



## ► Sonderdruck

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages

### ► Renale Manifestationen von Leichtkettenerkrankungen – Epidemiologie und Prognose

Renal manifestations of light chain associated diseases –  
epidemiology and prognosis

J. Gerth, H. Sigusch, N. Illner, M. Busch,  
L.-O. Muegge, T. Lehmann, G. Wolf

# Renale Manifestationen von Leichtkettenerkrankungen – Epidemiologie und Prognose

## Renal manifestations of light chain associated diseases – epidemiology and prognosis

### Autoren

J. Gerth<sup>1</sup> H. Sigusch<sup>1</sup> N. Illner<sup>1</sup> M. Busch<sup>2</sup> L.-O. Muegge<sup>3</sup> T. Lehmann<sup>4</sup> G. Wolf<sup>2</sup>

### Institut

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin II, Heinrich Braun Klinikum Zwickau

<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin III, Friedrich Schiller Universität Jena

<sup>3</sup> Klinik für Innere Medizin II, Friedrich Schiller Universität Jena

<sup>4</sup> Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Friedrich Schiller Universität Jena

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Eine eingeschränkte Nierenfunktion bei Leichtketten-assoziierten Erkrankungen wird neben der klassischen Myelomniere (MCN) durch die AL-Amyloidose und die monoklonale Immundepositionserkrankung (MIDD) hervorgerufen.

**Patienten und Methoden:** In einer monozentrischen retrospektiven Analyse wurden Patienten auf das Vorliegen einer renalen Beteiligung untersucht, bei denen von 1996 bis 2008 ein therapiepflichtiges Multiples Myelom (n = 392), eine AL-Amyloidose (n = 53) oder MIDD (n = 12) diagnostiziert wurde. Die einzelnen Formen wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf den Eintritt, den Verlauf der Erkrankung und die Prognose miteinander verglichen.

**Ergebnisse:** Eine Nierenbeteiligung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms, einer AL-Amyloidose oder einer MIDD lag bei 45,5% vor. Es handelte es sich in 68% um eine MCN, in 25 um eine AL-Amyloidose und in 6% um eine MIDD; Eine Dialysepflicht bestand in 17%, 8% bzw.

50%. Patienten mit einer MIDD/AL-Amyloidose wurden meist durch eine Hypervolämie symptomatisch. Der Zeitraum zwischen dem Auftreten von Symptomen und Diagnosestellung lag bei AL-Amyloidose bei 52 Wochen. Bei Nierenbeteiligung lag das mediane Überleben bei 17 vs. 77 Monaten bei normaler Nierenfunktion. Die mediane Überlebenszeit bei AL-Amyloidose betrug 12 vs. 21 Monate bei MCN. Eine Stabilisierung der Nierenfunktion durch Chemotherapie gelang nur bei MCN. In der multivariaten Analyse ließ sich u.a. die Niereninsuffizienz als unabhängiger Prognosefaktor (Hazard-Ratio 2,88 [2,06–4,0]) nachweisen. Eine autologe Stammzelltransplantation verbesserte bei Niereninsuffizienz Nierenfunktion und Überlebenszeit.

**Folgerung:** Eine Niereninsuffizienz bei Multiplem Myelom, AL-Amyloidose bzw. MIDD ist ein unabhängiger Prognosefaktor. Die spezifische Therapie, speziell die autologe Stammzelltransplantation, verbessert die Prognose und kann die Nierenfunktion bei MCN stabilisieren.

### Hämatologie, Nephrologie

#### Schlüsselwörter

- Niere
- multiples Myelom
- AL-Amyloidose
- Leichtkettendepositionserkrankung

#### Keywords

- kidney
- myeloma
- al-amyloidosis
- monoclonal immun-deposition disease

### Einleitung

Ein hoher Anteil von Patienten mit Multiplem Myelom, AL-Amyloidose bzw. monoklonaler Immundepositionserkrankung (MIDD) weist zum Diagnosezeitpunkt eine pathologische Nierenfunktion auf. Die Differenzialdiagnose einer Niereninsuffizienz ist vielschichtig. Sie umfasst funktionelle und strukturelle Störungen des Tubulusapparates (z.B. Hyperurikämie, prärenales Nierenversagen i.R. eines Hyperviskositätssyndroms, Fanconi-Syndrom, proximal tubuläre Azidose), sekundäre Glomerulonephritiden und toxische Schädigungen durch Hyperkalzämie, Chemotherapie oder Kontrastmittel. Direkte Schäden der monoklonalen Leichtketten treten klassisch im Sinne einer Myelomniere (MCN) auf. Hierbei kommt es durch quantitativ über der tubulären Rückresorptionskapazität liegende glomeruläre Filtration von monoklonalen

Leichtketten nach Aggregation an Tamm-Horsfall-Protein zur Ausfällung eines eosinophilen Protein-komplexes im distalen Tubulus und den Sammelrohren. Bei persistierender Stase in Tubuli und Sammelrohren kommt es zur Tubulusschädigung, sekundärer Inflammation sowie fibrotischem Umbau des Tubulointerstitiums. Neben der Art der Leichtkette, deren tubulärer Konzentration und Aggregation an Tamm-Horsfall-Protein spielen für die intratubuläre Ausfällung partiell beeinflussbare Kofaktoren wie Kalzium- und NaCl-Konzentration, pH-Wert, tubuläre Flussrate, Nephrotoxine wie NSAR oder Kontrastmittel eine Rolle [29].

Die MIDD zeichnet sich durch Ablagerung monoklonaler Proteine in renalen Basalmembranen aus. Lichtmikroskopisch zeigt sich eine noduläre Glo-

**eingereicht** 05.03.2012

**akzeptiert** 08.11.2012

#### Bibliografie

**DOI** 10.1055/s-0032-1332864  
Dtsch Med Wochenschr 2013;  
138: 305–312 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

#### Korrespondenz

**PD Dr. Jens Gerth**

Klinik für Innere Medizin II,  
Heinrich Braun Klinikum  
Zwickau  
Karl Keil Str. 35  
08060 Zwickau  
Tel. 0375-512443  
Fax 0375-511542  
eMail  
jens.gerth@hbk-zwickau.de

merulosklerose, die einer diabetischen Nierenschädigung ähnelt. Die exakte Diagnose kann durch Immunhistologie und Elektronenmikroskopie gestellt werden [24, 18]. Im Gegensatz zur MCN, bei der Bence-Jones-Proteine im Urin in hoher Quantität gefunden werden, wird bei der MIDD je nach beteiligtem Kompartiment renaler Basalmembranen eine glomeruläre bzw. tubuläre Proteinurie nachgewiesen [27].

Die AL-Amyloidose zeichnet sich durch Ablagerung eines homogenen, eosinophilen, schwach PAS-positiven Materials in verschiedenen Kompartimenten der Niere aus. Dieses Kongorot-positive Material besteht ultrastrukturell aus ungeordneten, unverzweigten Fibrillen mit einem Durchmesser von 8–10 nm [20, 26]. Auch die Amyloidablagerung kann in Abhängigkeit des betroffenen Kompartiments eine glomeruläre bzw. tubuläre Proteinurie auslösen, die keine prominente Bence-Jones-Komponente aufweisen muss [15]. MIDD und AL-Amyloidose können extrarenale Ablagerungen monoklonaler Leichtketten verursachen, die im Falle der Herzbeteiligung prognoseentscheidend sein können [19, 27, 30]. Neben der Quantität ist die Sekundär- und Tertiärstruktur des Leichtkettenproteins für die Gewebeeaffinität und die Potenz zur Gewebschädigung verantwortlich.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, klinische Unterschiede in der Diagnostik, der Therapie und der renalen Prognose und Mortalität von Patienten mit einer Myelomniere, MIDD bzw. einer AL-Amyloidose aufzuzeigen.

## Patienten und Methoden

In die Datenanalyse wurden alle Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom, AL-Amyloidose bzw. MIDD einbezogen, die in den Kliniken für Innere Medizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena zwischen 1996 und 2008 diagnostiziert wurden. Zur Datenerhebung wurden computerbasierte Datenarchive und Papierakten verwendet. Die Daten zu den Überlebensanalysen wurden im April 2010 erhoben. Sterbedaten wurden aus Krankenakten und durch Anfrage an Einwohnermeldeämter ermittelt.

In die MCN-Gruppe wurden Patienten mit einem Multiplen Myelom eingeschlossen, die zum Diagnosezeitpunkt eine Kreatinin-clearance  $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  KOF in Kombination mit einer Bence-Jones-Proteinurie, eine Bence-Jones-Proteinurie  $> 1 \text{ g/d}$  oder eine histologisch gesicherte MCN (32 von insgesamt 143 MCN-Patienten) aufwiesen. Patienten mit einer MIDD wurden histologisch diagnostiziert. Bei den 53 AL-Amyloidose-Patienten wurde die Diagnose in 37 Fällen durch Nierenbiopsie, in den übrigen Fällen durch histologischen Amyloidnachweis in einem extrarenalen Organ in Kombination mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und Proteinurie gestellt. In 2 Fällen wurde die renale Amyloidose erst post mortem gesichert.

Zur Berechnung der Kreatinin-clearance diente die in der „Modification of Diet in Renal Disease Study“ (MDRD) veröffentlichte Formel [23]. Für die Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz diente die K/DOQI-Klassifikation [1]. Der Erfassung des hämatologischen Remissionsstatus wurden die „Uniform Response Criteria“ der „International Myeloma Working Group“ zugrunde gelegt [21].

## Statistik

Als Lage- und Streuungsparameter wurden Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Als lokales Signifikanzniveau wurde

$\alpha = 0,05$  angenommen. Für Vergleiche zwischen zwei Gruppen bei normal verteilten Werten wurden in Abhängigkeit der zu testenden Gruppen t-Tests für unabhängige bzw. gepaarte Stichproben verwendet. Bei Mittelwertvergleichen von mehr als zwei Gruppen wurde die ANOVA eingesetzt. Für Gruppenvergleiche mehrerer Gruppen, bei denen mindestens für eine Gruppe keine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurde der nichtparametrische Test nach Kruskal-Wallis-H verwendet. Bei Mittelwertvergleichen zweier Gruppen ohne Normalverteilung wurden die nichtparametrischen Tests nach Mann-Whitney-U (für unabhängige Stichproben) bzw. Wilcoxon (für gepaarte Stichproben) eingesetzt. Für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs bzw. eines signifikanten Unterschiedes von zwei oder mehreren nominalen Parametern wurden Kreuztabellen herangezogen, wobei der p-Wert für den exakten Test nach Fisher ermittelt wurde. Überlebenszeitanalysen wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt.

Auf Signifikanz wurde im Rahmen der Überlebenszeitanalyse mit dem Log-Rank-Test geprüft. Mediane Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Mittels multivariater logistischer Regressionsanalysen wurde der Einfluss von Variablen auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Eigenschaft oder eines Ergebnisses vorhergesagt, wobei jeweils die Odds Ratio und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall angegeben wurden. Um den Einfluss einzelner Prognoseparameter hinsichtlich des Patientenüberlebens zu untersuchen, wurden Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, wobei hier ein Signifikanzniveau  $\alpha = 0,1$  für die Variablenauswahl (Rückwärtsselektion) in dem Modell zugrunde gelegt und das Risiko des Eintritts des Ereignisses anhand der Hazard Ratio berechnet wurde. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS für Windows, Version 15.0 (Statistical Package for Social Science®, Inc. Chicagos, USA).

## Ergebnisse

### Patientencharakteristik

In die Auswertung gingen 392 Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom, 53 mit AL-Amyloidose- und 12 mit MIDD ein ( $n = 457$ ). Von den Patienten mit Multiplen Myelom litten nach o.g. Kriterien 143 an einer MCN (36,5%). Von den insgesamt eingeschlossenen 457 Patienten wiesen 45,5% eine Nierenbeteiligung auf. Legt man eine Kreatinin-clearance  $< 60 \text{ ml/min}$  zugrunde ergibt sich eine Nierenbeteiligung von 28,9%. In der AL-Amyloidose- bzw. MIDD-Gruppe lag die Nierenbeteiligung bei 90,6% bzw. 100%.

Eine MCN wurde in 74,8% durch ein Multiples Myelom bei intaktem monoklonalem Immunglobulin und in 25,2% durch ein Leichtkettenmyelom verursacht. Leichtkettenmyelome (18% aller Patienten mit Multiplen Myelom) lösten signifikant häufiger eine Nierenerkrankung im Vergleich zu Myelomen mit intaktem Immunglobulin aus (MCN bei 68,9% der Leichtkettenmyelome vs. 36,0% bei intaktem Immunglobulin;  $p < 0,001$ , exakter Test nach Fisher). Patienten mit einem Multiplen Myelom unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des monoklonalen Proteins bzw. des Myelomstadiums von denen mit einer AL-Amyloidose bzw. einer MIDD (► Tab.1).

Ogleich nach Durie und Salmon [12] eine Therapiepflicht des Multiplen Myeloms erst ab Stadium II besteht, wurden 14,1% der Patienten aufgrund einer durch die Erkrankung hervorgeru-

**Tab. 1** Anteil der monoklonalen Leichtketten und des Myelomstadiums bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. MIDD = Monoklonale Immundepositionserkrankung.

	Multiples Myelom (n = 389)	AL-Amyloidose (n = 51)	MIDD (n = 12)	p <sup>a</sup>
Patienten mit monoklonaler Kappa-Kette (%)	61,6	25,0	83,3	< 0,001
Plasmozytomstadium				< 0,001
I	14,1	92,5	66,7	
II	7,9	3,8	0	
III	78,0	3,8	33,3	

<sup>a</sup> p-Wert des exakten Tests nach Fisher

fenen Niereninsuffizienz im Stadium I therapiepflichtig. Entsprechend der Diagnosekriterien nach Durie wiesen in der AL-Amyloidose-Gruppe signifikant weniger Patienten ein Multiples Myelom auf (25% der Patienten) als nach WHO-Klassifikation (62% der Patienten) [13]. Die übrigen Patienten waren als monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz zu klassifizieren. Dies traf in ähnlicher Weise auch auf Patienten mit einer MIDD zu (41,6% nach Salmon/Durie vs. 83,3% nach WHO).

Die errechnete Kreatinin-clearance unterschied sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen den Gruppen (MCN  $44,9 \pm 32,6$  ml/min, AL-Amyloidose  $60,0 \pm 33,9$  ml/min, MIDD  $17,9 \pm 17,2$  ml/min;  $p < 0,001$ , ANOVA). Eine Dialysepflicht bei Erstdiagnose lag bei 17% der Patienten mit einer MCN, bei 8% mit einer AL-Amyloidose und bei 50% mit einer MIDD vor.

### Symptome der Erkrankung

Als Erstmanifestation waren bei MCN-Patienten mit 74,3% klassische Symptome des Multiplen Myeloms nachweisbar (Knochenschmerzen, B-Symptomatik, Schwäche oder Anämie). In der AL-Amyloidose-Gruppe hingegen waren vor allem Folgezustände einer Hyperhydratation initiales Symptom (Ödeme, Dyspnoe). Die Latenz zwischen dem Auftreten des Erstsymptoms bis zur Diagnosestellung differierte erheblich. Insbesondere die Sicherung einer AL-Amyloidose gelang erst mit erheblicher Verzögerung (MCN 14,7, AL-Amyloidose 52,9, MIDD 10,9 Wochen;  $p < 0,001$ , Kruskal-Wallis-H-Test). Trotz verbesserter diagnostischer Methoden konnte die Verzögerung der Diagnosestellung im Vergleich der Zeiträume 1997–2000, 2001–2004 und 2005–2008 nicht verringert werden.

### Therapie

Bei der Auswertung der konventionellen Chemotherapie wurden 24 verschiedene Schemata identifiziert, die von 1996 bis 2008 zum Einsatz kamen. Es konnte ein hämatologisches Ansprechen auf die Primärtherapie (komplette + partielle Remission) in 66,1% bei einer MCN und in 51,5% bei einer AL-Amyloidose erzielt werden. Bei 26,6% der therapiepflichtigen Patienten mit Multiplem Myelom konnte eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) realisiert werden (☛ Tab.2). Die Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen transplantierten und nicht transplantierten Gruppe. Der Anteil der Patienten mit Nierenbeteiligung war jedoch in der transplantierten Gruppe signifikant niedriger. Patienten mit AL-Amyloidose und MIDD wurden signifikant seltener einer ASCT zugeführt ( $p = 0,019$ , exakter Test nach Fisher).

**Tab. 2** Alter, Geschlecht, Anteil von Patienten mit renaler Beteiligung bzw. Leichtkettenmyelom, Kreatinin-clearance und Plasmozytomstadium der Patienten mit Multiplem Myelom, AL-Amyloidose und MIDD mit und ohne allogene Stammzelltransplantation (ASCT).

	ASCT (n = 126) [MW ± SD]	Keine Transplantation (n = 331) [MW ± SD]	p
Alter bei Erstdiagnose (Monate)	54,1 ± 8,7	65,8 ± 10,7	< 0,001 <sup>a</sup>
Anteil männlicher Patienten (%)	63,5	55,8	0,140 <sup>b</sup>
Anteil Patienten mit renaler Beteiligung (%)	34,9	53,0	0,001 <sup>b</sup>
Anteil der Patienten mit einem Leichtkettenmyelom (%)	19	18	0,782 <sup>b</sup>
Kreatinin-clearance (MDRD) (ml/min)	48,2 ± 33,8	46,8 ± 33,8	0,798 <sup>a</sup>
Plasmozytomstadium			
I	4,8	34,8	< 0,001 <sup>b</sup>
II	6,4	7,2	
III	88,8	58,0	

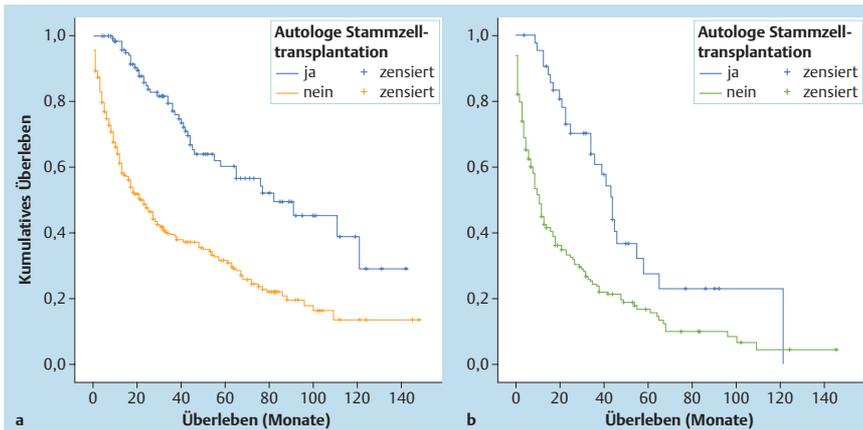
<sup>a</sup> p-Wert des t-Tests für ungepaarte Stichproben  
<sup>b</sup> p-Wert des exakten Tests nach Fisher

Bei den MCN-Patienten war in annähernd der Hälfte der Fälle das Alter > 65 Jahre die Kontraindikation zur ASCT. 36,9% wiesen keine Kontraindikation zur ASCT auf. Als Ausschlusskriterien bei AL-Amyloidose wurden die Kriterien nach Wechalekar [30] zugrunde gelegt. Mehr als 50% wiesen mehr als eine Kontraindikation auf. Bei 17,3% wurden keine Kontraindikationen zur ASCT festgestellt; allerdings wurden lediglich 5 Patienten (10%) transplantiert. Patienten nach ASCT wiesen ein medianes Überleben von 79 vs. 22 Monate bei konservativer Chemotherapie auf (☛ Abb.1). Patienten mit renaler Beteiligung profitierten ebenfalls von einer ASCT (medianes Überleben 44 vs. 11 Monate) (☛ Abb.1). Allerdings wurde in der ASCT-Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Nierenbeteiligung nachgewiesen (☛ Abb.2).

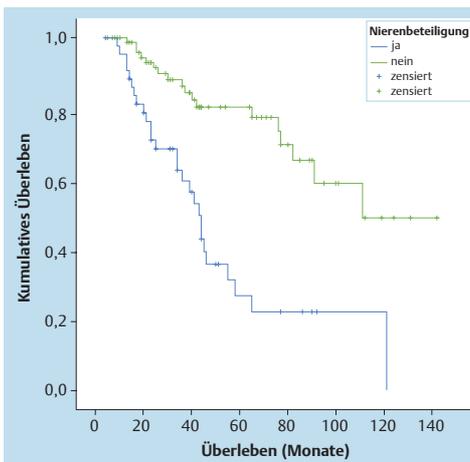
### Einfluss der Therapie auf Nierenfunktion und Dialysepflicht

Im Verlauf der Therapie gelang eine Stabilisierung der Nierenfunktion nur bei MCN ( $44,8 \pm 32,6$  ml/min am Beginn vs.  $44,7 \pm 32,7$  ml/min als letzte dokumentierte Kreatinin-clearance) (☛ Abb.3). Die MDRD-Clearance verschlechterte sich in der AL-Amyloidose- ( $60,0 \pm 33,9$  ml/min vs.  $45,2 \pm 32,3$  ml/min [ $p < 0,001$ , T-Test für gepaarte Stichproben]) und MIDD-Gruppe ( $17,9 \pm 17,2$  vs.  $5,3 \pm 8,1$  ml/min [ $p = 0,024$ , Wilcoxon-Test]).

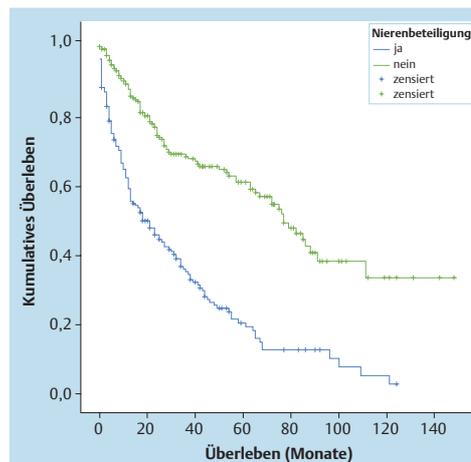
Eine Dialysepflicht bei Erstdiagnose bestand bei 17%, 8% bzw. 50% der Patienten mit MCN, AL-Amyloidose bzw. MIDD. Unter Therapie war es in der MCN-Gruppe signifikant häufiger möglich (40%), eine initial oder im Verlauf notwendige Dialyse wieder zu beenden (vgl. 12,5% in der AL-Amyloidose- bzw. 11,1% in der MIDD-Gruppe). Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapieeinleitung betrug bei Patienten, die dialysepflichtig blieben  $4,0 \pm 8,0$  Wochen vs.  $1,0 \pm 7,2$  Wochen bei Patienten, bei denen die Dialyse wieder beendet werden konnte ( $p = 0,013$ , Mann-Whitney-U-Test). Der Zeitraum vom Auftreten der Symptomatik bis zur Therapieeinleitung war bei den an der Nierenersatztherapie verbliebenen Patienten länger als bei Patienten, die nach Therapie dialysefrei wurden ( $16,0 \pm 9,1$  vs.  $6 \pm 17,2$  Wochen).



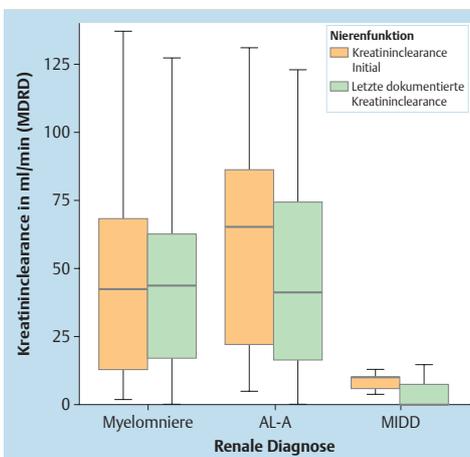
**Abb. 1** Kaplan-Meier-Kurven aller Patienten mit einem therapiepflichtigen Multiplen Myelom, einer AL-Amyloidose bzw. einer monoklonalen Immundepositionserkrankung (MIDD) (a) sowie der Patienten mit einer renalen Beteiligung der Erkrankungen (b) in Abhängigkeit von einer autologen Stammzelltransplantation (Log-Rank-Test für (a):  $p < 0,001$ , Log-Rank-Test für (b):  $p < 0,001$ ).



**Abb. 2** Kaplan-Meier-Analyse der Patienten mit autologer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit der Nierenbeteiligung. (Log-Rank-Test:  $p < 0,001$ ).



**Abb. 4** Überleben der Patienten mit einem Multiplem Myelom, einer AL-Amyloidose bzw. einer MIDD in Abhängigkeit vom Vorliegen einer renalen Komplikation zum Diagnosezeitpunkt. (Log-Rank-Test:  $p < 0,001$ ).  $N = 172$  Patienten mit Nierenbeteiligung,  $n = 239$  Patienten ohne Nierenbeteiligung.



**Abb. 3** Entwicklung der Nierenfunktion im Verlauf. Vergleich der Kreatininclearance bei Erstdiagnose mit dem letzten dokumentierten Wert.  $n = 143, 52$ , bzw.  $12$  für die Gruppen Myelomniere, AL-Amyloidose bzw. monoklonale Immundepositionserkrankung (MIDD).

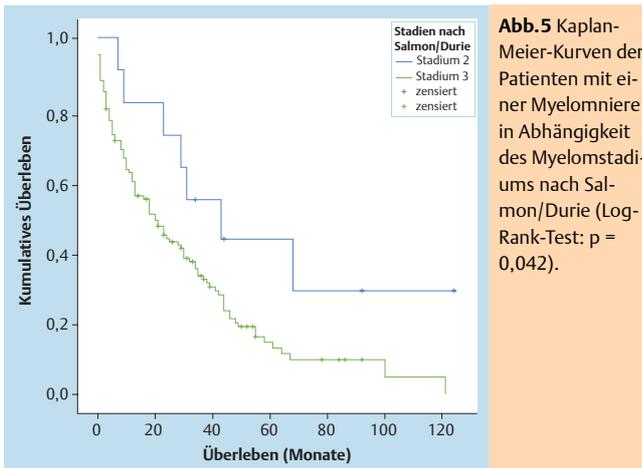
## Überlebenszeitanalysen

Eine Nierenbeteiligung im Rahmen des Multiplen Myeloms, der AL-Amyloidose bzw. der MIDD zum Diagnosezeitpunkt zeigte sich als hochsignifikanter negativer Prognosefaktor (▶ **Abb. 4**). Das mediane Überleben ohne Nierenbeteiligung betrug 77 vs. 17 Monate bei Nachweis einer Niereninsuffizienz. Bei renaler Beteiligung zeigte die MIDD-Gruppe eine signifikant bessere Prognose *quod vitam* mit einer medianen Überlebenszeit von 56 vs. 12 bzw. 21 Monaten in der AL-Amyloidose- bzw. MCN-Gruppe. Die Subgruppenanalysen der Patienten mit Multiplem Myelom und AL-Amyloidosen zeigte einen signifikanten Unterschied beim Leichtkettenmyelom im Vergleich zu Patienten mit intaktem Immunglobulin (medianes Überleben bei IgG, IgA-, IgM- bzw. IgD-Myelom 44 vs. 20 Monate bei Leichtkettenmyelom;  $p = 0,032$ , Log-Rank-Test). Patienten mit einer AL-Amyloidose Typ Kappa wiesen ein medianes Überleben von 14 gegenüber 9 Monaten beim Typ Lambda auf ( $p = 0,013$ , Log-Rank-Test).

## Todesursachen

Insgesamt wurden 62, 19, bzw. 3 Todesfälle in der MCN-, AL-Amyloidose- bzw. MIDD-Gruppe dokumentiert. Bei MCN lag eine infektiöse Ursache in 48,4% der dokumentierten Todesursachen vor, in 32,8% wurde die Grunderkrankung in Kombination mit der Niereninsuffizienz als Todesursache angegeben. Von den 19 AL-Amyloidose-Patienten erlitten 14 einen kardialen Todesursache (Herzinsuffizienz, maligne Rhythmusstörung). Bei den übrigen 5 wurde eine infektiöse Ursache angegeben. 3 Patienten in der MIDD-Gruppe starben im Beobachtungszeitraum; bei 2 Patienten wurde eine infektiöse und bei einem eine kardiovaskuläre Todesursache dokumentiert.

Die Prognose anhand der Stadien nach Salmon/Durie zeigte in der MCN-Gruppe einen signifikanten Unterschied des Stadiums II vom Stadium III (medianes Überleben 34 vs. 18 Monate) (▶ **Abb. 5**). Eine Analyse des Stadiums I der AL-Amyloidose- und MIDD-Gruppe war aufgrund geringer Patientenzahlen nicht möglich. Legt man den Gruppen mit renaler Beteiligung die im „International Staging System“ (ISS) benutzte Einteilung nach  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Serumalbumin zu Grunde, so zeigt sich in der MCN- und in der AL-Amyloidose-Gruppe (▶ **Abb. 6**) ein signifikanter Unterschied [17]. In der AL-Amyloidose-Gruppe ist die Prognose bereits im Stadium II nach ISS verschlechtert; in der MCN-Gruppe ist die Prognose im Stadium III deutlich schlechter als im Stadium I und II.



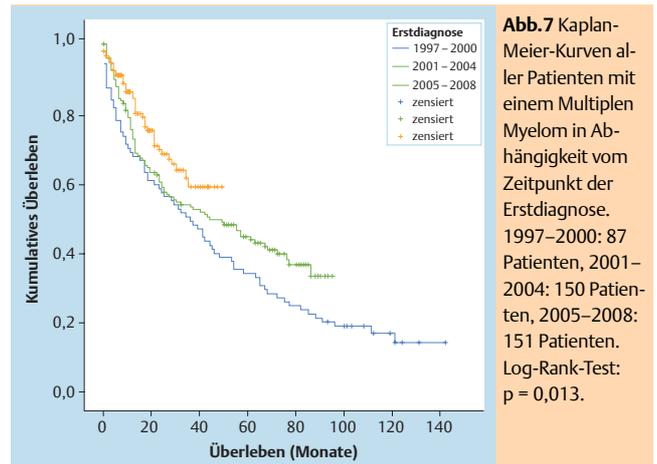
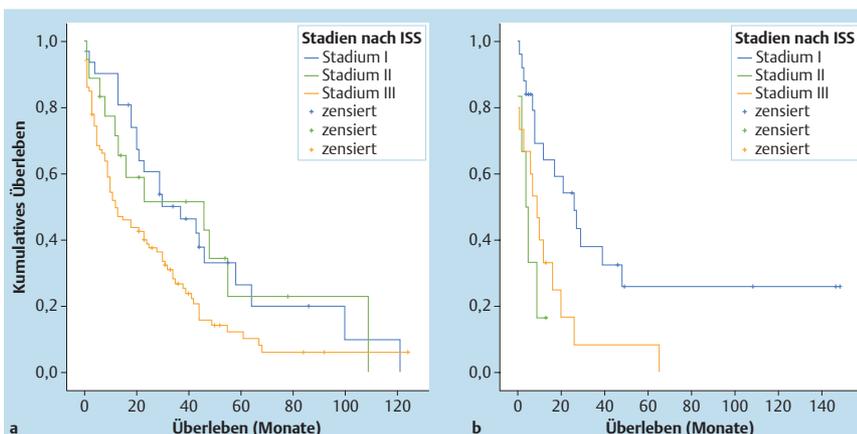
**Tab.3** Parameter mit signifikantem Einfluss auf eine Nierenbeteiligung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei therapiebedürftigem Multiplem Myelom anhand einer binär logistischen Regressionsanalyse (Wald).  $n = 392$ .

Parameter	p-Wert	Odds-Ratio [95%-Konfidenzintervall]
Alter	< 0,001	0,961 [0,94–0,99]
Weibliches Geschlecht	= 0,012	0,538 [0,33–0,88]
Plasmazellzahl	< 0,001	0,978 [0,97–0,99]
Leichtkettenmyelom (vs. IgG-, IgA-, IgM- oder IgD-Myelom)	< 0,001	4,674 [2, 45–8, 92]

Eine Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt ist für das Multiple Myelom in **Abb.7** dargestellt. Patienten mit einer AL-Amyloidose wurden in zwei 6-Jahresgruppen eingeteilt. Das mediane Überleben bei Multiplem Myelom betrug 33 und 42 Monate für 1997–2000 bzw. 2001–2004. In der Gruppe 2005–2008 wurde der Zeitpunkt des medianen Überlebens noch nicht erreicht, liegt aber deutlich über 50 Monate. Für AL-Amyloidose-Patienten, die im Zeitraum 1997 bis 2002 erstdiagnostiziert wurden, betrug das mediane Überleben 8 Monate gegenüber 15 Monaten in der Gruppe 2003–2008.

### Multivariate Analysen

In einer logistischen Regression wurde bei Multiplem Myelom geprüft, welche Kovariaten Einfluss auf die Nierenbeteiligung hatten (**Tab.3**). Insbesondere das Leichtkettenmyelom (Odds Ratio 4,6 [2, 45–8, 92]) wurde als Parameter mit signifikantem Einfluss nachgewiesen. Einer Reihe von Parametern konnte Einfluss auf eine dauerhafte Dialysepflicht nachgewiesen werden



**Tab.4** Parameter mit signifikantem Einfluss auf eine dauerhafte Dialysepflicht anhand einer logistischen Regressionsanalyse (Wald) bei Nierenbeteiligung bei Multiplem Myelom, AL-Amyloidose bzw. monoklonaler Immundepositionserkrankung (MIDD).  $n = 152$ .

Parameter	p-Wert	Odds-Ratio [95%-KI]
Alter	= 0,013	1,053 [1, 02–1, 76]
Dialysepflicht initial	= 0,021	3,288 [2, 01–4, 92]
Kreatininclearance initial	= 0,017	0,983 [0,89–0,99]
Proteinurie	= 0,007	1,194 [1, 03–1, 39]
MIDD	= 0,023	7,098 [4, 94–10, 31]
Autologe Stammzelltransplantation	= 0,006	0,339 [0,21–0,56]

(**Tab.4**). Herauszuheben ist die MIDD mit einem ca. 7-fach erhöhten Risiko gegenüber einer MCN. Die ASCT stellt einen positiven prognostischen Faktor hinsichtlich dauerhafter Dialysepflicht dar (Odds Ratio 0,34 [0,21–0,56]).

Um der Frage nachzugehen, inwiefern die renale Beteiligung bei der Entscheidung für eine ASCT ein unbewusstes Kriterium darstellte, wurde eine logistische Regression herangezogen, die als abhängige Variable die ASCT untersuchte (**Tab.5**). Nierenbeteiligung und verschiedene onkologische Parameter bzw. der Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten keinen Einfluss auf die Durchführung einer ASCT.

Die Einflussfaktoren des Sterberisikos wurden in der Multiples Myelom-Gruppe durch die Cox-Regressionsanalyse untersucht (**Tab.6**). Als Kovariaten mit signifikantem Einfluss konnten das Myelomstadium und eine Nierenbeteiligung gesichert wer-

**Tab.5** Signifikante Einflussfaktoren auf die Indikation zur autologen Stammzelltransplantation anhand einer logistischen-Regressionsanalyse (Wald) bei therapiebedürftigem Multiplem Myelom (n=316).

Parameter	p-Wert	Odds-Ratio [95%-KI]
Myelomstadium	0,001	
Stadium II (bezogen auf Stad. I)	0,023	6,005 [1, 28–28, 14]
Stadium III (bezogen auf Stad. I)	< 0,001	8,303 [2, 78–24, 73]
Alter	< 0,001	0,865 [0,83–0,90]

**Tab.6** Signifikante Einflussfaktoren auf das Sterben anhand einer Cox-Regressionsanalyse bei therapiebedürftigem Multiplem Myelom (n=316).

Parameter	p-Wert	Hazard-Ratio [95%-KI]
Nierenbeteiligung	< 0,001	2,876 [2,06–4,00]
Transplantation	< 0,001	0,319 [0,21–0,47]
Plasmozytomstadium	= 0,004	1,199 [0,60–2,40]
Stadium 2 (Referenz Stadium 1)	= 0,608	
Stadium 3 (Referenz Stadium 1)	= 0,003	2,028 [1, 26–3, 26]

den. Einen signifikant positiven Einfluss hatte die Durchführung einer ASCT mit einer Hazard-Ratio von 0,319 [0,21–0,47].

## Diskussion

Die Prävalenz einer renalen Mitbeteiligung bei Multiplem Myelom, AL-Amyloidose bzw. MIDD zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 45,5% (28,9%, wird eine Kreatinin-clearance < 60 ml/min zugrunde gelegt). In der Literatur variieren die Angaben zwischen 20–50% [3, 8, 14, 22], wobei zumeist das ungenaue Serumkreatinin als Marker der Nierenfunktion herangezogen wurde. Bei AL-Amyloidose und MIDD liegt eine deutlich höhere Prävalenz der Nierenbeteiligung vor. Die Prädisposition der Leichtkette Lambda bei AL-Amyloidose und die der Leichtkette Kappa bei MIDD konnte bestätigt werden [7, 27]. Dies gilt auch für die erhöhte Prävalenz einer MCN bei Leichtkettenmyelomen [22].

Eine Limitation der Untersuchung ist darin zu sehen, dass nur bei 32 Patienten mit einer MCN eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde. Obwohl die Surrogatparameter, die als zusätzliche Einschlusskriterien für diese Gruppe fungierten, in einer vorangegangenen Untersuchung evaluiert wurden [15], kann letztlich nicht ausgeschlossen werden, dass auch Patienten in diese Gruppe gelangten, die gleichzeitig an einer AL-Amyloidose oder einer MIDD litten. Ähnlich kritisch ist die Zuordnung der Patienten zur AL-Amyloidose-Gruppe zu betrachten, die aufgrund einer extrarenalen Histologie in Kombination mit einer Proteinurie und einer eingeschränkten Nierenfunktion dieser Gruppe zugeordnet wurden. Zwar orientierte sich der Patienteneinschluss an international gültigen Richtlinien [16], es kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden, dass im Einzelfall die Nierenerkrankung durch eine andere Pathogenese, wie z.B. eine diabetische oder hypertensive Nephropathie bedingt war. Diese Limitationen sind dem retrospektiven Design sowie dem ethischen Konflikt geschuldet, dass Interventionen zum Zweck der Histologiegewinnung nur durchgeführt wurden, wenn sich hieraus zumindest mittelbar therapeutische Konsequenzen ableiteten.

Aktuelle Therapieempfehlungen für das Multiple Myelom orientieren sich an funktionellen Kriterien der Organschädigung (CRAB- oder ROTI-Kriterien) [2, 5]. Die Richtigkeit der funktio-

nell orientierten Indikationsstellung bestätigte sich hier u.a. dadurch, dass sich 14,1% der Patienten mit einer renalen Beteiligung anhand der Stadieneinteilung nach Salmon und Durie im Stadium I befanden und entsprechend dieser Klassifikation fälschlicherweise keiner Therapie zugeführt worden wären.

Patienten mit einer AL-Amyloidose weisen häufig keine wesentliche Plasmazellvermehrung bzw. eine quantitativ nur geringe Zunahme monoklonaler Leichtketten auf [7]. Dies spiegelt sich im geringen Anteil der AL-Amyloidose-Patienten wider, die definitionsgemäß an einem Multiplen Myelom litten. Legt man die WHO-Kriterien zugrunde [13], ist ein höherer Prozentsatz als Multiples Myelom zu klassifizieren. Allerdings eignet sich diese Klassifikation nicht zur Therapieentscheidung, da sie maßgeblich von der Gewebeschädigung der betroffenen Organe abhängt.

Der hohe Anteil einer renalen Beteiligung bei einer AL-Amyloidose kommt durch die Kombination der histologischen Diagnose und der Anwendung der Leitlinien zur nichtinvasiven Diagnose einer AL-Amyloidose zustande [16]. Der hohe Prozentsatz spiegelt die Bedeutung der Nieren als Prädispositionsort der AL-Amyloidose wider [4, 6] und macht plausibel, dass häufig Nephrologie die Diagnose stellen und als Erstbehandler auftreten.

Zur Prognoseeinschätzung anhand der Stadieneinteilung erscheint die nach dem ISS auch für AL-Amyloidose geeignet. Für das Multiple Myelom sind die Vorteile dieser Einteilung, auch bei eingeschränkter Nierenfunktion gut belegt [9, 17]. Die Prognose der AL-Amyloidose verschlechtert sich bereits ab Stadium II nach ISS, während in der MCN-Gruppe eine Verschlechterung der Prognose quod vitam erst ab Stadium III (ISS) nachweisbar war.

Während bei MCN-Patienten das Erstsymptom den klassischen Symptomen des Multiplen Myeloms entsprach, sind die Erstsymptome bei einer AL-Amyloidose im Sinne einer Hyperhydratation unspezifisch. Dies führt zu einer verzögerten Diagnosesicherung. In Anbetracht der schlechten Prognose in fortgeschrittenen Krankheitsstadien einer AL-Amyloidose sollte die Differenzialdiagnose des nephrotischen Syndroms bzw. der diastolischen Herzinsuffizienz im mittleren und fortgeschrittenen Lebensalter deshalb die AL-Amyloidose einschließen [11]. Dies gilt insbesondere, da durch moderne Therapiestrategien in frühen Krankheitsstadien eine deutliche Besserung der Prognose erreicht werden kann [25].

Die Nierenfunktion zum Diagnosezeitpunkt differierte zwischen den 3 Entitäten der renalen Beteiligung beträchtlich. MIDD-Patienten wiesen die niedrigste Kreatinin-clearance und die schlechteste renale Prognose auf. Der Einfluss der MIDD auf die dauerhafte Dialysepflicht konnte in multivariater Analyse bestätigt werden. Demgegenüber besaßen MIDD-Patienten im Vergleich zur AL-Amyloidose bzw. MCN eine gute Prognose quod vitam. AL-Amyloidose-Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt eine bessere Nierenfunktion; diese verschlechterte sich jedoch ebenfalls trotz Applikation plasmazellorientierter Therapien.

Die Ursachen für die prognostischen Unterschiede der leichtkettenbasierten Speicherkrankheiten AL-Amyloidose und MIDD sind vielgestaltig. Bei einer AL-Amyloidose treten oft Verläufe mit multiviszeraler, insbesondere kardialer Beteiligung auf. Ferner können Amyloidablagerungen in allen Kompartimenten des Nierengewebes auftreten und entsprechende Schäden verursachen [15, 19, 26]. Die Ablagerung der Leichtketten bei der MIDD

beschränkt sich auf renale Basalmembranen, womit teilweise die bessere Prognose erklärt wird [18]. Die Plasmazellvermehrung sowie die Leichtkettenmenge sind bei MIDD ähnlich wie bei einer AL-Amyloidose häufig nur moderat ausgeprägt, womit blandere Verlaufsformen hinsichtlich Myelom-assoziiertes Symptome und der Gesamtprognose erklärt werden [15, 27].

Die renale Prognose bei MCN hängt demgegenüber, wie hier gezeigt, maßgeblich von der Geschwindigkeit der Diagnosesicherung und der Einleitung der onkologischen Therapie ab. Bei rascher Therapieeinleitung ist im Gegensatz zur MIDD und AL-Amyloidose oft eine Stabilisierung der Nierenfunktion bzw. die Beendigung einer etablierten Nierenersatztherapie möglich.

Der Einfluss der eingeschränkten Nierenfunktion auf die Prognose bei Multiplem Myelom, AL-Amyloidose und MIDD ist gut belegt und konnte auch hier reproduziert werden [10]. Dieser Einfluss bestätigt sich in der multivariaten Cox-Regression. Der negative Einfluss des Leichtkettenmyeloms auf die hohe Inzidenz der Nierenbeteiligung konnte ebenfalls mittels multivariater Analyse bestätigt werden. Hierdurch wird die schlechtere Prognose eines Leichtkettenmyeloms erklärt.

Die Therapie des Multiplen Myelom hat sich in den letzten 20 Jahren durch Einführung der ASCT sowie neuer Substanzen wie Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid stark verbessert [28], was in der hier untersuchten Stichprobe eindrücklich belegt werden konnte. Die als optimale Behandlungsform des Multiplen Myeloms angesehene ASCT lässt auch bei eingeschränkter Nierenfunktion sowohl nach uni- als auch multivariater Analyse das beste Langzeitüberleben erwarten, so dass trotz hoher Begleitmorbidität die ASCT auch für niereninsuffiziente Patienten angestrebt werden sollte [10]. Allerdings bleibt nach ASCT die Niereninsuffizienz ein signifikanter Prognosefaktor. Ferner ist festzuhalten, dass niereninsuffiziente Patienten in der nicht transplantierten Gruppe stärker vertreten waren, was seine Begründung im höheren Alter und in der häufiger auftretenden Niereninsuffizienz in dieser Altersgruppe findet. Dass die Niereninsuffizienz per se kein Ausschlusskriterium für eine ASCT darstellte, konnte durch die multivariate Analyse belegt werden. Bemerkenswert ist ferner, dass sich die Durchführung einer ASCT protektiv auf das Risiko einer späteren Dialysepflicht auswirkt.

Auch für AL-Amyloidose-Patienten ist die ASCT die beste Therapieoption [25], wobei diese in der untersuchten Patientengruppe aufgrund häufiger multipler Kontraindikationen, insbesondere einer kardialen Beteiligung nur bei 10% realisiert wurde. Dies belegt das im untersuchten Zeitraum offenkundige Problem der späten Diagnosesicherung und damit einhergehend den hohen Anteil fortgeschrittener, multiviszeral beteiligter Krankheitsverläufe. Inwiefern Patienten mit einer MCN, einer AL-Amyloidose bzw. einer MIDD von spezifischen Therapieansätzen profitieren, muss künftigen prospektiven Untersuchungen vorbehalten bleiben. Allerdings wäre hierfür die Durchführung randomisierter Untersuchungen wünschenswert. Dies wird aufgrund der geringen Inzidenz der einzelnen Erkrankungen jedoch nur durch multizentrische Studien realisierbar sein.

Die Prominenz infektiöser Todesursachen bei MCN aber auch AL-Amyloidose wird u.a. durch den mit den Erkrankungen einhergehenden Immunglobulinmangel als auch die zytostatische

Therapie erklärt und legt die Notwendigkeit sorgfältiger Indikationsstellungen bei allen Patienten mit einem Multiplem Myelom, einer AL-Amyloidose bzw. einer MIDD sowie ggf. eine antibiotische/antimykotische Prophylaxe bei aggressiven Therapieprotokollen nahe.

#### Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die Nierenbeteiligung im Rahmen eines Multiplen Myelom, einer AL-Amyloidose bzw. MIDD stellt eine häufige Komplikation von prognostischer Bedeutung dar.
- ▶ Eine frühzeitige Diagnosesicherung und Therapieeinleitung mittels moderner Therapiestrategien ist essenziell.
- ▶ Sie verspricht nicht nur eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit, sondern ist auch in der Lage, einen Großteil der Patienten vor dem Eintritt der terminalen Niereninsuffizienz zu bewahren.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung zu einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder zu einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt). Die in der Literaturstelle 15 zitierte Arbeit beinhaltet im Wesentlichen die gleiche Patientengruppe, wie sie für die Analysen der aktuellen Publikation herangezogen wurde.

#### Abstract

### Renal manifestations of light chain associated diseases – epidemiology and prognosis

**Background:** An impaired renal function in light chain associated disorders may be caused by myeloma cast nephropathy (MCN) but also by AL-amyloidosis (AL-A) and monoclonal immunodeposition disease (MIDD).

**Patients and Methods:** In a monocentric, retrospective analysis, patients suffering from multiple myeloma (MM) (n = 392) requiring medical therapy, AL-A (n = 53) or MIDD (n = 12) diagnosed between 1996 and 2008 were evaluated for renal insufficiency. The different patient cohorts were compared in terms of their clinical course and outcome.

**Results:** Renal insufficiency in MM-, AL-A- or MIDD-patients at the time of diagnosis was found in 45,5% of the patients. MCN, AL-A and MIDD were found in 68, 25 and 6%, respectively. Dialysis dependency was seen in 17% of MCN, in 8% of AL-A and in 50% of MIDD patients. Signs of hypervolemia were the leading symptoms in MIDD/AL-A. The time between the occurrence of first symptoms and diagnosis was as long as 52 weeks in patients with AL-A. Patients with renal involvement showed a reduced median survival of 17 compared with 77 months in patients with a normal renal function. Median survival was only 12 months in AL-A compared to 21 months in MCN. Stabilization of renal function after chemotherapy occurred only in MCN. Multivariate Cox regression analysis showed impaired renal function as independent risk factor (Hazard-Ratio 2,88 [2,06–4,0]). In terms of survival and kidney function, autologous stem cell transplantation (ASCT) was beneficial for patients with renal involvement.

**Conclusion:** Renal insufficiency is an independent risk factor in MM, AL-A and MIDD. Specific therapy, especially ASCT may improve prognosis in patients with renal insufficiency and could stabilize renal function in MCN-patients.

## Glossar

ASCT =	Autologe Stammzelltransplantation
ISS =	„International Staging System“
MCN =	„Myeloma Cast Nephropathy“
MIDD =	Monoklonale Immundepositionserkrankung

## Literatur

- 1 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–266
- 2 Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749–757
- 3 Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1693–1695
- 4 Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M et al. Renal involvement in systemic amyloidosis – an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1608–1618
- 5 Bird JM, Owen RG, D'Sa S et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2011; 154: 32–75
- 6 Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001; 98: 714–720
- 7 Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3458–3471
- 8 Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1485–1493
- 9 Dimopoulos MA, Kastritis E, Michalis E et al. The International Scoring System (ISS) for multiple myeloma remains a robust prognostic tool independently of patients' renal function. *Ann Oncol* 2012; 23: 722–729
- 10 Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A et al. Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4976–4984
- 11 Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751–3757
- 12 Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842–854
- 13 Durie BG, Kyle RA, Belch A et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003; 4: 379–398
- 14 Eleutherakis-Papaïakovou V, Bamias A, Gika D et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 337–341
- 15 Gerth J, Sachse A, Busch M et al. Screening and differential diagnosis of renal light chain-associated diseases. *Kidney Blood Press Res* 2011; 35: 120–128
- 16 Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am J Hematol* 2005; 79: 319–328
- 17 Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420
- 18 Joh K. Pathology of glomerular deposition diseases and fibrillary glomerulopathies associated with paraproteinemia and haematopoietic disorder. *Nephrology* 2007 (Carlton) 12: 21–24
- 19 Kapoor P, Thenappan T, Singh E et al. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* 2011; 124: 1006–1015
- 20 Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2533–2545
- 21 Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9
- 22 Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21–33
- 23 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470
- 24 Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1482–1492
- 25 Palladini G, Merlini G. Transplantation vs. conventional-dose therapy for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 214–220
- 26 Picken MM. Immunoglobulin light and heavy chain amyloidosis AL/AH: renal pathology and differential diagnosis. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 135–155
- 27 Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1154–1163
- 28 Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 479–491
- 29 Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 630–639
- 30 Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2008; 140: 365–377