

Agnieszka MAKÓWKA
 Michał NOWICKI

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii,
 Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
 Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu
 Medycznego w Łodzi

Słowa kluczowe:

- szpiczak mnogim
- przewlekła choroba nerek
- ostre uszkodzenie nerek
- nefroprotekcja
- nefrotoksyczność leków

Key words:

- multiple myeloma
- chronic kidney disease
- acute kidney injury
- nephroprotection
- drug nephrotoxicity

Nefroprotekcja w szpiczaku mnogim

Szpiczak mnogim jest drugim co częstości nowotworem układu krwiotwórczego. Zajęcie nerek jest częstym powikłaniem u pacjentów chorujących na szpiczaka mnogiego i może przybierać różne postaci, przy czym większość z nich prowadzi do pogorszenia czynności nerek w obrazie ostrego uszkodzenia nerek (AKI) lub przewlekłej choroby nerek (PChN). Nierzadko też pojawia się konieczność wdrożenia dializoterapii. Pojawienie się niewydolności wydalniczej nerek u tych pacjentów jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.

Leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim i zajęciem nerek jest trudniejsze niż pacjentów bez choroby nerek i wymaga ścisłej współpracy hematologa i nefrologa. Konieczne jest nie tylko wdrożenie typowej terapii przeciwszpiczakowej, ale też równoległe leczenie powikłań choroby z uwzględnieniem rodzaju uszkodzenia nerek, aktualnej wydolności nerek oraz unikanie leków nefrotoksycznych. Ważnym elementem działania nefroprotekcijnego jest optymalne nawadnianie pacjenta jako prewencja AKI.

Jak dotychczas w szpiczaku mnogim nie udało się wypracować jednolitego schematu leczenia nefroprotekcijnego.

Omówienie dostępnych metod zmniejszających ryzyko pogorszenia funkcji nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim może być pomocne dla każdego klinicysty.

(NEFROL DIAL POL 2023; 27: 85-89)

Nephroprotection in plasma cell myeloma

Multiple myeloma is the second most common cancer of the hematopoietic system. Renal involvement is a common complication in patients with multiple myeloma, which may take various forms, most of them associated with kidney dysfunction, both as acute kidney injury or chronic kidney disease. The patients with renal involvement often require dialysis therapy. The incidence of renal dysfunction in these patients is a negative prognostic factor.

The treatment of patients with multiple myeloma and renal involvement is significantly more difficult than in patients without renal disease and requires a tight cooperation between a hematologist and a nephrologist. The management of these patients is based on standard anti-myeloma therapy, which must take into account the type of kidney damage, current renal function, avoidance of nephrotoxic drugs and the treatment of disease complications. An important element of nephroprotection is optimal patient hydration as a prevention of AKI.

So far, no effective nephroprotective regimen has been developed for multiple myeloma.

A discussion of available methods to reduce the risk of worsening kidney function in patients with multiple myeloma may be helpful to any clinician.

(POL NEPHROL DIAL 2023; 27: 85-89)

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Makówka
 Klinika Nefrologii, Hipertensjologii, Transplantologii
 i Chorób Wewnętrznych
 Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego
 w Łodzi
 92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
 tel. +48 42 201 44 00, fax +48 42 201 44 01
 e-mail: agnieszka.makowka@umed.lodz.pl

Wprowadzenie

Nowotwory układu krwiotwórczego stanowią od 6,5 do 9% wszystkich złośliwych nowotworów. Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest drugim co do częstości, po chłoniakach, nowotworem układu krwiotwórczego. Stanowi około 10% wszystkich nowotworów układu krwiotwórczego. Co roku na świecie rozpoznaje się ponad 150 tys. przypadków tej choroby [1]. Częstość zachorowań na szpiczaka mnogiego zwiększa się znacznie wraz z wiekiem. Jest to więc głównie choroba osób w podeszłym wieku, a średni wiek, w którym rozpoznaje się szpiczaka mnogiego to 70 lat. Rokowanie co do przeżycia u osób z rozpoznaniem szpiczakiem mnogim jest niepewne, gdyż 5 lat przeżywa około połowa chorych.

Typowe objawy szpiczaka mnogiego są wynikiem niedokrwistości, zwiększonej podatności na zakażenia, niewydolności nerek oraz zmian osteolitycznych kości i wynikającej z nich hiperkalcemii. Zmiany w nerkach są jednymi z najczęstszych w szpiczaku mnogim – niewydolność nerek rozwija się u 25-75% chorych. Zmiany te określa się czasem potocznie nazwą „nerka szpiczakowa”.

Patogeneza uszkodzenia nerek w szpiczaku mnogim

Jak pokazały dane z dużych rejestrów onkologicznych, około 50% chorych ma upośledzoną czynność nerek już w momencie rozpoznania szpiczaka mnogiego [1]. U 20-40% chorych dochodzi do ostrego uszkodzenia nerek. Warto też podkreślić, że niewydolność nerek (definiowana jako eGFR < 40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 177 μ mol/l (> 2 mg/dl)) jest jednym z głównych kryteriów diagnostycznych szpiczaka mnogiego – kryteria CRAB (hyperCalcemia, Renal impairment, Anemia, Bone lesions), a także jest istotnym wskaźnikiem o znaczeniu prognostycznym [2]. 2-letnie przeżycie u chorych z upośledzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl) jest dwukrotnie mniej prawdopodobne niż u chorych bez istotnego uszkodzenia nerek [2]. Szczegółową analizę przeżycia cho-

rych na szpiczaka mnogiego z zajęciem nerek przeprowadzili niedawno Chen i wsp. [3]. Analiza ta pokazała, że uszkodzenie nerek znacznego stopnia (eGFR <30 mL/min), niedokrwistość (stężenie hemoglobiny w krwi <100 g/l), wykładniki hemolizy (aktywność LDH \geq 245 U/l) oraz hiperurykemia były związane ze znaczącym zmniejszeniem przeżycia całkowitego chorych u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i odpowiedzią nerkową na leczenie, a mediana przeżycia wyniosła 27 miesięcy w porównaniu ze średnio 18 miesiącami przeżycia u pacjentów bez odpowiedzi nerkowej i 51 miesięcy u pacjentów bez ciężkiego upośledzenia czynności nerek.

Patogeneza uszkodzenia nerek w szpiczaku mnogim jest złożona, a samo uszkodzenie tego narządu może mieć zarówno charakter ostrego (ostre uszkodzenie nerek), jak i prowadzić do przewlekłej choroby nerek [3,4,6]. Czynniki patogenetyczne każdej z tych postaci są złożone i obejmują:

- Ostre uszkodzenie nerek
 - odwodnienie i hipoperfuzja nerek (ponad 50%)
 - ostra martwica cewek nerkowych (30%)
 - „ostra” nefropatia wałeczkowa (30-50%)
 - czynniki nefrotoksyczne - leki przeciwnowotworowe i wspomagające leczenie (20%)
 - zespół lizy guza
 - limfocytocytocytocytarna
 - infiltracja nowotworowa nerek
 - ciężkie zakażenie dróg moczowych
- Przewlekła choroba nerek
 - nefropatia wałeczkowa
 - amyloidoza łańcuchów lekcyjnych
 - choroba depozytów łańcuchów lekkich (*light chain deposition disease* - LCDD)
 - choroba depozytów łańcuchów ciężkich (*heavy chain deposition disease* - HCDD)
 - glomerulopatia immunotaktydalna
 - zespół Fanconiego
 - kwasica cewkowa bliższa

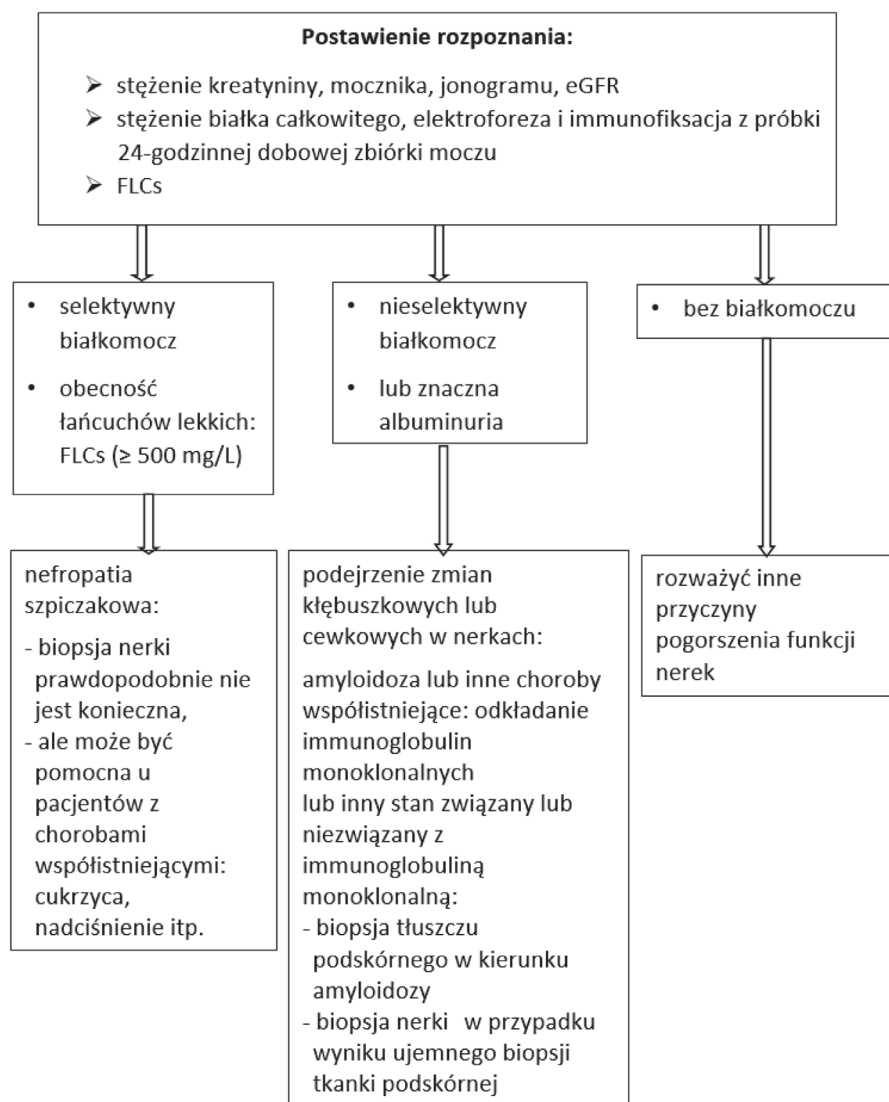
- krioglobulinemia
- błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek
- nefropatia błoniasta

Dodatkowo na przebieg choroby i tym samym na rokowanie, a także na leczenie u chorych wpływają też czynniki specyficzne dla przewlekłej choroby nerek takie jak m.in. możliwy rozwój toksemii mocznicowej [4]. Inne czynniki, w tym związane z organizacją opieki zdrowotnej, które należy uwzględnić to np. zmieniona farmakokinetyka leków w przypadku upośledzenia czynności wydalniczej nerek, co wpływa na decyzję o doborze i dawkowaniu leków podejmowaną przez hematologa (rzadziej nefrologa), nefrotoksyczność niektórych leków, którą musi ocenić hematolog, ale potencjalne skutki (dializoterapia) leczy w tym przypadku nefrolog, dobór optymalnej nefroprotekcji (na zasadach ogólnych) - konieczna współpraca hematologa z nefrologiem i profilaktyka ostrego uszkodzenia nerek i przewlekłej choroby nerek - konieczna współpraca hematologa z nefrologiem (ryc. 1).

Zalecenia co do opieki nad pacjentem z zajęciem nerek w szpiczaku

Opracowanie i wydawanie zaleceń w zakresie opieki nad chorymi z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego leży w zakresie kompetencji ekspertów z dziedziny hematologii i najczęściej, niestety, w gronie autorów zaleceń nie ma nefrologów. Część zaleceń obejmuje jednak typowe zagadnienia z zakresu nefrologii jak np. rozpoznawanie ostrego uszkodzenia nerek.

Zalecenia *International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment* opublikowane w lipcu 2023 roku [6] definiują upośledzenia czynności nerek w objawowym szpiczaku mnogim w oparciu o zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy (>2 mg/dl) albo zmniejszony klirens kreatyniny (CrCl <40 ml/min). Do oceny czynności nerek polecany jest (zgodnie z zaleceniami KDIGO 2012) wzór MDRD lub CKD-EPI do oszacowa-



Rycina 1

Algorytm postępowania u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zajęciem nerek (modyfikacja własna w oparciu o *Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2023; 24: e293–311; [6]*)

FLCs – stężenie wolnych łańcuchów lekkich monoklonalnych
eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej

nia filtracji kłębuszkowej, a sama klasyfikacja przewlekłej choroby nerek dokonywana jest też zgodna z 5-stopniową klasyfikacją KDIGO. Z kolei klasyfikacja AKI dokonywana jest zgodnie z kryteriami RIFLE i AKIN, z uwagi na ich przydatność nie tylko do oceny stopnia ciężkości uszkodzenia nerek, ale też do określania ryzyka zgonu. Zalecenia te określają też wskazania do biopsji nerki w celu potwierdzenia lub wykluczenia charakterystycznych dla szpiczaka zmian w miększu nerki. Zdaniem ekspertów z dziedziny hematologii, biopsja nerki nie jest

zalecana, jeżeli u chorego stwierdza się białkomocz z łańcuchów lekkich immunoglobulin (stężenie wolnych łańcuchów lekkich 500–1500 mg/l), gdyż w takiej sytuacji rozpoznanie szpiczaka mnogiego z zajęciem nerek jest niemal pewne. Biopsja nerki jest jednak zalecana, jeżeli chory ma niewybiórczy białkomocz, a zawartość łańcuchów lekkich w moczu jest nieduża <500 mg/l. Eksperci zwracają też uwagę, że w rozpoznaniu różnicowym u takiego chorego należy uwzględnić również amyloidozę (wskazane jest przy jej podejrzeniu równoległe wy-

konanie biopsji tkanki np. podskórnej tkanki tłuszczowej) [6].

Według zaleceń *Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment* dużej uwagi wymagają też sytuacje, w których dochodzi do szybkiego pogorszenia czynności nerek. Takie ostre pogorszenie czynności nerek to sytuacja zagrożenia życia pacjenta („myeloma emergency”). Należy w takim przypadku dążyć przede wszystkim do postawienia jak najszybciej rozpoznania, aby niezwłocznie rozpocząć leczenie przeciwszpiczakowe po potwierdzeniu choroby. Tylko takie postępowanie może umożliwić powrót czynności nerek. Z kolei u chorych, którzy musieli rozpocząć dializoterapię z powodu AKI celem leczenia jest też jej dyskontynuacja, czyli uwolnienie chorego od przewlekłej dializoterapii.

Bardzo istotne jest również leczenie wspomagające, które musi być wdrożone w przypadku potwierdzenia uszkodzenia nerek u chorego z rozpoznaniem już szpiczakiem mnogim [6]. Kluczowe znaczenie ma w takim przypadku korekcja hiperkalcemii, co nierzadko samo już prowadzi do znacznej poprawy czynności nerek. W leczeniu hiperkalcemii nowotworowej dostępne są obecnie szeroko bisfosfoniany i denosumab, jednak należy uwzględnić, że niektóre z tych leków (pamidronian i zoledronian) nie są zalecane u pacjentów z eGFR <30 ml/min. Z kolei duże dawki steroidów i kalcytoniny można stosować bezpiecznie w leczeniu hiperkalcemii niezależnie od stopnia niewydolności wydalniczej nerek. Istotny jest też dobór leków moczopędnych, nagminnie wciąż zalecanych przez lekarzy u chorych ze zmniejszoną diurezą. Diuretyki pętlowe nie są tutaj zalecane, gdyż mogą one nasilać tworzenie się walczków złożonych z łańcuchów lekkich w cewkach nerkowych, powodując ich obstrukcję.

Należy też unikać leków o potwierdzonej nefrotoksyczności (aminoglikozydy, wankomycyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne) oraz

ograniczać stosowanie dużych objętości jodowych środków kontrastujących przy badaniach radiologicznych.

Leczenie powikłań nerkowych szpiczaka mnogiego zależne jest od patomechanizmu uszkodzenia nerek. I tak, gdy przyczyną niedomogi nerek jest głównie nefropatia wąleczkowa należy przede wszystkim zapobiegać hipowolemii, utrzymywać dużą diurezę (>3 l/dobę), nie podawać diuretyków pętlowych i stosować alkalizację moczu. Tą ostatnią jednak najlepiej uzyskać poprzez zmiany składu diety, a nie suplementację np. cytrynianów z uwagi na ryzyko litogenezy. Należy też zapobiegać hiperkalcemii i podejmować jej leczenie zgodnie ogólnie przyjętymi zasadami. Lek ten jest stosowany dość często ale, należy podkreślić, że korzystne jego działanie nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych o dużym stopniu wiarygodności.

W przypadku choroby depozytów łańcuchów lekkich (LCDD) konieczne jest, przede wszystkim, leczenie choroby podstawowej (szpiczaka). W przypadku wystąpienia amyloidozy z łańcuchów lekkich (AL) zaleca się melfalan w dużych dawkach. Wykazano, że może poprawiać on przeżycie i czynność nerek. Do rozważenia są też leki nowszych generacji tj. bortezomid, talidomid i lenalidomid. Można również rozważyć modyfikację dializoterapii, jeśli tylko chory już jej wymaga. Do dyspozycji u chorych dializowanych są zabiegi hemodializ prowadzone z użyciem dializatorów dedykowanych usuwaniu łańcuchów lekkich (dializatory „high-cutoff” 45 kDa), a także możliwe jest usuwanie łańcuchów lekkich za pomocą terapeutycznej wymiany osocza. Te metody są jednak kosztowne, co wciąż ogranicza ich szersze zastosowanie [6,7].

Leczenie za pomocą terapeutycznych wymian osocza nie jest wciąż powszechnie praktykowane. Nie ma też silnych dowodów na jego skuteczność u chorych na szpiczaka mnogiego z zajęciem nerek. Metaanaliza badań, w których analizowano jej skuteczność wykazała, co

prawda, że terapeutyczna wymiana osocza stosowana jako leczenie wspomagające chemioterapię zwiększała szansę na przerwanie dializoterapii u chorych z nefropatią szpiczakową, ale nie poprawiała przeżycia pacjentów [8]. Niestety, metaanaliza ta objęła jedynie 3 badania, do których zakwalifikowano łącznie 84 chorych otrzymujących chemioterapię z terapeutyczną wymianą osocza i 63 otrzymujących jedynie chemioterapię.

Jak już wspomniano powyżej, istotnym czynnikiem mogącym wpływać na dobór leczenia chorych na szpiczaka mnogiego jest nefrotoksyczność części leków. W chorobie tej stosuje się obecnie cztery klasy leków tj. terapie celowane, immunomodulatory, inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego i tradycyjne chemioterapeutyki. Duża część tych leków wymaga modyfikacji dawki w przypadku upośledzenia czynności wydalniczej nerek. Wiele z leków ma także bezpośrednie działanie nefrotoksyczne, które występuje najczęściej w postaci zwiększenia AKI w przebiegu ostrej martwicy nabłonka cewek nerkowych (np. cisplatyna, melfalan, lenalidomid, pomalidomid, karfilzomib, elotuzumab, dabrafenib, trametinib, lirilumab). Szersze omówienie różnych nerkowych powikłań terapii szpiczaka mnogiego ze strony nerek przekracza jednak ramy tego opracowania, a szczegółowe informacje można znaleźć np. w artykule autorstwa Rimda Wanchoo i wsp. [9].

W pracy tej przeanalizowano też liczbę zgłoszeń działań niepożądanych ze strony nerek związanych ze stosowaniem leków zalecanych w szpiczaku mnogim ujawnianych w rejestrze Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) za lata 2011-2015. Wśród zgłoszeń dominowało uszkodzenie nerek w czasie terapii lenalidomidem, ewerolimusem i bortezomibem (tego ostatniego leku dotyczyło prawie 1000 zgłoszeń). Inne zgłoszone działania niepożądane, takie jak zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiperkaliemia, hiponatremia, hipernatremia, hipomagnezemia i hipomagneze-

mia) były jednak dość rzadkie (kilka do kilkadziesiąt zgłoszeń w czasie 5 lat w USA) [9].

Leczenie nerkoochronne w szpiczaku

Leczenie nerkoochronne w szpiczaku mnogim poza ukierunkowanym leczeniem samej choroby jest wciąż przedmiotem dyskusji głównie z tego powodu, że nie ma wciąż wystarczających danych pochodzących z badań klinicznych. Nie można więc jednoznacznie stwierdzić, że leczenie nerkoochronne u chorych na szpiczaka mnogiego powinno opierać się na takich samych zasadach, jak u chorych bez rozpoznania tej choroby, czyli w oparciu o ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego z użyciem zestawu leków hipotensyjnych, w skład którego wchodzi leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitor konwertazy angiotensyny albo antagonist receptorów dla angiotensyny II) oraz inhibitor SGLT2 (flozyna) oraz u chorych na cukrzycę leki przeciwcukrzycowe zapewniające dobrą kontrolę glikemii [10,11]. Jedyną analizę, w której oceniano wpływ flozyn u chorych na szpiczaka mnogiego i cukrzycę opublikowano niedawno w postaci streszczenia kongresowego. Analizowane dane pochodziły z dokumentacji chorych leczonych w dużym, akademickim ośrodku w USA, gdzie zidentyfikowano jedynie 50 pacjentów chorych na cukrzycę (z czego 20% z rozpoznaną też PChN), którzy stosowali inhibitor SGLT2 przed i po rozpoznaniu szpiczaka mnogiego [12]. Prawie połowa z nich (42,4%) przerwała jednak leczenie SGLT2i w czasie 15-miesięcznej obserwacji, z czego połowa przypadków dyskontynuacji była spowodowana wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy, a pozostałe głównie zmianami warunków ubezpieczenia zdrowotnego i zbyt dużych kosztów terapii. Chorzy, którzy nie przegrali leczenia mieli natomiast w okresie obserwacji stabilną czynność nerek. Nie było też żadnego przypadku zakażenia układu moczowo-płciowego, które byłoby przyczyną odstawienia SGLT2i. Wśród

dostępnego piśmiennictwa nie udało się niestety zidentyfikować ani jednego badania, w których oceniano by wpływ leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron lub innych leków przeciwnadciśnieniowych na postęp choroby nerek u chorych na szpiczaka mnogiego.

W przeciwieństwie do postępowania zalecanego w przypadku ryzyka wystąpienia lub postępu przewlekłej dysfunkcji nerek, panuje jednak na pewno zgoda co do tego, że w przypadku wystąpienia AKI u chorego z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego należy odstawić leki mogące upośledzać przepływ krwi przez kłębuszki nerkowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne czy leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron [2].

Podsumowanie

Podsumowując, szpiczak mnogiej jest jednym z najczęstszych nowotworów układu krwiotwórczego występującym głównie u osób starszych. Uszkodzenie nerek w szpiczaku mnogim jest częste i ma złożone przyczyny. Wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek pogarsza znacznie rokowanie chorych i dlatego zapobieganie jego wystąpieniu jest niezbędne (zwłaszcza w zakresie odpowiedniego nawadniania chorych). Leczenie przewlekłej choroby nerek rozwijającej się u chorych na szpiczaka mnogiego jest głównie oparte na chemioterapii

choroby podstawowej, natomiast nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności specyficznej farmakoterapii nefroprotektoryjnej (inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron i flozyna), aby zalecać rutynowo takie postępowanie.

Piśmiennictwo:

1. **Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, Islam R, Sange I.** Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 2022 Feb 25;14(2):e22585. doi: 10.7759/cureus.22585.
2. **Yadav P, Cook M, Cockwell P.** Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis (Basel)*. 2016 Mar;1(4):241-57. doi: 10.1159/000442511.
3. **Chen X, Luo X, Zu Y, Issa HA, Li L, Ye H, Yang T, Hu J, Wei L.** Severe renal impairment as an adverse prognostic factor for survival in newly diagnosed multiple myeloma patients. *J Clin Lab Anal*. 2020 Sep;34(9):e23416. doi: 10.1002/jcla.23416.
4. **Ganguli A, Sawinski D, Berns JS.** Kidney diseases associated with haematological cancers. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Aug;11(8):478-90. doi: 10.1038/nrneph.2015.81.
5. **Cosmai L, Porta C, Gallieni M, Perazella MA.** Onco-nephrology: a decalogue. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Apr;31(4):515-9. doi: 10.1093/ndt/gfv320.
6. **Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, Leung N, Mikhael J, Harrison SJ, Kastritis E, Garderet L, Gozzetti A, van de Donk NWCJ, Weisel KC, Badros AZ, Beksac M, Hillengass J, Mohty M, Ho PJ, Ntanasis-Stathopoulos I, Mateos MV, Richardson P, Blade J, Moreau P, San-Miguel J, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BGM, Ludwig H, Terpos E.** International Myeloma Working Group. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2023 Jul;24(7):e293-e311.
7. **Xing Y, Yan J, Yu Z, Zhao J, Wang Y, Li X, Qin Y, Sun S.** High-cutoff hemodialysis in multiple myeloma patients with acute kidney injury. *Front Oncol*. 2022 Oct 26;12:1024133. doi: 10.3389/fonc.2022.1024133.
8. **Yu X, Gan L, Wang Z, Dong B, Chen X.** Chemotherapy with or without plasmapheresis in acute renal failure due to multiple myeloma: a meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 May;53(5):391-7. doi: 10.5414/CP202245.
9. **Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, Edeani A, Glezerman IG, Monga D, Rosner M, Jhaveri KD.** Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 6;12(1):176-189. doi: 10.2215/CJN.06100616.
10. **Podestà MA, Sabiu G, Galassi A, Ciceri P, Cozzolino M.** SGLT2 Inhibitors in Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023 Jan 19;11(2):279. doi: 10.3390/biomedicines11020279.
11. **Stompór T, Adamczak M, Kurnatowska I, Naumnik B, Nowicki M, Tylicki L, Wiñniarska A, Krajewska M.** Pharmacological Nephroprotection in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease-Clinical Practice Position Statement of the Polish Society of Nephrology. *J Clin Med*. 2023 Aug 9;12(16):5184. doi: 10.3390/jcm12165184.
12. **Rosa T, Shyu M, Mazori A, Gallagher E.** Safety of SGLT2-Inhibitors in Patients with Multiple Myeloma and Diabetes - Abstract #1184304 AACE Endocrine Pract 2022; 28 (Suppl.): S43. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.115