologické ambulance je to výjimečná příčina renálního selhání [7,8].

Vznik renálního selhání v pozdějších fázích nemoci je některými autory udá-

ván až u dalších 25 %. Dimopoulos et al však rozvoj renálního selhání v pozdější fázi nemoci nepovažují za pravděpodobný, pokud se již na počátku nemoci neprojeví nefroxita monoklonálního imunoglobulinu [9]. Poškození ledvin u monoklonálních gamapatií totiž souvisí:

- a) s mírnou nefrotoxitou lehkých řetězců
- b) s kvantitou lehkých řetězců

Poškození ledvin monoklonální gamapatií je tedy častý problém z úhlu pohledu lékaře, který pečuje o nemocné s mnohočetným myelomem, a poměrně vzácnou diagnózou z pohledu lékaře nefrologické ambulance.

Patofyziologie poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem

Poškození ledvin u mnohočetného myelomu je vždy důsledkem patologických změn způsobených monoklonálními lehkými řetězci v tubulech nebo (méně často) v glomerulech.

Nefrotoxický potenciál lehkých řetězců může být dále potencován:

- dehydratací
- léky s nefrotoxickým účinkem (nesteroidní antirevmatika, některá antibiotika)
- kontrastními látkami
- a také hyperkalcemie může přispět k rozvoji renální insuficience

Zcela výjimečně bylo popsáno renální selhání po nitrožilním podání gamaglobulinu u pacienta s mnohočetným myelomem. Při leukemizující formě myelomu v době pokročilé nemoci s mimokostní propagací může být selhání ledvin způsobeno infiltrací ledvin či bloádou ureterů měkkotkáňovými myelomovými masami [10].

Lehké řetězce mohou poškozovat v podstatě všechny části nefronu (tubuly i glomeruly), intersticiu a cévy ledvinového parenchymu, a způsobovat tak odlišné formy nefropatií.

Nejčastější formou poškození ledvin je tzv. myelomová ledvina (myeloma kidney), synonymem odlitková nefro-

patie (cast nephropathy). Méně časté formy nefropatie způsobené lehkými řetězci jsou:

- depozice lehkých řetězců ve formě amyloidových hmot, AL-amyloidóza ledviny
- depozice lehkých řetězců v neamyloidové formě (light chain deposition disease) neboli nemoc z depozit lehkých řetězců
- získaný Fanconioho syndrom

U konkrétního pacienta je pak přítomna obvykle jedna z uvedených forem, mohou se však kombinovat [11,12].

Poškození ledvin vytvořením odlitkových válců z lehkých řetězců vázajících se na Tammův-Horsfalův protein

Volné lehké řetězce, které cirkulují i u zdravého člověka v nízké koncentraci, díky své velmi malé molekule volně procházejí přes glomerulární membránu do proximálního tubulu. Zde se setkávají s povrchovým receptorovým systémem tubulárních buněk, zvaným cubilin/megalín, a s pomocí tohoto receptorového systému se mechanismem endocytózy dostávají do nitra tubulárních buněk. V nich jsou následně v lysozomech degradovány na aminokyseliny a navraceny do oběhu [13–16].

V případech mnohočetného myelomu je množství lehkých řetězců tak velké, že převáží vstřebávací kapacitu proximálního tubulu a monoklonální volné lehké řetězce proniknou až do distálního tubulu. Zde se setkávají s Tammův-Horsfalovým proteinem (uromodulinem). Tammův-Horsfalův protein je glykoprotein, je tvořen endoteliemi ascendentního raménka Henleho kličky a vylučován do ledvinových kanálků. Volné lehké řetězce se specificky na tento Tammův-Horsfalův protein vážou a formují agregáty, které postupně obturují distální tubulus a sběrné kanálky [17–19].

Dehydratace, hyperkalcemie, acidóza a podání furosemidu podporuje agregaci lehkých řetězců s Tammův-Horsfalovým proteinem [20–22].

Tubulární obstrukce zvyšuje intraluminární tlak, snižuje glomerulární filtraci a snižuje prokrvení intersticia. Při prasknutí tubulu dochází k zánětlivé reakci a fibrotizaci ledviny [23].

Je logické, že čím vyšší produkce a odpad volných lehkých řetězců, tím závažnější poškození ledvin. Nicméně je nutno zdůraznit, že mezi nemocnými se zvýšenou produkcí volných lehkých řetězců je zásadní a velký rozdíl v nefrotoxickém potenciálu lehkých řetězců. Některé mají potenciál závažně poškodit ledvinu již při nízké koncentraci, zatímco někteří pacienti mají vysoký odpad lehkých řetězců v moči, a přitom u nich není zřetelné poškození ledvin nebo je jen velmi malé. Pokud je produkován lehký řetězec vysloveně nefrotoxický, tak poškození ledvin vznikne velmi časně, již v době, kdy se ještě nevytvoří ostatní příznaky mnohočetného myelomu.

Zjednodušeně lze říci, že variabilní oblast lehkých řetězců determinuje nefrotoxicitu lehkého řetězce tím, že definuje jeho afinitu k Tammovu-Horsfalovu proteinu [21]. Tammův-Horsfalův protein reaguje s hypervariabilní částí lehkého řetězce [14,24]. Tvorba odlitkových válců je nejčastější forma nefrotoxicity lehkých řetězců, může být způsobena k i l řetězci.

Negativní vliv na ledviny má však přetížení proximálního tubulu velkým kvantem vstřebaných lehkých řetězců. Endocytóza zvýšeného množství lehkých řetězců zvýší produkci proinflammatorních cytokinů (IL-6, IL-8 a TNF α) cestou aktivátoru nukleárního faktoru κ B a proteinových kináz [25]. Tyto proinflammatorní cytokiny indukují zánětlivou reakci [26].

Endocytóza zvýšeného množství lehkých řetězců může překročit schopnost lysozomů tyto řetězce rozložit a to poškodí tubulární buňky. V elektronovém mikroskopu jsou zřetelné strukturální změny, ztráta mikrovilů, která může způsobit různé funkční defekty, mimo jiné získaný Fanconiho syndrom [26,27]. U některých nemocných je narušena koncentrační schopnost ledvin,

a vzniká tak obraz nefrogenního diabetes insipidus, nereagujícího na ADH [26,28]. Tato porucha jen dále prohlubuje riziko dehydratace.

Hyperkalcemie je po odlitkové nefropatii druhou příčinou renálního selhání u myelomu. Hyperkalcemie inhibuje koncentrační schopnosti ledviny, zvyšuje diurézu, moč je hypotonická. Výsledkem je tzv. „prerenální selhání“ se závažnou hypovolemií a retencí dusíkatých látek. S narůstáním hypovolemie se zmenšuje diuréza, a to akceleruje tvorbu odlitkové nefropatie [22,29].

Poškození ledvin depozity lehkých řetězců ve formě amyloidových (fibrilárních) hmot

Lehké řetězce nemusí poškozovat pouze tubulární buňky, mohou poškozovat i glomeruly, pokud dojde k ukládání lehkých řetězců nebo kompletní molekuly imunoglobulinu v glomerulech. Tato depozita mohou mít různou strukturu, lehké řetězce se ukládají buď ve formě amyloidových (fibrilárních) hmot, nebo neamyloidových (amorfních) depozit. Depozita lehkých řetězců ve formě amyloidových či neamyloidových hmot vedou vždy k neselektivní proteinurii. Amyloidová depozita mají fibrilární strukturu, jsou složena z N-terminálního fragmentu variabilní části lehkých řetězců [30]. Amyloidová depozita je možné nalézt v kterékoliv části ledviny, ale dominující lokalizací amyloidu jsou glomeruly. Glomerulární depozita amyloidu obvykle způsobují význačnou proteinurii, ale renální selhání je zřetelné v době diagnózy jen u 20 % nemocných. Nicméně asi u 5–10 % pacientů s amyloidózou je amyloid deponován více v cévách než v glomerulech a tyto nemocní mívají spíše renální insuficienci než nefrotický syndrom [31].

Pokud lékař zjistí výraznou neselektivní proteinurii, dosahující hodnot obvyklých u nefrotického syndromu, bez zvýšení hodnot kreatininu a současnou ortostatickou hypotenzi, námahovou dušnost a patologickou

únavu, měl by vždy pojmout podezření na systémovou AL-amyloidózu. Kontrolní echokardiografické vyšetření může prokázat zesílení stěn myokardu a elektroforéza moče neselektivní proteinurii.

Poškození ledvin depozity lehkých řetězců ve formě neamyloidových (amorfních) hmot

Volní lehké řetězce se však mohou ukládat také v nefibrilární struktuře, která nedává pozitivní reakci na amyloid. Tato granulární depozita volných lehkých řetězců se nacházejí v mezangiálních oblastech, mohou však být přítomna v arteriolách či kapilárách.

Zesílení bazální membrány může připomínat změny při membranoproliferativní glomerulonefritidě nebo připomínat diabetickou nefropatii. Lineární peritubulární depozita klonálních lehkých řetězců se mohou také nacházet podél bazální membrány, cévních struktur a v intersticiu.

Diagnózu „light chain deposition disease“ lze potvrdit na základně imunofluoresenčních metod (ačkoliv 10 % případů může být falešně negativních) a elektronovou mikroskopií [31–34].

Při ošetřování těchto nemocných je nutné mít na zřeteli, že:

- v případě renální AL-amyloidózy je typickým projevem nefrotický syndrom bez výraznějšího retence dusíkatých látek (snížení filtrace)
- zatímco v případě „light chain deposition disease“ je sice také typickým projevem nefrotický syndrom, ale filtrace je výrazněji snížena, než je běžné u poškození ledvin depozity AL-amyloidu, a poměrně rychle dochází ke zhoršování funkce ledvin.

Získaný Fanconiho syndrom

Zcela vzácně popisovaným je Fanconiho syndrom, který je způsoben poškozením proximálních tubulů obtížně degradovatelnými lehkými řetězci, deponovanými v buňkách proximálních tubulů (v 90 % κ). To způsobuje porušení resorpční kapacity proximálních tubulů s následnou glykosurií, aminoacidurií,

hypofosfatemíí a hypourikemií [35]. Diagnóza je často stanovena na základě analýzy nevysvětlitelné hypourikemie u pacienta s monoklonální gamapatií nejistého významu. Typickým klinickým nálezem je bolest kostí při osteoporóze a pomalu progresivně se zhoršující renální insuficience. Většina nemocných je však bez příznaků a tato diagnóza je odhalena zcela náhodou při vyšetřování nemocného s monoklonální apatií nejistého významu [36].

Poškození podobné glomerulonefritidě způsobené depozicí monoklonálního imunoglobulinu

Kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu se může ukládat v glomerulech. Tento způsob renálního poškození je velmi podobný změnám při glomerulonefritidě [37–39].

Kdy by se měla provádět biopsie ledvin?

U pacienta s klinickými projevy mnohočetného myelomu, s retencí dusíkatých látek, který má proteinurii dominantně sestávající z volných lehkých řetězců, nepovažujeme za nutné provádět biopsii, protože nově vzniklá renální insuficience zde velmi pravděpodobně souvisí s odlitkovou nefropatií, způsobenou lehkými řetězci. Biopsií ledviny to lze sice ověřit, ale považujeme ji za zbytečné riziko.

V případě pacienta s nálezem nefrotického syndromu s retencí dusíkatých látek nebo bez ní se nabízí asociace s AL-amyloidózou nebo s „light chain deposition disease“.

V případě podezření na AL-amyloidózu je standardním vyšetřením biopsie rektální sliznice. Pouze pracoviště, která mají zavedeno a ověřeno vyšetřování amyloidu v aspirátu tků z břišní stěny, mohou provést tento diagnostický postup. Pokud se v rektální sliznici neprokáže amyloid, a neobjasní se tak příčina nefrotického syndromu, je v tomto případě jednoznačně nutné provést biopsii ledviny a odhalit příčinu nefrotického syndromu (průkaz amyloidu

nebo amorfních depozit lehkých řetězců nebo diagnostikovat příčinu nefrotického syndromu nesouvisejícího s lehkými řetězci, např. glomerulonefritidu či diabetickou nefropatii) [40].

Vliv poškození ledvin na prognózu nemocných s mnohočetným myelomem

Definice poškození ledvin

Definice poškození ledvin nejsou ve všech pracích stejné. Ve většině klinických studií je použita hraniční hodnota 2 mg/dl čili 176,8 $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl = 88,4 $\mu\text{mol/l}$) k diskriminaci přítomnosti či nepřítomnosti renálního selhání u nově diagnostikovaných nemocných s mnohočetným myelomem. Tato hodnota je považována za vhodnou pro odlišení nemocných, kteří mají výraznější poškození funkce ledvin, od nemocných, u nichž se funkce ledvin upraví pouze po hydrataci nebo po úpravě hyperkalcemie.

Hodnota kreatininu není senzitivním ukazatelem míry poškození ledvin pro nemocné s mírným nebo středním poškozením ledvin. Měření glomerulární filtrace nebo její výpočet jsou vhodnějším ukazatelem. K výpočtu se používají nejčastěji formule MDRD či rovnice dle Cockcrofta-Gaulta. Rovněž je možno měřit hladinu sérového cystatinu C a aproximativně stanovit glomerulární filtraci.

Ke zvyšování hodnoty cystatinu C dochází při poškození ledvin již v době normálních hodnot kreatininu [41]. Měření sérového cystatinu C se zdá být citlivým ukazatelem časného snížení glomerulární filtrace.

Problémy s určením léčebné odpovědi u pacientů s tvorbou pouze lehkých řetězců

Definice léčebné odpovědi mnohočetného myelomu na léčbu dle změn koncentrace lehkých řetězců v moči je sice přesně dána, nicméně je nutno připustit, že se vychází z komplikované situace, kde výsledek je ovlivňován:

a) použitou metodou stanovení celkové bílkoviny v moči (metoda s bi-

uretovým činidlem, metoda s pyrogallovou červení, turbidimetrie)

b) metodou jejich elektroforetického dělení

Na těchto 2 metodách (metodě kvantitativního stanovení celkové bílkoviny v moči a metodě elektroforetického dělení) závisí číselné vyjádření odpadu lehkých řetězců/24 hod močí [42].

Proto je důležité pro sledování daného pacienta používat vždy stejnou metodu, pokud možno i ve stejné laboratoři.

Biologicky je odpad bílkovin močí ovlivňován měnící se filtrací v ledvinách. Proto, pokud bude dostupná, bude mít v této situaci svoje důležité místo metoda měření volných lehkých řetězců v séru.

Přetrvávající renální insuficience zhoršuje prognózu nemocných

Medián délky přežití nemocných s mnohočetným myelomem se klasicky udával 3 roky [3,43]. Po zavedení nových léků do klinické praxe se však prognóza nemocných zlepšila [44]. Při kombinaci mnohočetného myelomu s renální insuficiencí je uváděn medián přežití kratší než 2 roky [4,45,46]. Tento údaj se však zřejmě zlepšil se zavedením nových účinných léků.

Prognóza nemocných závisí také na reverzibilitě renálního selhání vlivem léčby. Pokud se při léčbě zlepšila funkce ledvin, znamená to pro nemocného i příznivější prognózu než u nemocných, u nichž se při protimyelomové léčbě již funkce ledvin nezlepšila. Nemocní, u nichž se v průběhu protimyelomové léčby upraví funkce ledvin na normální hodnoty, mají stejné průměrné přežití jako pacienti bez poškození ledvin při stanovení diagnózy [47]. Zlepšení prognózy po zlepšení funkce ledvin ve srovnání s nemocnými, u nichž ke zlepšení funkce ledvin nedošlo, však nepotvrzují všichni autoři [1,48].

Pacienti, kteří přichází v době stanovení diagnózy s akutním renálním selháním, mají zvýšené riziko časného úmrtí. Ve 2 studiích tato časná morta-

lita dosáhla až 30% v průběhu 2 měsíců od zahájení léčby [46].

Proč renální insuficience zhoršuje prognózu nemocných, neumíme zcela vysvětlit, lze pouze jmenovat několik faktorů:

- problémy s používáním léků, které se vylučují ledvinami a které jsou nefrotoxické
- zvýšená četnost infekčních komplikací u pacientů s renálním selháním
- častější hospitalizace právě pro renální selhání

Podpůrná léčba renálního selhání

Dostatečná hydratace je klíčovou složkou podpůrné léčby. Hydratace sama o sobě však nemůže změnit průběh nemoci. Důležité je proto začít s protimyelomovou léčbou, která nepoškozuje ledviny. K podpůrné léčbě dále patří alkalizace moče a léčba hyperkalcemie. Bisfosfonáty jsou lékem volby, je však nutné zvolit vhodný preparát a vhodnou dávku, která nepoškozuje ledviny. Při závažném selhání ledvin je jednoznačně kontraindikováno podávání kyseliny zoledronové, která je potenciálně nefrotoxická [49]. Ibandronát lze použít při odpovídající redukci. Pamidronát není nutné redukovat, je však nutná velmi pomalá infuze trvající více hodin. Klodronát lze podat i při závažném renálním selhání v 50% dávce s dostatečným prodloužením doby infuze. Je nutno počítat s tím, že hypokalcemizující účinek bisfosfonátů nastupuje za 1–2 dny a že kombinace bisfosfonátu s antimyelomovou léčbou může pacienta dovést až do hypokalcemie.

Kalcitonin také snižuje kalcemii s velmi rychlým nástupem účinku a přitom nepoškozuje ledviny. Je však nutné použít dostatečné dávky a mít na vědomí, že účinek kalcitoninu přetrvává pouze několik hodin po jeho podání, na rozdíl od bisfosfonátů, jejichž hypokalcemizující účinek trvá řádově týdny.

Používat furosemidu se při léčbě hyperkalcemie s renálním selháním nedoporučuje, protože klíčkové diuretika mohou podporovat tvoření odlitkových válců.

K podpůrné léčbě patří také aktivní léčba případných infekcí a vysazení takových léků, které mohou poškozovat ledviny (nesteroidní antirevmatika, aminoglykosidy a kontrastní látky) [50,51].

Akutní plazmaferéza při zjištění akutního renálního selhání zřejmě nezlepšuje výsledky léčby, odstraňováním volných lehkých řetězců dialyzačním postupem čeká na klinické zhodnocení

Velké naděje se vkládaly do akutně provedené velkoobjemové plazmaferézy. Na rozdíl od monoklonálního imunoglobulinu IgM, který je dominantně lokalizován v plazmě, a je tedy velmi dobře odstranitelný plazmaferézou, je odstranění volných lehkých řetězců obtížnější, neboť jsou lokalizovány jak v intravaskulárním, tak v extravaskulárním prostoru. První dvě studie sice potvrdily přínos akutní plazmaferézy [52,53]. Zatímco třetí ne, její statistické hodnocení popsalo pouze trend k lepším výsledkům při plazmaferéze [54].

Po více než 10 letech od těchto prvních publikací byly zveřejněny výsledky prospektivní multicentrické randomizované studie, která přínos plazmaferézy nepotvrdila [55].

Kritici této studie uvádějí, že zde nebylo u všech nemocných prováděno měření volných lehkých řetězců v séru a nebyla u všech nemocných provedena biopsie ledvin, takže do této studie nemuseli být zařazeni pouze nemocní s akutním selháním na podkladě odlitkové nefropatie, ale i pacienti s postižením ledvin na bázi AL-amyloidózy či „light chain deposition disease“. Není proto zcela jasná, zda nemůže být podskupina nemocných, u nichž by byla plazmaferéza přínosem [56,57].

Na základě studie Clarka bylo přehodnoceno doporučení Americké asociace pro očišťovací metody takto: plazmaferéza u mnohočetného myelomu s akutním selháním ledvin je přesunuta z indikační kategorie II (podpůrná a adjuvantní metoda léčby)

do kategorie III (evidence pro benefit z léčby je insuficientní k tomu, aby byla plazmaferéza doporučena jako účinná a prospěšná).

Pro provádění akutní plazmaferézy u pacientů s renálním selháním nebyly od Clarkovy studie do roku 2008 žádné publikované argumenty. Jenže život vždy překvapí, protože se nedrží předpokládané linie a našich očekávání. A tak překvapením byla analýza výsledků plazmaferézy kolektivu 40 pacientů. Plazmaferéza zlepšila renální funkce jen v podskupině pacientů s biopsicky prokázanou cast nephropathy, u nichž se snížila hladina lehkých řetězců v krvi nejméně o 50%. Závislost zlepšení funkce ledvin na snížení koncentrace volných lehkých řetězců v séru plazmaferézou byla zřetelná pouze u nemocných s cast nephropathy, ne již u ostatních forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem. Všichni pacienti však dostávali také současně dexametazon [58].

Novým a zatím málo ověřeným postupem je odstraňování volných lehkých řetězců pomocí dialýzy se speciálními filtry, které propouštějí také volné lehké řetězce. První klinické studie potvrzují výrazné snížení volných lehkých řetězců [59]. Zatím je však málo údajů k této formě dialýzy.

Je tedy zřejmé, že mezi pacienty s renálním selháním bude existovat podskupina, pro níž akutní přístrojové odstranění lehkých řetězců (plazmaferézou nebo speciální dialýzou) bude přínosné.

Dialyzační léčba

Náhrada funkce ledvin dialyzační léčbou je standardní postup. Přesto mortalita těchto nemocných v prvních 3 měsících dosahovala 30% [60].

Počet léčebných odpovědí u dialyzovaných pacientů dosahuje 40–60%. Retence dusíkatých látek nesnižuje tedy počet léčebných odpovědí [7,60,61].

Pokud se z analýzy vyloučí pacienti, kteří zemřeli v prvních 2 měsících, pak medián přežití nemocných s mnoho-

Tab. 1. Výběr z přehledu cytostatik s nevýznamným renálním vylučováním vlastní látky nebo jejich účinných metabolitů, tedy léčiv, které není nutné redukovat v případě renální insuficience [69].

Lék	Průměrné množství látky vyloučené do moče jako aktivní látka či aktivní metabolit	Rozmezí
interkalační cytostatika		
doxorubicin	9 %	6–12 %
idarubicin	6 %	5–8 %
mitoxantron	8 %	5–7 %
antimitotická cytostatika		
vinkristin	11 %	10–12 %
vinblastin	10 %	7–14 %
vinorelbin	18 %	14–21 %
alkylační cytostatika		
cyklofosfamid	16 %	6–26 %

četným myelomem a nevratným selháním ledvin je téměř 2 roky a 30 % těchto dialyzovaných žije déle než 3 roky [60,63]. Nutnost dlouhodobé dialýzy tedy nemá negativní vliv na délku přežití nemocných s mnohočetným myelomem. Používání peritoneální dialýzy je spojeno s vyšším rizikem infekčních komplikací [63,64].

Chronický dialyzační program je tedy zásadním přínosem pro nemocné s mnohočetným myelomem a s nevratně poškozenými ledvinami.

Konvenční protimyelomová léčba

Protimyelomová léčba tlumí tvorbu monoklonálních imunoglobulinů. Výrazné snížení tvorby monoklonálního imunoglobulinu může zastavit progresi nefropatie a mohou nastoupit reparační mechanismy, obnovující funkci ledvin, pokud není poškození tak závažné, že je již ireverzibilní. Klinické studie, v nichž byla reverzibilita renálního poškození definována jako pokles kreatininu z hodnot vyšších než 2,0 mg/dl na hodnoty u nižší než 1,5 mg/dl, popisují zlepšení renálních funkcí ve 20–73 % nemocných [1,55,66,67].

Konvenční léčba alkylačními cytostatiky (melfalan a prednison) dosahuje léčebné odpovědi pomalu a počet léčebných odpovědí je menší než při agresivnějších režimech. Proto je také zlepšování renálních funkcí při této léčbě málo zřetelné. Problémem je rov-

něž optimální dávkování melfalanu při renálním selhání.

Kombinace alkylačního cytostatika, doxorubicinu a glukokortikoidů dosáhla zlepšení funkce ledvin (snížení kreatininu pod 1,4 mg/dl = 124 μmol/l) u 51 % léčených s mediánem intervalu do dosažení léčebné odpovědi 1,2 měsíce. Při analýze nepříznivých prognostických faktorů vyšlo, že mnohočetný myelom produkující pouze lehké řetězce a vstupní hodnota kreatininu nad 3,1 mg/dl byly spojené s menší pravděpodobností úpravy funkce ledvin [1].

Blade ve své analýze uvádí zlepšení funkce ledvin v průběhu chemoterapie u 26 % léčených a medián přežití u této podskupiny nemocných byl 28,3 měsíce, zatímco medián přežití pacientů s ireverzibilním renálním selháním byl 3,8 měsíce. Medián intervalu do úpravy funkce ledvin byl 1,6 měsíce.

Nepříznivými prognostickými faktory pro úpravu funkce ledvin byla vstupní hodnota kreatininu nad 4 mg/dl = 353,6 μmol/l a odpad lehkých řetězců nad 1 g/24 hod. Hyperkalcemie byla spojená se zvýšenou pravděpodobností úpravy funkce ledvin.

Nemocní, u nichž se upravily funkce ledvin, se signifikantně nelišili mediánem přežití od pacientů, u nichž při stanovení diagnózy nebylo zjištěno renální selhání.

Počet léčebných odpovědí byl u nemocných s mnohočetným myelomem

a poškozením ledvin nižší než u pacientů normálními funkcemi ledvin v době zahájení léčby (39 vs 56 %).

Medián přežití všech nemocných, kteří měli při stanovení diagnózy renální selhání, bylo 8,6 měsíců, zatímco medián přežití pacientů s normální hodnotou kreatininu v době stanovení diagnózy bylo 34,5 měsíce ($p < 0,001$). Pokud se však z analýzy odstranili nemocní, kteří umřeli v prvních 2 měsících, nezávisel počet léčebných odpovědí na renálních funkcích. Rozdíl byl způsoben vysokým počtem časně mortality v prvních 2 měsících u pacientů s renální insuficiencí v době stanovení diagnózy, 30 vs 7 %. Kombinovaná chemoterapie byla účinnější než melfalan a prednison, nebo cyklofosfamid a prednison, rozdíl v počtu léčebných odpovědí byl 50 vs 24 % [68].

Knudsen popisuje renální selhání, definované hodnotou kreatininu nad 1,5 mg/dl = 132,6 μmol/l u 29 % nemocných v době stanovení diagnózy. Léčba alkylačními cytostatiky ve standardních dávkách vedla k úpravě renálních funkcí (pokles pod 1,5 mg/dl kreatininu u 58 % nemocných), zatímco u pacientů s hodnotou kreatininu nad 2,3 mg/dl jen 40 % dosáhlo normálních hodnot. Zlepšení renálních funkcí bylo dosaženo v prvních 3 měsících [66].

Při volbě cytostatik a jejich dávek je nutné vždy přihlížet k jejich farmakokineticce při renální insuficienci a doporučeným dávkám. V tab. 1 uvedeme jen informace o nejčastěji používaných cytostatikách [69].

Melfalan při renálním selhání

Melfalan je hydrolyzován a částečně vylučován ledvinami, takže po použití neredukovaných dávek může dojít k výraznější myelosupresi. Míra kumulace léku je velmi variabilní a nelze ji předpovědět na základě funkce ledvin [70]. V literatuře lze nalézt více analýz farmakokinetiky melfalanu. V obsáhlém přehledném článku [69] se uvádí, že ledvinami se vyloučí asi 30 % dávky melfalanu. Vzhledem k velmi individuální

vstřebatelnosti a farmakokinetice doporučují autoři tohoto článku běžné perorální dávky neredukovat, pouze je upravovat dle míry myelotoxicity. Snížení dávky o 30 % doporučují pouze při nitrožilním podání vyšších dávek [69].

Cyklofosfamid při renálním selhání

Metabolity cyklofosfamidů jsou vylučovány močí. Pokud glomerulární filtrace klesne na hodnoty 10–50 ml/min, je doporučováno snížení dávky o 25 %. V případě poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min je doporučováno 50 % snížení dávky.

Vinkristin, adriamycin

a dexametazon při renálním selhání

Tyto 3 léky nepotřebují upravovat dávky dle funkce ledvin, takže je lze bez problémů použít i při závažném selhání ledvin [71]. Vysoké dávky dexametazonu jsou také účinné a jsou praktické pro zahájení léčby, neboť je lze podat ihned [72].

Idarubicin při renálním selhání

Toxicita idarubicinu se zvyšuje při poruše funkce ledvin, neboť jeden z aktivních metabolitů, idarubicinol, je vylučován právě močí. Většina dostupných dat byla získána u pacientů s koncentrací kreatininu do 200 $\mu\text{mol/l}$, takže není možné zformulovat doporučení, jak upravovat dávky idarubicinu v případě závažnějšího poškození funkce ledvin.

Režimy založené na vysokých dávkách dexametazonu

Režimy založené na vysokých dávkách dexametazonu mají rychlý nástup léčebné odpovědi, medián intervalu do dosažení hematologické léčebné odpovědi se pohybuje mezi 1 a 1,5 měsíci. Tyto léčebné režimy jsou proto výhodné pro pacienty s akutním selháním ledvin, u nichž je potřeba rychle snížit produkci lehkých řetězců [72]. Pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem a renálním selháním, léčení chemoterapií VAD (vinkristin, adriamycin dexametazon) dosáhli úpravy renálních funkcí až ve 73 % [67,71]. Výsledek této retrospektivní analýzy z jednoho centra překračoval výsledky režimů založených na konvenčních dávkách alkylačních cytostatik a glukokortikoidů [1].

Pacienti byli v této retrospektivní studii rozděleni do skupin, první dostala chemoterapii VAD nebo podobné režimy, melfalan + dexametazon nebo dexametazon samotný. Pacienti zařazení do druhé skupiny byli léčeni dexametazonem + thalidomidem nebo dexametazonem a bortezomibem. Pravděpodobnost úpravy funkce ledvin byla bez signifikantního rozdílu v obou skupinách (69 vs 80 %, $p = 0,453$), ale interval do úpravy renálních funkcí byl signifikantně kratší ve skupině léčené vysokými dávkami dexametazonu a thalidomidu anebo bortezomibu než u pacientů, kteří nebyli léčeni těmito novými, vysoce účinnými léky (0,8 vs 2 měsíce, $p = 0,005$).

Při analýze prognostických faktorů úpravy funkce ledvin v této studii byly nalezeny následující nepříznivé okolnosti:

- tvorba pouze lehkých řetězců a jejich exkrece vyšší než 2 g/24 hod
- vstupní hodnota kreatininu 4 mg/dl (353,6 $\mu\text{mol/l}$) a vyšší
- nemoc nereagující na chemoterapii

V multivariální analýze však byl pouze prokázán trend pro asociaci nižší pravděpodobnosti úpravy funkce ledvin pro nemocné s odpadem volných lehkých řetězců nad 2 g/24 ($p = 0,075$). V této analýze nebyl nalezen rozdíl v mediánu přežití mezi pacienty s reverzibilním a ireverzibilním renálním selháním (23 vs 21 měsíce) [48,73,74].

Thalidomid

Thalidomid při renálním selhání

Thalidomid dosahuje maximální plazmatické koncentrace asi 4–6 hod po podání 100–200 mg per os [75,76]. Thalidomid je neenzymaticky intenzivně hydrolyzován v plazmě a zřejmě nepodléhá metabolickým přeměnám ani v játrech, ani v jiném orgánu. Eli-

minační poločas z plazmy je u opic 2,7 hod. Jen méně než 1 % se vyloučí ledvinami v nezměněné formě [77,78]. Nebyly zaznamenány závažnější či četnější nežádoucí účinky u nemocných s renálním poškozením, nevyžadujících dialýzu, kromě častější kožní hypersenzitivní reakce [79,80–82]. Na základě těchto informací lze doporučit použití thalidomidu bez redukce i u nemocných s poškozením ledvin včetně nemocných v chronickém dialyzačním programu. Interval 12 hod mezi dialýzou a podáním thalidomidu by měl být dostatečný. Pečlivé monitorování nežádoucích účinků je nezbytné [75,76]. Dostupná data uvádějí, že počet léčebných odpovědí a tolerance se neliší mezi nemocnými s renální insuficiencí a bez ní [78,83].

V souboru 20 pacientů s relapsem mnohočetného myelomu, který byl provázen renálním selháním, se v průběhu léčby thalidomidem a dexametazonem upravily renální funkce u 12 z 15 nemocných s léčebnou odpovědí. U pacientů, jejichž nemoc byla na tuto léčbu rezistentní, se funkce ledvin nezlepšila [80].

Kastritis uvádí zlepšení renálních funkcí při kombinaci dexametazon + thalidomid + případně bortezomib u 80 % dříve neléčených pacientů [84].

Ačkoliv se zpočátku jeví, že toxicita thalidomidu se neliší při různém stupni renálního selhávání, tak poslední práce uvádějí, že závažné neuropatie, obstipace, letargie a bradykardie je při léčbě thalidomidem častější u pacientů s kreatininem nad 3 mg/dl (265 $\mu\text{mol/l}$) [85]. Některé práce dávají léčbu thalidomidem do souvislosti se vznikem závažné hyperkalemie u pacientů s renálním selháním [85,86] nebo se zvýšenou nefrotoxitou aminoglykosidových antibiotik [87]. Také zvýšené riziko kožních reakcí a tumor lysis syndromu nelze pominout [79,81,82,88].

Bortezomib

Bortezomib je velmi účinným lékem pro nemocné s mnohočetným myelo-

Tab. 2. Výsledky klinických studií hodnotících vliv léčebných režimů obsahujících bortezomib u pacientů s mnohočetným myelomem. Nefrologická společnost má definovaná kritéria pro kompletní a parciální remise u glomerulonefritid, kde se přihlíží jak ke glomerulární filtraci (GF), tak proteinurii a k močovému sedimentu. Pro zlepšování funkce ledvin u mnohočetného myelomu nejsou celosvětově přijata kritéria, a proto uvádíme v tabulce způsob definice léčebných odpovědí, který vychází z klasifikace funkce ledvin dle National Kidney Foundation.

Autor studie	Dimopoulos [125]	Dimopoulos [124]	Ludwig [99]	Gentile [126]
počet pacientů	n = 149	N = 682 kreatinin < 2 mg/dl	n = 67	n = 105
režim	bortezomib + dexametazon a jako 3. lék použit thalidomid nebo doxorubicin nebo melfalan	podanalýza studie VISTA, bortezomib, melfalan prednison (VMP) vs melfalan prednison (MP)	bortezomib 1,3 mg/m ² i.v., doxorubicin 9 mg/m ² i.v., dexametazon 40 mg i.v. vše 1., 4., 8. a 11. den i.v. start další léčby den 21.	bortezomib, dexametazon + další (thalidomid nebo pegylovaný doxorubicin nebo melfalan nebo cyklofosfamid)
renální léčebná odpověď	renální CR 22 % renální PR 22 % medián intervalu do renální odpovědi: 11 dní (8–41) nezávislými na dialýze se stali 2 z 9	zlepšení funkce = zlepšení GM < 50 ml/min na GM > 60 ml/min bylo u 44 % VMP a jen 34 % u MP interval pro zlepšení GF signifikantně kratší u VMP (medián 2,1 měsíce) než u MP (medián 2,4 měsíce)	renální selhání III. st. n = 11 renální CR u 6 (55 %) renální selhání IV. st. n = 23 renální CR u 8 (35 %) renální PR u 8 (35 %) renální selhání V. st. n = 13 renální CR u 1 (8 %) renální PR u 3 (23 %) renální MR u 3 (23 %)	zlepšení renální insuficience u 43 %
hematol. léčebná odpověď	CR + PR u 63 %		CR + nCR = 50 % VGPR = 6 % PR = 13 %	nejméně PR u 74 % CR u 19 %
prognostiky příznivé faktory	nově léčení pouze Bence Jonesova bílkovina	mladší nemocní méně výrazné poškození ledvin	méně výrazné poškození ledvin signifikantní léčebná odpověď	nově léčení méně výrazné poškození ledvin
časná mortalita	17 % v prvních 3 měsících	neudána	neudána	neudána
celkové přežití (OS)	1leté 79 % při renální léčebné odpovědi, 54 % bez renální léčebné odpovědi	1leté 90 % při renální léčebné odpovědi vs 81 % bez renální léčebné odpovědi	2leté u 86 % s kompletní renální léčebnou odpovědí a 76 % bez kompletní renální léčebné odpovědi	neudáno

Stadia funkce ledvin dle glomerulární filtrace (GF) dle National Kidney Foundation, teprve až od st. 2 je snížená funkce.

St. I = GF > 1,5 ml/s, st. II = GF 1–1,49 ml/s, st. III = GF 0,5–0,99 ml/s, st. IV = GF 0,25–0,49 ml/s, st. V = GF < 0,25 ml/s.

Hodnocení léčebné odpovědi dle Ludwiga a Dimopoule: renální CR = vzestup GF na hodnoty > 60 ml/min = 1 ml/s, renální PR: vzestup GF > 50 %, se zlepšením alespoň nejméně o 1 stupeň dle klasifikace renálního selhání, ale s nižší hodnotou GF než 60 ml/min.

mem [89–91]. Farmakokinetika bortezomibu není závislá na funkci ledvin. Proto není nutné měnit dávku u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je pacient dialyzován, doporučuje se aplikovat bortezomib až po dialýze. Frekvence nežádoucích účinků je obdobná u dialyzovaných jako u pacientů se středním poškozením či s normální funkcí ledvin [92–94].

Léčba bortezomibem vede k rychlé léčebné odpovědi, která je zřetelná

již v prvních 2 léčebných cyklech [89–91,95].

V klinické studii SUMMIT a CREST dosáhla monoterapie bortezomibem léčebnou odpověď u 25–30 % pacientů se středním a s mírným renálním selháním. Nežádoucí účinky byly stejné jako u pacientů s normální funkcí ledvin [94].

V podanalýze studie APEX byla prokázána efektivita bortezomibu dokonce u pacientů s velmi těžkým re-

nalním selháním [96] a intervaly do dosažení léčebné odpovědi nezávisely na funkci ledvin. Léčba bortezomibem byla stejně přínosná jak pro nemocné s poškozenými ledvinami, tak pro nemocné s normální funkcí ledvin [97]. V multicentrické retrospektivní studii bylo analyzováno 24 dialyzovaných pacientů léčených bortezomibem [98]. Kompletní remise dosáhlo 30 % a počet CR, nCR a PR činil 45 %. V míře nežádoucích účinků nebyl rozdíl ve

Tab. 3. Úpravy dávek lenalidomidu dle funkce ledvin [110].

Clearance 50 ml/min a více	Clearance 30–50 ml/min	Méně než 30 ml/min, ale nevyžadující dialýzu	Pacienti s nutností chronické dialýzy
žádná redukce	10 mg denně	15 mg ob den	15 mg 3krát týdně

srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. V průběhu léčby bylo u 4 (20%) pacientů zlepšení funkce ledvin tak výrazné, že pominula nutnost dialyzační léčby [98].

Rychlý nástup léčebné odpovědi (potlačení tvorby lehkých řetězců) vede u bortezumibových léčebných režimů k zastavení dalšího poškození ledvin. Ale nejen to, ke zlepšení funkce ledvin zřejmě přispívá ovlivnění nukleárního faktoru κB , jehož aktivita je zvýšená v tubulárních buňkách ledvin pacientů s proteinurií [99–101].

Na základě těchto příznivých výsledků bortezumibu použitého v monoterapii vznikaly léčebné protokoly obsahující bortezumib v kombinaci.

Jedním z nich je kombinace bortezumibu, dexametazonu a doxorubicinu. Při první analýze bylo hodnoceno 32 léčených. Bylo dosaženo celkem 75 % léčebných odpovědí (CR + PR + MR) s 56 % CR a VGPR. U 14 (43%) pacientů se zlepšila glomerulární filtrace nad hodnotu 50 ml/min a 6 (19%) dalších nemocných mělo nejméně 200% vzestup hodnot clearance kreatininu. Zlepšení funkce ledvin bylo patrné u pacientů s výraznou léčebnou odpovědí na bortezumib. U pacientů s poklesem glomerulární filtrace pod 10 ml/min docházelo k úpravě funkce ledvin méně často než u pacientů s poškozením ledvin menšího stupně. Vyplyvá z toho, že protimyelomovou léčbu je nutné zahájit dříve, než dojde k těžkému poškození ledvin [99,102].

V jiné studii bylo popsáno zlepšení funkce ledvin u 40% nemocných s nově diagnostikovaným či relabujícím myelomem, kteří byli léčeni bortezumibovým režimem s mediánem do dosažení léčebné odpovědi jen 17 dnů. Celkový počet léčebných odpovědí byl 65 % a toxicita byla shodná jako u pacientů bez selhání ledvin [103].

Hematologické léčebné odpovědi jsou dosahovány nezávisle na funkci ledvin a tolerance je obdobná jako u nemocných bez poškození ledvin. Pokud je však extrémně rychlý pokles monoklonálních lehkých řetězců ihned po zahájení léčby, signalizuje velmi agresivně se chovající mnohočetný myelom [104]. Další studie potvrzující výborné výsledky bortezumibových režimů uvádíme v tab. 2.

Lenalidomid

Lenalidomid je analog thalidomidu, první používaný lék z druhé generace imunomodulačních léků (Imids). Lenalidomid je velmi účinný lék u mnohočetného myelomu a jeho efekt je dále potencován kombinací s cytostatiky a kortikoidy [105,106]. Problémem je však skutečnost, že lenalidomid je vylučován ledvinami [67]. Zatím je jen málo zkušeností s podáváním léků pacientům s hodnotou kreatininu nad 2,5 mg, protože pacienti s těmito hodnotami nebyli zařazováni do klinických studií. Nicméně údaje z klinických studií MM-009 a MM-010 ukazují, že pacienty s mírným renálním selháním lze léčit lenalidomidem, ale cytopenie byla u nich frekventnější než u pacientů s clearencí kreatininu nad 50 ml/min [107]. Další studie testující lenalidomid s kortikosteroidy nebo bez nich ukázala, že pacienti s mírným poškozením ledvin (kreatinin 1–2,5 mg) měli podobný počet léčebných odpovědí, ale cytopenie byla výraznější ve skupině s renálním selháním [108].

Další studie popisuje kombinace lenalidomidu, claritromycinu a dexametazonu prokázala, že pacienti s hodnotou clearance kreatininu pod 40 ml/min vyžadovali 8,4krát častěji redukci lenalidomidu pro cytopenii než pacienti s normální funkcí ledvin [109,110]. Tyto práce jen dokumentují

nutnost upravovat dávku dle funkce ledvin.

Farmakokinetická analýza doporučila redukční kroky uvedené v tab. 3. Nicméně, než bude vysloveno definitivní doporučení, jak používat lenalidomid u pacientů s renálním selháním, bude třeba ještě dalších klinických studií.

Z výjimečných komplikací lenalidomidu bychom upozornili na vzestup koncentrace dusíkatých látek v průběhu léčby [111].

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk

Zapojení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací do léčebného plánu vedlo v několika klinických studiích ke zlepšení výsledků léčby. Nicméně použití vysokodávkované chemoterapie u nemocných s renálním selháním je spojeno s vyšší toxicitou [112–116].

Názory na farmakokinetiku melfalanu při renálním selhání se postupně vyvíjely. Osterborg konstatoval, že melfalan je hydrolyzován a částečně (30%) vylučován ledvinami. Vzhledem k velmi individuální vstřebatelnosti a farmakokinetice doporučil běžné perorální dávky neredukovat, pouze je upravovat dle míry myelotoxicity. Snížení dávky o 30% doporučil pouze při nitrožilním podání vyšších dávek [70].

Při studiu farmakokinetiky vysokých dávek melfalanu u pacientů s renální insuficiencí bylo zjištěno, že průměrná hodnota plochy pod křivkou se při podání 140 mg/m² zvětšila z 9,79 na 19,59 mg/l/hod a při aplikaci 200 mg/m² se zvětšila ze 14,98 na 23,38 mg/l/hod. Tomu odpovídal i komplikovanější průběh transplantací [117].

To bylo v rozporu s první prací autorů z Arkansasu, v níž udávali, že

nenalezli signifikantní farmakokinetické rozdíly melfalanu u pacientů s renálním selháním vs pacientů s normální funkcí ledvin a nepozorovali ani rozdílnou toxicitu [113]. Nicméně již za rok vyšla ze stejného místa práce popisující vyšší toxicitu melfalanu u pacientů s renálním selháním [118]. Arkansaská skupina uvádí celkem 6% mortalitu po první vysokodávkované léčbě, 13% po opakované vysokodávkované léčbě. V podskupině léčené 200 mg/m² byla 7% (4/60) a mukositida postihla 93% pacientů, v podskupině léčené 140 mg/m² byla 5% a mukositida postihla 67% pacientů. Plicní komplikace byly častější v první (57%) než v druhé (17%) skupině. Ve skupině s vyšší dávkou melfalanu byly častější kardiální komplikace (dysrytmie), neurologické komplikace typu encefalopatie [119].

Vysokodávkovaná chemoterapie je tedy možná a vhodná i u pacientů s renálním selháním při odpovídajícím snížení dávky melfalanu nejméně o 1/3, tedy na 140 mg/m², případně 100 mg/m² [116,120,121]. Léčebná odpověď není závislá na funkci ledvin, nicméně mortalita spojená s vysokodávkovanou chemoterapií léčbou je vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin, ale průměrná délka celkového přežití je kratší než u nemocných s normální funkcí ledvin. Ke zlepšení funkcí ledvin dochází asi u 34–43%, někteří se stanou nezávislými na dialýze [85,114,119,121–123].

Závěr

Selhání ledvin je u některých nemocných jediným příznakem mnohočetného myelomu, zatímco jiní nemocní mají současně i další příznaky mnohočetného myelomu (kostní příznaky, hyperkalcemii, cytopenii). Proto potvrzení či vyloučení monoklonální gamapatie jako příčiny renálního selhání patří vždy diagnostickému vyšetření nemocných se selháním ledvin nejasné příčiny [127–133].

Selhání ledvin způsobené mnohočetným myelomem komplikuje závažně

průběh této nemoci a zvyšuje časnou mortalitu v průběhu prvních 3 měsíců.

Zásadní je časná léčebná intervence v době, kdy je poškození ledvin ještě reverzibilní. Léčebná intervence započatá v době, kdy ještě není těžké poškození ledvin, dosahuje častěji normalizaci funkce ledvin než léčebná intervence zahájená až při značném poškození ledvin.

Základem léčby jsou léčebné režimy obsahující vysoké dávky glukokortikoidů. Kombinace nových vysoce účinných léků (bortezomibu, případně thalidomidu) s vysokými dávkami glukokortikoidů a s alkylačním cytostatikem nebo s doxorubicinem mají nejrychlejší nástup účinku, a tedy nejvyšší pravděpodobnost, aby hematologickou léčebnou odpověď následovalo zlepšení funkce ledvin.

U pacientů s přetrvávajícím renálním selháním se doporučuje vysokodávkovaná chemoterapie, především pro podskupinu nemocných s chemosenzitivním onemocněním, dávka melfalanu by neměla překročit 140 mg/m².

Tato práce vznikla a byla podporována v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434.

Literatura

1. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1693–1695.
2. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F et al. Renal failure in multiple myeloma. Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1889–1893.
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21–33.
4. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 337–341.
5. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma. Reversibility and impact on prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol* 2000; 65: 175–181.
6. Torra R, Bladé J, Cases L et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term

dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in series of 20 cases. *Br J Haematol* 1995; 91: 854–859.

7. Iggo N, Palmer AB, Severn A et al. Chronic dialysis in patients with multiple myeloma and renal failure: a worthwhile treatment. *Q J Med* 1989; 73: 903–910.

8. Iggo N, Parsons V. Renal disease in multiple myeloma: current perspectives. *Nephron* 1990; 56: 229–233.

9. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. *Leukemia* 2008; 22: 1343–1353.

10. Lommatzsch SE, Bellizzi AM, Cathro HP et al. Acute renal failure caused by renal infiltration by hematolymphoid malignancy. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 230–234.

11. Gertz MA. Current therapy of myeloma induced renal failure. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 833–834.

12. Gerz MA. Managing myeloma kidney. *Ann Intern Med* 2005; 143: 835–837.

13. Batuman V, Verroust PH, Navar GL et al. Myeloma light chains are ligands for cubilin (gp280). *Am J Physiol* 1998; 275: F246–F254.

14. Batuman V. Proximal tubular injury in myeloma. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 87–104.

15. Batuman V, Guan S. Receptor mediated endocytosis of immunoglobulin light chains by renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1997; 272: F521–F530.

16. Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A et al. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol* 2005; 18: 659–675.

17. Huang ZQ, Sanders PW. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest* 1997; 99: 732–736.

18. Huang ZQ, Sanders PW. Biochemical interaction between Tamm Horsfall glycoprotein and Ig light chains in the pathogenesis of cast nephropathy. *Lab Invest* 1995; 73: 810–817.

19. Ying WZ, Sanders PW. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm Horsfall protein. *Am J Pathol* 2001; 158: 1859–1866.

20. Ying WZ, Sanders PW. Expression of Tamm Horsfall glycoprotein is regulated by dietary salt in rats. *Kidney Int* 1998; 54: 1150–1156.

21. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 630–639.

22. Bladé J, Rosiñol L. Renal, hematologic and infectious complication in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 635–652.

23. Herrera A, Sanders PW. Paraproteinemic renal disease that involve the tu-

- bulo-interstitium. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 105–115.
24. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med* 1991; 324: 1845–1851.
 25. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE et al. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int* 2002; 62: 1977–1988.
 26. Keeling J, Herrera GA. The mesangium as a target for glomerulopathic light and heavy chains. Pathogenic consideration in light and heavy chain mediated glomerular damage. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 116–134.
 27. Guan S, el-Dahr S, Dipp S et al. Inhibition of Na-K-ATPase activity and gene expression by a myeloma light chain in proximal tubule cells. *J Invest Med* 1999; 47: 496–501.
 28. DeFronzo RA, Cooke CR, Wright JR et al. Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 151–166.
 29. Bladé J, Rosiñol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 1231–1246.
 30. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–596.
 31. Obici L, Perfetti V, Palladini G et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 11–22.
 32. Pozzi C, Pasquali S, Donini U et al. Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma a review of 50 cases. Report of the Italian Renal Immunopathology Group. *Clin Nephrol* 1987; 28: 1–9.
 33. Buxbaum J, Gallo G. Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light chain, heavy chain, and light and heavy chain deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1235–1248.
 34. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. The disease spectrum. *J Amer Soc Nephrol* 2001; 12: 1482–1492.
 35. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004; 104: 40–42.
 36. Leung N, Rajkumar SV. Renal manifestations of plasma cell disorders. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 155–165.
 37. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: A distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004; 65: 85–96.
 38. Rivera F. Renal insufficiency and proteinuria: glomerulonephritis or myeloma? *Nefrologia* 1998; 18: 253–254.
 39. Soares SM, Lager DJ, Leung N et al. A proliferative glomerulonephritis secondary to a monoclonal IgA. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 342–349.
 40. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1485–1493.
 41. Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakakis E et al. Cystatin-C is a sensitive marker of renal impairment with an independent predictive value for survival in multiple myeloma; reduction post bortezomib monotherapy. *Blood* 2007; 110: Abstract 1484.
 42. Graziani M, Merlini G, Petrini C. Guidelines for the analysis of Bence Jones protein. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 338–346.
 43. Bladé J, San Miguel JF, Fontanillas M et al. Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma. Long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients. *Hematol J* 2001; 2: 272–278.
 44. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–2520.
 45. Abbott KC, Agodoa LY. Multiple myeloma and light chain associated nephropathy at end stage renal disease in United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 2001; 56: 207–210.
 46. Augustson BM, Begum G, Dunn JA et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma. Analysis of patients entered in United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9219–9226.
 47. Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur J Haematol* 2005; 75: 27–33.
 48. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92: 546–549.
 49. Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64: 281–289.
 50. Yussim E, Schwartz E, Ehrenfeld M et al. Acute renal failure precipitated by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in multiple myeloma. *Am J Hematol* 1998; 58: 142–144.
 51. Shpilberg O, Douer D, Ehrenfeld M et al. Naproxen associated fatal acute renal failure in multiple myeloma. *Nephron* 1990; 55: 448–449.
 52. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L et al. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988; 33: 1175–1180.
 53. Pozzi C, Pasquali S, Donini U et al. Prognostic factors and effectiveness of treatment of acute renal failure due to multiple myeloma a review of 50 cases. *Clin Nephrol* 1987; 28: 1–9.
 54. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 863–869.
 55. Clark WF, Stewart AK, Rock GA et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777–784.
 56. Cserti C, Haspel R, Stowell C et al. Light-chain removal by plasmapheresis in myeloma-associated renal failure. *Transfusion* 2007; 47: 511–514.
 57. Madore F. Does plasmapheresis have a role in the management of myeloma cast nephropathy? *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 406–407.
 58. 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 Int* 2008; 73: 1282–1288.
 59. 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.
 60. Torra R, Bladé J, Cases A et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features response to therapy and outcome in series of 20 cases. *Br J Haematol* 1995; 91: 854–859.
 61. Misiani R, Tiraboschi G, Mingardi G et al. Management of myeloma kidney: An anti light chain approach. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 28–33.
 62. Korzets A, Tam F, Russell G et al. The role of continuous ambulatory peritoneal dialysis in end stage renal failure due to multiple myeloma. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 216–223.
 63. Johnson WJ, Kyle RA, Dahlberg PJ. Dialysis in the treatment of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 65–72.
 64. Shetty A, Oreopoulos DG. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in the treatment of multiple myeloma. *Perit Dial Int* 1995; 15: 236–240.
 65. Ahmad M. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with renal failure due to multiple myeloma. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 629–633.
 66. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma. Reversibility and impact on prognosis. *Eur J Haematol* 2000; 65: 175–181.

67. Kastiris E, Dimopoulos MA. The evolving role of lenalidomide in the treatment of hematologic malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 497–509.
68. Bladé J, Fernández-Llana P, Bosch F et al. Renal failure in multiple myeloma. Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1889–1993.
69. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 33–64.
70. Osterborg A, Ehrsson H, Eksborg S et al. Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 899–903.
71. Aitchison RG, Reilly IA, Morgan AG et al. Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *Brit J Cancer* 1990; 61: 765–766.
72. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80: 887–890.
73. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92: 546–549.
74. Bergner R, Hoffmann M, Uppenkamp M et al. Reply. Kastiris E et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone containing regimens and the impact of novel agents. In: *Haematologica* 2008; 93: 18–19.
75. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 1989; 17: 1402–1405.
76. Eriksson T, Höglund P, Turesson I et al. Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on dialysis. *J Pharm Pharmacol* 2003; 22: 1701–1706.
77. Schumacher HJ, Wilson JG, Terapane JF et al. Thalidomide: disposition in rhesus monkey and studies of its hydrolysis in tissues of this and other species. *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 173: 265–269.
78. Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C et al. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Br J Haematol* 2004; 125: 96–97.
79. Bielsa I, Teixidó J, Ribera M et al. Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. *Dermatology* 1994; 189: 179–181.
80. Tosi P, Zamagni E, Cellini C et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haematol* 2004; 73: 98–103.
81. Cany L, Fitoussi O, Boiron JM et al. Tumor lysis syndrome and the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2112–2113.
82. Fuente N, Mañe JM, Barcelo R et al. Tumor lysis syndrome in multiple myeloma treated with thalidomide. *Ann Oncol* 2004; 15: 537–538.
83. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M. Thalidomide. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 43–46.
84. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92: 546–549.
85. Pineda M, Tricot G. High-dose therapy in patients with plasma cell dyscrasias and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 182–194.
86. Harris F, Behrens J, Samson D et al. Use of thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalaemia. *Br J Haematol* 2003; 122: 160–161.
87. Montagut C, Bosch F, Villela L et al. Aminoglycoside-associated severe renal failure in patients with multiple myeloma treated with thalidomide. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1711–1712.
88. Huston A, Brown J, Roodman GD. Tumor lysis syndrome following thalidomide and dexamethasone therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Exp Hematol* 2006; 34: 1616.
89. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M et al. Extended follow up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time to event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110: 3557–3560.
90. Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV et al. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem cell transplantation in younger patient with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4452–4458.
91. Harousseau JL, Attal M, Leleu Y et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Results of IFM phase II study. *Haematologica* 2006; 91: 1498–1505.
92. Mulkerin D, Remick A, Ramanathan R et al. A dose escalating and pharmacologic study of bortezomib in adult cancer patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2006; 24. Abstract 2032.
93. Mulkerin D, Remick S, Takimoto C et al. Safety, tolerability and pharmacology of bortezomib in cancer patients with renal failure requiring dialysis. Results from a prospective phase I study. *Blood* 2007; 110. Abstract 3477.
94. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience with in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005; 103: 1195–1200.
95. Malani AK, Gupta V, Rangineni R. Bortezomib and dexamethasone in previously untreated multiple myeloma associated with renal failure and reversal of renal failure. *Acta Haematol* 2006; 116: 255–258.
96. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 2008; 22: 842–849.
97. Ailawadhi S, Mashtare TL, Coignes MV et al. Renal dysfunction does not effect clinical response in multiple myeloma patients treated with bortezomib based regimen. *Blood* 2007; 109. Abstract 1477.
98. Chanan-Khan AA, Kaufmann JL, Mehta J et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007; 109: 2604–2606.
99. Ludwig H, Adam Z, Hájek R et al. Bortezomib doxorubicin dexamethasone (BDD) for reversal of acute light chain induced renal failure in multiple myeloma. Results from a phase II study. *Blood* 2008; 112. Abstract 3682.
100. Mohrbacher A, Levine AM. Reversal of advanced renal dysfunction on bortezomib treatment in multiple myeloma patients. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16). Abstract 6714.
101. Nozza A, Siracusano L, Armando S. Bortezomib-dexamethasone combination in a patient with refractory multiple myeloma and impaired renal function. *Clin Ther* 2006; 28: 953–959.
102. Ludwig H, Drach J, Graf H et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1411–1414.
103. Roussou M, Kastiris E, Migkou M et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 890–895.
104. van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood* 2007; 110: 827–832.

- 105.** Rajkumar SV, Jacobus S, Callendar N et al. A randomized trial of lenalidomide plus high dose dexamethasone versus lenalidomide plus low dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2007; 110. Abstract 74.
- 106.** Palumbo A, Falco P, Corradini P et al. Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma. A report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 5: 4459–4465.
- 107.** Weber D, Wang M, Chen C et al. Lenalidomide plus high dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma. Results of phase III studies and subgroup analysis of patients with impaired renal function. *Blood* 2006; 108. Abstract 3547.
- 108.** Reece DE, Masih-Khan E, Chen C et al. Use of lenalidomide $\pm$ corticosteroids in relapsed/refractory multiple myeloma with elevated baseline serum creatinine levels. *Blood* 2006; 108. Abstract 3548.
- 109.** Niesvizky R, Naib T, Christos PJ et al. Lenalidomide induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse events evaluation of treatment naïve patients undergoing front line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol* 2007; 138: 640–643.
- 110.** Chen N, Lau H, Kong L et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degree of renal impairment and subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1466–1475.
- 111.** Batts ED, Sanchowawala V, Hegerfeldt Y et al. Azotemia associated with use of lenalidomide in plasma cell dyscrasias. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1108–1115.
- 112.** Carlson K. Melphalan 200 mg/m² with blood stem cell support as first line myeloma therapy. Impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation related toxicity and survival. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 985–990.
- 113.** Tricot G, Alberts DS, Johnson C et al. Safety of autotransplants with high dose melphalan in renal failure. A pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 947–952.
- 114.** Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Impact of age and serum creatinine value on outcome after autologous bone stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 605–611.
- 115.** Krejčí M, Doubek M, Adam Z et al. Autologní transplantace periferních kmenových buněk u nemocného s mnohočetným myelomem a renální insuficiencí. *Vnitř Lék* 1997; 43: 756–758.
- 116.** San Miguel JF, Lahuerta JJ, García-Sanz R et al. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? *Hematol J* 2000; 1: 28–36.
- 117.** Abdelkefi A, Maloisel F, Lie KL et al. High dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma with severe renal failure. Pharmacokinetics study: consideration between biology and clinics. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21. Abstract 705.
- 118.** Mehta J, Ayers D, Mattox J et al. High dose melphalan and autotransplant in myeloma with renal impairment. A matched pair comparison with patients without renal failure. *Blood* 1997; 90. Abstract 1863.
- 119.** Badros A, Barlogie B, Fassas A et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114: 822–829.
- 120.** Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur J Haematol* 2005; 75: 27–33.
- 121.** Lee CK, Zangari M, Barlogie B et al. Dialysis dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 823–828.
- 122.** Bird JM, Fuge R, Bhawna S et al. The clinical outcome and toxicity of high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with myeloma or amyloid and severe renal impairment. *Br J Haematol* 2006; 134: 385–390.
- 123.** Lorenz EC, Gertz MA, Fervenza FC et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2052–2057.
- 124.** Dimopoulos MA, Richardson P, Schlag R et al. Bortezomib melphalan prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma patients with impaired renal function. Cohort analysis of the phase III Vista study. *Blood* 2008; 112. Abstract 1727.
- 125.** Dimopoulos MA, Roussou A, Kastritis E et al. Reversibility of renal impairment of multiple myeloma treated with bortezomib based regimen: Identification of prognostic factors. *Blood* 2008; 112. Abstract 1725.
- 126.** Gentile M, Ciolli S, Petrucci MT et al. Bortezomib based regimen in multiple myeloma patients with renal impairment: A preliminary retrospective italian multicenter study. *Blood* 2008; 112. Abstract 3681.
- 127.** Ščudla V, Minařík J, Schneiderka P et al. Význam sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu a vybraných monoklonálních gamapatií. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1249–1259.
- 128.** Knudsen LM, Hippe E, Hjort M et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma: A demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994; 53: 207–212.
- 129.** Tichý M, Hrnčíř Z, Urban P et al. Monoklonální imunoglobuliny. *Klin Biochem Metabol* 2004; 12: 84–87.
- 130.** Tichý M. Monoklonální gamapatie. *Labor Aktuell CS* 2000; 7–10.
- 131.** Tichý M, Urban P, Matěja P et al. Laboratorní analýza souboru 3049 monoklonálních imunoglobulinů. *Klin Biochem Metabol* 2002; 10: 257–261.
- 132.** Tichý M. Laboratorní analýza monoklonálních imunoglobulinů (paraproteinů) Český Těšín: Finidr 1997.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSC.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 26. 1. 2009

Přijato po recenzi: 9. 3. 2009

www.praktickagyneekologie.cz