Christian Jan Baldus
Dr. med.

Bisphosphonate zur Therapie des symptomatischen Multiplen Myeloms und deren Einfluss auf die Nierenfunktion

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Bisphosphonate sind heute ein wesentlicher Bestandteil der supportiven onkologischen Therapie zur Reduzierung der Skelett-assozierten Ereignisse, Festigung des Skeletts sowie auch zur Behandlung einer paraneoplastischen Hyperkalziämie. Es gibt darüber hinaus auch Hinweise für eine eigenständige antitumoröse Wirkung dieser Substanzklasse.
Bei 80 bis 95 % der Patienten mit Multiplem Myelom werden im Verlauf der Erkrankung Osteolysen und oder eine Osteoporose des Skelettsystems beobachtet. Dementsprechend ist die additive regelmäßige supportive Therapie mit Bisphosphonaten bei Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplem Myelom heute etabliert. Eine Behandlungsdauer von zumindest 2 Jahren wird empfohlen. Im präklinischen Stadium MGUS weist die Behandlung mit Bisphosphonaten auf Grund der vorliegenden Untersuchungen dagegen keinen protektiven Vorteil auf.
Die klinisch wesentlichen unerwünschten Nebenwirkungen der Bisphosphonate sind die Induktion einer Kieferosteonekrose sowie einer Nierenfunktionsstörung.
Unter dem hier dargestellten Aspekt der renalen Toxizität wurden in einer retrospektiven Datenanalyse 201 Patienten mit Multiplem Myelom, die nach Induktionstherapie mit einer myeloablativen Hochdosistherapie mit anschließender autologer sowie in wenigen Fällen autologer plus allogener Stammzelltransplantation an der Universitätsklinik Heidelberg oder in den GMMG-Studienzentren behandelt worden waren, hinsichtlich der renalen Parameter Kreatinin, Kreatininclearance, Harnstoff, Proteinurie in einem Beobachtungszeitraum von 36 Monaten untersucht. Ziel war es zu klären, ob es unter dem Aspekt einer renalen Toxizität zwischen den 3 eingesetzten Bisphosphonaten Unterschiede gab, die eine Grundlage für eine Hypothesen generierende Empfehlung zum Einsatz eines bestimmten Bisphosphonates beim Multiplen Myelom geben können.
Dabei ergab die Analyse eine Homogenität der Kohorten bezüglich der Nierenfunktion zum Ausgangszeitpunkt. Ein Trend zur Abnahme der Nierenfunktion gegen Ende der 36-monatigen Beobachtungsperiode wurde für alle 3 Kohorten beobachtet. Ein biostatistischer Vergleich über den Beobachtungszeitraum von 36 Monaten führte nicht zum Nachweis statistisch signifikanter Differenzen hinsichtlich der renalen Parameter (CrCl, Krea, Harnst). Auch der Proteinurieverlauf in den 3 Aminobisphosphonatkohorten ergab keine signifikanten Unterschiede aber einen vergleichbaren Abfall der Proteinurie als Korrelat der wirksamen systemischen Chemotherapie der Grunderkrankung.
Ebenso (Tabelle 1) zeigte die Analyse der Gesamtgruppe der 201 Patienten keinen Hinweis für Unterschiede im Verlauf der CrCl im Beobachtungszeitraum. Vielmehr zeigte sich in allen 3 Gruppen eine Verbesserung der CrCl unter der systemischen Chemotherapie mit Bortezomib, Adriamycin und Dexamethason oder Thalidomid, Adriamycin und Dexamethason. Auch eine weitere Subgruppenanalyse von 27 Patienten mit einer CrCl von 10 bis 60 ml/min ergab im Vergleich zwischen der Ibandronat- und der Zoledronatkohorte keinen signifikanten Unterschied. Die Pamidronatkohorte wurde bei dieser Betrachtung wegen der sehr kleinen Patientenzahl in dieser Subgruppe nicht mitberücksichtigt.
Über die Zeitachse wiesen 44% der Patienten in der Pamidronatkohorte eine Verschlechterung der Nierenfunktion auf, gefolgt von 33 % in der Ibandronat- und 21,4% in der Zoledronatgruppe.

In der univariaten Analyse ergab der direkte Gruppenvergleich aller 201 Patienten einen Trend zuungunsten von Pamidronat unter dem Aspekt einer renalen Funktionsverschlechterung. Bei multivariater Analyse unter Einschluss weiterer Risikofaktoren war dieser Trendunterschied aber nicht mehr nachweisbar.
Bei Betrachtung von 11 Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Stadium 4-5 WHO (CrCl < 30 ml/min) zeigte sich unter systemischer Therapie bei 7 Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion (CrCl > 30 ml/min), wobei die Verteilung zwischen den Gruppen nicht balanciert war mit 7 Patienten in der Ibandronat-, 2 Patienten in der Zoledronatkohorte und 1 Patienten, der mit Pamidronat behandelt worden war.
In der multivariaten Analyse unter Einbezug weiterer Faktoren wie Grad der Proteinurie zu Beginn der Behandlung und Proteinurieverlauf über den Beobachtungszeitraum, Art der Myelomtherapie (Bortezomib, Adriamycin, Dexamethason und Thalidomid, Adriamycin, Dexamethason), Progression oder Rezidiv der Erkrankung, Alter sowie Jahr des Behandlungsbeginns konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der 3 verwendeten Aminobisphosphonate unter dem Aspekt einer renalen Toxizität nicht mehr nachgewiesen werden.

Zur hier untersuchten Fragestellung einer Nephrotoxizität der Bisphosphonate gibt es nur wenige publizierte Untersuchungen. In der Arbeit von Diehl (2009) wurden überwiegend Patienten mit ossär metastasiertem Mamma- oder Prostatakarzinom neben einer kleineren Subgruppe mit Multiplem Myelom untersucht. Auch wurden nicht alle diese Patienten systemisch chemotherapiert, sodass ein direkter Vergleich mit den hier vorgelegten Ergebnissen bei Patienten mit MM und relativ homogener systemischer Therapie nicht ohne weiteres möglich ist. Eine andere retrospektive Untersuchung mit etwas anderer Methodik bei Patienten mit MM (Weide 2010) ergab einen Vorteil für Ibandronat.
Daten von Metaanalysen (Cochrane 2012) haben aber bislang bezüglich der renalen Toxizität bzw. vice versa Nephroprotektion ebenfalls keinen Hinweis für Unterschiede innerhalb der Gruppe der Bisphosphonate ergeben.
Auf Grund der vorliegenden Daten dieser Untersuchung aber auch der sonstigen publizierten Ergebnisse zu diesem Thema kann man die Verwendung von Bisphophonaten in der Indikation, sytemisch behandlungsbedürftiges Multiples Myelom, als vergleichweise sichere Therapie einordnen. Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion unter Berücksichtigung der Kreatininclearance oder der eGFR in Form der MDRD oder CKD-EPI erscheint sinnvoll und notwendig, ebenso eine Kontrolle auf Proteinurie. Bei dokumentierter akuter Verschlechterung der Nierenfunktion bei gleichzeitiger supportiver Therapie mit Bisphosphonaten erscheint zunächst die Evaluierung des aktuellen Ansprechens der Grunderkrankung sinnvoll. Bei dokumentiertem Ansprechen der Erkrankung auf die systemische Therapie ist eine zumindest vorübergehende Therapiepause hinsichtlich der supportiven Therapie mit Bisphosphonaten sinnvoll unter Berücksichtigung der renalen Parameter im Verlauf.
Eine Dosismodifikation durch Verlängerung der Infusionszeit oder auch Reduktion der Dosis sollte bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Stadium 4-5, CrCl. < 30-15 ml/min) unter Berücksichtigung der Herstellerangaben beachtet werden.
Eine denkbare Therapiealternative mit dem hepatisch eliminierten RANKL-Antikörper Denosumab steht auf Grund der aktuellen Zulassungssituation zumindest derzeit nicht zur Verfügung, nachdem die Datenlage zu dieser Substanz zwar eine Überlegenheit bei ossär metastasiertem Mamma- und Prostatkarzinom gezeigt hat, nicht aber für das Multiple Myelom bei bislang untersuchter kleiner Patientenzahl.
Im Übrigen zeigen retrospektive Kohortenstudien nicht nur hinsichtlich der Kontrolle der Grunderkankung selbst sondern auch unter dem Aspekt der Niereninsuffizienz seit den 90`iger Jahren eine Verbesserung der Ergebnisse „trotz“ der als Supportivtherapie hinzugekommenen Osteoprotektion mit Bisphophonaten sowie des zunehmenden Lebensalters der

untersuchten Patienten, sodass auch diese Befunde gegen signifikante Unterschiede in der Nephrotoxizität sprechen und unter Berücksichtigung dieser positiven Entwicklung unter Beachtung der Anwendungsempfehlungen für diese Substanzgruppe bei Niereninsuffizienz eine sichere Applikation auch bei fortgeschrittenem Nierenversagen im Stadium 4 bis 5 möglich ist.
Zur definitiven Beantwortung der Frage nach Unterschieden in der Nephrotoxizität der Aminobisphosphonate muss aber gleichwohl festgestellt werden, dass Ergebnisse prospektiv-randomisierter Studien mit dieser primären Fragestellung nicht vorliegen. Nach den hier vorgelegten Daten erscheint ein Vergleich zwischen Zoledronat und Ibandronat unter diesem Aspekt als besonders interessant. Eine klinische randomisierte Studie mit dieser Fragestellung ist hinsichtlich der Patientenrekrutierung beendet. Die Ergebnisse sind noch nicht publiziert.