

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. C. Rump

HCO-Dialyse beim Multiplen Myelom mit Cast-Nephropathie
Eine retrospektive Single-Center-Studie zur kombinierten Therapie aus
Bortezomib-basierter Chemotherapie und High-Cut-Off Dialyse
Renales Überleben und Leichtkettenreduktion

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Wilhelm Tell

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Johannes Stegbauer

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Zusammenfassung

Zum Diagnosezeitpunkt des Multiplen Myeloms liegt bei etwa der Hälfte der Patienten eine Nierenschädigung vor. Eine persistierend eingeschränkte Nierenfunktion – insbesondere eine fortbestehende Dialysepflichtigkeit – ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Light Chain Cast-Nephropathie (LCCN) ist das häufigste renale Schädigungsmuster bei Patienten mit einem Multiplen Myelom und ist pathogenetisch verknüpft mit exzessiv vermehrt gebildeten, nephrotoxischen klonalen Immunglobulin-Freien-Leichtketten (FLCs). Die HCO-Dialyse kann hier als additives Therapieverfahren zur Chemotherapie eingesetzt werden, um eine schnellere Reduktion der FLCs zu ermöglichen und ein Fortschreiten der Nierenschädigung zu begrenzen.

In dieser retrospektiven Studie wurden bei 33 Patienten mit der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms mit FLCs >500 mg/l und akutem Nierenversagen über einen Zeitraum von zwölf Monaten das Patientenüberleben und die Nierenfunktion sowie die Leichtkettenelimination durch die HCO-Dialyse analysiert. Die initiale Chemotherapie war Bortezomib-basiert (VD/VCD). Die HCO-Dialysen wurden mit den Dialysatoren Gambro HCO 1100 (HD) und Asahi APS-21EH (HD und HDFpost) durchgeführt. Bei 68,4% der Patienten mit einer eGFR CKD-EPI von <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit aufgrund von Hyperkaliämie und Hyperkalzämie bei Therapiebeginn konnte nach drei Monaten eine positive Renal Response mit einer dialyseunabhängigen Nierenfunktion dokumentiert werden. Die mittlere eGFR nahm um 32 ml/min zu. Bei 64,3% der Patienten mit einer eGFR CKD-EPI von ≥15 ml/min bei Therapiebeginn konnte nach drei Monaten eine positive Renal Response dokumentiert werden. Die mittlere eGFR nahm um 20 ml/min zu. Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt fünf Patienten verstorben. Vier dieser Patienten hatten eine initiale eGFR CKD-EPI von <15 ml/min bzw. waren dialysepflichtig. Unter Verwendung des Dialysators Asahi APS-21EH im Modus HDFpost zeigte sich im Vergleich mit dem Modus HD eine signifikante Steigerung der Leichtkettenelimination. Im Modus HDFpost war der Dialysator Asahi APS-21EH signifikant besser bei der Elimination von FLC-κ als der Dialysator Gambro HCO 1100 im Modus HD. Bei der Elimination von FLC-λ zeigte sich kein Unterschied. Im Modus HD war die Elimination von FLC-λ unter Verwendung des Dialysators Asahi APS-21EH signifikant schlechter.

Zusammenfassend zeigt diese Studie eine gute Erholung der Nierenfunktion bei Patienten mit einem Multiplen Myelom und FLC-assoziiertem Nierenversagen unter Chemotherapie mit additiver HCO-Dialyse. Der Dialysator Asahi APS-21-EH ist für die HCO-Dialyse einsetzbar. Im Modus HDFpost ist die Leichtkettenelimination im Vergleich zum Modus HD signifikant besser.

Summary

At primary diagnosis half of patients with multiple myeloma have renal impairment. Up to 10% suffer severe acute kidney injury and require renal replacement therapy. Persisting impaired kidney function – in particular dialysis dependency – is associated with higher morbidity and mortality. Light chain cast nephropathy (LCNN) is the most common cause for kidney damage in patients with multiple myeloma. Pathogenetically LCNN is linked to an excessive production of clonal immunoglobulin free light chains (FLCs) circulating in bloodstream and representing nephrotoxic danger. Treated in early stages, damage caused by LCNN is potentially reversible. Therefore, high-cut-off hemodialysis can be used as an additive therapy procedure to chemotherapy with the aim to reduce FLC-levels faster and to prevent the progression of kidney damage.

In this retrospective study 33 patients with multiple myeloma at primary diagnosis, FLC-levels >500 mg/l and acute kidney injury have been analyzed for a period of twelve months with regard to patient survival, kidney function and FLC elimination during high-cut-off hemodialysis. The initial chemotherapy was bortezomib-based (VD/VCD). High-cut-off hemodialysis was performed by using Gambro HCO 1100 (HD) und Asahi APS-21EH (HD and HDFpost) dialyzers. 68,4% of patients with initial eGFR CKD-EPI <15 ml/min or hemodialysis dependence due to hyperkalemia or hypercalcemia at start of therapy showed positive renal response and achieved kidney function independent from dialysis within three months after start of therapy. Mean eGFR increased by 32 ml/min. 64,3% of patients with initial eGFR CKD-EPI ≥15 ml/min at start of therapy showed positive renal response within three months after start of therapy. Mean eGFR increased by 20 ml/min. Five patients died throughout the observation period. Four of these presented severe kidney injury with initial eGFR CKD-EPI <15 ml/min or hemodialysis dependence at start of therapy. Using the Asahi APS-21EH dialyzer in HDFpost mode during high-cut-off hemodialysis – compared to HD mode – significantly increased FLC elimination rates. Using the Asahi APS-21EH dialyzer in HDFpost mode was significantly better than the Gambro HCO 1100 dialyzer in HD mode in reducing FLC-type κ. There was no difference in the elimination of FLC-type λ. Using the Asahi APS-21EH dialyzer in HD mode resulted in significantly lower elimination rates regarding FLC-type λ.

In summary this study shows a good result concerning renal recovery in patients with multiple myeloma and FLC-associated kidney injury under chemotherapy combined with high-cut-off hemodialysis. The Asahi APS-21EH dialyzer is applicable for high-cut-off hemodialysis. Usage in HDFpost mode significantly increases FLC elimination rates compared to usage in HD mode.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AKI	Akutes Nierenversagen ; Akute Nierenschädigung
AL	Amyloidose
β	Beta
β2-M	β2-Mikroglobulin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDR	Complementarity-determining region
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CN	Cast-Nephropathie
CR	Complete Response ; Complete Remission
CRAB	Calcium, Renale Insuffizienz, Anämie, Bone
CrGN	Kryoglobulinämische Glomerulonephritis
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
eGFR	Estimated GFR
FGN	Fibrilläre Glomerulonephritis
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	Free Light Chains
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCO	High-Cut-Off
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HDFpost	Hämodiafiltration mit Postdilution
HF	High-Flux
IF	Immunfixation
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
ITGN	Immunotaktoide Glomerulonephritis

κ	Kappa
KI	Konfidenzintervall
kDA	Kilodalton
λ	Lambda
l	Liter
LCFS	Light Chain Fanconi-Syndrom
LCCN	Light Chain Cast-Nephropathie
LDH	Laktatdehydrogenase
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen
MCN	Myeloma Cast-Nephropathie
MIDD	Monoklonale Immunglobulin Deposition Disease
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
ml	Milliliter
MR	Minimal Response
MRI / MRT	Magnetic Resonance Imaging / Magnetresonanztomographie
NF-κB	Nukleärer Faktor kappa B
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	No Response
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PD	Progressive Disease
PGNMID	Progressive Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits
PR	Partial Response ; Partial Remission
Qb	Blutfluss
Qd	Dialysatfluss
Qf	Ultrafiltration
RHS	Retikulohistiozytäres System
R-ISS	Revised International Staging System
sCR	stringent Complete Remission
SD	Stable Disease ; Standard Deviation
SLiM-Kriterien	Sixty Percent, Light Chain Ratio, MRT-Läsion
THP	Tamm-Horsfall Mukoprotein
VGPR	Very Good Partial Remission
WMG	Waldenström-Makroglobulinämie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Das Multiple Myelom	1
1.1.1 Pathogenese, Epidemiologie und Klinik.....	1
1.1.2 Nierenbeteiligung und Cast-Nephropathie	2
1.1.3 Diagnostik	8
1.1.4 Stadieneinteilung, Prognose und Überlebenszeit	10
1.1.5 Therapie und Therapieansprechen.....	11
1.2 Hämodialyse / Hämofiltration, HCO und Renal Response	13
1.3 Ziele der Arbeit.....	17
2 Material und Methoden.....	19
2.1 Studiendesign und Untersuchungen	19
2.2 Statistische Auswertung.....	20
2.3 Ethikvotum	20
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Patientenkollektiv.....	21
3.2 Verlauf Überleben und Nierenfunktion.....	22
3.2.1 Nierenfunktion vor Therapiebeginn	22
3.2.2 Kontrollpunkt I – Patientenüberleben und Nierenfunktion einen Monat nach Therapiebeginn.....	23
3.2.3 Kontrollpunkt II – Patientenüberleben und Nierenfunktion drei Monate nach Therapiebeginn.....	24
3.2.4 Kontrollpunkt III – Patientenüberleben und Nierenfunktion sechs Monate nach Therapiebeginn.....	26
3.2.5 Kontrollpunkt IV – Patientenüberleben und Nierenfunktion zwölf Monate nach Therapiebeginn.....	28
3.2.6 Nierenfunktion und Patientenüberleben im Verlauf der zwölf Therapiemonate	30

3.2.7 Nierenfunktion und Response Multiples Myelom / Verlauf FLC	34
3.3 Nierenbiopsien	36
3.4 HCO-Dialyse und FLC-Elimination	38
3.4.1 Vergleich Gambro HCO 1100 und Asahi APS-21EH	38
3.4.2 Albuminverlust mit Asahi APS-21EH im Modus HDF-Postdilution	41
4 Diskussion	42
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Struktur eines IgG-Antikörpers
Abbildung 2	Messung von κ - und λ -Leichtketten
Abbildung 3	Cast-Nephropathie – Schädigungsmechanismus Proximaler Tubulus
Abbildung 4	Cast-Nephropathie – Schädigungsmechanismus Distaler Tubulus
Abbildung 5	Hämodialyse – Diffusion
Abbildung 6	Hämodiafiltration mit Postdilution – Diffusion und Konvektion
Abbildung 7	eGFR CKD-EPI vor Therapie und einen Monat nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)
Abbildung 8	eGFR CKD-EPI einen Monat nach Therapiebeginn und drei Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)
Abbildung 9	eGFR CKD-EPI drei Monate nach Therapiebeginn und sechs Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=29)
Abbildung 10	eGFR CKD-EPI sechs Monate nach Therapiebeginn und zwölf Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=28)
Abbildung 11	Verlauf eGFR CKD-EPI über zwölf Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=28)
Abbildung 12	Reduktion FLC- κ mit Gambro HCO 1100 HD und Asahi APS-21EH HD/HDF
Abbildung 13	Reduktion FLC- λ mit Gambro HCO 1100 HD und Asahi APS-21EH HD/HDF
Abbildung 14	Serumalbumin vor und nach der Dialysebehandlung unter Verwendung des Dialysators Asahi APS-21EH im Modus HDF-Postdilution ohne netto-Ultrafiltration (n=48)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Subtypen des Multiplen Myeloms und Häufigkeit – Immunglobulinklassen
Tabelle 2	Subtypen des Multiplen Myeloms und Häufigkeit – Ausbreitungstyp
Tabelle 3	Differentialdiagnostik Morbus Waldenström, MGUS, Smouldering Myelom und Multiples Myelom
Tabelle 4	Stadieneinteilung International Staging System [ISS] 2005 und Revised ISS [R-ISS] 2015
Tabelle 5	Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon (1975) ergänzt durch die Salmon-Durie-Plus-Klassifikation
Tabelle 6	Responsekriterien für das Multiple Myelom
Tabelle 7	Kriterien für die Definition eines renalen Ansprechens im Rahmen der Myelomtherapie
Tabelle 8	Übersicht Patienten mit der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms
Tabelle 9	eGFR CKD-EPI vor Therapiebeginn (n=33)
Tabelle 10	eGFR CKD-EPI vor Therapie und einen Monat nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)
Tabelle 11	Renal Response einen Monat nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)
Tabelle 12	eGFR CKD-EPI einen Monat nach Therapiebeginn und drei Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)
Tabelle 13	Renal Response drei Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)
Tabelle 14	eGFR CKD-EPI drei Monate nach Therapiebeginn und sechs Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=29)
Tabelle 15	Renal Response sechs Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=29)
Tabelle 16	eGFR CKD-EPI sechs Monate nach Therapiebeginn und zwölf Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=28)
Tabelle 17	Renal Response zwölf Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=28)
Tabelle 18	Best Renal Response innerhalb von zwölf Monaten nach Therapiebeginn
Tabelle 19	Zeitpunkte Erreichen Best Renal Response / Beste eGFR CKD-EPI und Sterbezeitpunkte
Tabelle 20	Best Renal Response und Verlauf FLC-Reduktion

Tabelle 21	Anzahl der HCO-Dialysebehandlungen, Best Renal Response und Response in der Therapie des Multiplen Myeloms (nach IMWG [68,69])
Tabelle 22	Best Renal Response und Ergebnisse Nierenbiopsien

1 Einleitung

1.1 Das Multiple Myelom

1.1.1 Pathogenese, Epidemiologie und Klinik

Das Multiple Myelom ist eine Systemerkrankung und zählt zur Familie der niedrig-malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome [1]. Bei der Myelomerkrankung kommt es zu einer neoplastischen Proliferation von transformierten Plasmazellklonen (Myelomzellen), Infiltration des Knochenmarks und Destruktion des Knochens [1,2].

Das Multiple Myelom ist die häufigste Tumorerkrankung von Knochenmark und Knochen beim Menschen [1]. Die Inzidenz liegt insgesamt bei 4-5 Fällen pro 100000 Personen/Jahr und nimmt mit dem Alter zu [1,2] – nach dem 60. Lebensjahr 8 Fälle pro 100000 Personen/Jahr [3]. Das mittlere Erkrankungsalter wird mit 70-75 Jahren angegeben [1,2]. 37% der Myelompatienten sind <65 Jahre, 26% sind zwischen 65-74 Jahre und 37% sind ≥75 Jahre alt [3]. Bei Personen unter 40 Jahren ist das Multiple Myelom selten [4]. Die Erkrankung tritt häufiger bei Männern (♂:♀ = 3:2) [3] und Afroamerikanern auf [1,3].

Die Ätiologie des Multiplen Myeloms ist noch nicht abschließend geklärt [1,2]. Als Auslöser für die Entartung der betroffenen Plasmazellen werden Mutation in einem oder mehreren Onkogenen vermutet [2]. Als potenzielle Risikofaktoren sind ionisierende Strahlung, chronische Infektionen, Chemikalien (u.a. Lösungsmittel, Pestizide, Benzol), Schwermetalle [1-3] sowie eine familiäre Prädisposition in Diskussion [3].

Im Rahmen einer Myelomerkrankung werden unkontrolliert monoklonale Immunglobuline (M-Protein oder auch M-Gradient genannt) und/oder Immunglobulinfragmente als Paraprotein produziert. In der Regel erfolgt eine Sezernierung des Paraproteins ins Blut [1,2]. Das asekretorische Multiple Myelom ist selten [1,2,5]. Ein solitärer Plasmazelltumor wird als Plasmozytom bezeichnet [1,2].

Tabelle 1: Subtypen des Multiplen Myeloms und Häufigkeit – Immunglobulinklassen

Paraprotein	Häufigkeit
IgG-Myelom	ca. 50-53%
IgA-Myelom	ca. 20-25%
Leichtketten-Myelom (= Bence-Jones-Myelom ; κ oder λ)	ca. 15-20%
IgM-Myelom	ca. 1%
IgD-Myelom	ca. 1%
Asekretorisches Myelom	ca. 1-2%
IgE-Myelom	sehr selten

Tabelle nach Herold Innere Medizin 2021 [1], Duale Reihe Innere Medizin 4. Auflage 2018 [2] und Das Rote Buch 5. Auflage 2014 [3]

Tabelle 2: Subtypen des Multiplen Myeloms und Häufigkeit – Ausbreitungstyp

Ausbreitung	Häufigkeit
Multiples Myelom	ca. 90%
Solitäres Plasmozytom des Skeletts	<5%
Plasmazell-Leukämie	<5%
Solitäres extramedulläres Plasmozytom	<1%

Tabelle nach Duale Reihe Innere Medizin 4. Auflage 2018 [2] und Das Rote Buch 5. Auflage 2014 [3]

Bedingt durch die Proliferation der Myelomzellen und durch das sezernierte Paraprotein entstehen im Verlauf der Erkrankung Funktionsstörungen und Schäden in verschiedenen Organen bzw. Organsystemen [1,2].

Im Knochen treten zirkumskripte oder multilokuläre Osteolysen bis hin zu einer diffusen Destruktion auf [1,2]. Knochenschmerzen, insbesondere Rückenschmerzen, sind häufig eines der Erstsymptome bei Patienten mit einem Multiplen Myelom [1,2]. Bei Instabilität durch progredienten Substanzverlust des Knochens können sich Spontanfrakturen ereignen [1,2]. Diese treten vorwiegend am Stammskelett auf [1,2]. Hyperkalzämische Krisen werden bei 13% der Patienten diagnostiziert [1].

Ebenfalls häufig wird eine Zytopenie nachgewiesen. Hierbei können alle Zellreihen im peripheren Blut (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) betroffen sein [1,2]. Bei etwa 3/4 der Myelompatienten manifestiert sich eine Anämie [1,2]. Bei Mangel an Leukozyten sowie einen Abfall an physiologischen polyklonalen Immunglobulinen, i.S. eines sekundären Antikörpermangelsyndroms, ist eine erhöhte Infektneigung möglich [1,2]. Durch Leichtketten- und Amyloidablagerungen können das Herz, die Leber, der Gastrointestinaltrakt, die Nieren und das Nervensystem geschädigt werden [1]. Im Rahmen einer ausgeprägten Paraproteinämie ist das Auftreten von Mikrozirkulationsstörungen bis hin zu einem Hyperviskositätssyndrom möglich [1,2].

1.1.2 Nierenbeteiligung und Cast-Nephropathie

Besonders der Nierenbeteiligung kommt beim Multiplen Myelom besondere Bedeutung zu. Hinsichtlich des terminalen Krankheitsverlaufs ist das Nierenversagen mit 26% nach Progression der Grunderkrankung – definiert als symptomatischer Relapse und Anstieg des

Paraproteins – die häufigste Todesursache [6]. Hiernach folgen Infektion (17%), thrombotisches Event (7%) und anderes Organversagen (5%) [6].

Bis zu 50% der Patienten haben bei der Erstdiagnose eine akute Nierenschädigung [7]. Bei 15% der Patienten liegt eine moderate Nierenschädigung mit einem Kreatininwert von 130-200 µmol/l (1,48-2,27 mg/dl) und bei 9% eine schwere Nierenschädigung mit einem Kreatininwert von >200 µmol/ml (>2,27 mg/dl) vor [7]. Eine Proteinurie wird in >80% der Fälle nachgewiesen [8,9]. In den meisten Fällen besteht diese aus Leichtketten; die Leichtkettenproteinurie kann mehr als 10 Gramm pro Tag betragen [8,9]. Ein nephrotisches Syndrom entwickelt sich bei weniger als 15-25% der Myelompatienten [8,9].

Das Spektrum der Nierenläsionen bei Myelompatienten beinhaltet die Cast-Nephropathie, die Amyloidose (AL), die Monoklonale Ig Deposition Disease (MIDD), das Leichtketten Fanconi-Syndrom (LCFS), die Kryoglobulinämische (CrGN), Fibrilläre (FGN), Immunotaktoide (ITGN) und Waldenström Makroglobulinämische Glomerulonephritis (WMG) sowie die Proliferative Glomerulonephritis mit monoklonalen IgG Deposits (PGNMID) [10].

Die Light Chain Cast-Nephropathie (LCCN) ist das häufigste renale Schädigungsmuster bei Patienten mit einem Multiplen Myelom [11,12]. Etwa 90% der Patienten mit nachgewiesener LCCN haben als Grunderkrankung ein Multiples Myelom [11]. Daher wird dieses renales Krankheitsmuster auch als Myelom Cast-Nephropathie (MCN) oder ‚Myelomniere‘ bezeichnet [11].

Antikörper gehören zur humoralen Komponente des adaptiven Immunsystems [13]. Sie werden von differenzierten B-Zellen (Plasmazellen) produziert [13]. Man unterscheidet mehrere Antikörperklassen (Isotypen), wobei in frühen Stadien einer Immunantwort überwiegend IgM sowie auch IgD gebildet werden, in späteren Stadien einer Immunantwort IgA, IgE und IgG [13].

Antikörper sind globuläre Proteine mit einer beta-Faltblattstruktur, die mit einer variablen Domäne Antigene binden können [13]. Sie sind aus langen H-Ketten (Heavy Chains) und kurzen L-Ketten (Light Chains) zusammengesetzt und mit Disulfidbrücken miteinander verbunden [13]. Ein Antikörpermolekül enthält mindestens zwei identische H- und zwei identische L-Ketten [13]. Durch die H-Ketten werden die Antikörperklassen und die Antikörpersubtypen festgelegt [13]. Bei den L-Ketten wird in die Typen kappa (κ) und lambda (λ) unterschieden, wobei diese mit allen Antikörperklassen und Subtypen kombiniert werden können [13].

Abbildung 1: Struktur eines IgG-Antikörpers

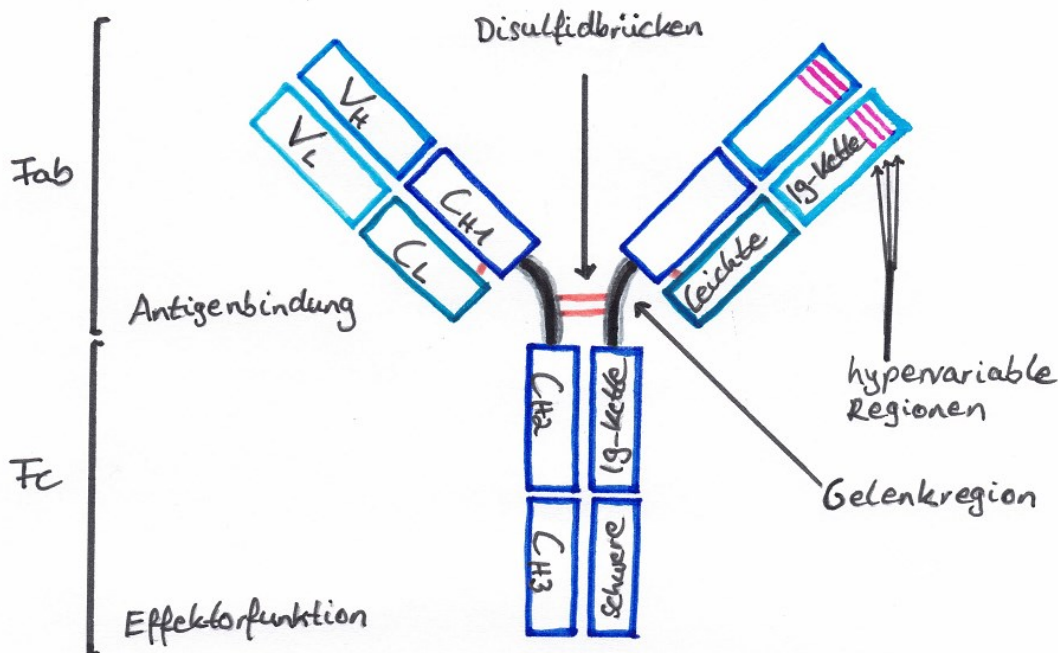


Abb. 1: IgG Immunglobulin ; C: konstante Domäne ; V: variable Domäne ; H: schwere Ig-Kette ; L: leichte Ig-Kette ; Fab: *fragment antigen-binding region* ; Fc: *fragment crystallizable region*
Bild nach Schütt, C., Bröker, B.: in Grundwissen Immunologie 3. Auflage 2011 [64]

Bei gesunden Individuen ist der überwiegende Anteil der produzierten Leichtketten im Serum an Schwerketten gebunden [14]. Allerdings können bedingt durch eine physiologische Plasmazellüberproduktion/-sekretion von Leichtketten im Verhältnis zu Schwerketten auch bei Gesunden geringe Spiegel freier Leichtketten (FLC) im Serum nachgewiesen werden [15]. Im Serum liegen κ -FLCs prädominant als Monomer mit einem Molekulargewicht von ca. 22,5 kDa vor, λ -FLCs hingegen als Dimer mit einem Molekulargewicht von ca. 45 kDa [14]. Dies führt zu einem Unterschied in der renalen Clearance der FLCs und zu einer asymmetrischen κ/λ -FLC-Ratio von ca. 1:1,6 im Serum [15]. Bei normaler Nierenfunktion und renaler Elimination beträgt die Bluthalbwertszeit von λ -FLCs ca. 5-6 Stunden, die der κ -FLCs ist nur etwa halb so lang [15,16]. Im Rahmen eines schweren AKI (akutes Nierenversagen) mit Anurie erfolgt die FLC-Clearance hauptsächlich über das retikulohistiozytäre System (RHS) [16]. Die FLC-Clearance über diesen Abbauweg ist deutlich langsamer – die Halbwertszeit für beide Leichtkettenisotypen liegt hier bei etwa vier Tagen [16]. Die Gesamt- κ/λ -LC-Ratio im Serum liegt bei ca. 2:1, da hier sowohl die freien Leichtketten als auch die an Schwerketten gebundenen Leichtketten in intakten Immunglobulinmolekülen mitgemessen werden [15].

Abbildung 2: Messung von κ - und λ -Leichtketten

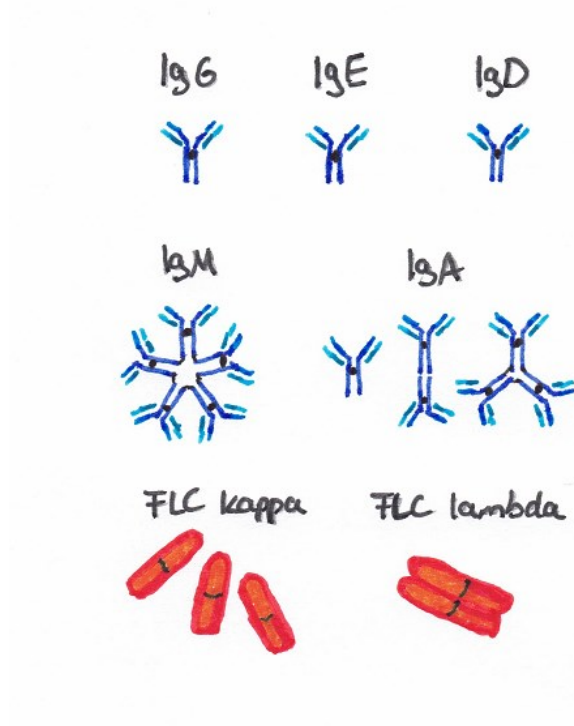


Abb. 2: linke Bildhälfte Messung der totalen Leichtketten ; rechte Bildhälfte Messung der freien Leichtketten
 IgG: Immunglobulin G ; IgE: Immunglobulin E ; IgD: Immunglobulin D ; IgM: Immunglobulin M ; IgA: Immunglobulin A ; FLC: Free Light Chains

Bild adaptiert nach Tietsche de Moraes Hungria V, Allen S, Kampanis P, Soares EM.: Serum free light chain assays not total light chain assays are the standard of care to assess Monoclonal Gammopathies in Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 2016 [65] (Original von Beckmann Coulter Image Systems Chemistry Plan November 2007)

Der Hauptanteil der FLCs ist klein genug, um durch die Glomeruli der Nieren in den Primärharn filtriert zu werden [15]. Hier werden sie anschließend von den Zellen des proximalen Tubulus über einen luminal exprimierten multiliganden Endozytoserezeptor (Cubilin-Megalin-Komplex) Clathrin-abhängig reabsorbiert und metabolisiert [15,17-21]. Die im Rahmen eines lysosomalen Degradationsprozesses generierten Aminosäuren können dem Systemkreislauf erneut zugeführt werden [18,19,22-24]. Die Kapazität der Reabsorption und Metabolisierung ist physiologisch größer als die FLC-Syntheserate, so dass bei gesunden Individuen FLCs im Endharn nur in sehr geringer Konzentration detektiert werden können [14,15,18].

Vom lymphatischen System werden täglich etwa 500 mg FLCs produziert und von den Zellen des proximalen Tubulus katabolisiert [17,25]. Normalerweise werden lediglich ca. 1-10 mg der polyklonalen FLCs im Endharn ausgeschieden [17-19,25]. Im Rahmen einer Plasmazelldyskrasie mit massiver Steigerung der FLC-Produktion können die zirkulierenden monoklonalen FLCs mehrere hundertmal über den Normalwert ansteigen [17,26]. In diesem Falle wird die Verarbeitungskapazität des multiliganden Endozytoserezeptors im proximalen Tubulus überschritten und hohe FLC-Konzentrationen erscheinen in der Tubulusflüssigkeit

und im Endharn [17,19]. FLCs, die im Rahmen einer Plasmazellerkrankung vermehrt in den Endharn gelangen und ausgeschieden werden, bezeichnet man als Bence-Jones-Proteine [17,19].

Bei der Cast-Nephropathie kommt es ursächlich zu einer Akkumulation von FLCs im Tubulussystem der Nieren [17]. Dies hat zum einen zur Folge, dass die Reabsorptions- und Verarbeitungskapazität für FLCs in den proximalen Tubuluszellen überlastet werden [17,18]. Durch Aktivierung von Redox-Pfaden und Expression von NF- κ B und MAPK mit Induktion der Bildung von proinflammatorischen und profibrotischen Zytokinen können vermehrt endozytierte FLCs proximale Tubuluszellen direkt schädigen [17,18]. Es resultieren Zellapoptose und eine epithelial-mesenchymale Transformation, welche zu einer progressiven renale Fibrose beitragen [17,18] – siehe Abbildung 3.

Abbildung 3: Cast-Nephropathie – Schädigungsmechanismus Proximaler Tubulus

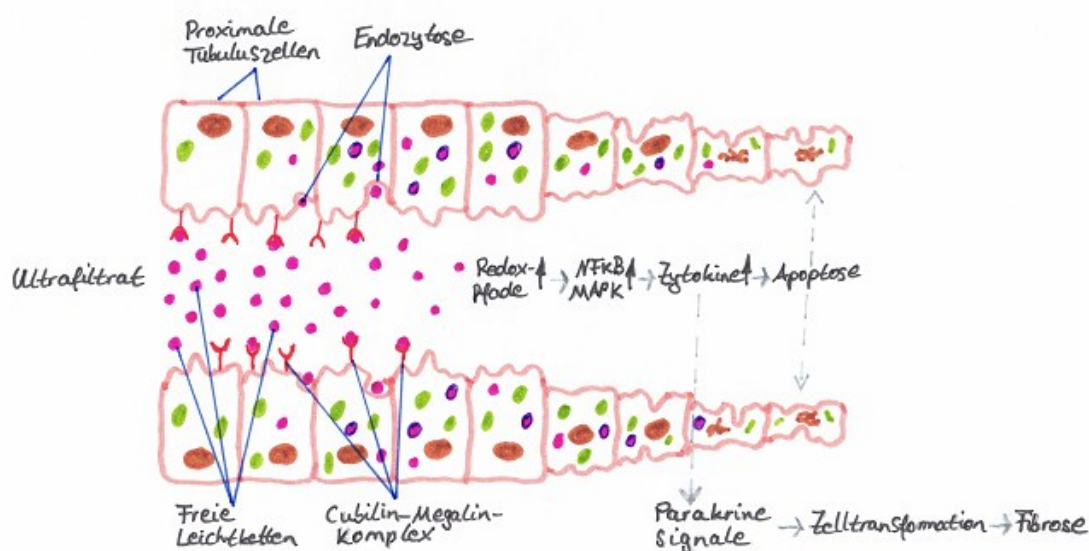


Abb. 3: NF- κ B: Nukleärer Faktor κ B ; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinasen

Bild adaptiert nach Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C und Kollegen: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma in Nature Reviews Nephrology 2011 [17], Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, van de Donk NW, Bruno B und Kollegen: European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications in Haematologica 2015 [66] sowie Lam AQ, Humphreys BD: Onco-nephrology: AKI in the cancer patient in Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2012 [67]

Zum anderen interagiert die CDR3-Domäne der FLCs in den distalen Tubuli mit einer Aminosäurebindungsregion des Tamm-Horsfall Mukoproteins (THP) und es kommt zu einer Präzipitation von intratubulären Zylindern (Casts) [17,18]. Durch die Tubulusobstruktion kommt es zu einer Tubulusatrophie proximal der Zylinder sowie zu einer progressiven interstitiellen Inflammation und Fibrose peritubulär der Zylinder [17,18, 27-29] – siehe Abbildung 4.

Abbildung 4: Cast-Nephropathie – Schädigungsmechanismus Distaler Tubulus

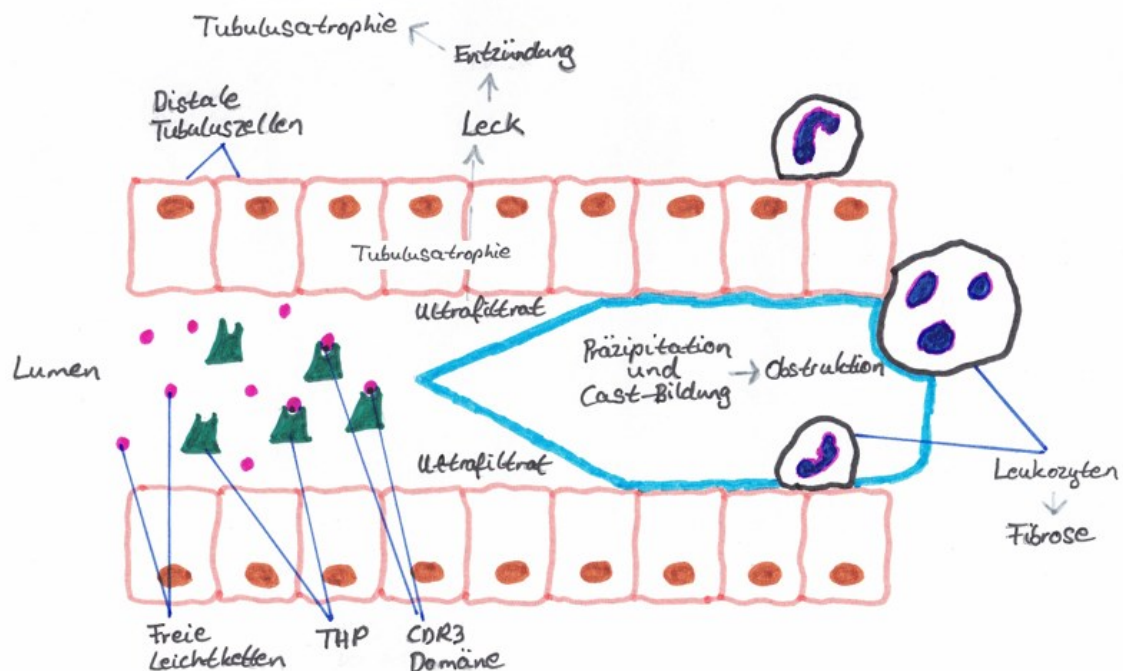


Abb. 4: THP: Tamm-Horsfall Mukoprotein ; CDR3: Complementarity-determining region 3

Bild adaptiert nach Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C und Kollegen: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma in Nature Reviews Nephrology 2011 [17], Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, van de Donk NW, Bruno B und Kollegen: European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications in Haematologica 2015 [66] sowie Lam AQ, Humphreys BD: Onco-nephrology: AKI in the cancer patient in Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2012 [67]

Die Cast-Bildung in vivo ist ein komplexer Prozess und wird durch multiple Variablen mediert bzw. aggraviert [17]. Einfluss haben u.a. die Ionenzusammensetzung und der pH-Wert der Tubulusflüssigkeit, die Tubulusflussrate, die Konzentration von FLCs und THP, die Bindungsaffinitäten von FLCs und THP und der Leichtkettensubtyp [12,17]. Potenzielle Präzipitationstrigger sind u.a. Volumendepletion, Schleifendiuretika und Kontrastmittel [12,17,18].

Eine Light Chain Cast-Nephropathie tritt nur selten bei niedrigen Konzentrationen freier Leichtketten im Serum auf (<500 mg/l) und das Gesamtrisiko einer akuten Nierenschädigung beim Multiplen Myelom ist bei Erreichen einer FLC-Proteinurie von 2000 mg pro Tag erhöht [12,17]. Allerdings sind nicht alle FLCs nephrotoxisch, so dass einige Patienten obgleich hoher FLC-Konzentrationen im Urin keine Nierenschädigung entwickeln [17,30]. Da jedoch gegenwärtig kein Diagnostiktool zur Risikostratifizierung verfügbar ist, um die potenzielle Toxizität eines FLC-Typs zu analysieren, bleibt die schnelle Reduktion der FLC-Last und die Vermeidung von Begleitfaktoren, die eine Cast-Nephropathie negativ beeinflussen, ein obligates Therapieziel zum Erhalt der Nierenfunktion [17].

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnosesicherung und Abgrenzung des Multiplen Myeloms zu verwandten Krankheitsentitäten wie dem Morbus Waldenström, dem solitären Plasmozytom, dem MGUS und dem Smouldering Myelom erfolgt durch die Labordiagnostik von Blut und Urin, die Untersuchung des Knochenmarks und die radiologische Bildgebung [1,2]. Zur Charakterisierung einer durch diese Grunderkrankungen bedingten renalen Pathologie ist die Nierenbiopsie wichtig.

Zur Detektion des Paraproteins im Blut werden als Standardmethoden eine Serumelektrophorese, eine Immunfixation und eine quantitative Bestimmung der freien Leichtketten durchgeführt [1,2]. Weiterhin erfolgt eine Bestimmung des (Differential)-Blutbildes, der Elektrolyte, der Nierenwerte, der Leberwerte, des Gesamtproteins inkl. Albumin und Immunglobuline, der Harnsäure, des CRP, der BSG, der LDH und des β 2-Mikroglobulins [1-3]. Der Urin wird auf Gesamteiweiß und Albumin untersucht. Ferner erfolgen eine Eiweißelektrophorese, eine Immunfixation und eine Bestimmung der freien Leichtketten [1-3]. Neben der Histologie und der Zytologie können aus den Knochenmarksproben mittels FISH weitere zytogenetische Informationen zu chromosomalen Aberrationen und sowie Hypo- und Hyperploidiestatus gewonnen werden [3]. In der radiologischen Diagnostik wurde das Skelett-Röntgen nach dem Pariser Schema von der Low-Dose-Computertomographie abgelöst [1,2]. Diese Untersuchung erfolgt ohne zusätzliche Anwendung von Kontrastmittel [1] und gilt als sensitivstes Verfahren zur Detektion von Osteolysen [1-2]. Die Magnetresonanztomographie kann den Befall des Knochenmarks nachweisen [2] und ist sensitiver zur Beurteilung extramedullärer Herde und Myelonkompression [1]. Mit der Magnetresonanztomographie und der Positronen-Emissions-Tomographie ist eine Aktivitätsbeurteilung des Multiplen Myeloms möglich [1]. Aufgrund der supprimierten Osteoblastenaktivität zeigt die Skelettszintigraphie beim Multiplen Myelom häufig ein negatives Ergebnis, obgleich bereits große Osteolysen vorliegen können [1,2].

Die Diagnose eines Multiples Myeloms kann nach der International Myeloma Working Group bei Erfüllung folgender Kriterien gestellt werden [1,5]:

- Nachweis von mehr als 10% klonaler Plasmazellen im Knochenmark und/oder histologischer Nachweis eines extramedullären Plasmazellherdes und
 - Nachweis von monoklonalem Paraprotein im Serum und/oder
 - Nachweis von monoklonalem Paraprotein im Urin
- und Vorliegen mindestens eines Myelom-definierenden Ereignisses:
- Endorganschaden nach CRAB-Kriterien
 - Biomarker (SLiM-CRAB: Sixty-Light Chain-MRI)
 - klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$ (Sixty)

- freie Leichtketten-Ratio (betroffen/ nicht-betroffen) ≥ 100 (Light Chains) und Absolutwert > 100 mg/l
- > 1 fokale Läsion (> 5 mm) in der Ganzkörper-MRT

Tabelle 3: Differentialdiagnostik Morbus Waldenström, MGUS, Smouldering Myelom und Multiples Myelom

Erkrankung	Klinik	Knochenmark	Monoklonales Protein
Morbus Waldenström	Hepatosplenomegalie, Lymphknotenschwellung, Anämie, hämorrhagische Diathese, Hyperviskositätssyndrom	Lymphozyten	IgM > 30 g/l im Serum
MGUS	Keine Organschäden nachweisbar	$< 10\%$ Plasmazellen	< 30 g/l im Serum
Smouldering Myelom	Keine Organschäden nachweisbar	10-59% Plasmazellen	≥ 30 g/l im Serum oder 500 mg/24h im Urin
Multiples Myelom	Endorganschäden nach CRAB-Kriterien - Hyperkalzämie: Ca $> 2,75$ mmol/l - Niereninsuffizienz (<i>Renal Failure</i>): Kreatinin > 2 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) - Anämie: Hb < 10 g/dl oder 2 g/dl unter der Norm - eine oder mehr Knochenläsionen (<i>Bone</i>)	$\geq 10\%$ Plasmazellen Ein behandlungsbedürftiges MM kann auch vorliegen, wenn CRAB-Kriterien nicht erfüllt sind, dafür aber: $\geq 60\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark und/oder - Serum κ/λ-Ratio > 100 oder $< 0,01$ und /oder - mehr als eine Läsion im MRT-Achsenskelett > 5 mm	Monoklonales Protein nachweisbar im Serum oder Urin
Solitäres Plasmozytom (ossär oder extraossär)	In der Regel nur Knochenbeschwerden, keine CRAB-Kriterien Klonale Plasmazellen in Biopsie von ossärem oder extraossärem Tumor gesichert	$< 10\%$ Plasmazellen	Nicht obligat nachweisbar

Tabelle nach Herold Innere Medizin 2021 [1] und Duale Reihe Innere Medizin 4. Auflage 2018 [2]

Die Durchführung einer Nierenbiopsie bei Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie und begleitender Nierenfunktionsstörung dient zur Charakterisierung des renalen Schädigungsmusters und der Bestimmung bzw. Graduierung der aktuellen Krankheitsaktivität sowie der bereits eingetretenen irreversiblen chronischen Gewebsveränderungen i.S. von Glomerulivernarbungen, Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose [17]. Das histopathologische Befundergebnis kann als Entscheidungshilfe für die Auswahl einer zielgerichteten Therapie zur Behandlung der Nierenerkrankung als auch als potenzieller Prädiktor für das Outcome und die Prognose der Nierenerkrankung dienen [17].

Sehr regelmäßig bioptisch nachgewiesene renale Pathologien bei Patienten mit zirkulierender monoklonaler FLC-Erhöhung und akuter Nierenschädigung sind tubulointerstitielle Läsionen

[17]. Am häufigsten wird hierbei wie bereits oben aufgeführt das Schädigungsmuster einer Light Chain Cast-Nephropathie beschrieben [17].

In der Bewertung einer Cast-Nephropathie ist nicht abschließend geklärt, wie viele distale Nephron-Casts es zur Diagnosestellung braucht [17]. Ferner bleibt im Krankheitsbild der Cast-Nephropathie weiterhin die Frage, ob und inwieweit die Tubulusobstruktion oder die damit einhergehende tubulointerstitielle Inflammation für das Nierenversagen primär verantwortlich sind [17].

In einigen Guidelines wird auf die Handlungsempfehlung zur Durchführung einer Nierenbiopsie bei Myelompatienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion verzichtet, wenn unter Berücksichtigung bestimmter Kriterien eine Cast-Nephropathie als wahrscheinliche zugrunde liegende Ursache angenommen werden kann [12]

- unauffälliges Urinsediment
- FLCs >1500 mg/dl im Serum
- überwiegend monoklonale Leichtketten in der Eiweißelektrophorese mit Immunfixation im 24h-Sammelurin
- Vordiagnose einer Cast Nephropathie und klinischer Verdacht auf Rekurrenz

Eine Light Chain Cast-Nephropathie bei FLCs <500 mg/l im Serum ist unwahrscheinlich [12].

1.1.4 Stadieneinteilung, Prognose und Überlebenszeit

Die Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung des Multiplen Myeloms ist zum einen möglich nach Salmon und Durie [2]. Diese Einteilung wurde im Verlauf um die radiologischen bzw. nuklearmedizinischen ‚Plus-Kriterien‘ erweitert, welche im MRT oder PET nachgewiesene Myelomläsionen angeben [2]. Zum anderen kann die Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung nach dem International Staging System (ISS) erfolgen [1,2]. Das modifizierte Revised International Staging System (R-ISS) wurde um die Parameter LDH und Hochrisikomutationen ergänzt [1,2].

Die Prognose und die geschätzte Überlebenszeit für Patienten mit einem Multiplen Myelom sind von mehreren Faktoren abhängig. Ungünstig sind ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Salmon und Durie oder ISS/R-ISS) bei Erstdiagnose [1,2], zytogenetische Aberrationen wie: del(13q), del(17p), Monosomie 13, t(4;14), t(4;16), t(14;20) und eine Hypodiploidität sowie ein erhöhter LDH-Wert [2]. Der Verlauf des Multiplen Myeloms ist ebenfalls schlechter bei einem unzureichenden oder fehlendem Therapieansprechen, einer raschen Myelomprogression oder dem Auftreten eines Frührezidivs, einem Patientenalter von >70 Jahren sowie einem erhöhten Grad an Komorbidität [3]. Auch sind sekundäre Endorganschäden relevant. Insbesondere dem

Erhalt der Nierenfunktion kommt prognostisch große Bedeutung zu [2]. Das 10-Jahresüberleben von jüngeren Patienten mit optimaler Therapie liegt aktuell bei über 50% [1].

Tabelle 4: Stadieneinteilung International Staging System [ISS] 2005 und Revised ISS [R-ISS] 2015

Stadium	Kriterien	Definition
ISS I	Niedriges β 2-Mikroglobulin	β 2-M <3,5 mg/l und Albumin $\geq$ 3,5 g/dl
ISS II	Weder Stadium I noch III	β 2-M <3,5 mg/l und Albumin <3,5 g/dl oder β 2-M 3,5-5,4 mg/l
ISS III	Hohes β 2-Mikroglobulin	β 2-M $\geq$ 5,5 mg/l
R-ISS I	ISS I und keine Hochrisikozytogenetik [del(17p), t(4;14), t(14;16)] und normale LDH	
R-ISS II	Weder ISS I noch ISS III	
R-ISS III	ISS III und Hochrisikozytogenetik [del(17p), t(4;14), t(14;16)] oder hohe LDH	
Medianes Überleben: ISS I 62 Monate, ISS II 44 Monate, ISS III 29 Monate [ISS 2005]		
5-Jahresüberleben: R-ISS-1: 82%, R-ISS-2: 62%, R-ISS-3: 40% [R-ISS 2015]		

Tabelle nach Herold Innere Medizin 2021 [1] und Duale Reihe Innere Medizin 4. Auflage 2018 [2]

Tabelle 5: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon (1975) ergänzt durch die Salmon-Durie-Plus-Klassifikation

Stadium	Kriterien	„Plus-Kriterien“	Überlebenszeit (nach Durie 2005)
I (Tumorzellmasse niedrig)	Alle der folgenden Kriterien erfüllt - Hämoglobin >10 g/dl - Serumkalzium normal (<12 mg/dl) - Skelett mit maximal einer solitären Osteolyse - Geringe Paraproteinkonzentration: IgG <5 g/dl, IgA <3 g/dl, Bence-Jones-Proteinurie <4 g/24h	Im MRT oder PET <5 fokale Läsionen oder „mild diffuse disease“	IA 72 Monate IB 20 Monate
II	Weder Kriterien von I noch von III erfüllt	Im MRT oder PET 5-20 fokale Läsionen oder „moderate diffuse disease“	IIA 61 Monate IIB 28 Monate
III (Tumorzellmasse hoch)	Eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt: - Hämoglobin <8,5 g/dl - Serumkalzium >12 mg/dl >3 (fortgeschrittene) Osteolysen im Röntgenskelettstatus - hohe Paraproteinkonzentration: IgG >7 g/dl, IgA >5 g/dl, Bence-Jones-Proteinurie >12 g/24h	Im MRT oder PET >20 fokale Läsionen oder „severe diffuse disease“	IIIA 40 Monate IIIB 19 Monate

Subklassifikation:

A = normale Nierenfunktion (Kreatinin <2 mg/dl), B = gestörte Nierenfunktion (Kreatinin >2 mg/dl)

Tabelle nach Herold Innere Medizin 2021 [1], Duale Reihe Innere Medizin 4. Auflage 2018 [2] sowie Das Rote Buch 5. Auflage 2014 [3]

1.1.5 Therapie und Therapieansprechen

Die Indikation zur Therapieeinleitung des Multiplen Myelom besteht bei Erfüllung mindestens eines CRAB-Kriteriums oder eines SLiM-CRAB-Biomarkers [1,3]. Das Behandlungskonzept

wird unter Berücksichtigung der Symptomatik, des Alters und der Komorbidität des Patienten individuell festgelegt [1, 3].

Als Erstlinientherapie wird bei Patienten <70 Jahren, in gutem Allgemeinzustand und ohne Komorbiditäten in der Regel eine Induktion mit einer Bortezomib-haltigen Dreifachkombinationschemotherapie durchgeführt [1]. Im Anschluss erfolgt eine zytotoxische Stammzellmobilisation z.B. mit Cyclophosphamid und G-CSF mit autologer Stammzellapharese [1]. Im Anschluss an eine Hochdosisschemotherapie, standardmäßig Melphalan, wird eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt. An diese schließt sich eine Erhaltungstherapie z.B. mit Lenalidomid an [1].

Tabelle 6: Responsekriterien für das Multiple Myelom

Response Subkategorie	Responsekriterien
Stringent Complete Response (alle Kriterien sind erfüllt)	▪ Immunfixation: in Serum und Urin negativ ▪ FLC-Quotient: im Serum normalisiert ▪ Weichteilmanifestation: nicht nachweisbar ▪ Plasmazellen im Knochenmark: ≤5%; keinen klonalen Plasmazellen durch Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz
Complete Response (alle Kriterien sind erfüllt)	▪ Immunfixation: in Serum und Urin negativ ▪ Weichteilmanifestation: nicht nachweisbar ▪ ≤5% Plasmazellen im Knochenmark
Very Good Partial Response (alle Kriterien sind erfüllt)	▪ Immunfixation: M-Protein nachweisbar ▪ Elektrophorese: ≥90% Reduktion des M-Proteins im Serum <u>und</u> M-Protein <100 mg/24h M-Protein im Urin <u>oder</u> Elektrophorese: kein M-Protein in Serum und Urin nachweisbar
Partial Response	▪ Elektrophorese: ≥50% Reduktion des M-Proteins im Serum <u>und</u> ≥90% Reduktion des M-Proteins im Urin oder M-Protein <200 mg/24h M-Protein im Urin ▪ Bei nicht bestimmtem M-Protein in der Elektrophorese: Abfall der Differenz zwischen betroffener und nicht betroffener freier Leichtkette um ≥50% ▪ Bei nicht bestimmtem M-Protein in der Elektrophorese und nicht bestimmtem freien Leichtketten: ≥50% Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark, falls Plasmazellanteil vor Therapie >30% ▪ Weichteil-Manifestation (falls bei Baseline vorhanden): ≥50% Größenreduktion
Minimal Response (alle Kriterien sind erfüllt)	▪ Elektrophorese: ≥25% aber ≤49% Reduktion des M-Proteins im Serum und Reduktion des M-Proteins im 24h Urin um 50-89% ▪ Weichteil-Manifestation (falls bei Baseline vorhanden): ≥50% Größenreduktion
Stable Disease	▪ Weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt
Progressive Disease Relapse	Anstieg einer der folgenden Parameter ≥25% im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Elektrophorese: M-Protein im Serum (absoluter Anstieg ≥0,5 g/dl) ▪ Elektrophorese: M-Protein im Urin (absoluter Anstieg ≥200 mg/24h) ▪ Bei Patienten ohne bestimmtes M-Protein: Anstieg der Differenz von führender zu nicht führender FLC (absoluter Anstieg >10 mg/dl) ▪ Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg ≥10%) ▪ Größenzunahme bestehender oder neu entstandene Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen ▪ Hyperkalzämie (korrigiertes Serumkalzium >11,5 mg/dl bzw. 2,65 mmol/l)

Tabelle nach Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S und Kollegen: International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma in Lancet Oncology 2016 [68] sowie Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M und Kollegen: International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma in Leukemia 2006 [69]

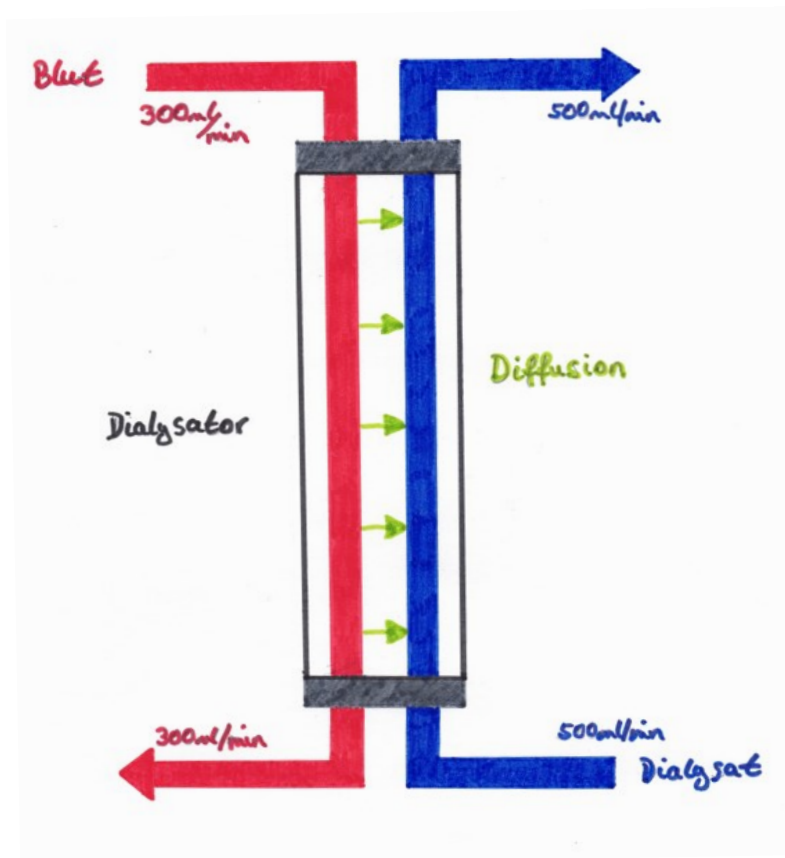
1.2 Hämodialyse / Hämofiltration, HCO und Renal Response

Im Rahmen der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms mit renaler Beteiligung ist zügiges Handeln geboten [31]. Die Erholung der Nierenfunktion bei der Myelomniere hängt maßgeblich von der frühzeitigen Reduktion der FLCs ab [32]. Als additive Therapie bei Cast-Nephropathie und erhöhten FLCs besteht die Möglichkeit zur Durchführung einer High-Cut-Off-Dialyse (HCO-Dialyse), um im frühen Stadium der Erkrankung eine schnellere Reduktion der FLCs und ein Fortschreiten der Nierenschädigung zu begrenzen.

Die Hämodialyse ist das am weitesten verbreitete extrakorporale Nierenersatzverfahren [33]. Bei terminaler Erkrankung der Eigennieren kann hierdurch die Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion ersetzt werden [33]. Hierzu wird das Blut des Patienten von einem Dialysezugang mittels Blutpumpen über ein Schlauchsystem in einen Dialysator und wieder zurück zum Patienten geleitet [33]. Im Dialysator laufen die entscheidenden Transportprozesse der Dialyse über eine semipermeable Membran ab, welche Blut und Dialysatflüssigkeit voneinander trennt [33].

Bei der Hämodialyse kommt primär die selektive Diffusion als Transportmechanismus zum Tragen, wobei durch die Porengröße der semipermeablen Membran des Dialysators bestimmt wird, welche Moleküle aus dem Blut in die Dialysatflüssigkeit übergehen und umgekehrt [33] – siehe Abbildung 5. Die Membran des Dialysators ist für Wasser sowie kleinere und mittlere Moleküle durchlässig [33]. Größere Moleküle wie z.B. Proteine können die Standarddialysemembran i.d.R nur limitiert oder schlecht bzw. gar nicht passieren [33]. Für den Übertritt von Blutzellen ist die Porengröße des Filters zu gering [33]. Der Konzentrationsgradient einer Substanz zwischen Blut und Dialysatflüssigkeit ist maßgeblich für die Transportrate bei der Hämodialyse verantwortlich [33]. Abhängig ist dieser vor allem von der Flussrichtung des Blutes und der Dialysatflüssigkeit, aber auch von der Molekülgröße und dem Diffusionswiderstand der Dialysatormembran [33].

Abbildung 5: Hämodialyse – Diffusion



Bei der Hämofiltration beruht der Stofftransport auf dem Prinzip der Konvektion [33]. Hierbei werden Substanzen im Rahmen eines Flüssigkeitstransfers über die Dialysatormembran mitgerissen und aus dem Blut entfernt [33]. Bei der Ultrafiltration zur Negativbilanzierung von Patienten mit Volumenüberladung ist der Anteil des konvektiven Stofftransportes bei der Dialyse im Verhältnis zur Diffusion gering, da der Wasserentzug im Rahmen einer Dialysebehandlung i.d.R. nur wenige Liter beträgt [33].

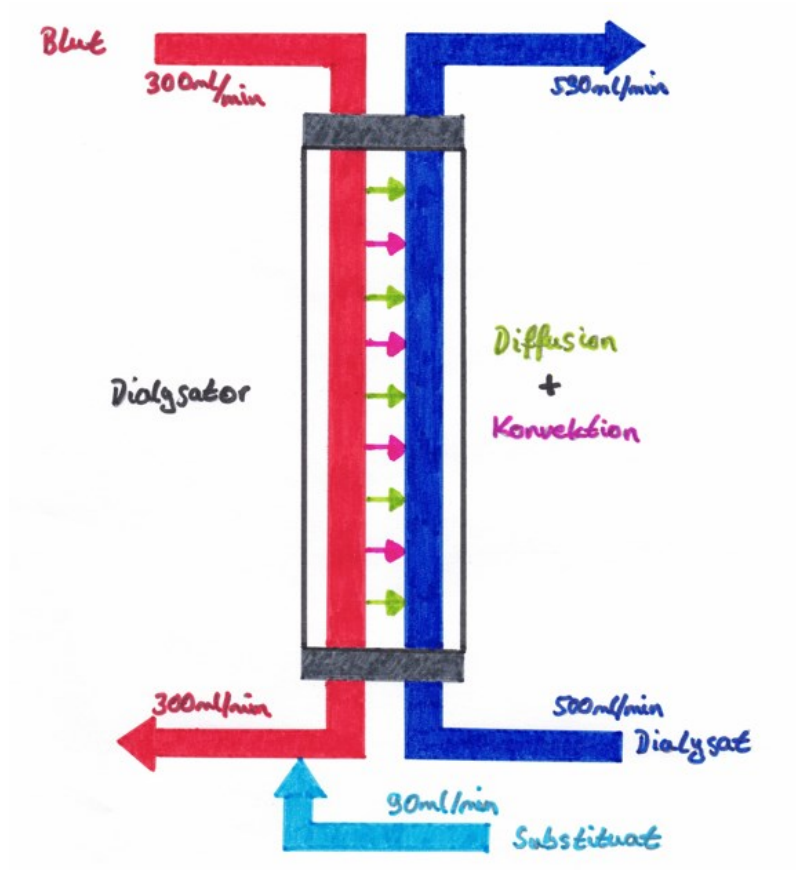
Im Rahmen einer Hämofiltrationsbehandlung werden größere Mengen Plasmawasser durch einen hydrostatischen Druck vom Dialysegerät in die Dialysatflüssigkeit abgepresst [33]. Im Rahmen der Behandlung erfolgt zur Erhaltung der hämodynamischen Stabilität eine entsprechende Substitution von Flüssigkeit mit Elektrolyten und Pufferbasen, so dass die Hämofiltration insgesamt bilanzneutral erfolgt, abgesehen von der beim Patienten gewünschten und voreingestellten netto-Ultrafiltration [33,34]. Bezüglich der Substitution wird zwischen dem Verfahren einer Prädilution, einer Postdilution und einer Mixed-Dilution unterschieden [33,34]. Bei der Prädilution wird die Substitutionsflüssigkeit vor dem Dialysefilter zugemischt, was zwar zu einer rheologischen Verbesserung führt, allerdings die Effektivität der Clearance reduziert [33,34]. Bei der Postdilution wird die Substitutionsflüssigkeit nach dem Dialysefilter zugemischt und ist die effektivste Methode zur Steigerung mittelmolekularer Substanzen [33,34]. Bei der Hämofiltrationsbehandlung im Modus Mixed-Dilution wird die Substitutionslösung sowohl vor als auch nach dem Dialysator zugeleitet und stellt einen

Kompromiss zwischen Steigerung der Clearance und dem Risiko einer Hämokonzentration mit Systemclotting dar [34]

Bei einer Hämodilutionsbehandlung im Modus Prädilution können bis zu 100 Liter Plasmaflüssigkeit ausgetauscht werden [33]. Die Hämodilutionsbehandlung im Modus Postdilution ist aufgrund der Hämokonzentration des Blutes über den Dialysefilter und der Gefahr des Clottings auf ca. 20-30 Liter pro Behandlungsverfahren begrenzt [33]. Der konvektive Stofftransport wird überwiegend von der Filtrationsrate und dem Siebkoeffizienten der Dialysatormembran bestimmt [33].

Die Hämodiafiltration kombiniert die Mechanismen diffusiver und konvektiver Elimination in einer Behandlung [33, 34]. Dadurch kann die Gesamteliminationsrate von kleinmolekularen und mittelmolekularen Substanzen insgesamt effizienter sein als beim Einsatz eines Einzelverfahrens [33] – siehe Abbildung 6.

Abbildung 6: Hämodiafiltration mit Postdilution – Diffusion und Konvektion



Bei der HCO-Dialyse werden Dialysefilter mit Membranen genutzt, die hinsichtlich der Proteinpermeabilität einen Cut-Off nahe dem der glomerulären Basalmembran haben und verglichen mit anderen Filtertypen die höchste Clearance für Mittelmoleküle aufweisen [16]. HCO-Dialysefilter besitzen einen Siebkoeffizienten für Proteine aus dem Blut, der bis an das

Molekulargewicht von Albumin (66 kDa) heranreicht [16]. Moleküle mit einem MW größer als 20 kDa liegen oberhalb der Schwelle für eine effektive Clearance durch eine Dialysebehandlung unter Verwendung eines standard High-Flux-Dialysefilters [16].

Beinahe 50% der Patienten mit einem Multiplen Myelom weisen eine Nierenfunktionsstörung mit einer eGFR <60 ml/min auf und bis zu 10% Patienten haben eine schweres AKI und benötigen eine Dialysebehandlung [16,35]. Die Patienten mit einem schweren AKI und Dialysepflichtigkeit haben eine sehr eingeschränkte Prognose mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr [16,31,36]. Das schlechte Outcome ist in einer Vielzahl der Fälle assoziiert mit der fehlenden Erholung einer dialyseunabhängigen Nierenfunktion [16,37].

Da etwa 90% der AKIs bei Myelompatienten durch eine direkte Toxizität der im Rahmen der Erkrankung exzessiv produzierten klonalen Immunglobulin-Leichtketten bedingt sind und das schlechte Outcome bei Myelompatienten mit schwerem AKI somit pathogenetisch verknüpft ist mit einem im Blut zirkulierenden nephrotoxischen Protein, wurden Untersuchungen angestellt, um die Effizienz der extrakorporalen FLC-Elimination durch Anwendung einer HCO-Dialyse zu prüfen und eine Evidenzgrundlage für deren klinischen Einsatz zu etablieren [16,38,39].

Der Gambro HCO (High-Cut-Off) 1100 Dialysator besitzt eine Membranoberfläche von 1,1 m² und einen Porenradius von 8-12 nm; bei HF-Membranen liegt dieser typischerweise bei 3,5-5,5 nm [16]. Der Gambro HCO 1100 Dialysator kann zur Entfernung von Plasmakomponenten mit einem Molekulargewicht von bis zu 45 kDa genutzt werden [16,40] und erfasst somit κ-FLCs (22,5 kDa) und λ-FLCs (45 kDa). Zur Elimination von FLCs durch eine Hämodialyse unter Verwendung des Gambro HCO 1100 Filters wurden von Hutchison und Kollegen im Jahr 2007 Ergebnisse aus in vitro und in vivo Untersuchungen publiziert [41]. Von den sieben getesteten Dialysatoren (High-Flux, Super-Flux, HCO) war die Elimination der FLCs unter Verwendung des Gambro HCO 1100 Filter in den in vitro Versuchen am effektivsten [41]. Im Rahmen der Behandlung mit einer HCO-Dialyse wurden drei von fünf Patienten mit einem akuten Nierenversagen auf dem Boden einer Cast-Nephropathie dialysefrei [41].

Daten von Pilotstudien aus den Jahren 2008 und 2009 ließen vermuten, dass eine additive HCO-Dialyse zur Chemotherapie bei Patienten mit Cast-Nephropathie zu einer verbesserten Nierenfunktionserholung und vermehrten Dialysefreiheit beitragen könnte [37, 42]. Weitere Folgestudien aus den Jahren 2011 bis 2016 zeigten ebenfalls positive Resultate bei der Anwendung einer HCO-Dialyse im Rahmen eines Multiplen Myeloms mit Leichtkettenvermehrung und akuter Nierenfunktionsstörung hinsichtlich einer rascheren FLC-Reduktion und Erholung der Nierenfunktion [43, 44, 45, 46].

Tabelle 7: Kriterien für die Definition eines renalen Ansprechens im Rahmen der Myelomtherapie

Renal Response	Baseline eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Bestes Ansprechen der Kreatinin-Clearance
Complete Response (CR)	<50	≥60 ml/min
Partial Response (PR)	<15	30-59 ml/min
Minor Response (MR)	<15	15-29 ml/min
	15-29	30-59 ml/min
eGFR auf Basis der MDRD- oder CKD-EPI-Formel		

Tabelle nach Referenz Nephrologie 1. Auflage 2019 [12] sowie Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H und Kollegen: Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group in Journal of Clinical Oncology 2010 [70]

1.3 Ziele der Arbeit

Bei der Diagnose eines Multiplen Myeloms mit Leichtkettenvermehrung liegt häufig ein akutes Nierenversagen durch eine Cast-Nephropathie vor. Die Nierenschädigung durch eine Cast-Nephropathie ist in frühen Stadien potenziell reversibel. Eine dauerhafte Einschränkung der Nierenfunktion im Rahmen eines Multiplen Myeloms ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Zur Verbesserung des renalen Outcomes bei der Cast-Nephropathie kann eine High-Cut-Off-Dialyse (HCO) als additive Therapie zur Chemotherapie durchgeführt werden, um freie Leichtketten schneller zu eliminieren.

Der Benefit der HCO-Dialyse war zu Beginn der Arbeit noch nicht abschließend geklärt bzw. kontrovers diskutiert. In den IMWG-Guidelines von 2016 gibt es eine Grad-B-Empfehlung zur Anwendung der HCO-Dialyse in Kombination mit einer Chemotherapie für Myelompatienten mit einer akuten Nierenfunktionsstörung auf dem Boden einer Cast Nephropathie [47]. Zwei neuere randomisierten Studien (MYRE, EuLITE) kamen hinsichtlich des Einsatzes der HCO-Dialyse bei Myelompatienten zu uneinheitlichen Ergebnissen [48,49].

Zur Performance der Leichtkettenelimination unter Verwendung des Dialysefilters Asahi APS-21EH lagen zu Beginn der Arbeit noch keine Daten vor.

In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen wie sich die Nierenfunktion bei Patienten mit der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms mit Leichtkettenvermehrung und akuter Nierenfunktionsstörung unter Chemotherapie mit additiver HCO-Dialyse innerhalb eines Jahres entwickelt und wie der Überlebensverlauf dieser Patienten ist.

Weiterhin wird in dieser Arbeit die Leichtkettenelimination bei Patienten mit Multiplen Myelom und FLC-Vermehrung im Rahmen der HCO-Dialyse unter Anwendung des Dialysators Asahi APS-21EH im Vergleich mit dem Dialysator Gambro HCO 1100 analysiert.

Mit den Daten und Erkenntnissen dieser Arbeit soll ein ergänzender Beitrag geleistet werden, um den Stellenwert der HCO-Dialyse als renoprotektives Behandlungsverfahren im Rahmen der Myelomtherapie weiter zu präzisieren und zu einer Konkretisierung der Anwendungsempfehlung beizutragen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Untersuchungen

In einer retrospektiven Studie wurden bei 33 Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf mit der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms im Zeitraum April 2010 bis Januar 2018 sowie mit freien Leichtketten (FLCs) >500 mg/l und akutem Nierenversagen das Patientenüberleben, die Nierenfunktion und die Leichtkettenelimination durch HCO-Dialyse analysiert. Die Therapie des Multiplen Myeloms bestand aus einer initialen Chemotherapie mit Bortezomib/Dexamethason oder Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason und einer HCO-Dialyse.

Zur Auswertung der Leichtkettenelimination wurden alle HCO-Dialysen von Myelompatienten mit einem FLC-Wert von >500 mg/l im Zeitraum April 2010 bis Januar 2018 analysiert. Verglichen wurden der Filter Gambro HCO 1100 im Modus Hämodialyse (HD) und der Filter Asahi APS-21EH im Modus Hämodialyse (HD) und Hämodiafiltration (HDF) mit Postdilution.

Leistungsdaten Gambro HCO 1100 [40]:

- Effektive Membranoberfläche 1,1 m²
- Ultrafiltrationskoeffizient 36 ml/hxmmHg
- Siebkoeffizient Myoglobin (17,8 kDa) 0,9 und Albumin (66 kDa) 0,1
- Harnstoffclearance 171 ml/min bei Q_b 200 ml/min, Q_d 500 ml/min, Q_f 0 ml/min

Leistungsdaten Asahi APS-21EH [61]:

- Effektive Membranoberfläche 2,1 m²
- Ultrafiltrationskoeffizient 67 ml/hxmmHg
- Siebkoeffizient beta2-Mikroglobulin (11,8 kDa) 0,88 und Albumin (66 kDa) 0,008
- Harnstoffclearance 193 ml/min bei Q_b 200 ml/min, Q_d 500 ml/min, Q_f 0 ml/min

Als Dialysemaschinen zum Einsatz kamen überwiegend die Fresenius 4008, die Fresenius 5008 und die GAMBRO AK 200. Bei zwei Patienten erfolgten im Rahmen der Behandlung auf Intensivstation auch HCO-Dialysen mit der Fresenius Genius 90. Die Dialysebehandlungen im Modus Hämodiafiltration mit Postdilution wurden mit den Dialysemaschinen Fresenius 5008 (Online AutoSub) durchgeführt. Für die Dialysebehandlungen wurden die Dialysatoren Gambro HCO 1100 und Asahi APS-21EH verwendet. Die durchschnittliche Dialysezeit betrug 6 ½ Stunden. Die durchschnittliche Blutflussrate während der Dialysebehandlung lag bei 236 ml/min.

Die Blutabnahmen zur Bestimmung der freien Leichtketten und des Albumins wurden wenige Minuten nach dem Beginn einer Dialysebehandlung – um eine Probendilution durch die Spülflüssigkeit im Schlauchsystem zu vermeiden – sowie kurz vor Beendigung der Dialysebehandlung abgenommen. Die Analyse der Blutproben erfolgte im Zentrallabor der Uniklinik Düsseldorf.

2.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die Computerprogramme GraphPad Prism (Graphpad Software Inc., Ca, USA) in den Versionen 8, 9 und 10 sowie Excel (Microsoft) genutzt. Für die Berechnung der statistischen Signifikanz entsprechend der Hypothese wurde bei parametrischen Daten und Vergleich von zwei Gruppen der unpaired T-test angewendet. Bei nicht-parametrischen Daten bzw. fehlender Normalverteilung im Shapiro-Wilk Test / Kolmogorov-Smirnov Test und Vergleich von zwei Gruppen wurde der Wilcoxon matched-pairs signed rank test angewendet. Bei parametrischen Daten und Vergleich von mehr als zwei Gruppen erfolgte die Analyse mittels one-way ANOVA. Bei nicht-parametrischen Daten bzw. fehlender Normalverteilung der Residuals im Shapiro-Wilk Test / Kolmogorov-Smirnov Test und Vergleich von mehr als zwei Gruppen erfolgte die Analyse mittels Friedmann Test / Dunn's Multiple Comparisons Test.

2.3 Ethikvotum

Das Ethikvotum für die retrospektive pseudonymisierte Datenanalyse liegt mit der Studiennummer: 2018-42-RetroDEuA vor.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Beobachtungszeitraum von 2010 und 2018 wurden insgesamt 33 Patienten mit der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms, bei denen im Serum vermehrte freie Leichtketten (>500 mg/l) nachgewiesen wurden und bei denen eine Nierenfunktionsstörung vorlag, in die Studie eingeschlossen. 18 Patienten waren männlich, 15 Patienten waren weiblich. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 59,6 Jahren (35-82 Jahre).

Es wurden sechs Multiple Myelome vom Typ IgG (κ : $n=4$; λ : $n=2$), drei Multiple Myelome vom Typ IgA (κ : $n=3$; λ : $n=0$) und 24 Leichtkettenmyelome (κ : $n=17$; λ : $n=7$) nachgewiesen. Insgesamt waren 24 Multiple Myelome vom FLC-Typ κ und neun Multiple Myelome vom FLC-Typ λ . Der Mittelwert der freien Leichtketten im Serum vor Therapiebeginn lag bei 9165 mg/l (941-24900 mg/l). Bei allen 33 Patienten war der SLiM-CRAB Biomarker (Serum κ/λ -Ratio >100 oder $<0,01$) positiv.

Nach dem International Staging System lag bei 28 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Stadium ISS III und bei einem Patienten ein Stadium ISS II vor. Aufgrund von fehlenden Daten war bei drei Patienten das Stadium nicht vollständig bestimmbar – entweder ISS-Stadium II oder III – und bei einem Patienten keine ISS-Stadienzuordnung möglich.

Nach der Stadieneinteilung von Salmon und Durie lag bei 29 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Stadium III und bei vier Patienten ein Stadium II vor. 30 Patienten gehörten zur Subgruppe ‚B‘ mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und einem Kreatininwert ≥ 2 mg/dl. Ein akutes Nierenversagen ohne vorbekannte chronische Nierenfunktionseinschränkung lag bei 29 von 33 Patienten vor. Bei vier Patienten war eine chronische Nierenfunktionseinschränkung im Stadium CKD II-III bekannt – 1x bei Z.n. Nephrektomie, 1x bei hypertensiver/diabetischer Nierenerkrankung und 2x unbekannter Ursache.

Bei 12 von 33 Patienten wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. In neun Fällen wurde histopathologisch eine Cast-Nephropathie diagnostiziert. Bei einem Patienten wurde die Diagnose einer proximalen zytoplasmatischen Leichtkettentubulopathie vom FLC-Typ κ gestellt, bei einem weiteren Patienten die Diagnose einer monoklonalen Leichtketten-Nephropathie (LCDD) vom FLC-Typ κ . Bei einem Patienten konnte die Ursache des beschriebenen tubulointerstitiellen Schadens histopathologisch nicht ermittelt werden – für eine Glomerulonephritis, für eine monoklonale Leichtkettenglomerulopathie, für

Amyloidablagerungen, für einen tubulointerstitiellen Schaden vom Typ der Plasmazytomniere, für eine floride interstitielle Nephritis und für eine thrombotische Mikroangiopathie zeigte sich in der Nierenbiopsie kein Anhalt.

Die initiale Chemotherapie wurde bei 22 Patienten nach dem VCD-Protokoll und bei elf Patienten nach dem VD-Protokoll begonnen. Bei sechs Patienten wurde die Chemotherapie innerhalb der ersten drei Zyklen umgestellt. Aus der VCD-Gruppe erfolgte bei zwei Patienten ein Wechsel auf VD und bei einem Patienten ein Wechsel auf VRD. Aus der VD-Gruppe erfolgte bei zwei Patienten ein Wechsel auf VCD und bei einem Patienten ein Wechsel auf LD. Durchschnittlich wurden pro Patient 13,6 HCO-Dialysen während der initialen Behandlung des Multiplen Myeloms durchgeführt.

Tabelle 8: Übersicht Patienten mit der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms

Item	Wert
Gesamtzahl der Patienten	n=33
Durchschnittliches Alter in Jahren	59,6 (35-82)
Geschlecht männlich / weiblich	n=18 / n=15
Multipl. Myelom Typ IgG (κ/λ)	n=6 (κ: n=4 ; λ: n=2)
Multipl. Myelom Typ IgA (κ/λ)	n=3 (κ: n=3 ; λ: n=0)
Leichtkettenmyelom (κ/λ)	n=24 (κ: n=17 ; λ: n=7)
Leichtkettentyp insgesamt κ/λ	n=24 / n=9
Mittelwert FLC vor Therapiebeginn in mg/l	9165 (941-24900)
SLiM-CRAB Biomarker (Serum κ/λ-Ratio > 100 oder <0,01)	n=33
ISS Stadium III	n=28
Salmon und Durie Stadium III	n=29
Nierenfunktion und Dialyse	
De novo akutes Nierenversagen	n=29
Bekannte chronische Nierenfunktionseinschränkung	n=4
CRAB Renal Insufficiency (Kreatininwert >2 mg/dl)	n=30
Anzahl der Patienten mit Nierenbiopsie	n=12
Anzahl Cast-Nephropathie in der Nierenbiopsie	n=9
Durchschnittliche Anzahl der HCO-Dialysen	13,6 (3-39)

3.2 Verlauf Überleben und Nierenfunktion

3.2.1 Nierenfunktion vor Therapiebeginn

Vor Therapiebeginn lag bei 19 von 33 Patienten die eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. ein dialysepflichtiges Nierenversagen aufgrund von therapierefraktärer Hyperkalzämie und / oder Hyperkaliämie vor (zwei Patienten). Bei 14 von 33 Patienten war die eGFR CKD-EPI ≥15 ml/min, wobei ein Patient mit einem initialen Kreatininwert von 1,2 mg/dl eine eGFR CKD-EPI >60 ml/min aufwies. Die mittlere eGFR CKD-EPI der 33 Patienten lag bei 17,18 ml/min.

Tabelle 9: eGFR CKD-EPI vor Therapiebeginn (n=33)

Gruppe eGFR CKD-EPI	Patientenzahl pro Gruppe
eGFR CKD-EPI ≥ 90 ml/min	n=0
eGFR CKD-EPI 60-89 ml/min	n=1
eGFR CKD-EPI 45-59 ml/min	n=2
eGFR CKD-EPI 30-44 ml/min	n=2
eGFR CKD-EPI 15-29 ml/min	n=9
eGFR CKD-EPI <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit	n=19

3.2.2 Kontrollpunkt I – Patientenüberleben und Nierenfunktion einen Monat nach Therapiebeginn

Von den zu Beginn 33 Patienten waren innerhalb des ersten Monats nach Therapiebeginn zwei verstorben – ein Patient aufgrund von Asphyxie, ein weiterer aufgrund eines Infektes. Beide Verstorbenen hatten initial eine eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. waren dialysepflichtig. Bei Beiden zeigte sich zuletzt No Renal Response und eine fortbestehende Dialysepflichtigkeit.

Im Gruppenvergleich aller 31 überlebenden Patienten vor Therapiebeginn und einen Monat nach Therapiebeginn zeigte sich wie in Tabelle 10 dargestellt eine statistisch signifikante Verbesserung der Nierenfunktion im Wilcoxon matched-pairs signed rank test ($p=0,0036$, P value (two-tailed); Pairing: rs (Spearman) =0,4475, $p=0,0058$, P value (one tailed)).

Die gemittelte eGFR CKD-EPI dieser 31 Patienten vor Therapie lag bei 18,16 ml/min, die gemittelte eGFR CKD-EPI einen Monat nach Therapiebeginn lag bei 31,10 ml/min. Der Unterschied war im Wilcoxon matched-pairs signed rank test statistisch signifikant ($p<0,0001$, P value (two-tailed); Pairing: rs (Spearman) =0,5994, $p=0,0002$, P value (one-tailed)) – siehe Abbildung 7.

Wie in Tabelle 11 dargestellt zeigten von den 31 überlebenden Patienten einen Monat nach Therapiebeginn fünf Patienten eine Complete Renal Response, drei Patienten eine Partial Renal Response, sechs Patienten eine Minor Renal Response und 16 Patienten No Renal Response. Bei einem Patienten (initiale eGFR CKD-EPI 67 ml/min) war die Zuordnung in eine Renal Response Gruppe formal nicht möglich.

Einen Monat nach Therapiebeginn waren insgesamt zwölf Patienten dialysepflichtig.

Bei zehn Patienten lag die initiale eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. eine Dialysepflichtigkeit vor. Bei zwei Patienten mit einer initialen eGFR CKD-EPI von 15 ml/min bzw. 17 ml/min trat im Verlauf eine Verschlechterung der Nierenfunktion hin zu einer Dialysepflichtigkeit ein.

Tabelle 10: eGFR CKD-EPI vor Therapie und einen Monat nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)

Gruppe eGFR CKD-EPI	Patientenzahl pro Gruppe vor Therapie	Patientenzahl pro Gruppe einen Monat nach Therapiebeginn
eGFR CKD-EPI ≥ 90 ml/min	n=0	n=1
eGFR CKD-EPI 60-89 ml/min	n=1	n=5
eGFR CKD-EPI 45-59 ml/min	n=2	n=2
eGFR CKD-EPI 30-44 ml/min	n=2	n=5
eGFR CKD-EPI 15-29 ml/min	n=9	n=6
eGFR CKD-EPI <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit	n=17	n=12

Abbildung 7: eGFR CKD-EPI vor Therapie und einen Monat nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)

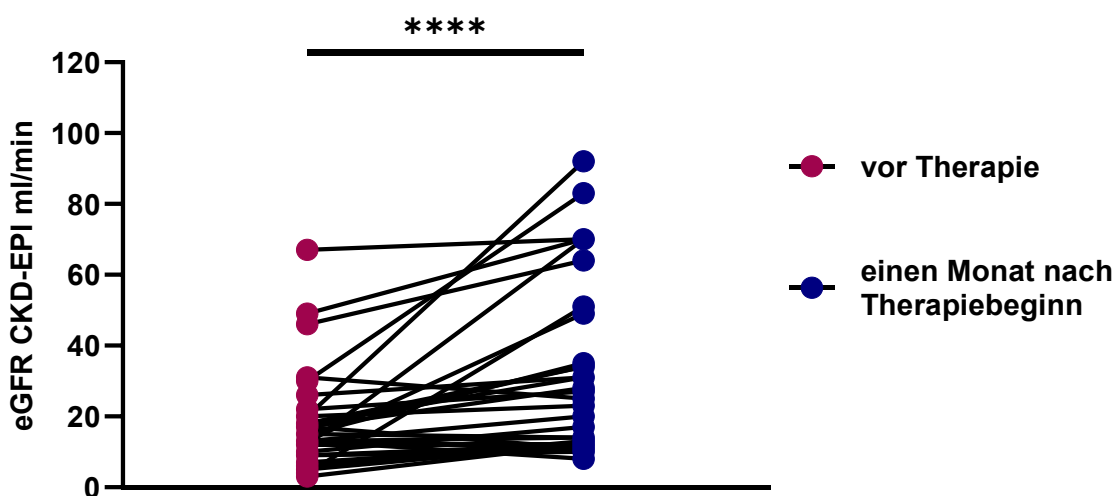


Tabelle 11: Renal Response einen Monat nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)

Renal Response Stadium	eGFR CKD-EPI ml/min vor Therapie	eGFR CKD-EPI ml/min einen Monat nach Therapiebeginn	Patientenzahl pro Gruppe
Complete Response	<50	≥ 60	n=5
Partial Response	<15	30-59	n=3
Minor Response	<15	15-29	n=6
	15-29	30-59	
No Response			n=16
Not defined in criteria	Patient Nummer 6		n=1
	≥ 60	≥ 60	

3.2.3 Kontrollpunkt II – Patientenüberleben und Nierenfunktion drei Monate nach Therapiebeginn

Von den 31 überlebenden Patienten zum Kontrollpunkt I war bis zum Zeitpunkt drei Monate nach Therapiebeginn kein weiterer Patient verstorben. Im Gruppenvergleich aller 31 überlebenden Patienten einen Monat nach Therapiebeginn und drei Monate nach

Therapiebeginn zeigte sich wie in Tabelle 12 dargestellt eine statistisch signifikante Verbesserung der Nierenfunktion im Wilcoxon matched-pairs signed rank test ($p=0,0013$, P value (two-tailed) ; Pairing: rs (Spearman) =0,6853 , $p<0,0001$, P value (one-tailed)).

Die gemittelte eGFR CKD-EPI dieser 31 Patienten lag ein Monat nach Therapiebeginn bei 32,10 ml/min, die gemittelte eGFR CKD-EPI drei Monate nach Therapiebeginn lag bei 44,87 ml/min. Der Unterschied war im Wilcoxon matched-pairs signed rank test statistisch signifikant ($p<0,0001$, P value (two-tailed) ; Pairing: rs (Spearman) =0,6553 , $p<0,0001$, P value (one-tailed)) – siehe Abbildung 8.

Wie in Tabelle 13 dargestellt zeigten von den 31 überlebenden Patienten drei Monate nach Therapiebeginn sechs Patienten eine Complete Renal Response, fünf Patienten eine Partial Renal Response, elf Patienten eine Minor Renal Response und acht Patienten No Renal Response. Bei einem Patienten (initiale eGFR CKD-EPI 67 ml/min) war die Zuordnung in eine Renal Response Gruppe formal nicht möglich.

Drei Monate nach Therapiebeginn waren insgesamt sechs Patienten dialysepflichtig.

Bei vier Patienten lag die initiale eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. eine Dialysepflichtigkeit vor. Bei zwei Patienten mit einer initialen eGFR CKD-EPI von 15 ml/min bzw. 17 ml/min war im Verlauf des ersten Therapiemonats eine Verschlechterung der Nierenfunktion eingetreten und seither bestand eine Dialysepflichtigkeit.

Tabelle 12: eGFR CKD-EPI einen Monat nach Therapiebeginn und drei Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)

Gruppen eGFR CKD-EPI	Patientenzahl pro Gruppe einen Monat nach Therapiebeginn	Patientenzahl pro Gruppe drei Monate nach Therapiebeginn
eGFR CKD-EPI ≥ 90 ml/min	n=1	n=2
eGFR CKD-EPI 60-89 ml/min	n=5	n=5
eGFR CKD-EPI 45-59 ml/min	n=2	n=7
eGFR CKD-EPI 30-44 ml/min	n=5	n=6
eGFR CKD-EPI 15-29 ml/min	n=6	n=5
eGFR CKD-EPI <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit	n=12	n=6

Abbildung 8: eGFR CKD-EPI einen Monat nach Therapiebeginn und drei Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)

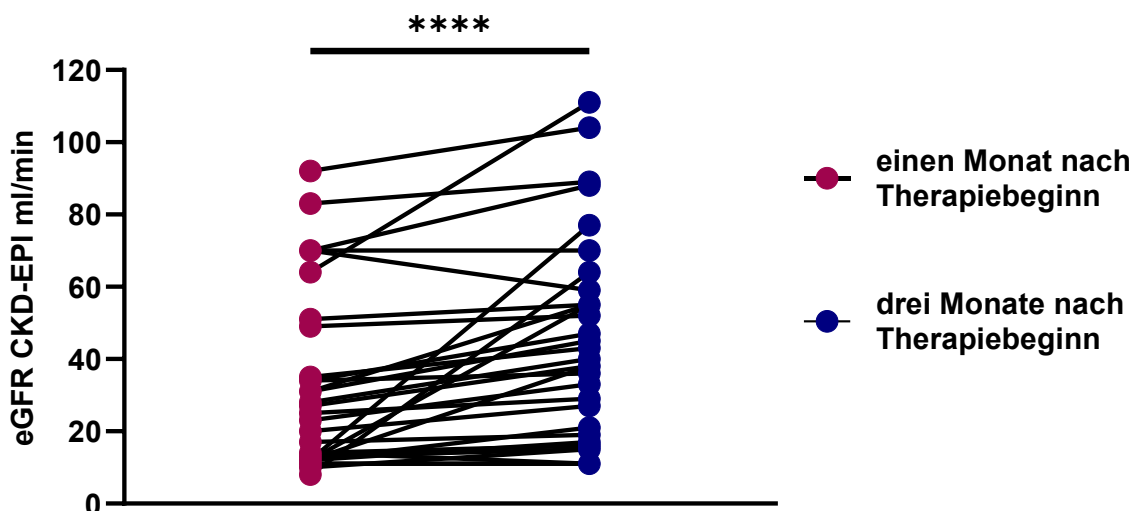


Tabelle 13: Renal Response drei Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=31)

Renal Response Stadium	eGFR CKD-EPI ml/min vor Therapiebeginn	eGFR CKD-EPI ml/min drei Monate nach Therapiebeginn	Patientenzahl pro Gruppe
Complete Response	<50	≥60	n=6
Partial Response	<15	30-59	n=5
Minor Response	<15	15-29	n=11
	15-29	30-59	
No Response			n=8
Not defined in criteria	Patient Nummer 6		n=1
	≥60	≥60	

3.2.4 Kontrollpunkt III – Patientenüberleben und Nierenfunktion sechs Monate nach Therapiebeginn

Von den 31 überlebenden Patienten zum Kontrollpunkt II waren zum Zeitpunkt sechs Monate nach Therapiebeginn zwei weitere Patienten verstorben – ein Patient aufgrund der Kombination Myelomprogress/GI-Blutung/Infekt, ein Patient aufgrund eines Infektes.

Ein Verstorbener hatte initial eine eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. war dialysepflichtig. Bei diesem zeigte sich bis zum Versterben No Renal Response und er war unverändert dialysepflichtig.

Der zweite Verstorbene hatte initial eine eGFR CKD-EPI von 31 ml/min und erhielt bei einem Leichtkettenmyelom mit einem Ausgangs-FLC-Wert von 6310 mg/l eine HCO-Therapie. Bei diesem zeigte sich bis zum Versterben No Renal Response (zuletzt in der Gruppe eGFR CKD-EPI 15-29 ml/min).

Im Gruppenvergleich aller 29 überlebenden Patienten drei Monate nach Therapiebeginn und sechs Monate nach Therapiebeginn zeigte sich wie in Tabelle 14 dargestellt eine statistisch signifikante Verbesserung der Nierenfunktion im Wilcoxon matched-pairs signed rank test ($p=0,0156$, P value (two-tailed) ; Pairing: rs (Spearman) =0,9022 , $p<0,0001$) , P value (one-tailed)).

Die gemittelte eGFR CKD-EPI der 29 Patienten lag drei Monate nach Therapiebeginn bei 46,45 ml/min, die gemittelte eGFR CKD-EPI sechs Monate nach Therapiebeginn lag bei 53,48 ml/min. Der Unterschied war im Wilcoxon matched-pairs signed rank test statistisch signifikant ($p=0,0076$, P value (two-tailed) ; Pairing: rs (Spearman) =0,9256 , $p<0,0001$) , P value (one-tailed)) – siehe Abbildung 9.

Wie in Tabelle 15 dargestellt zeigten von den 29 überlebenden Patienten sechs Monate nach Therapiebeginn zehn Patienten eine Complete Renal Response, vier Patienten eine Partial Renal Response, neun Patienten eine Minor Renal Response und fünf Patienten No Renal Response. Bei einem Patienten (initiale eGFR CKD-EPI 67 ml/min) war die Zuordnung in eine Renal Response Gruppe formal nicht möglich.

Sechs Monate nach Therapiebeginn waren insgesamt fünf Patienten dialysepflichtig. Bei drei Patienten lag die initiale eGFR CK-EPI <15 ml/min bzw. eine Dialysepflichtigkeit vor. Bei zwei Patienten mit einer initialen eGFR CKD-EPI von 15 ml/min bzw. 17 ml/min war im Verlauf des ersten Therapiemonats eine Verschlechterung der Nierenfunktion eingetreten und seither bestand eine Dialysepflichtigkeit.

Tabelle 14: eGFR CKD-EPI drei Monate nach Therapiebeginn und sechs Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=29)

Gruppen eGFR CKD-EPI	Patientenzahl pro Gruppe drei Monate nach Therapiebeginn	Patientenzahl pro Gruppe sechs Monate nach Therapiebeginn
eGFR CKD-EPI ≥ 90 ml/min	n=2	n=6
eGFR CKD-EPI 60-89 ml/min	n=5	n=5
eGFR CKD-EPI 45-59 ml/min	n=7	n=8
eGFR CKD-EPI 30-44 ml/min	n=6	n=2
eGFR CKD-EPI 15-29 ml/min	n=4	n=3
eGFR CKD-EPI <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit	n=5	n=5

Abbildung 9: eGFR CKD-EPI drei Monate nach Therapiebeginn und sechs Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=29)

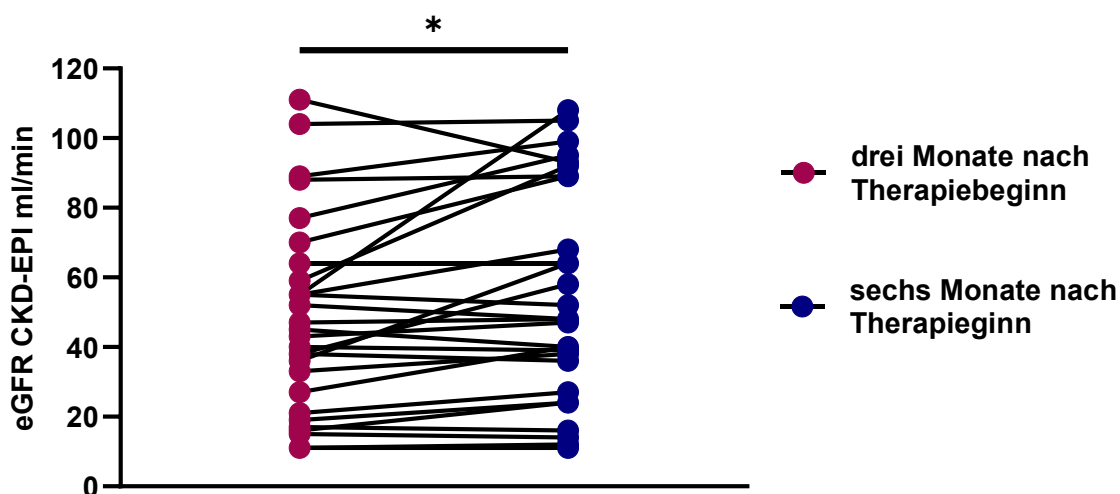


Tabelle 15: Renal Response sechs Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=29)

Renal Response Stadium	eGFR CKD-EPI ml/min vor Therapiebeginn	eGFR CKD-EPI ml/min sechs Monate nach Therapiebeginn	Patientenzahl pro Gruppe
Complete Response	<50	≥60	n=10
Partial Response	<15	30-59	n=4
Minor Response	<15	15-29	n=9
	15-29	30-59	
No Response			n=5
Not defined in criteria	Patient Nummer 6		n=1
	≥60	≥60	

3.2.5 Kontrollpunkt IV – Patientenüberleben und Nierenfunktion zwölf Monate nach Therapiebeginn

Von den 29 überlebenden Patienten zum Kontrollpunkt III sechs Monate nach Therapiebeginn war zum Zeitpunkt zwölf Monate nach Therapiebeginn ein weiterer Patient verstorben aufgrund eines Infektes. Der Patient hatte initial eine eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. war dialysepflichtig und verstarb mit einer Partial Renal Response (Gruppe eGFR CKD-EPI 30-45 ml/min).

Im Gruppenvergleich aller 28 überlebenden Patienten sechs Monate nach Therapiebeginn und zwölf Monate nach Therapiebeginn zeigte sich wie in Tabelle 16 dargestellt kein statistisch signifikanter Unterschied der Nierenfunktion im Wilcoxon matched-pairs signed rank test ($p > 0,9999$, P value (two-tailed) ; Pairing: rs (Spearman) = 0,9138, $p < 0,0001$), P value (one-tailed)).

Die gemittelte eGFR CKD-EPI der 28 Patienten lag sechs Monate nach Therapiebeginn bei 54,11 ml/min, die gemittelte eGFR CKD-EPI zwölf Monate nach Therapie lag bei 52,21 ml/min. Der Unterschied war im Wilcoxon matched-pairs signed rank test statistisch signifikant ($p=0,0312$, P value (two-tailed) ; Pairing: rs (Spearman) =0,9521, $p<0,0001$), P value (one-tailed)) – siehe Abbildung 10.

Wie in Tabelle 17 dargestellt zeigten von den 28 überlebenden Patienten zwölf Monate nach Therapiebeginn zwölf Patienten eine Complete Renal Response, drei Patienten eine Partial Renal Response, sieben Patienten eine Minor Renal Response und fünf Patienten No Renal Response. Bei einem Patienten (initiale eGFR CKD-EPI 67 ml/min) war die Zuordnung in eine Renal Response Gruppe formal nicht möglich.

Zwölf Monate nach Therapiebeginn waren insgesamt fünf Patienten dialysepflichtig.

Bei drei Patienten lag die initiale eGFR CK-EPI <15 ml/min bzw. eine Dialysepflichtigkeit vor. Bei zwei Patienten mit einer initialen eGFR CKD-EPI von 15 ml/min bzw. 17 ml/min war im Verlauf des ersten Therapiemonats eine Verschlechterung der Nierenfunktion eingetreten und seither bestand eine Dialysepflichtigkeit.

Tabelle 16: eGFR CKD-EPI sechs Monate nach Therapiebeginn und zwölf Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=28)

Gruppen eGFR CKD-EPI	Patientenzahl pro Gruppe sechs Monate nach Therapiebeginn	Patientenzahl pro Gruppe zwölf Monate nach Therapiebeginn
eGFR CKD-EPI ≥ 90 ml/min	n=6	n=3
eGFR CKD-EPI 60-89 ml/min	n=5	n=10
eGFR CKD-EPI 45-59 ml/min	n=8	n=5
eGFR CKD-EPI 30-44 ml/min	n=1	n=2
eGFR CKD-EPI 15-29 ml/min	n=3	n=3
eGFR CKD-EPI <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit	n=5	n=5

Abbildung 10: eGFR CKD-EPI sechs Monate nach Therapiebeginn und zwölf Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=28)

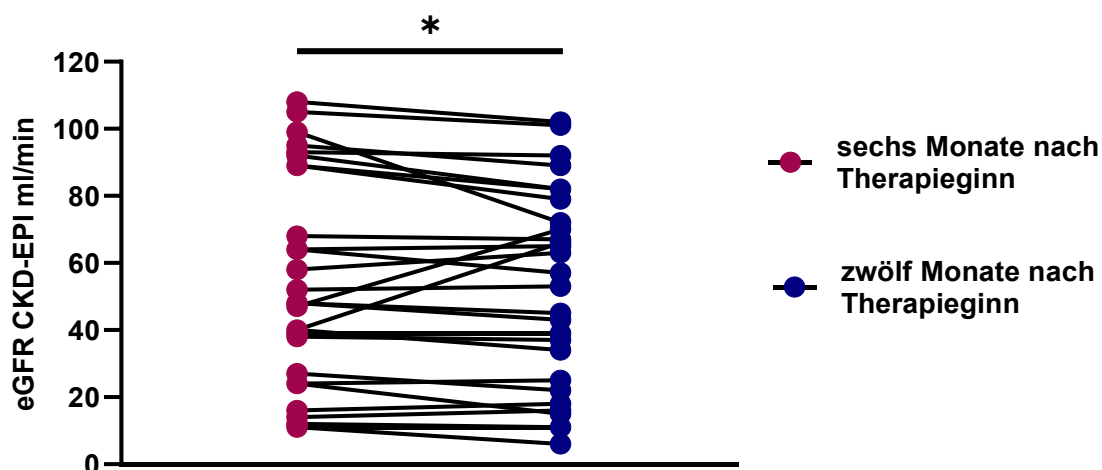


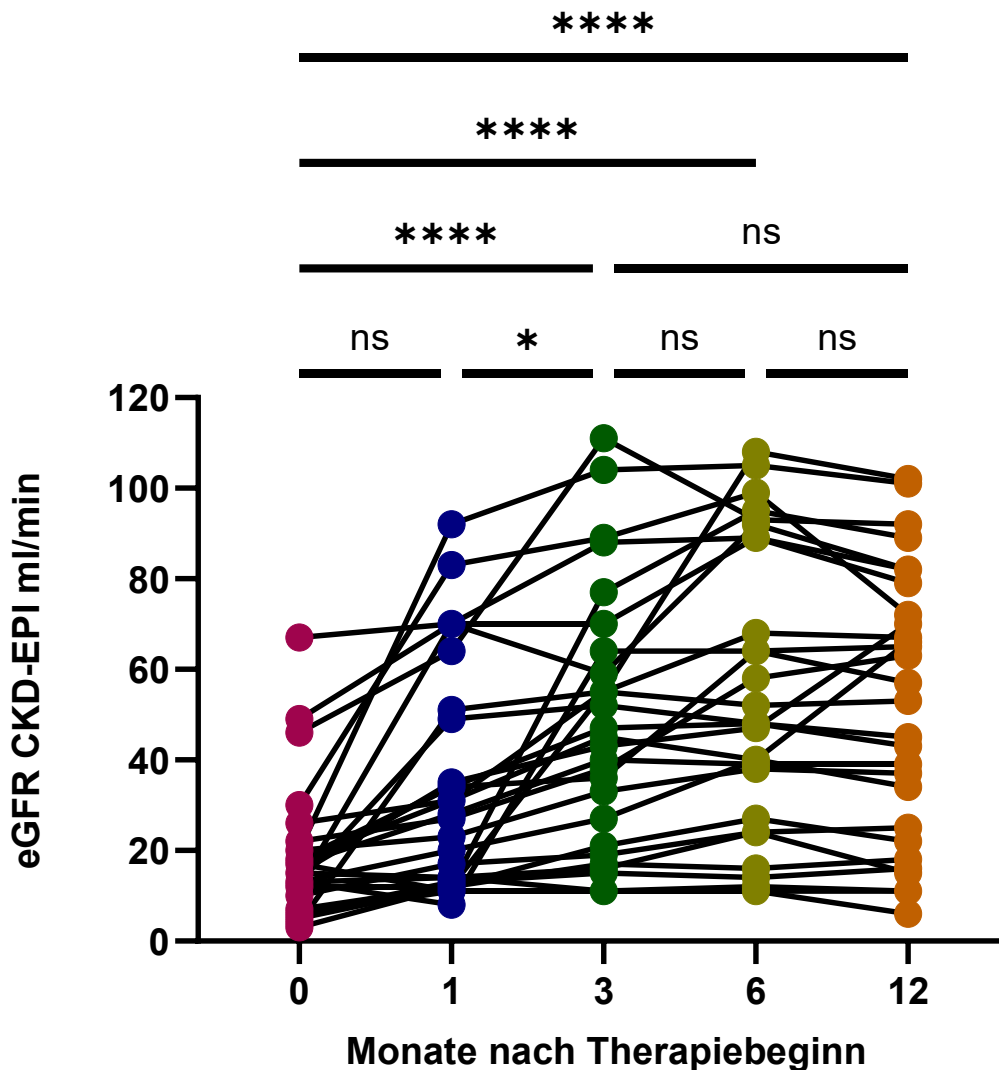
Tabelle 17: Renal Response zwölf Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=28)

Renal Response Stadium	eGFR CKD-EPI ml/min vor Therapiebeginn	eGFR CKD-EPI ml/min zwölf Monate nach Therapiebeginn	Patientenzahl pro Gruppe
Complete Response	<50	≥60	n=12
Partial Response	<15	30-59	n=3
Minor Response	<15	15-29	n=7
	15-29	30-59	
No Response			n=5
Not defined in criteria	Patient Nummer 6		n=1
	≥60	≥60	

3.2.6 Nierenfunktion und Patientenüberleben im Verlauf der zwölf Therapiemonate

In der Vergleichsanalyse zur Nierenfunktion der 28 Patienten, welche bis zum Kontrollpunkt IV überlebt haben – siehe Abbildung 11 –, zeigte sich einen Monat nach Therapiebeginn eine Verbesserung der durchschnittlichen eGFR CKD-EPI von 18,36 ml/min auf 33,86 ml/min. Der Unterschied war im Friedmann Test / Dunn's Multiple Comparisons Test statistisch nicht signifikant ($p=0,3461$). Drei Monate nach Therapiebeginn besserte sich die Nierenfunktion weiter auf eine durchschnittlichen eGFR CKD-EPI von 46,75 ml/min. Der Unterschied war im Friedmann Test / Dunn's Multiple Comparisons Test sowohl im Vergleich mit dem Ausgangswert vor Therapiebeginn als auch mit dem Verlaufswert einen Monat nach Therapiebeginn statistisch signifikant ($p<0,0001$ bzw. $p=0,0235$). Sechs Monate nach Therapiebeginn lag die durchschnittliche eGFR CKD-EPI bei 54,11 ml/min und zwölf Monate nach Therapiebeginn lag die durchschnittliche eGFR CKD-EPI bei 52,21 ml/min. Die Unterschiede in der Nierenfunktion im Vergleich zum Zeitpunkt drei Monate nach Therapiebeginn sowie untereinander waren im Friedmann Test / Dunn's Multiple Comparisons Test nicht signifikant (jeweils $p>0,9999$).

Abbildung 11: Verlauf eGFR CKD-EPI über zwölf Monate nach Therapiebeginn (Überlebende n=28)



Von insgesamt 33 Patienten konnten 32 Patienten in (Best)-Renal-Response-Gruppen eingeteilt werden (vgl. Tabelle 18).

Bei 13 Patienten wurde eine Complete Renal Response (CR) dokumentiert. Sieben Patienten hatten vor Beginn der Therapie eine eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. waren dialysepflichtig, sechs Patienten hatten vor Therapie eine eGFR CKD-EPI ≥15 ml/min.

Bei drei Patienten wurde eine Partial Renal Response (PR) dokumentiert. Alle drei Patienten hatten vor Beginn der Therapie eine eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. waren dialysepflichtig.

Bei sieben Patienten wurde eine Minor Renal Response (MR) dokumentiert. Drei Patienten hatten vor Beginn der Therapie eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. waren dialysepflichtig, vier Patienten hatten vor Therapie eine eGFR CKD-EPI ≥15 ml/min.

Bei neun Patienten wurde No Renal Response (NR) dokumentiert. Sechs Patienten hatten vor Beginn der Therapie eine eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. waren dialysepflichtig, drei Patienten hatten vor Therapie eine eGFR CKD-EPI ≥15 ml/min.

Fünf Patienten sind im Verlauf des Beobachtungszeitraums verstorben – siehe Tabelle 19. Vier Patienten hatten vor Beginn der Therapie eine eGFR CKD-EPI <15 ml/min bzw. waren dialysepflichtig; nur bei einem dieser Patienten zeigte sich im Verlauf eine Besserung der Nierenfunktion (PR), die übrigen waren bis zum Versterben weiter dialysepflichtig. Ein Patient hatte vor Therapie eine eGFR CKD-EPI ≥15 ml/min; verstorben ohne Besserung der Nierenfunktion.

Bezogen auf das Ausgangskollektiv von 33 Patienten konnte eine positive Renal Response (MR, PR, CR) bei 23 Patienten (69,7%) dokumentiert werden. Bezogen auf die 19 Patienten mit einer initialen eGFR CKD-EPI von <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit vor Therapiebeginn zeigte sich bei 13 Patienten (68,4%) ein positives Renal Response. Bezogen auf die 14 Patienten mit einer eGFR CKD-EPI von ≥15 ml/min vor Therapiebeginn zeigte sich bei 10 Patienten (71,4%) ein positives Renal Response.

Tabelle 18: Best Renal Response innerhalb von zwölf Monaten nach Therapiebeginn

Renal Response Stadium	Patientenzahl pro Gruppe	Patientenzahl pro Gruppe mit initialer eGFR CKD-EPI <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	Patientenzahl pro Gruppe mit initialer eGFR CKD-EPI ≥15 ml/min
Complete Response	13	7	6
Partial Response	3	3	0
Minor Response	7	3	4
No Response	9	6	3
Not defined	1	-	1

Tabelle 19: Zeitpunkte Erreichen Best Renal Response / Beste eGFR CKD-EPI und Sterbezeitpunkte

Patient	Nierenfunktion vor Therapie	Best Renal Response und Beste eGFR CKD-EPI
P1	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit (vorbekannte CKD Stadium II-III)	CR (Kontrollpunkt IV) eGFR 70 ml/min (Kontrollpunkt IV)
P2	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	CR (Kontrollpunkt III) eGFR 68 ml/min (Kontrollpunkt III)
P3	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	† d17 nach Therapiebeginn zuletzt NR mit Dialysepflichtigkeit
P4	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit (vorbekannte CKD Stadium II-III)	† d25 nach Therapiebeginn zuletzt NR mit Dialysepflichtigkeit
P5	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit (NPE mit Nachweis einer CN)	† d244 nach Therapiebeginn zuletzt PR mit eGFR 38 ml/min
P6	eGFR 60-90 ml/min	Renal Response Stadium nicht definiert eGFR 89 ml/min (Kontrollpunkt III)

Fortsetzung Tabelle 19:

Patient	Nierenfunktion vor Therapie	Best Renal Response und Beste eGFR CKD-EPI
P7	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	CR (Kontrollpunkt II) eGFR 64 ml/min (Kontrollpunkt II)
P8	eGFR 15-29 ml/min	CR (Kontrollpunkt IV) eGFR 63 ml/min (Kontrollpunkt IV)
P9	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	CR (Kontrollpunkt II) eGFR 105 ml/min (Kontrollpunkt III)
P10	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	MR (Kontrollpunkt II) eGFR 25 ml/min (Kontrollpunkt IV)
P11	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	CR (Kontrollpunkt III) eGFR 108 ml/min (Kontrollpunkt III)
P12	eGFR 30-44 ml/min	† d117 nach Therapiebeginn zuletzt NR mit eGFR 29 ml/min
P13	eGRF 45-60 ml/min	CR (Kontrollpunkt II) eGFR 111 ml/min (Kontrollpunkt II)
P14	eGFR 15-29 ml/min (NPE mit Nachweis einer CN)	NR innerhalb zwölf Monaten nach Therapiebeginn Dialysepflichtigkeit
P15	eGFR 15-29 ml/min (NPE mit Nachweis einer CN)	MR (Kontrollpunkt II) eGFR 48 ml/min (Kontrollpunkt III)
P16	eGFR 15-29 ml/min (vorbekannte CKD Stadium II-III)	MR (Kontrollpunkt II) eGFR 55 ml/min (Kontrollpunkt II)
P17	eGFR 15-29 ml/min (NPE ohne Nachweis einer CN)	MR (Kontrollpunkt II) eGFR 38 ml/min (Kontrollpunkt III)
P18	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit (NPE ohne Nachweis einer CN)	NR innerhalb zwölf Monaten nach Therapiebeginn Dialysepflichtigkeit
P19	eGFR 15-29 ml/min	NR innerhalb zwölf Monaten nach Therapiebeginn Dialysepflichtigkeit
P20	eGRF 45-60 ml/min	CR (Kontrollpunkt III) eGFR 93 ml/min (Kontrollpunkt III)
P21	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	MR (Kontrollpunkt II) eGFR 24 ml/min (Kontrollpunkt III)
P22	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit (NPE mit Nachweis einer CN)	CR (Kontrollpunkt II) eGFR 89 ml/min (Kontrollpunkt III)
P23	eGFR 15-29 ml/min (NPE mit Nachweis einer CN)	CR (Kontrollpunkt IV) eGFR 66 ml/min (Kontrollpunkt IV)
P24	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit (NPE mit Nachweis einer CN)	NR innerhalb zwölf Monaten nach Therapiebeginn Dialysepflichtigkeit
P25	eGFR 30-44 ml/min	CR (Kontrollpunkt II) eGFR 99 ml/min (Kontrollpunkt III)
P26	eGFR 15-29 ml/min (NPE mit Nachweis einer CN)	MR (Kontrollpunkt II) eGFR 40 ml/min (Kontrollpunkt II)
P27	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit (vorbekannte CKD Stadium II-III)	PR (Kontrollpunkt II) eGFR 52 ml/min (Kontrollpunkt III)
P28	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	NR innerhalb zwölf Monaten nach Therapiebeginn Dialysepflichtigkeit
P29	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit (NPE mit Nachweis einer CN)	CR (Kontrollpunkt II) eGFR 95 ml/min (Kontrollpunkt III)
P30	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit (NPE mit Nachweis einer CN)	PR (Kontrollpunkt III) eGFR 40 ml/min (Kontrollpunkt III)
P31	eGFR 15-29 ml/min (NPE ohne Nachweis einer CN)	CR (Kontrollpunkt III) eGFR 65 ml/min (Kontrollpunkt IV)
P32	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	MR (Kontrollpunkt II) eGFR 18 ml/min (Kontrollpunkt IV)

Fortsetzung Tabelle 19:

Patient	Nierenfunktion vor Therapie	Best Renal Response und Beste eGFR CKD-EPI
P33	eGFR <15 ml/min / Dialysepflichtigkeit	† d144 nach Therapiebeginn zuletzt NR mit Dialysepflichtigkeit

3.2.7 Nierenfunktion und Response Multiples Myelom / Verlauf FLC

Vor Therapiebeginn lag bei 32 von 33 Patienten der FLC-Wert >1500 mg/l (siehe Tabelle 20).

Von den 13 Patienten mit einer Complete Renal Response lag der FLC-Wert bei sechs Patienten innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn, bei vier Patienten innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn und bei einem Patienten innerhalb von sechs Monaten nach Therapiebeginn bei <500 mg/l. Bei zwei Patienten war der Zeitpunkt nicht bestimmbar (no data).

Von den drei Patienten mit einer Partial Renal Response lag der FLC-Wert bei zwei Patienten innerhalb eines Monats und bei einem Patienten innerhalb von sechs Monaten nach Therapiebeginn <500 mg/l.

Von den sieben Patienten mit einer Minor Renal Response lag der FLC-Wert bei zwei Patienten innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn, bei drei Patienten innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn, bei einem Patienten innerhalb von sechs Monaten und bei einem Patienten innerhalb von zwölf Monaten bei <500 mg/l.

Von den neun Patienten mit No Renal Response lag der FLC-Wert bei zwei Patienten innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn und bei zwei Patienten innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn <500 mg/l. Bei zwei Patienten waren die FLC bis zwölf Monate nach Therapiebeginn und bei drei Patienten bis zum Verstreben vor Kontrollpunkt zwölf Monate nach Therapiebeginn dauerhaft >500 mg/l.

Bezüglich der onkologischen Response innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn zeigten zwei Patienten eine Complete Remission (CR), elf Patienten eine Very Good Partial Remission (VGPR), 15 Patienten eine Partial Remission (PR), zwei Patienten eine Stable Disease (SD) und ein Patient eine Progressive Disease (PD)/Relapse. Zwei Patienten waren zu diesem Zeitraum verstorben und konnten keiner Responsegruppe zugeordnet werden (siehe Tabelle 21)

Tabelle 20: Best Renal Response und Verlauf FLC-Reduktion

Patient	Best Renal Response	FLC-Count mg/l				
		vor Therapie	einen Mo nach T-Beginn	drei Mo nach T-Beginn	sechs Mo nach T-Beginn	zwölf Mo nach T-Beginn
P1	CR	6590	104	no data	14,3	no data
P2	CR	4990	166	10,1	8,2	24,9
P3	NR	3990	†	†	†	†
P4	NR	9350	†	†	†	†
P5	PR	9350	1200	24,8	no data	†
P6	not def	14000	957	130	41,2	29,6
P7	CR	10500	9410	55,2	44,7	36,8
P8	CR	5400	861	no data	no data	41,5
P9	CR	941	287	14,3	<1	13,2
P10	MR	11300	54	2	1,9	31,5
P11	CR	3140	626	392	159	53,3
P12	NR	6310	2600	4150	†	†
P13	CR	6330	1500	83,9	22,1	29,3
P14	NR	14200	9460	11800	5600	2420
P15	MR	2450	513	61,8	61,8	45,2
P16	MR	17300	374	8,7	25,8	23,5
P17	MR	3780	733	22,2	15,9	11,3
P18	NR	24900	1580	420	1220	2930
P19	NR	9380	5770	3590	1260	1020
P20	CR	13200	28	16,5	45,8	20,2
P21	MR	6270	739	633	48,3	53,8
P22	CR	3530	608	no data	no data	no data
P23	CR	5630	3440	7,2	10,7	70,1
P24	NR	24800	184	141	6,1	16,3
P25	CR	6080	336	105	98,1	22,6
P26	MR	18900	1370	394	325	159
P27	PR	7280	223	223	9,6	1147
P28	NR	4370	370	358	219	242
P29	CR	8710	99	53,5	74,1	30,6
P30	PR	10000	19	8,1	15,9	14,4
P31	CR	13200	3470	3290	21,6	1,9
P32	MR	10900	2400	1220	1030	189
P33	NR	5380	2580	439	†	†

Tabelle 21: Anzahl der HCO-Dialysebehandlungen, Best Renal Response und Response in der Therapie des Multiplen Myeloms (nach IMWG [68,69])

Patient	Anzahl der HCO-Dialysebehandlungen	Best Renal Response	Onkologische Response des Multiplen Myeloms innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn
P1	6	CR	VGPR
P2	8	CR	PR
P3	17	NR	† vor Kontrollpunkt I
P4	20	NR	† vor Kontrollpunkt I
P5	8	PR	VGPR
P6	12	not def	VGPR
P7	12	CR	PR
P8	3	CR	PR
P9	8	CR	VGPR
P10	3	MR	CR
P11	6	CR	PR

Fortsetzung Tabelle 21:

Patient	Anzahl der HCO-Dialyse-behandlungen	Best Renal Response	Onkologische Response des Multiplen Myeloms innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn
P12	23	NR	PR
P13	10	CR	PR
P14	38	NR	SD
P15	7	MR	VGPR
P16	9	MR	VGPR
P17	6	MR	PR
P18	24	NR	PR
P19	39	NR	SD
P20	6	CR	VGPR
P21	23	MR	PD/Relapse
P22	9	CR	PR
P23	26	CR	VGPR
P24	5	NR	PR
P25	9	CR	PR
P26	9	MR	VGPR
P27	11	PR	PR
P28	11	NR	PR
P29	10	CR	CR
P30	5	PR	VGPR
P31	19	CR	PR
P32	9	MR	VGPR
P33	25	NR	PR

3.3 Nierenbiopsien

Bei zwölf von 33 Patienten wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Gründe für die Nichtdurchführung einer Nierenbiopsie bei 21 Patienten waren: Einzelniere (n=1), Blutungsrisiko bei verlängerter Blutungszeit/Thrombozytopenie/duale Plättchenhemmung/hämorrhagische Diathese (n=8), signifikante Komorbiditäten/Therapie auf Intensivstation (n=3), frakturgefährdete/instabile Wirbelsäule mit Korsetttherapie und eingeschränkter Lagerungsoption (n=3), Adipositas per magna (n=1), Patientenablehnung des Eingriffs (n=1), unklar/kein Aktenvermerk (n=4).

Wie in Tabelle 22 dargestellt konnte bei neun von zwölf Nieren-biopsierten Patienten histopathologisch eine Cast-Nephropathie nachgewiesen werden. Bei einem Patienten wurde eine Leichtkettentubulopathie diagnostiziert, bei einem weiteren Patienten eine Light-Chain-Deposition-Disease (LCDD). Bei einem Patienten wurde ein Nierenschaden unklarer Ursache beschrieben.

Von den Patienten mit Nachweis einer Cast-Nephropathie in der Nierenbiopsie zeigten drei Patienten eine Complete Renal Response, zwei Patienten eine Partial Renal Response, zwei Patienten eine Minor Renal Response und zwei Patienten No Renal Response.

Die drei Patienten mit einer Complete Renal Response wiesen in den Nierenbiopsie keine vernarbten Glomeruli und eine Tubulusatrophie von <5-20% auf. Die zwei Patienten mit einer Partial Renal Response wiesen in den Nierenbiopsien 4/25 bzw. 1/14 vollständig vernarbte Glomeruli und 50-60% bzw. 20% Tubulusatrophie auf. Die zwei Patienten mit einer Minor Response wiesen in den Nierenbiopsien 1/16 bzw. 1/15 vollständig vernarbte Glomeruli und 50-60% bzw. 20-30% Tubulusatrophie auf. Die zwei Patienten mit No Renal Response wiesen in den Nierenbiopsien keine bzw. 2/24 vernarbte Glomeruli und 70-80% bzw. 30-40% Tubulusatrophie auf.

Tabelle 22: Best Renal Response und Ergebnisse Nierenbiopsien

Patient	Best Renal Response	Befund(e)	Glomeruli	Tubulärer Apparat
P5	PR	herdförmig Leichtkettenglomerulopathie (LCDD) + mittelschwerer tubulointerstitieller Schaden der Rinde, herdförmig vom Typ der Plasmozytomniere (Cast-Nephropathie) + geringgradige hyaline Arteriosklerose	25 (4x vollständig vernarbt)	Atrophie zusammen 50-60%
P14	NR	schwerer tubulointerstitieller Schaden der Rinde, fokal vom Typ der Plasmozytomniere (Cast-Nephropathie) + geringe benigne Nephrosklerose.	24 (2x vernarbt)	Atrophie zusammen 30-40%
P15	MR	mittelschwerer herdförmiger tubulointerstitieller Schaden vom Typ der Plasmozytomniere (Cast-Nephropathie)	15 (1x vollständig vernarbt)	Atrophie zusammen 20-30%
P17	MR	proximale zytoplasmatische monoklonale Leichtkettentubulopathie vom kappa-Typ + geringe herdförmige Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose der Rinde	14	Atrophie zusammen 10%
P18	NR	mittelschwere herdförmig glomeruläre und tubulointerstitielle Vernarbungen der Rinde + herdförmiger uncharakteristischer Tubulusschaden in den übrigen Rindenanteilen + mäßiggradige Intima-fibrose der Interlobulararterien	35 (23x vollständig vernarbt, 3x in Vernarbung)	Atrophie zusammen 50%
P22	CR	mittelschwerer diffuser tubulointerstitieller Schaden, nur kleinherdig vom Typ der Plasmozytomniere (Cast-Nephropathie)	18	Atrophie zusammen 5%

Fortsetzung Tabelle 22:

Patient	Best Renal Response	Befund(e)	Glomeruli	Tubulärer Apparat
P23	CR	mittelschwerer diffuser tubulointerstitieller Schaden vom Typ der Plasmozytomniere (Cast-Nephropathie) + mäßiggradige hyaline Arteriosklerose	13	Atrophie zusammen <5%
P24	NR	schwerer diffuser tubulointerstitieller Schaden der Rinde vom Typ der sog. Plasmozytomniere (Cast-Nephropathie)	10	Atrophie zusammen 70-80%
P26	MR	schwerer diffuser tubulointerstitieller Schaden vom Typ der Plasmozytomniere (Cast-Nephropathie)	16 (1x vollständig vernarbt)	Atrophie zusammen 50-60%
P29	CR	Schwerer diffuser tubulointerstitieller Schaden vom Typ der sog. Plasmozytomniere (Cast-Nephropathie)	10	Atrophie zusammen 20%
P30	PR	schwerer diffuser Schaden vom Typ der Plasmozytomniere (Cast-Nephropathie)	14 (1x vollständig vernarbt)	Atrophie zusammen 20%
P31	CR	monoklonale Leichtketten-Nephropathie (LCDD) + mittelschwerer fast diffuser Tubulusschaden der Rinde + mittelschwere hyaline Arteriosklerose	16 (2x vollständig vernarbt)	Atrophie zusammen 20%

3.4 HCO-Dialyse und FLC-Elimination

3.4.1 Vergleich Gambro HCO 1100 und Asahi APS-21EH

Von allen HCO-Dialysen, die im Beobachtungszeitraum von 2010 und 2018 bei Patienten mit einer Myelomerkrankung und erhöhten freien Leichtketten >500 mg/l durchgeführt wurden, konnten insgesamt 379 hinsichtlich der Leichtkettenelimination im Patientenserum nach Abschluss der Dialysebehandlung analysiert werden – siehe Abbildungen 12 und 13.

Mit dem Dialysefilter Gambro HCO 1100 HD wurden 153 HCO-Dialysen im Modus Hämodialyse (HD) untersucht. Behandlungen im Modus Hämofiltration (HF) und Hämodiafiltration (HDF) sind seitens des Herstellers nicht zugelassen [40] und wurden mit dem Dialysefilter Gambro HCO 1100 nicht durchgeführt.

97 Dialysebehandlungen wurden bei Patienten mit dem FLC-Typ κ analysiert. Die durchschnittliche Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum lag bei 49,25% (KI 46,39-52,11, SD $\pm 14,2$). 56 Dialysebehandlungen wurden bei Patienten mit dem FLC-Typ λ

untersucht. Die durchschnittliche Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum lag bei 58,79% (KI 54,55-63,03 , SD $\pm 15,82$).

Mit dem Dialysefilter Asahi APS-21EH wurden insgesamt 226 HCO-Dialysen untersucht, davon 48 Behandlungen im Modus Hämodialyse (HD) und 178 Dialysebehandlungen im Modus Hämodiafiltration (HDF) mit Postdilution.

Im Modus Hämodialyse (HD) wurden 32 Dialysebehandlungen bei Patienten mit dem FLC-Typ κ analysiert. Die durchschnittliche Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum lag bei 46,65% (KI 41,98-51,32 , SD $\pm 12,95$). Im Modus Hämodialyse (HD) wurden 16 Dialysebehandlungen bei Patienten mit dem FLC-Typ λ analysiert. Die durchschnittliche Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum lag bei 38,23% (KI 33,70-42,75 , SD $\pm 8,496$).

Im Modus Hämodiafiltration (HDF) mit Postdilution wurden 123 Dialysebehandlungen bei Patienten mit dem FLC-Typ κ untersucht. Die durchschnittliche Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum lag bei 66,91% (KI 64,61-69,21 , SD $\pm 12,90$). Im Modus HDF mit Postdilution wurden 55 Dialysebehandlungen bei Patienten mit dem FLC-Typ λ durchgeführt. Die durchschnittliche Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum lag bei 57,48% (KI 53,28-61,69 , SD $\pm 15,56$).

Bei den HCO-Dialysebehandlungen und FLC- κ -Vermehrung zeigte sich unter Verwendung des Dialysefilters Asahi APS-21EH im Modus HD im Vergleich mit dem Dialysefilter Gambro HCO 1100 im Modus HD eine etwas geringere Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum (46,65% vs. 49,25%). Der Unterschied war im one-way ANOVA statistisch nicht signifikant ($p=0,6080$). Unter Verwendung des Dialysefilters Asahi APS-21EH im Modus HDF im Vergleich mit dem Dialysefilter Gambro HCO 1100 im Modus HD zeigte sich eine größere Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum am Ende der Dialysebehandlungen (66,91% vs. 49,25%). Der Unterschied war im one-way ANOVA statistisch signifikant ($p<0,0001$). Unter Verwendung des Dialysefilters Asahi APS-21EH im Modus HDF im Vergleich mit dem Dialysefilter Asahi APS-21EH im Modus HD zeigte sich eine größere Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum am Ende der Dialysebehandlungen (66,91% vs. 41,98%). Der Unterschied war im one-way ANOVA statistisch signifikant ($p<0,0001$).

Bei den HCO-Dialysebehandlungen und FLC- λ -Vermehrung zeigte sich unter Verwendung des Dialysefilters Asahi APS-21EH im Modus HD im Vergleich mit dem Dialysefilter Gambro HCO 1100 im Modus HD eine geringere Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum am Ende der Dialysebehandlungen (38,23% vs. 58,79%). Der Unterschied war im one-way

ANOVA statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Unter Verwendung des Dialysefilters Asahi APS-21EH im Modus HDF im Vergleich mit dem Dialysefilter Gambro HCO 1100 im Modus HD zeigte sich eine gering niedrigere Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum am Ende der Dialysebehandlungen (57,48% vs. 58,79%). Der Effekt war im one-way ANOVA statistisch nicht signifikant ($p = 0,8905$). Unter Verwendung des Dialysefilters Asahi APS-21EH im Modus HDF im Vergleich mit dem Dialysefilter Asahi APS-21EH im Modus HD zeigte sich eine größere Reduktion der freien Leichtketten im Patientenserum am Ende der Dialysebehandlungen (57,48% vs. 38,23%). Der Unterschied war im one-way ANOVA statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Abbildung 12: Reduktion FLC- κ mit Gambro HCO 1100 HD und Asahi APS-21EH HD/HDF

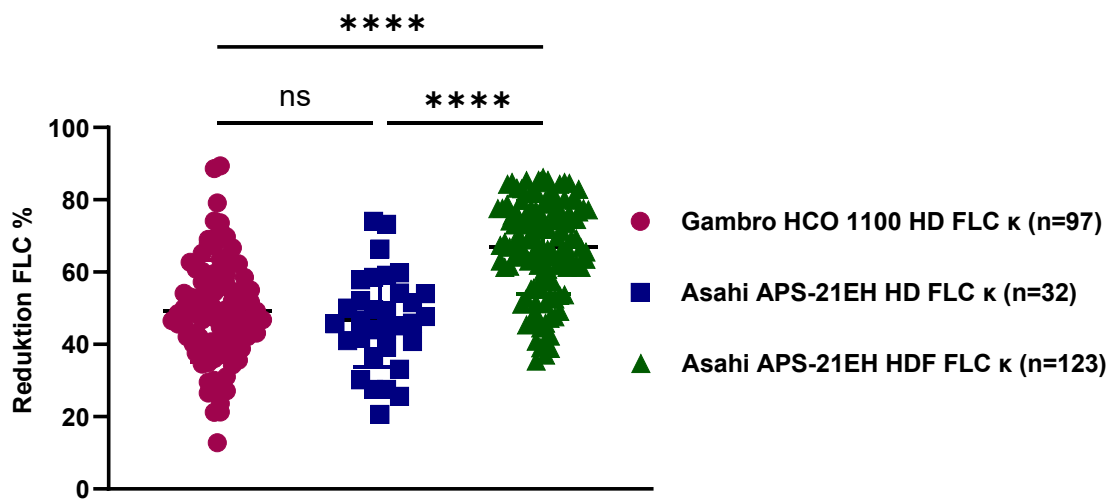
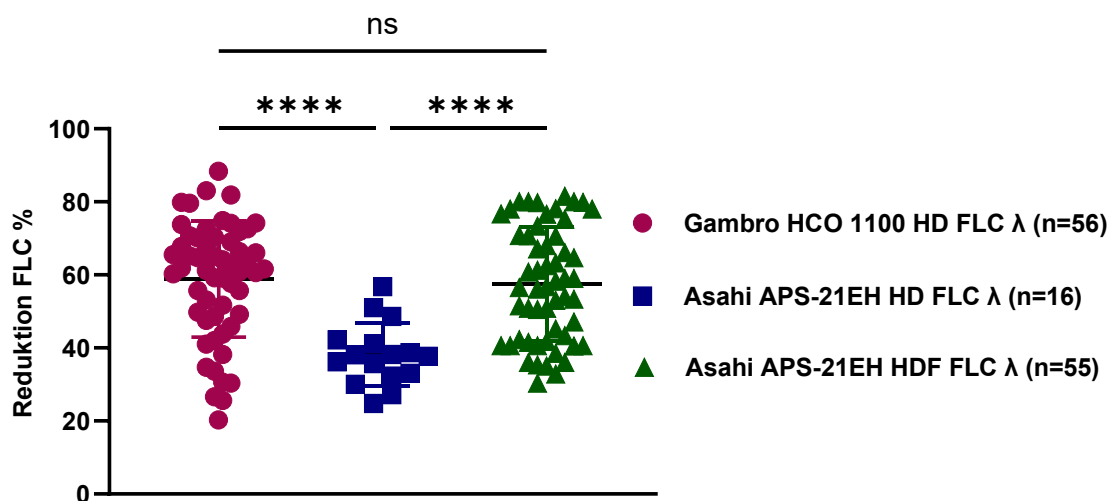


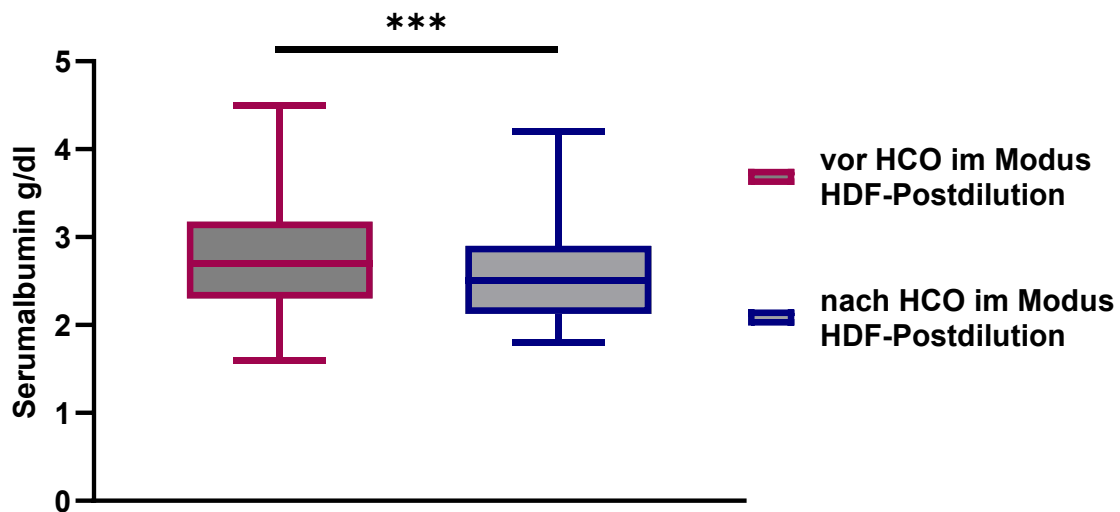
Abbildung 13: Reduktion FLC- λ mit Gambro HCO 1100 HD und Asahi APS-21EH HD/HDF



3.4.2 Albuminverlust mit Asahi APS-21EH im Modus HDF-Postdilution

Bei 48 HCO-Behandlungen unter Verwendung des Dialysefilters Asahi APS-21EH im Modus HDF und bilanzneutraler Dialyse (keine netto Ultrafiltration) wurden Albuminwerte aus dem Patientenserum vor Therapiebeginn und nach der Behandlungsende gemessen – siehe Abbildung 14. Der durchschnittliche Albuminwert vor der HCO-Dialysebehandlung lag bei 2,781 g/dl (KI 2,582-2,980 , SD $\pm 0,6856$). Der durchschnittliche Albuminwert nach der HCO-Dialysebehandlung lag bei 2,588 g/dl (KI 2,427-2,748 , SD $\pm 0,5518$). Der durchschnittliche Unterschied des Albumgehaltes vor und nach HCO-Dialyse lag bei 0,1938 g/dl und war im Paired t test (two-tailed) statistisch signifikant ($p < 0,0001$; Pairing: (r) = 0,8930 , $p < 0,0001$).

Abbildung 14: Serumalbumin vor und nach der Dialysebehandlung unter Verwendung des Dialysators Asahi APS-21EH im Modus HDF-Postdilution ohne netto-Ultrafiltration (n=48)



4 Diskussion

Das akute Nierenversagen – insbesondere im Schweregrad der Dialysepflichtigkeit – stellt für den behandelnden Arzt bei Patienten mit einem Multiplen Myelom eine besondere Herausforderung und Notfallsituation dar. In Hinblick auf die Prognose kommt der Wiederherstellung der Nierenfunktion durch eine optimale Therapiegestaltung große Bedeutung zu.

In dieser retrospektiven Single-Center-Studie wurden 33 Patienten mit der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms, Leichtkettenvermehrung und akuter Nierenschädigung eingeschlossen. Unter einer Bortezomib-basierten Chemotherapie und HCO-Dialyse wurde bei 69,7% der Patienten (n=23) eine positive Renal Response dokumentiert – 68,4% der Patienten (n=13) mit einer initialen eGFR CKD-EPI von $<15\text{ml/min}$ oder Dialysepflichtigkeit vor Therapiebeginn, 71,4% der Patienten (n=10) mit einer eGFR-CKD-EPI $\geq 15\text{ ml/min}$ vor Therapiebeginn.

In der Gruppe mit einer initialen eGFR CKD-EPI von $<15\text{ml/min}$ oder Dialysepflichtigkeit vor Therapiebeginn zeigten zum Kontrollzeitpunkt I (einen Monat nach Therapiebeginn) 36,8% der Patienten (n=7), zum Kontrollzeitpunkt II (drei Monate nach Therapiebeginn) 68,4% der Patienten (n=13), zum Kontrollzeitpunkt III (sechs Monate nach Therapiebeginn), 68,4% der Patienten (n=13) und zum Kontrollzeitpunkt IV (zwölf Monate nach Therapiebeginn) 63,1 % der Patienten (n=12) eine dialyseunabhängige Nierenfunktion.

Im Vergleich zu Studien zum Multiplen Myelom mit schwerem Nierenversagen und konventioneller Chemotherapie, also ohne HCO-Dialyse, sind unsere Ergebnisse hinsichtlich der Nierenfunktionserholung deutlich besser. In der retrospektiven Multicenter-Studie von Chanan-Khan und Kollegen zeigten lediglich 16,7% der Patienten (n=4) mit einem Multiplen Myelom unter alleiniger Bortezomib-basierter Chemotherapie eine Verbesserung der Nierenfunktion bei schwerem Nierenversagen [50]. 23 der 24 Patienten in dieser Studie waren initial dialysepflichtig [50]. Auch die retrospektive Single-Center-Studie von Dimopoulos und Kollegen zeigte bei Patienten mit einem Multiplen Myelom und Bortezomib-basierter Chemotherapie in der Subgruppe mit dialysepflichtigem Nierenversagen nur eine geringe Renal Response von 22% (n=2) [51]. Die von Morabito und Kollegen berichtete Verbesserung der Nierenfunktion in der Subgruppe mit dialysepflichtigem Nierenversagen bei Patienten mit Multiplen Myelom und alleiniger konservativer Bortezomib-basierter Chemotherapie war gleichermaßen niedrig [52]. Lediglich 21,4% der Patienten (n=3) erreichten hier innerhalb von vier Monaten nach Therapiebeginn eine dialyseunabhängige Nierenfunktion [52]. In der Studie von Ludwig und Kollegen war die Erholung der Nierenfunktion bei Patienten mit einem

Multiplen Myelom und Leichtketten-induziertem dialysepflichtigem Nierenversagen ebenfalls schlechter als in unserer Studie [53]. Unter einer Chemotherapie mit Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason wurden nur 33,3% der Patienten (n=3) dialysefrei [53]. In der Studie von Gerth und Kollegen erreichten in der Kontrollgruppe mit Chemotherapie und konventioneller HD nur 29,4% der Patienten (n=5) mit Multiplen Myelom, Leichtkettenvermehrung und Dialysepflichtigkeit eine Nierenfunktionsverbesserung [46].

In unserer Studie zeigte sich bei schwerem, dialysepflichtigem Nierenversagen eine Nierenfunktionserholung in über 60% der Fälle. Diese Daten sind im Einklang mit den Ergebnissen mehrerer retrospektiver und prospektiver open-label Studien bei Myelompatienten mit einer Cast-Nephropathie und additiver HCO-Dialyse zur Chemotherapie aus den Jahren 2007 bis 2016. In der Arbeit von Hutchison und Kollegen aus dem Jahr 2007 wurden 60% der Patienten (n=3) mit Multiplen Myelom, bioptisch gesicherter Cast-Nephropathie und akutem Nierenversagen dialysefrei [41]. In einer weiteren Studie von Hutchison aus dem Jahr 2009 wurden 19 dialysepflichtige Patienten mit einer bioptisch gesicherten Cast-Nephropathie mit Chemotherapie und HCO-Dialyse behandelt [37]. 68,4% der Patienten (n=13) erreichten eine Dialysefreiheit [37]. Ebenfalls mit einem ähnlichen Ergebnis zu unseren Daten hinsichtlich der Nierenfunktionserholung wurde von Hutchison und Kollegen im Jahr 2012 eine Multicenter-Folgestudie präsentiert [43]. Hier wurden 67 Patienten mit einem Multiplen Myelom, Leichtkettenvermehrung und dialysepflichtigem Nierenversagen mit Chemotherapie und HCO-Dialyse behandelt [43]. Eine Nierenbiopsie wurde bei 56,7% der Patienten (n=38) durchgeführt. In 86,7% der Biopsien wurde eine Cast-Nephropathie nachgewiesen. Insgesamt konnte bei 63% der Patienten eine Dialysefreiheit erreicht werden [43]. Ferner wurde im Jahr 2012 die HCO-Studie von Heyne und Kollegen publiziert [45]. Hier wurden 19 Patienten einem Multiplen Myelom, FLC-Vermehrung (median 8580 mg/l) und dialysepflichtigem Nierenversagen mit Chemotherapie und HCO-Dialyse behandelt. Nierenbiopsien wurden in dieser Studie nur dann durchgeführt, wenn unter Berücksichtigung von Klinik, Labor und Ultraschall neben einer Cast-Nephropathie noch weiteren Ursachen für das Nierenversagen in Frage kamen [45]. In dieser Studie erreichten 73,7% der Patienten (n=14) eine Dialysefreiheit [45]. Bei Peters und Kollegen wurde bei 60% der Patienten (n=3) in der HCO-Gruppe eine Dialysefreiheit erreicht [54]. In der Studie von Khalafallah lag die Rate der Nierenfunktionserholung bei 75% (n=3) [55]. Auch hier lag initial ein schweres Nierenversagen mit einem Kreatininwert von 5,2-11,7 mg/dl vor [55]. Die freien Leichtketten vor Therapie waren mit 7000-65000 mg/l deutlich erhöht [55] – der Medianwert der freien Leichtketten in unserer Studie lag bei 7280 mg/l. Bei Sinisalo und Kollegen erreichten 85,7% der Myelompatienten (n=6) mit einer initialen eGFR MDRD von 2-20 ml/min und einem initialen medianen FLC-Wert von 13300 mg/l unter Chemotherapie mit additiver HCO-Dialyse eine

dialyseunabhängige Nierenfunktion [56]. Bei einem Patienten konnte keine Nierenbiopsie durchgeführt werden [56]. Alle anderen Patienten hatten eine bioptisch gesicherte Cast-Nephropathie [56]. In der Studie von Zannetti und Kollegen aus dem Jahr 2015 wurden 76% der Myelompatienten (n=16) mit FLC-Vermehrung und schwerem Nierenversagen unter einer Bortezomib-basierten Chemotherapie und HCO-Dialyse dialysefrei [57]. Der mediane Kreatininwert bei Therapiebeginn lag bei 6,44 mg/dl und die mediane eGFR CKD-EPI bei 8 ml/min [57]. Der mediane FLC-Wert war hier 6040 mg/dl [57]. Bei 15 von 21 Patienten wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt – bei allen wurden typische Zeichen einer Myelomniere nachgewiesen [57]. Ebenfalls im Jahr 2015 wurde eine weitere Studie zur HCO-Dialyse bei Patienten mit einem Multiplen Myelom, Leichtkettenvermehrung und bioptisch gesicherter Cast-Nephropathie von Buus und Kollegen publiziert [44]. Hier erreichen sogar 90% der Patienten (n=9) mit dialysepflichtigem Nierenversagen unter der Therapie eine eigenständige Nierenfunktion [44]. Im Jahr 2016 erschien die retrospektive Single-Center-Studie von Gerth und Kollegen [46]. Hier wurden bei 64,3% der Patienten (n=27) mit einem Multiplen Myelom, Leichtkettenvermehrung (>1000 mg/l) und dialysepflichtigem Nierenversagen eine Nierenfunktionserholung in der HCO-HD-Gruppe beschrieben [46]. Bei 29% aller eingeschlossenen Patienten (n=17) wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt – in 94% der Fälle (n=16) wurde eine Cast-Nephropathie nachgewiesen [46].

Limitationen an den oben aufgeführten Studien und auch an unserer Studie waren das jeweils überwiegend kleine Patientenkollektiv sowie das häufige Fehlen von relevanten Kontrollgruppen. Die Daten zur Prognoseverbesserung bei schwerem Nierenversagen waren aber sehr vielversprechend, so dass zur weiteren Nutzenanalyse der HCO-Dialyse zwei große prospektive, randomisierte Studien – MYRE von Bridoux und Kollegen [48] und EuLITE von Hutchison und Kollegen [49] – initiiert wurden.

Im Jahr 2017 wurde die MYRE-Studie vorgestellt. Verglichen wurde der Effekt einer HCO-Hämodialyse mit einer konventionellen Hämodialyse bei Patienten mit MCN [48]. Als primärer Endpunkt wurde die Dialyseunabhängigkeit nach drei Monaten definiert [48]. Sekundäre Endpunkte waren die Dialyseunabhängigkeit nach sechs Monaten und nach zwölf Monaten sowie Hämodialyse- und Chemotherapie-assoziierte Adverse Events und Versterben [48]. Hinsichtlich des primären Endpunktes wurde unter Analyse von Vordaten eine Steigerung der Dialysefreiheitsrate von 30% (konventionelle Therapie) auf 60% postuliert [48].

Die MYRE-Studie verfehlte den primären Endpunkt [48]. Die Dialysefreiheit nach drei Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied (41,3% HCO-HD vs. 33,3% HF-HD) [48]. In unserer Studie war die Dialyseunabhängigkeit nach drei Monaten bei Patienten mit einer initialen eGFR CKD-EPI von <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit vor Therapiebeginn mit 68,4% im

Vergleich deutlich besser. Mögliche Faktoren, die zum schlechteren renalen Outcome in der HCO-HD-Gruppe der MYRE-Studie beigetragen haben können, sind zum einen die Präinklusionsphase von bis zu 15 Tagen zur Korrektur von Dehydratation und anderen Präzipitationsfaktoren [48]. Als Myelomtherapie wurde in diesem Zeitraum in der MYRE-Studie eine Steroidmonotherapie mit Dexamethason p.o. oder Methylprednisolon i.v. eingesetzt [48]. Unter der Prämisse, dass der Nierenschaden bei der Cast-Nephropathie nur in frühen Stadien des Krankheitsbildes potenziell reversibel ist, wurde hier wertvolle Therapiezeit verschenkt. Zum anderen wurde in der MYRE-Studie zu Therapiebeginn eine weniger intensive Chemotherapie verabreicht [48]. In unserer Studie erhielten 12 von 19 Patienten mit einer initialen eGFR CKD-EPI von <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit vor Therapiebeginn ein VCD-Regime. Die Patienten in der MYRE-Studie erhielten eine VD-Regime, welches erst nach dem dritten Therapiezyklus bei ausbleibender hämatologischer Response um Cyclophosphamid erweitert wurde [48]. Unsere Studie hatte somit die aggressivere Therapiestrategie zur Senkung der Tumorlast und der Nachproduktion von nephrotoxischen FLCs. Ferner wurden in unserer Studie die HCO-Dialysebehandlungen über durchschnittlich 6 ½ Stunden durchgeführt. In der MYRE-Studie erfolgten die Dialysebehandlungen über 5 Stunden [48]. Die Anzahl der HCO-Dialysen variierte in unserer Studie in Abhängigkeit vom FLC-Verlauf. In der Gruppe mit einer initialen eGFR CKD-EPI von <15ml/min oder Dialysepflichtigkeit vor Therapiebeginn wurden 3-25 Behandlungen durchgeführt. In der MYRE-Studie wurde ein festes Regime angewandt mit acht Behandlungen in den ersten zehn Tagen und hiernach dreimal wöchentlich bis zum Ende des dritten Chemotherapiezyklus sofern notwendig [48]. Mit einer längeren Dialysezeit und einer im Bedarfsfall höheren Dialysefrequenz war in unserer Studie somit auch das HCO-Regime zur Entfernung der FLCs intensiver. Weiterhin ist zu diskutieren, dass in der MYRE-Studie eine Nierenbiopsie mit Nachweis einer Cast-Nephropathie zwar obligates Einschlusskriterium war [48]. Allerdings erfolgte hier im Randomisierungsverfahren zu den Gruppen HCO-HD und HF-HD keine Berücksichtigung des Schweregrades des beschriebenen histopathologischen Schadens. Bei einem Biopsieergebnis mit vielen vernarbten Glomeruli und einem hohen tubulointerstitiellen Atrophie-/Vernarbungsgrad ist die Erholung der Nierenfunktion und das Erreichen einer Dialysefreiheit deutlich unwahrscheinlicher (vgl. Tabelle 22). Falls in der HCO-HD-Gruppe der MYRE-Studie vermehrt Patienten mit ausgeprägteren Nierenschäden eingeschlossen waren, könnte dies zu einem schlechteren renalen Outcome geführt haben. Auf den Nutzen einer Scoring-Analyse des Nierenbiopsats bei MCN hinsichtlich Casts und interstitieller Fibrose/Tubulusatrophie als additiven prädiktiven Faktor für die Nierenfunktionserholung wurde von Bridoux und Kollegen hingewiesen [58]. Ferner wurde im Randomisierungsverfahren zu den Gruppen HCO-HD und HF-HD der initiale Harnsäurewert nicht berücksichtigt. Von Gerth und Kollegen wurden niedrige initiale Harnsäurewerte

(<10,4 mg/dl) als unabhängige und wichtige Variable für eine Nierenfunktionserholung in der Studie zum Multiplen Myelom, Leichtkettenvermehrung und dialysepflichtigem Nierenversagen beschrieben [46]. Falls in der HCO-HD-Gruppe der MYRE-Studie vermehrt Patienten mit höheren Harnsäurewerten als in der HF-HD-Gruppe eingeschlossen waren, könnte dies ebenfalls zu einem schlechteren renalen Outcome geführt haben.

Letztlich wurden in der MYRE-Studie nur die sekundären Endpunkte eines signifikanten Unterschieds der Nierenfunktion nach sechs Monaten (56,5% HCO-HD vs. 35,4% HF-HD) und nach zwölf Monaten (60,9% HCO-HD vs. 37,5% HF-HD) erreicht. Das renale Outcome der HCO-HD-Gruppe liegt bei diesen beiden Kontrollzeitpunkten deutlich näher bei den Ergebnissen in unserer Studie. Möglicherweise wäre in der MYRE-Studie bei einer früheren und intensiven Chemotherapie sowie HCO-Dialyse auch der primäre Endpunkt erfüllt worden.

Im Jahr 2019 wurde die EuLITE-Studie vorgestellt [49]. Hier wurde ebenfalls der Effekt einer HCO-Hämodialyse mit einer konventionellen Hämodialyse bei Patienten mit Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms und Nachweis einer MCN verglichen [49]. Als primärer Endpunkt wurde die Dialyseunabhängigkeit nach drei Monaten definiert [49]. Wie in der MYRE-Studie wurde der primäre Endpunkt verfehlt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dialysefreiheit nach drei Monaten (56% HCO-HD vs. 51% HF-HD) [49]. In unserer Studie war die Dialyseunabhängigkeit nach drei Monaten bei Patienten mit einer initialen eGFR CKD-EPI von <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit vor Therapiebeginn mit 68,4% im Vergleich auch hier deutlich besser. Als mögliche Faktoren für das schlechtere renale Outcome in der HCO-HD-Gruppe der EuLITE-Studie zu diskutieren ist zum einen die höhere Rate der abgebrochenen/unterbrochenen Behandlungen (HCO-HD 21% vs. HF-HD 4,3%) [49]. Zum anderen war in der EuLITE-Studie das hämatologische Response nach sechs Monaten (CR und vgPR) in der HCO-HD-Gruppe mit 37% deutlich schlechter als in der HF-HD-Gruppe mit 62% sowie die Mortalität der HCO-HD-Gruppe mit 37% (n=16) deutlich höher als in der HF-HD-Gruppe mit 19% (n=9) [49]. In der HCO-HD-Gruppe war die Krankheitsschwere der Patienten somit insgesamt höher zu bewerten und eine Nierenfunktionsverbesserung unwahrscheinlicher. Ferner wurde in der EuLITE-Studie ebenfalls kein Matching nach dem Schweregrad des beschriebenen Nierenschadens im Biopsieergebnis sowie nach initialen Harnsäurewerten vorgenommen. Falls in der HCO-HD-Gruppe vermehrt Patienten mit schwereren Nierenschäden oder höheren initialen Harnsäurewerten eingeschlossen waren, könnte dies wie in der MYRE-Studie eine potenzielle Ursache für ein schlechteres renales Outcome gewesen sein. In der HCO-HD-Gruppe der EuLITE-Studie wurden nach jedem Behandlungsverfahren 60 mg Albumin substituiert [49]. Von Frenette und Kollegen sowie von Yeşiltaş und Kollegen wurde die Assoziation zwischen der Albuminsubstitution und dem Dosis-

abhängigen Risiko eines AKI-Auftretens beschrieben [59,60]. Somit könnte auch die wiederholte Gabe von Albumin ebenfalls zum schlechteren Nierenoutcome in der HCO-HD-Gruppe beigetragen haben.

Bezüglich der Nierenfunktionserholung nach drei Monaten würde das Ergebnis unserer Studie im Vergleich mit den Kontrollgruppen der MYRE-Studie und der EuLITE-Studie den primären Endpunkt von MYRE und EuLITE erfüllen. Unter Berücksichtigung der Vorstudien [37,41,43,45,54-56] und unserer Daten sowie der oben aufgeführten Diskussionspunkte zum Outcome der MYRE-Studie und der EuLITE-Studie, sollte die HCO-Dialyse bei Patienten mit einem Multiplen Myelom und Cast-Nephropathie in einer weiteren prospektiven, randomisierten Studie untersucht werden.

Nach initialen Untersuchungen von Hutchison und Kollegen [41] war der Dialysator Gambro HCO 1100 in Folgestudien beim Multiplen Myelom mit Leichtkettenvermehrung zur HCO-Dialyse etabliert. Neben diesem Dialysator nutzen wir in unserer Studie auch den Dialysator Asahi APS-21EH für die HCO-Dialyse. Über dessen Eigenschaften hinsichtlich der Elimination freier Leichtketten lagen zu Beginn dieser Studie noch keine Daten vor.

Im Modus HD waren die Dialysatoren von Asahi und Gambro bei der Elimination des Leichtkettentyps κ gleichwertig. Bei der Elimination des Leichtkettentyps λ war der Dialysator von Asahi signifikant schlechter. Zu dem schlechteren Ergebnis beigetragen haben könnte eventuell der kleinere Siebkoeffizient des Dialysators von Asahi, der möglicherweise die Passage von FLC- λ -Dimeren durch die Dialysemembran erschwerte und die Transferkapazität einschränkt [40, 61]. Eine Differenz in der FLC-Elimination κ zu λ war beim Dialysator von Asahi sowohl im Modus Hämodialyse als auch im Modus HDF feststellbar. Diese war im Modus HD mit 8,4% ungefähr ähnlich zum Modus HDF mit 9,4%. Eine weitere Ursache für die geringe FLC-Elimination des Leichtkettentyps λ könnte das Auftreten einer FLC-Aggregation im Rahmen der HCO-Dialyse gewesen sein. Dieses Phänomen wurde von Harding und Kollegen beschrieben und resultierte bei den Patienten in eingeschränkten FLC-Eliminationsraten [62]. In unserer Studie wurden nur 16 HCO-Dialysen bei insgesamt zwei Patienten im Modus HD mit dem Dialysator von Asahi zur Elimination von FLC- λ durchgeführt. Sollte bei einigen dieser Behandlungen eine FLC-Aggregation aufgetreten sein, hätte dies auf das Ergebnis einen ausgeprägteren negativen Einfluss gehabt.

Im Modus HDF war der Dialysator von Asahi bei der Elimination beider Leichtkettentypen signifikant besser als im Modus HD. Im Modus HDF war der Dialysator von Asahi im Vergleich mit dem Dialysator von Gambro im Modus HD signifikant besser bei der Elimination des Leichtkettentyps κ . Bei der Elimination des Leichtkettentyps λ zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Bei der Verwendung des Dialysators von Asahi im Modus HDF konnte ein signifikanter Albuminverlust dokumentiert werden. Bei einem Blutvolumen von 5,5 l und einem Hämatokrit von 42% würde pro Behandlung (6 ½ h) geschätzt ein Albuminverlust von etwa 6,2 g resultieren. Insgesamt ist der zu erwartende Albuminverlust geringer als beim Dialysator von Gambro. Für eine achtstündige HCO-Behandlung unter Verwendung eines Gambro HCO 1100 Filters im Modus HD wurde ein Ersatzbedarf von zwölf Gramm Albumin und im Modus HDF ein Ersatzbedarf von 18 Gramm Albumin ermittelt [63]. In der EuLITE-Studie wurden bei zwei in Serie genutzten Gambro HCO 1100 Dialysatoren in der HCO-HD-Gruppe 60 Gramm Humanalbumin während der letzten Stunde der Behandlungszeit bei jedem Behandlungsverfahren verabreicht [49].

Limitationen unserer retrospektiven Studie sind das Fehlen einer eigenen Kontrollgruppe mit konventionellem Therapiekonzept. Eine abschätzende Bewertung zum Ausmaß des additiven klinischen Benefits der HCO-Therapie ist daher nur indirekt und im Vergleich mit den Kontrollgruppen anderer Vorstudien möglich. Ferner konnte bei vielen Patienten unserer Studie – zumeist aufgrund des erhöhten Komplikationsrisikos – keine Nierenbiopsie durchgeführt werden, um die Diagnose einer Cast-Nephropathie histopathologisch zu sichern. Mit 33 eingeschlossenen Patienten zählt unsere Arbeit allerdings mit zu den größten nicht-randomisierten Single-Center-Studien zum Thema HCO-Dialyse beim Multiplen Myelom mit Leichtkettenvermehrung und schwerem Nierenversagen und leistet mit dieser Fallstärke einen wichtigen ergänzenden Beitrag zu den bereits erschienenen Publikationen, die häufig eine deutlich kleinere Patientenkohorte hatten [41, 44, 54-56].

Schlussfolgerungen:

Unsere Studie zeigte eine gute Erholung der Nierenfunktion bei Patienten mit Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms und erhöhten freien Leichtketten unter Chemotherapie mit additiver HCO-Dialyse. Unter Berücksichtigung unserer Daten und den Ergebnissen mehrerer Studien aus den Jahren 2007-2016 ist eine weitere prospektive, randomisierte Studie zur Bestätigung des Zusatznutzens der HCO-Therapie bei Cast-Nephropathie sinnvoll, nachdem der primäre Endpunkt in den Studien MYRE und EuLITE nicht erreicht wurde. Als zusätzliche Randomisierungsfaktoren sollten der Schweregrad des Nierenschadens in der Nierenbiopsie sowie die initialen Harnsäurewerte berücksichtigt werden.

Der Dialysator Asahi APS-21EH kann für die HCO-Dialyse genutzt werden. Im Modus Hämodiafiltration mit Postdilution zeigte sich eine signifikante Steigerung der FLC-Elimination. Hierbei ist der zu erwartende Albuminverlust geringer als beim Dialysator Gambro HCO 1100 im Modus Hämodialyse.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

[1]

Herold, G. und Mitarbeiter: Multiples Myelom; in Innere Medizin 2021; Georg Herold Verlag Köln: pp 84-88

[2]

Matzdorff, A., Duckert, M., Fritze, D.: Hämatologie – 4 Erkrankungen der Leukozyten – 4.7 Monoklonale Gammopathien, in Duale Reihe Innere Medizin 4. Auflage; 2018 Georg Thieme Verlag KG: pp 1257-1264

[3]

Engelhardt, M., Wäsch, R.: 7 Hämatologische Neoplasien – 7.5.10 Multiples Myelom, in Berger, D. P., Engelhardt, R., Mertelsmann, R. Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie 5. Überarbeitete und erweiterte Auflage; 2014 ecomed MEDIZIN, eine Marke der Verlagsgruppe Hühig Jehle Rehm GmbH: pp 749-757

[4]

Maschmeyer, G., Munshi, N. C., Longo, D. L., Anderson, K. C.: 107 Erkrankungen der Plasmazellen, in Harrisons Innere Medizin 20. Auflage - Deutsche Ausgabe herausgegeben von Suttrop, N., Möckel, M., Siegmund, B., Dietel, M., 2020 ABW Wissenschaftsverlag GmbH: pp 983-994

[5]

Duyster, J., Heinz, J.: 20 Blutbildendes und lymphatisches System – 20.2.4.5 Paraproteinämien; in Wolf, H. P., Weihrauch, T. R. Internistische Therapie 2020/2021; 23. Auflage Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag: pp 842-845

[6]

Mohty M, Cavo M, Fink L, Gonzalez-McQuire S, Leleu H, Mateos MV, Raab MS, Schoen P, Yong K. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review. Eur J Haematol. 2019 Aug;103(2):107-115. doi: 10.1111/ejh.13264. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31112311; PMCID: PMC6851592

[7]

Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol. 1994 Oct;53(4):207-12. doi: 10.1111/j.1600-0609.1994.tb00190.x. PMID: 7957804

[8]

Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003 Jan;78(1):21-33. doi: 10.4065/78.1.21. PMID: 12528874

[9]

Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, Vanhille P, Simon P, Pruna A, Eladari D. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. Nephrol Dial Transplant. 1998 Jun;13(6):1438-45. doi: 10.1093/ndt/13.6.1438. PMID: 9641173.

[10]

Markowitz, Glen S.: Dysproteinemia and the Kidney. Advances in Anatomic Pathology 11 (2004): pp 49-63

[11]

Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, D'Agati VD. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jul;12(7):1482-1492. doi: 10.1681/ASN.V1271482. PMID: 11423577

[12]

Beimler, J.: Kapitel 7 Erkrankungen mit Befall der Tubuli – 7.9. Multiples Myelom und MGUS; in Referenz Nephrologie Herausgegeben von Mark Dominik Alscher; 2019 Georg Thieme Verlag KG: pp 378-387

[13]

Rassow, J.: Teil E Infektionen, Verletzungen und Vergiftungen, 1 Molekulare Immunologie – 1.3 Das Adaptive Immunsystem, in Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R. Duale Reihe Biochemie, 4. Auflage 2016 Georg Thieme Verlag KG: pp 685-693

[14]

Leistungsverzeichnis Freie Leichtkette Typ kappa FB-PÄ 6 OE Zentrale Einrichtung Klinische Chemie Universitätsklinikum Ulm Revision 002/27.10.2022

[15]

Makens, N.: Serum Free Light Chain Testing And Waldenström Macroglobulinemia. *IWMF Torch*, volume 17.2 (April 2016): pp 1-4

[16]

Day, C., Cockwell, P. (2016). High Cut Off Hemodialysis. In: Magee, C., Tucker, J., Singh, A. (eds) *Core Concepts in Dialysis and Continuous Therapies*. Springer, Boston, MA. pp 257–268. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7657-4_21

[17]

Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, Herrera GA, Lachmann H, Sanders PW; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Nov 1;8(1):43-51. doi: 10.1038/nrneph.2011.168. PMID: 22045243; PMCID: PMC3375610

[18]

Jurczyszyn, A., Suska, A., 2020. Multiple Myeloma. In: Rattan, S.I.S. (Ed.), *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*. Elsevier. vol. 2, Academic Press, pp 461–478. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11412-6>

[19]

Sirac C, Batuman V, Sanders PW. The Proximal Tubule Toxicity of Immunoglobulin Light Chains. *Kidney Int Rep*. 2021 Mar 3;6(5):1225-1231. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.026. PMID: 34013100; PMCID: PMC8116766

[20]

Batuman V, Verroust PJ, Navar GL, Kaysen JH, Goda FO, Campbell WC, Simon E, Pontillon F, Lyles M, Bruno J, Hammond TG. Myeloma light chains are ligands for cubilin (gp280). *Am J Physiol*. 1998 Aug;275(2):F246-54. doi: 10.1152/ajprenal.1998.275.2.F246. PMID: 9691015

[21]

Klassen RB, Allen PL, Batuman V, Crenshaw K, Hammond TG. Light chains are a ligand for megalin. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Jan;98(1):257-63. doi: 10.1152/jappphysiol.01090.2003. Epub 2004 Jul 30. PMID: 15286052

[22]

Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueiredo J, Sigulem D. Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. *Kidney Int.* 1979 Sep;16(3):251-70. doi: 10.1038/ki.1979.128. PMID: 393891

[23]

Christensen E.I., Devuyst O., Dom G., Nielsen R., Van der Smissen P., Verroust P., Leruth M., Guggino W.B., Courtoy P.J. Loss of chloride channel ClC-5 impairs endocytosis by defective trafficking of megalin and cubilin in kidney proximal tubules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100:8472–8477. doi: 10.1073/pnas.1432873100

[24]

Kozyraki R, Fyfe J, Verroust PJ, Jacobsen C, Dautry-Varsat A, Gburek J, Willnow TE, Christensen EI, Moestrup SK. Megalin-dependent cubilin-mediated endocytosis is a major pathway for the apical uptake of transferrin in polarized epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Oct 23;98(22):12491-6. doi: 10.1073/pnas.211291398. Epub 2001 Oct 16. PMID: 11606717; PMCID: PMC60081

[25]

Berggård I, Peterson PA. Polymeric forms of free normal kappa and lambda chains of human immunoglobulin. *J Biol Chem.* 1969 Aug 25;244(16):4299-307. PMID: 4979907

[26]

Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2004 Aug;126(3):348-54. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05045.x. PMID: 15257706

[27]

Sanders PW, Herrera GA, Kirk KA, Old CW, Galla JH. Spectrum of glomerular and tubulointerstitial renal lesions associated with monotypic immunoglobulin light chain deposition. *Lab Invest.* 1991 Apr;64(4):527-37. PMID: 1901926

[28]

Tanner GA, Knopp LC. Glomerular blood flow after single nephron obstruction in the rat kidney. *Am J Physiol.* 1986 Jan;250(1 Pt 2):F77-85. doi: 10.1152/ajprenal.1986.250.1.F77. PMID: 3510565

[29]

Tanner GA, Evan AP. Glomerular and proximal tubular morphology after single nephron obstruction. *Kidney Int.* 1989 Dec;36(6):1050-60. doi: 10.1038/ki.1989.300. PMID: 2601255

[30]

Woodruff R, Sweet B. Multiple myeloma with massive Bence Jones proteinuria and preservation of renal function. *Aust N Z J Med.* 1977 Feb;7(1):60-2. doi: 10.1111/j.1445-5994.1977.tb03359.x. PMID: 266896

[31]

Haynes RJ, Read S, Collins GP, Darby SC, Winearls CG. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Feb;25(2):419-26. doi: 10.1093/ndt/gfp488. Epub 2009 Sep 19. PMID: 19767634

[32]

Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, Dispenzieri A, Winters JL, Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, Leung N. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;22(6):1129-36. doi: 10.1681/ASN.2010080857. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21511832; PMCID: PMC3103732

[33]

Breuch, G., Servos, W.: Kapitel 12 Behandlungsverfahren der terminalen Niereninsuffizienz; in *Dialyse für Einsteiger*; 3. Auflage 2014 Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag: pp 127-163

[34]

Kuhlmann, M. K.: Kapitel 12 Therapeutische Verfahren in der Nephrologie – 12.1 Hämodialyse; in *Referenz Nephrologie* herausgegeben von Mark Dominik Alscher; 2019 Georg Thieme Verlag KG: pp 610-626

[35]

Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, Vassou A, Kyrtsionis MC, Repousis P, Kartasis Z, Parcharidou A, Michael M, Michalis E, Gika D, Symeonidis A, Pouli A, Konstantopoulos K, Terpos E, Kastritis E. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):195-200. doi: 10.1093/annonc/mdt483. PMID: 24356630

[36]

Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, Fraser E, Heaf J, de Meester J, Schmaldienst S, Dekker F, Verrina E, Jager KJ. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr;25(4):1200-6. doi: 10.1093/ndt/gfp679. Epub 2009 Dec 27. PMID: 20037169

[37]

Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, Hattersley J, Evans ND, Chappel MJ, Sampson P, Foggensteiner L, Adu D, Cockwell P. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;4(4):745-54. doi: 10.2215/CJN.04590908. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19339414; PMCID: PMC2666427

[38]

Stringer S, Basnayake K, Hutchison C, Cockwell P. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*. 2011;2011:493697. doi: 10.1155/2011/493697. Epub 2011 May 4. PMID: 22046563; PMCID: PMC3199932

[39]

Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1289-301. doi: 10.1038/ki.2011.94. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21490587

[40]

Gambro Dialysatoren GmbH HCO 1100 Gebrauchsanweisung N 50 212; Version 003-1; date of issue: 05-2014

[41]

Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, Hattersley J, Evans ND, Chappell MJ, Cook M, Goehl H, Storr M, Bradwell AR. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar;18(3):886-95. doi: 10.1681/ASN.2006080821. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17229909

[42]

Bachmann U, Schindler R, Storr M, Kahl A, Joerres A, Sturm I. Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal for treating cast nephropathy in multiple myeloma. *NDT Plus*. 2008 Apr;1(2):106-108. doi: 10.1093/ndtplus/sfm053. Epub 2008 Feb 14. PMID: 28657037; PMCID: PMC5477910

[43]

Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, Cockwell P, Grima D. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27(10):3823-8. doi: 10.1093/ndt/gfr773. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22273664

[44]

Buus NH, Rantanen JM, Krag SP, Andersen NF, Jensen JD. Hemodialysis Using High Cut Off Filters in Light Chain Cast Nephropathy. *Blood Purif*. 2015;40(3):223-31. doi: 10.1159/000439239. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26376291

[45]

Heyne N, Denecke B, Guthoff M, Oehrlein K, Kanz L, Häring HU, Weisel KC. Extracorporeal light chain elimination: high cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. *Ann Hematol*. 2012 May;91(5):729-735. doi: 10.1007/s00277-011-1383-0. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22170517

[46]

Gerth HU, Pohlen M, Görlich D, Thölking G, Kropff M, Berdel WE, et al. (2016) Impact of High-Cut-Off Dialysis on Renal Recovery in Dialysis-Dependent Multiple Myeloma Patients: Results from a Case-Control Study. *PLoS ONE* 11(5): e0154993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154993>

[47]

Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, Goldschmidt H, Joshua D, Orlowski RZ, Powles R, Vesole DH, Garderet L, Einsele H, Palumbo A, Cavo M, Richardson PG, Moreau P, San Miguel J, Rajkumar SV, Durie BG, Terpos E. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016 May 1;34(13):1544-57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26976420

[48]

Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, Joly B, Peraldi MN, Arnulf B, Vigneau C, Lamy T, Wynckel A, Kolb B, Royer B, Rabot N, Benboubker L, Combe C, Jaccard A, Moulin B, Knebelmann B, Chevret S, Fermand JP; MYRE Study Group. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Dec 5;318(21):2099-2110. doi: 10.1001/jama.2017.17924. PMID: 29209721; PMCID: PMC5820717

[49]

Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, Bradwell AR, Fifer L, Gillmore JD, Jesky MD, Storr M, Wessels J, Winearls CG, Weisel K, Heyne N, Cook M. 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 Apr;6(4):e217-e228. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30014-6. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30872075

[50]

Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, Munshi NC, Schlossman R, Tariman J, Singhal S. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2604-6. doi: 10.1182/blood-2006-09-046409. Epub 2006 Nov 30. PMID: 17138816

[51]

Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Zagouri F, Migkou M, Matsouka C, Barbarousi D, Christoulas D, Primenou E, Grapsa I, Terpos E, Kastritis E. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009 Aug;9(4):302-6. doi: 10.3816/CLM.2009.n.059. PMID: 19717380

[52]

Morabito F, Gentile M, Ciolli S, Petrucci MT, Galimberti S, Mele G, Casulli AF, Mannina D, Piro E, Pinotti G, Palmieri S, Catalano L, Callea V, Offidani M, Musto P, Bringhen S, Baldini L, Tosi P, Di Raimondo F, Boccadoro M, Palumbo A, Cavo M. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *Eur J Haematol*. 2010 Mar;84(3):223-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01385.x. Epub 2009 Nov 23. PMID: 19930441

[53]

Ludwig H, Adam Z, Hajek R, Greil R, Tóthová E, Keil F, Autzinger EM, Thaler J, Gisslinger H, Lang A, Egyed M, Womastek I, Zojer N. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4635-41. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1238. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20823423

[54]

Peters NO, Laurain E, Cridlig J, Hulin C, Cao-Huu T, Frimat L. Impact of free light chain hemodialysis in myeloma cast nephropathy: a case-control study. *Hemodial Int*. 2011 Oct;15(4):538-45. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00587.x. Epub 2011 Aug 16. PMID: 22111823

[55]

Khalafallah AA, Loi SW, Love S, Mohamed M, Mace R, Khalil R, Girgs M, Raj R, Mathew M. Early Application of High Cut-Off Haemodialysis for de-Novo Myeloma Nephropathy is Associated with Long-Term Dialysis-Independency and Renal Recovery. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013007. doi: 10.4084/MJHID.2013.007. Epub 2013 Jan 2. PMID: 23350020; PMCID: PMC3552781

[56]

Sinisalo M, Silvennoinen R, Wirta O. High cut-off hemodialysis and bortezomib-based therapy to rescue kidneys in myeloma-dependent cast nephropathy. *Am J Hematol*. 2012 Jun;87(6):640. doi: 10.1002/ajh.23189. Epub 2012 Mar 31. PMID: 22473521

[57]

Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M, De Sanctis LB, Tacchetti P, Mancini E, Pantani L, Brioli A, Rizzo R, Mancuso K, Rocchi S, Pezzi A, Borsi E, Terragna C, Marzocchi G, Santoro A, Cavo M. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. *Am J Hematol*. 2015 Jul;90(7):647-52. doi: 10.1002/ajh.24035. PMID: 25858483

[58]

Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, Royal V, Ronco P, Nasr SH, Femand JP; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3):570-580. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.010. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33440212

[59]

Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P, Charbonneau A, Nguyen LT, Rioux JP, Troyanov S, Williamson DR. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis. *Crit Care*. 2014 Nov 14;18(6):602. doi: 10.1186/s13054-014-0602-1. PMID: 25394836; PMCID: PMC4256900

[60]

Serdar YEŞİLTAS, Cumali GÜZEL, İsmail SÜMER, Harun UYSAL, Hayrettin DAŞKAYA, Meltem TÜRKAY, Kazım KARAASLAN. The Effect of Exogenous Human Albumin Administration on Acute Kidney Injury Development in Hypoalbuminemic Patients in the Intensive Care Unit Bezmialem Science 2022;10(2):144-9 DOI: 10.14235/bas.galenos.2021.6113

[61]

ASAHI KASEI MEDICAL EUROPE GmbH Gebrauchsanweisung ASahi APS-EH Dialysator Modellnummer APS-21EH

[62]

Harding S, Provot F, Beuscart JB, Cook M, Bradwell AR, Stringer S, White D, Cockwell P, Hutchison CA. Aggregated serum free light chains may prevent adequate removal by high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Apr;26(4):1438. doi: 10.1093/ndt/gfr019. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21406545

[63]

Hutchison CA, Harding S, Mead G, Goehl H, Storr M, Bradwell A, Cockwell P. Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif Organs*. 2008 Dec;32(12):910-7. doi: 10.1111/j.1525-1594.2008.00653.x. PMID: 19133018

[64]

Schütt, C., Bröker, B.: in *Grundwissen Immunologie* 3. Auflage; 2011 Spektrum Akademischer Verlag

[65]

Tietsche de Moraes Hungria V, Allen S, Kampanis P, Soares EM. Serum free light chain assays not total light chain assays are the standard of care to assess Monoclonal Gammopathies. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016 Jan-Feb;38(1):37-43. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.11.003. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26969773; PMCID: PMC4786779 (Original von Beckmann Coulter Image Systems Chemistry Plan November 2007)

[66]

Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, van de Donk NW, Bruno B et al.: European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015 Oct;100(10):1254-66. doi: 10.3324/haematol.2014.117176. PMID: 26432383; PMCID: PMC4591757

[67]

Lam AQ, Humphreys BD. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;7(10):1692-700. doi: 10.2215/CJN.03140312. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22879433; PMCID: PMC3463207

[68]

Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV: International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6. PMID: 27511158

[69]

Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J: International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284. Epub 2006 Jul 20. Erratum in: *Leukemia*. 2006 Dec;20(12):2220. Erratum in: *Leukemia*. 2007 May;21(5):1134. PMID: 16855634

[70]

Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, Niesvizky R, Giralt S, Feraud JP, Bladé J, Comenzo RL, Sezer O, Palumbo A, Harousseau JL, Richardson PG, Barlogie B, Anderson KC, Sonneveld P, Tosi P, Cavo M, Rajkumar SV, Durie BG, San Miguel J. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4976-84. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8791. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20956629