

12. Léčba nemocných s mnohočetným myelomem a renálním selháním

12.1. PATOFYZIOLOGIE POŠKOZENÍ LEDVIN U MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ

Monoklonální imunoglobulin a klonální volné lehké řetězce mohou poškozovat ledviny, což se projeví kombinací nefrotického a nefritického syndromu: proteinurií, hematurií, renální insuficiencí, hypertenzí, sníženou hladinou komplementu a tubulárními poruchami. Prevalence poškození ledvin v celém průběhu MM se pohybuje mezi 25 a 50 %. Nutnost chronické dialýzy postihuje přibližně 12 % pacientů s MM (*Dimpoulos, 2016; Menè, 2022*). Forma poškození ledvin úzce souvisí s koncentrací monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) a volných lehkých řetězců (*free light chain* – FLC). Odlitková nefropatie (*cast nephropathy*) vzniká, když množství profiltrovaných FLC převyší resorpční kapacitu proximálního tubulu, takže FLC se dostávají do Henleho kličky, v níž probíhá koncentrace moče a dochází k tvorbě odlitkových válců. K poškození ledvin však může dojít i při nízkých koncentracích M-Ig a FLC, kdy počet plazmocytů nenaplní kritéria MM (*monoclonal gammopathy of renal significance*). Nejčastější formy poškození ledvin nízkými koncentracemi FLC je AL-amyloidóza a *light chain deposition disease*. Existují i další formy nefropatií při nízkých koncentracích M-Ig či FLC. Diagnostika a klasifikace těchto poruch by měla být prováděna dle doporučení „*International kidney and monoclonal gammopathy research group*“ na pokladě imunohistochemického, případně elektronmikroskopického hodnocení biopsie ledvin (*Leung, 2012 a 2019*).

Poškození ledvin M-Ig anebo FLC akceleruje dehydratace s oligurií, anebo podání nefrotoxických léků a případně hyperkalcémie (*Adam, 2016*).

Starší lidé jsou na tyto nežádoucí účinky nefrotoxických medikamentů senzitivnější než mladší, protože s přibývajícím věkem se obvykle ztrácí pocit žízně a snižuje se ledvinná filtrace.

Také kontrastní jodové látky, používané při rentgenovém vyšetření, mohou přispět k precipitaci FLC v tubulech. Při vyšší koncentraci FLC v Henleho kličce může jodová kontrastní látka způsobit akutní selhání ledvin. Na mezinárodní úrovni byla vytvořena a zveřejněna doporučení pro bezpečné podávání jodových kontrastních látek, poslední mezinárodní doporučení, dle něhož je dobré se řídit, je z roku 2018 (*Stacul, 2018*).

12.2. LÉČBA PACIENTŮ S MYELOMEM PROVÁZENÝM POŠKOZENÍM LEDVIN

12.2.1. Hydratace k dosažení diurézy 2 500–3 000 ml/24 h

Prvním, ihned proveditelným opatřením, je navození polyurie. Pacientovi radíme, aby pil tolik, aby jeho moč byla téměř bezbarvá, anebo zvolíme nitrožilní hydrataci kombinací izotonických iontových roztoků a 5% glukózy s cílem dosažení výše uvedené diurézy. Je optimální, pokud je možné při této masivní hydrataci kontrolovat centrální žilní tlak. Opatrnosti je třeba u anurických nemocných, kde by velká nálož tekutin mohla způsobit převodnění se vznikem plicního edému (*Bridoux, 2021*).

12.2.2. Léčba hyperkalcémie

Hyperkalcémií je nutno bezprostředně korigovat komplexní léčbou vč. nitrožilně podaných bisfosfonátů ve vhodných dávkách. Použití zoledronatu však může být potenciálně nebezpečné, neboť zoledronat je třeba při selhání ledvin redukovat, jinak hrozí poškození ledvin.

Dle starších studií je možno podat pamidronat bez redukce dávky, pokud je

dodržena podmínka velmi pomalé aplikace infuzní pumpou, nejlépe ve vícehodinové pomalé infuzi. Při průtoku krve kostní tkáň dochází k adsorpci pamidronatu na kostní hmotu, takže krev, protékající kostní tkání, je očištěna od pamidronatu. Při dostatečně pomalé infuzi pamidronatu zůstávají sérové koncentrace pamidronatu nízké, takže neohrožují ledviny. U pacientů s renální insuficiencí a hyperkalcémií je možné podat jak pamidronat, tak clodronat bezpečně v neredukované dávce, pokud se podávají v kontinuální 12hodinové infuzi (*Adam, 2016*).

V roce 2023 existuje pouze jeden lék pro hyperkalcémii, u něhož není nutno při renální insuficienci redukovat dávku ani měnit způsob podání, a to je denosumab (*Terpos, 2021*). Účinek denosumabu byl ověřen u pacientů s MM v randomizované klinické studii. Problémem je to, že v roce 2023 není kategorizován pro léčbu hyperkalcémie u MM, ale jen u hyperkalcémie solidních tumorů.

Po léčbě bisfosfonáty či denosumabem dochází k poklesu kalcémie obvykle po 48 h, tedy nikoliv ihned po podání léku. Proto v případě hyperkalcémie nad 4,0 mmol/l anebo v případě symptomatické hyperkalcémie je nutné zvážit akutní hemodialýzu (*Bridoux, 2021*), protože efekt hemodialýzy se na rozdíl od výše uvedených léků projeví ihned.

12.2.3. Dialyzační léčba

Při závažném renálním selhání je nutná dialyzační léčba. V roce 2005 byla dána na trh nová forma dialyzační membrány s cílem umožnit clearance látek s vyšší molekulovou hmotností, které se podílejí na příznacích urémie a které zatím nebyly odstraňovány pomocí konvenčních high-flux membrán. Tyto nově vyvinuté membrány byly nazvány high cut-off membranes. Jsou charakteristické většími otvory,

kteří umožní odstranění molekul s hmotností 50–60 kDa. Tyto high cut-off hemodialyzátory (HCO-HD) mají schopnost odstraňovat ze séra mimo jiné také FLC. Celkem se podařilo zorganizovat dvě velké randomizované studie. Tyto studie neprokázaly signifikantní dlouhodobé zlepšení funkce ledvin a signifikantní rozdíl v následné nezávislosti na dialýze. První z těchto studií měla příznivější výsledky ve skupině s HCO-HD, které však nebyly statisticky významné (Hutchison, 2022, Bridoux, 2017). S medium cut-off membranami (MCO), které mají snižovat sérové hladiny FLC a neovlivňovat koncentrace albuminu, zatím nejsou u pacientů s MM zkušenosti (Kandi, 2022).

12.3. JAKÉ LÉKY PRO LÉČBU MYELOMU ZVOLIT PŘI RENÁLNÍM SELHÁNÍ?

Na tuto otázku lze odpovědět obecně: „takové, které rychle sníží tvorbu nefro-

toxických FLC a monoklonálního imunoglobulinu a nepoškodí ledviny“. Výběr léčebné kombinace se řídí stejnými pravidly, jako výběr léků u pacientů bez renální insuficience, jenom je třeba zohlednit:

- zda u zvoleného léku jsou či nejsou nutné úpravy dávky při renální insuficienci,
- zda u zvoleného léku je popsáno pravidelné či nepravidelné poškození ledvin.

Hodnocení efektu léčby na funkci ledviny se provádí dle akceptovaných kritérií pro kompletní, parciální a minimální renální odpověď (Bozic, 2021).

Tab. 12.1 shrnuje doporučení pro úpravu dávek nejčastěji používaných protimyelomových léků.

12.3.1. Imunomodulační látky (immunomodulatory drugs – IMiDs)

Při jejich použití je nutno respektovat protrombogenní účinek, a tedy riziko

ucpání dialyzačních shuntů (Bozic, 2021). Lenalidomid je v aktivní formě vylučován močí, a proto je nutné jej při poškozené funkci ledvin redukovat. Ojedinele však bylo v průběhu léčby lenalidomidem pozorováno zhoršení funkce ledvin, aniž by byly detekovány jiné příčiny, takže bylo usouzeno na občasnou možnou nefrotoxicitu lenalidomidu. Autoři z myelomového centra v Bostonu popsali kolektiv 41 pacientů léčených lenalidomidem, z nichž u 27 (66 %) došlo v průběhu léčby lenalidomidem ke zhoršení funkce ledvin, které bylo definováno jako vzestup kreatininu o 50 % a výše. Medián intervalu od zahájení léčby do klinicky signifikantního zhoršení funkce ledvin byl 44 dnů (Mikhael, 2018; Specter, 2011). V několika případech byl v průběhu podávání lenalidomidu popsán rozvoj Fanconiho syndromu a ojedinele také DRESS syndrom (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) s eo-

Tab. 12.1. Úpravy dávek protimyelomových léků v případě insuficience ledvin nebo jater. Převzato z publikace Bozic, 2021.

	Úprava dávky při renální insuficienci	Úprava dávky při jaterní insuficienci
Lenalidomid	GF 30–50 ml/min: 10 mg/den (GF < 30 ml/min: 7,5 mg/den nebo 15 mg/48 h) terminální RI: 5 mg/den. v případě dialýzy má pacient tabletu spolknout po ukončení dialýzy	neprovádí se
Pomalidomid	neprovádí se úprava dávky, v případě dialýzy má pacient tabletu spolknout po ukončení dialýzy	neprovádí se
Bortezomib	porucha funkce ledvin není důvodem k redukcí dávky	
Karfilzomib	neprovádí se úprava dávky, v případě dialýzy se podává po ukončení dialýzy	při mírné či střední insuficienci jater není nutná redukce dávky; redukce dávky doporučena při výraznějším zvýšení jaterních transamináz
Ixazomib	GF 60–30 ml/min: bez úpravy dávky GF < 30 ml/min až po dialýzu redukce dávky 3 mg doba podání nezávisí na době dialýzy	mírná insuficience jater – žádná úprava dávky; střední a závažná insuficience jater – redukce dávky na 3 mg
Daratumumab	žádná úprava dávky	žádná úprava dávky
Isatuximab	žádná úprava dávky	žádná úprava dávky
Elotuzumab	žádná úprava dávky	žádná úprava dávky, s podáváním při závažné insuficienci nejsou zkušenosti
Belantamab mafoditin	při GF 30–60 ml/min žádná změna dávky, při GF pod 30 ml/m nejsou zkušenosti.	při bilirubinu a ALT nad 1,5násobek normální hodnoty není redukce, při závažném selhání jater nebylo testováno
Venetoclax	při GF 30–60 ml/min žádná změna dávky, při GF pod 30 ml/min se nedoporučuje jeho podání	v případě jaterní insuficience je třeba pečlivého sledování z obavy před tumor lysis syndromem

GF – glomerulární filtrace

zinofilii, kožní vyrážkou a systémovými symptomy. Jde o vzácnou komplikaci léčby lenalidomidem, ale pokud lenalidomid podáváme, musíme si těchto ojedinělých, ale přesto možných komplikací být vědomi a včas je rozpoznat. Publikované případy ojedinělých nefrotoxicit při léčbě lenalidomidem sumarizuje přehledová práce z roku 2017 a další publikace (Wanchoo, 2017).

Pomalidomid na rozdíl od lenalidomidu je metabolizován v játrech přes cytochromový komplex CYP450 a teprve jeho neúčinné metabolity jsou vylučovány ledvinami. Pouze 2 % podaného pomalidomidu je vylučováno močí v nemetabolizované formě (Bozic, 2021; Siegel, 2019). Proto se pomalidomid podává bez redukce dávky i při snížené funkci ledvin. Klinické studie, hodnotící podávání pomalidomidu pacientům s renálním selháním, popisují tento lék jako prostý nefrotoxicity (Weisel, 2016). Iberdomid je novým perorálním cereblonovým modulátorem. Jeho tolerance při renálním selhání je ověřována v rámci klinických studií, zatím nemáme definitivní doporučení.

12.3.2. Inhibitory proteazomu

Farmakokinetika bortezomibu není ovlivňována renálním selháním, takže jej není nutno redukovat ani při nutnosti dialýzy. Primární metabolickou cestou bortezomibu je jeho oxidativní debronizace v játrech. Na metabolismu se podílí opět enzymatický komplex cytochromu P450 v játrech (Bozic, 2021). V případě dialýzy se má aplikovat až po dialýze.

Renální komplikace v souvislosti s aplikací bortezomibu byly v literatuře popsány opravdu jen ojediněle ve formě trombotické mikroangiopatie (TMA) (Wanchoo, 2017).

Farmakokinetika karfilzomibu není ovlivňována funkcí ledvin. Jako výjimečná komplikace byly popsány zcela ojedinělé případy s trombotickou mikroangiopatií (TMA), podobně jako u bortezomibu. Poslední analýza nefrotoxicity karfilzomibu zahrnovala 2 954 pacientů,

léčených karfilzomibem s mediánem léčby od 16,3 do 88 týdnů. Kumulativní nefrotoxicita karfilzomibu jakéhokoliv stupně byla stanovena na 21,3 % a stupeň 3–5 nefrotoxicity byl popsán u 8,3 % (Ball, 2020).

Při srovnání renální tolerance bortezomibu a karfilzomibu bylo zhoršení funkce ledvin, hodnocené jako stupeň 3 and 4 v průběhu léčby pozorováno u 7 % pacientů s karfilzomibem a u 4 % pacientů s bortezomibem (Tzogani, 2019).

Ixazomib je zatím jediným dostupným perorálním inhibitorem proteazomu. Na základě farmakokinetických studií se u pacientů se závažným poškozením funkce ledvin či u pacientů, vyžadujících dialýzu, doporučuje podávat ixazomib v dávce 3 mg (den 1., 8. a 15. v 28denních cyklech), zatímco u pacientů s normální funkcí ledvin či mírně sníženou funkcí se doporučuje dávka 4 mg. U pacientů, kteří jsou na dialýze, je možné podat ixazomib kdykoliv, nezávisle na dialýze, díky jeho silné vazbě na bílkoviny krevní plazmy (Tzogani, 2019).

12.3.3. Monoklonální protilátky

Daratumumab je lidská IgG1 κ monoklonální protilátka, vázající se na epitop CD38. Nežádoucí účinky jsou stejné ve skupině s renálním selháním, jako ve skupině bez renálního selhání. Z farmakokinetických dat vyplývá, že tento lék je možné podávat nezávisle na funkci ledvin (Kuzume, 2021).

Isatuximab je monoklonální IgG1 protilátka, které se váže na specifický epitop CD38 a má více mechanismů protimyelomového účinku. Hodnocení isatuximabu v kombinaci s pomalidomidem prokázalo, že tato kombinace je velmi účinná i v případech renální insuficience a dávkování není nutno měnit dle funkce ledviny (Dimopoulos, 2021).

Elotuzumab je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka, která cílí na aktivní molekulu F7 (SLAMF7, někdy též nazývanou CS1), která je exprimována na myelomových buňkách a na NK buňkách, ale není přítomna v jiných tkáních. Elotuzumab se osvědčil v kombinaci s le-

nalidomidem a dexametazonem. Dle dostupných klinických dat taktéž není nutno redukovat jeho dávku při renálním selhání (Ide, 2022).

Belantamab mafodotin je imunokongugát, humanizovaná IgG1 anti-BCMA monoklonální protilátka konjugovaná s mikrotubulárním jedem monometylauristatinem F.

Studie DREAM-2 prokázala, že pacienti s mírným snížením renálních funkcí dosáhli stejného počtu léčebných odpovědí jako pacienti bez poškození ledvin. Proto u pacientů s mírnou či střední renální insuficiencí (GF > 30 ml/min) není třeba upravovat dávku.

Zatím nejsou dostupné zkušenosti s tímto lékem u pacientů se závažným selháním ledvin (Lonial, 2020).

12.3.4. Inhibitory proteinů rodiny BCL2

Venetoclax je vysoce selektivní účinný perorální BCL-2 inhibitor, který indukuje apoptózu také u myelomových buněk, vylučování ledvinami není pro jeho farmakokinetiku zásadní. Lze jej tedy podávat pacientům s porušenou funkcí ledvin. V těchto případech se však doporučuje intenzivnější sledování s cílem včas detekovat a léčit tumor lysis syndrom (TLS), protože pro poškozené ledviny je TLS větším rizikem než pro ledviny zdravé (Salem, 2017).

12.3.5. Klasická cytostatika

Cyklofosamid je metabolizován v játrech na účinnou formu. U pacientů s renálním poškozením, zejména s těžkou poruchou funkce ledvin, může vést snížená renální exkrece ke zvýšení plazmatických hladin cyklofosamidů a jeho metabolitů. Pokud glomerulární filtrace klesne na hodnoty 10–50 ml/min, je doporučováno snížení dávky o 30 %. V případě poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min, je doporučováno 50 % snížení dávky. Při podávání je třeba respektovat popisovanou uroteliální toxicitu (Gupta, 2021).

Doxorubicin je metabolizován a vylučován biliární cestou, takže renální insu-

ficiencie není důvodem k jeho redukci. Je však nutno respektovat jeho známou kardiotoxicitu.

Melfalan je hydrolyzován a částečně vylučován ledvinami. V literatuře lze nalézt více analýz farmakokinetiky melfalanu, exkrece aktivní látky se udává kolem 30 %.

Při perorální léčbě se doporučuje se snížení iniciální dávky na 50 %, pokud glomerulární filtrace poklesne pod 50 ml/min a vytitrovat ji dle míry myelotoxicity v následujících léčebných cyklech.

V rámci vysokodávkované chemoterapie melfalanem se doporučuje při selhání ledvin redukce melfalanu z 200 mg/m² na 140–100 mg/m² (Shaw, 2014). Při poklesu glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s a u pacientů v chronickém dialyzačním programu by měla být redukce 50 %, tedy maximální dávka melfalanu by neměla překročit 100 mg/m². V této kategorii pacientů je nutno počítat se vyšším rizikem závažných komplikací i mortality. V jedné srovnávací práci byla mortalita u pacientů, kteří podstupovali vysokodávkovanou chemoterapii s renální insuficiencí > 4 %, zatímco u pacientů bez renální insuficience byla < 1 % (Badros, 2001).

Toxicita melfalanu u pacientů s MM nesouvisí pouze s funkcí ledvin charakterizovanou glomerulární filtrací. Toxicitu podaného melfalanu zásadně ovlivňuje koncentrace albuminu. Melfalan se asi z 60 % váže na albumin. A proto pacienti s hypoalbuminemií jsou více ohroženi nežádoucími účinky melfalanu než pacienti s normálními hodnotami. U pacientů se závažnou hypoalbuminemií (albumin ≤ 20 g/l) mají zvýšené riziko toxicity vč. nefrotoxicity, která může vést k trvalé závislosti na dialýze u osob dříve na dialýze nezávislých (Lee, 2016, Sidiqi, 2019).

12.4. TRANSPLANTACE LEDVIN U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

Názory na to, kdy indikovat transplantaci ledviny, se vyvíjejí (Štěpánková, 2021).

V roce 2023 již lze v literatuře nalézt popisy případů a malých souborů pacientů, kteří byli v kompletní remisi MM po několikaleté, a pak podstoupili transplantaci ledviny. V posledních letech začíná na toto téma přibývat publikací, v nichž se uvádí, že v případech víceleté CR či stabilní PR MM již není transplantace ledviny považována za absolutně kontraindikovanou. Následně ctujeme z recentní literatury s tématem MM a transplantace ledviny, autoři této publikace doporučují zohlednit míru agresivity MM, zařadit pacienta do jedné ze tří prognostických kategorií a zohlednit, zda běží léčba nebo pacient je po ukončené léčbě stabilní v CR či PR:

- u osob s aktivním MM a selháním ledvin je na místě léčba myelomu a nikoliv transplantace ledvin,
- osoby s nízkým rizikovým MM by měly být sledovány nejméně 6 měsíců po ukončené léčbě myelomu, a pokud trvá remise, pak je možné zvažovat případné zařazení do transplantačního programu,
- osoby se středně rizikovým myelomem by po ukončené léčbě měly být sledovány nejméně 12 měsíců, než se začne v případě trvání remise zvažovat transplantace ledviny,
- u osob s vysoce agresivním myelomem převáží rizika transplantace ledviny a s ní spojené imunopresivní léčby její potenciální přínos a transplantace se proto neindikuje (Chitty, 2022, Lum, 2019).

V popisech případů se uvádí, že relaps myelomu u pacientů s transplantovanou ledvinou řešili další medikamentózní léčbou myelomu. V několika případech byla popsána akutní, poměrně rychlá reakce transplantátu v souvislosti s podáváním imunomodulačního léku lenalidomidu. A proto léky ze skupiny IMiDs by se po transplantaci ledviny měly podávat velmi uvážlivě, případně je raději nepodávat vůbec. Takže v současnosti je přístup k provedení transplantace ledviny po léčbě MM benevolentní. Pokud je pacientova choroba dlouhodobě sta-

bilní bez známek progresu, pak je možné zvážit provedení transplantace ledviny při akceptování všech rizik, které jsou s tím spojené. V případně recidivy MM po transplantaci ledviny se pak bude léčit relaps myelomu a zpravidla se redukuje, ale nevysazují zavedená imunopresiva po orgánové transplantaci, což samozřejmě zvyšuje rizika fulminantní infekce (Chitty, 2022, Lum 2019). To je sice zvýšené riziko pro pacienta, ale není to kontraindikace.

12.5. DOPORUČENÍ

Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je hlavně časná diagnostika a použití známých standardních opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrát tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerální dysbalance, zvláště pak rychlé dosažení normokalcémie, pokud se na renálním selhání podílí hyperkalcémie.

- Pro iniciální léčbu MM u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí, a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použit jakýkoliv léčebný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků, vstupní redukce dávek dle doporučení a včasné snížení dávky či následně vysazení léků při zvýšené toxicitě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik a úprava dávek řady léků, např. derivátů morfinu a bisfosfonátů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Při rozvaze o vysokodávkované chemoterapii je nutno zvážit potenciální přínos a podstatně vyšší počet komplikací, než je obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin. Nefrotický syndrom s hypoalbuminemií je dalším rizikovým faktorem pro léčbu

vysokodávkovaným melfalanem. Proto by vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, případě s nefrotickým syndromem a hypoalbuminemií, měla být prováděna jen v centrech s dostatkem zkušeností se zvládnutím závažných potransplantačních situací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Literatura

- Adam Z, Starý K, Kubinyi J, et al. Hyperkalciemie, příznaky, diferenciální diagnostika a léčba aneb důležitost vyšetřování kalcia. *Vnitř. Lék.* 2016;62(5):370–383.
- Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol.* 2001;114:822–829.
- Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty R. Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1265–1271.
- Bozic B, Rutner J, Zheng CH, et al. Advances in the treatment of relapsed refractory multiple myeloma in patients with renal insufficiency: Novel agents, immunotherapy and beyond. *Cancers (Basel).* 2021;13(20):5036.
- Bridoux F, Carron P-L, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy. *JAMA.* 2017;318(21):2099–2110.
- Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, et al. International kidney and monoclonal gammopathy research group. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int.* 2021;99(3):570–580.
- Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34:1544–1557.
- Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia.* 2021;35:562–572.
- Gupta S, Portales-Castillo I, Daher A, et al. Conventional chemotherapy nephrotoxicity. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021;28(5):402–414.
- Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(4):e217–e228.
- Chitty DW, Hartley-Brown MA, Abate M, et al. Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: narrative analysis and review of the last two decades. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(9):1616–1626.
- Ide T, Osawa M, Sanghavi K, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022;89(1):129–140.
- Kandi M, Brignardello-Petersen R, Couban R, et al. Effects of medium cut-off versus high-flux hemodialysis membranes on biomarkers: A Systematic review and meta-analysis. *Can J Kidney Health Dis. Elektronicky publikováno 18. ledna 2022.* 2022;9: doi:10.1177/20543581211067090.
- Kuzume A, Tabata R, Terao T, et al. Safety and efficacy of daratumumab in patients with multiple myeloma and severe renal failure. *Br J Haematol.* 2021;193(4):e33–e36.
- Lee SY, Meehan RS, Sedlin DC, et al. Effect of severe hypoalbuminemia on toxicity of high dose melfalan and autologous stem cell transplantation in patients with AL-Amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:1318–1322.
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. International kidney and monoclonal gammopathy research group monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012;120(22):4292–4295.
- Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the international kidney and monoclonal gammopathy research group. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1):45–59.
- Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): A two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21:207–221.
- Lum EL, Bunnapradist S. Current opinions in nephrology and hypertension: kidney transplantation in patients with plasma cell dyscrasias. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(6):573–580.
- Menè P, Stoppacciaro A, Lai S, et al. Light chain cast nephropathy in multiple myeloma: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2022;15:173–183.
- Mikhael J, Manola J, Dueck AC, et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma and impaired renal function: PrE1003, a PrECOG study. *Blood Cancer J.* 2018;8:86.
- Salem AH, Agarwal SK, Dunbar M, et al. Pharmacokinetics of venetoclax, a nonvel BCL-2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or non-hodgkin lymphoma. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(4):484–492.
- Shaw PJ, Nath CE, Lazarus HM. Not too little, not too much—just right! (Better ways to give high dose melphalan). *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(12):1457–65.
- Sidiqi MH, Nadiminti K, Al Saleh AS, et al. Autologous stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis with impaired renal function. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(11):1775–1779.
- Siegel DS, Schiller GJ, Song KW, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment failure. *Br J Haematol.* 2019;188:501–510.
- Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:881–886.
- Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, et al. ESUR contrast media safety committee. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR contrast media safety committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28(2):683–691.
- Štěpánková S, Malásková L. Transplantace ledviny u pacienta pokročilého věku. *Aktual Nefrol.* 2021;27(1):27–31.
- Terpos E, Raje N, Croucher P, et al. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. *Blood Adv.* 2021;5(3):725–736.
- Tzogani K, Florez B, Markey G, et al. European Medicines Agency review of ixazomib (Ninlaro) for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. *ESMO Open.* 2019;4:e000570.
- Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, et al. Renal toxicities of novel agents used for treatment of multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(1):176–189.
- Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2016;101(7):872–878.