

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Inzidenz und Risikofaktoren bisphosphonatinduzierter Kiefernekrosen  
bei Patienten mit Multiplem Myelom nach Hochdosischemotherapie und  
autologer Stammzelltransplantation**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Natalie Gloria Hörauf  
aus  
München

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Fuat S. Oduncu, M.B.A.,  
E.M.B, M.A.

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Dr. Christoph Pautke  
Prof. Dr. Martin Dreyling  
Prof. Dr. Claus Belka

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 13.06.2012

Meinen Eltern

# Inhalt

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
1.1	Multiples Myelom.....	7
1.1.1	Definition .....	7
1.1.2	Epidemiologie und Ätiologie .....	7
1.1.3	Pathogenese.....	8
1.1.4	Symptome und Klinik .....	9
1.1.5	Diagnostik .....	9
1.1.6	Stadieneinteilung.....	10
1.1.7	Therapie.....	12
1.1.8	Prognose.....	13
1.2	Bisphosphonate und Kiefernekrose.....	14
1.2.1	Chemie und Pharmakokinetik .....	14
1.2.2	Wirkungen .....	16
1.2.3	Anwendungsgebiete.....	24
1.2.4	Übersicht über die zugelassenen Bisphosphonate .....	24
1.2.5	Unerwünschte Wirkungen .....	26
1.2.6	Bisphosphonatinduzierte Kiefernekrose (BONJ).....	26
1.3	Zielsetzung / Fragestellung .....	30
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>31</b>
2.1	Patientenkollektiv .....	31
2.2	Datenerhebung .....	33
2.3	Datenauswertung.....	33
2.3.1	Deskriptive Statistik der Daten .....	33
2.3.2	Analytische Statistik der Daten.....	34
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>37</b>
3.1	Deskriptive Parameter des Patientenkollektivs .....	37
3.1.1	Geschlechtsverteilung.....	39
3.1.2	Altersstruktur der Patienten.....	39
3.1.3	BONJ-Inzidenz .....	40
3.1.4	Geschlechtsverteilung der Myelompatienten mit BONJ .....	41
3.2	Deskriptive Parameter und analytische Ergebnisse der BONJ- Ereignisse	42
3.2.1	BONJ-Inzidenz .....	42
3.2.2	Geschlechtsverteilung.....	42
3.2.3	Altersstruktur.....	43
3.2.4	Korrelationen zwischen Kiefernekrosen und Bisphosphonaten.....	43
3.2.5	Relevanz der Osteolysen bei Myelomerstdiagnose für die BONJ .....	51
3.2.6	Stadium des Multiplen Myeloms bei seiner Erstdiagnose .....	53
3.2.7	Medikation.....	55
3.2.8	Blutlaborwerte .....	58
3.2.9	Radiatio .....	62
3.2.10	Vermutete Risikofaktoren .....	63
3.3	Logit-Modell.....	67
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>68</b>
4.1	Inzidenz der bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose (BONJ) .....	68
4.2	Albumin .....	68
4.3	Vermutete Risikofaktoren der BONJ .....	69

4.4	Rheuma.....	69
4.5	Bisphosphonatpräparate .....	70
4.6	Bisphosphonateinnahmedauer.....	70
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>76</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>77</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>78</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>85</b>
10.1	Überblick aller erhobener Patientendaten .....	85
10.2	Danksagungen .....	91
10.3	Curriculum vitae .....	93

## Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
Abb.	Abbildung
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
ATP / ADP	Adenosintriphosphat / Adenosindiphosphat
BP	Bisphosphonat/e
BONJ	„bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws“; Bisphosphonatinduzierte Kiefernekrose
CR	komplette Remission
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat
FDFT1	Farnesyldiphosphatfarnesyl-Transferase
FPPS	Farnesylpyrophosphat-Synthase
GPP	Geranylpyrophosphat
HDT	Hochdosischemotherapie
k.A.	keine Angabe
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
N	Anzahl
n	Stichprobenumfang; die der Berechnung zugrunde liegende Anzahl von Fällen
py.	pack years
Tab.	Tabelle
TX	Stammzelltransplantation
↑	Blutlaborwert liegt über dem Referenzbereich
↓	Blutlaborwert liegt unter dem Referenzbereich

# 1 Einleitung

## 1.1 Multiples Myelom

### 1.1.1 Definition

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne hämatologische Erkrankung. Ursächlich ist eine „monoklonale Proliferation von Plasmazellen und deren Vorstufen“ (Bartl, 2006), eine sog. B-Zell-Neoplasie der terminalen Differenzierung (Possinger, 2007; Bartl, 2006). Diese Plasmazellen produzieren monoklonales Protein, nämlich entweder Immunglobuline oder Leichtketten (Bartl und Frisch, 2007; Possinger, 2007; Goldschmidt, 2003).

Charakteristisch für diese Erkrankungen sind nach Possinger und Regierer (2007) ein/e:

- Expansion im Knochenmark, mit der Konsequenz einer Zytopenie, da die Bildung der normalen Blutzellen behindert wird
- (Über)produktion von Immunglobulinen oder Leichtketten, weshalb es zu einer Hyperviskosität des Plasmas kommen kann
- Aktivierung von Osteoklasten, was zu Osteolysen, Osteopenie und Hyperkalzämie führen kann

### 1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Männer erkranken am MM häufiger als Frauen, mit einer Inzidenz von 4,7 bzw. 3,2 (Männer bzw. Frauen) pro 100 000 Einwohner pro Jahr (Lamerz, 2009; Goldschmidt, 2003; Possinger, 2007). Das MM stellt 1% jeglicher maligner Erkrankungen von Kaukasiern dar (2% von Schwarzen) (Lamerz, 2009). Beim MM handelt es sich um eine Erkrankung der 2. Lebenshälfte, mit dem Häufigkeitsgipfel der Erstdiagnose zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Possinger, 2007; Pönisch, 2006; Goldschmidt, 2003), wobei seit einigen Jahren die Zahl der jüngeren Patienten wächst (Bartl und Frisch, 2007). Mitauslösende Faktoren eines MM sind sowohl eine Exposition gegenüber Strahlen als auch Pestiziden. Ein hereditäres Auftreten der Erkran-

kung ist außerordentlich rar und nicht gesichert (Lamerz, 2009; Possinger, 2007; Goldschmidt, 2003).

### **1.1.3 Pathogenese**

Das MM ist eine Erkrankung des Knochen / Knochenmarksystems, bei der es zur vermehrten Produktion von monoklonalen Immunglobulinen und der Destruktion des Knochens kommt (Lamerz und Schmidmaier, 2009; Bartl, 2006). Beim MM akkumulieren Plasmazellen im Knochenmark, wobei die wenigsten der malignen Plasmazellen sich bereits initial vermehren. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung erhöht sich der Anteil der proliferierenden Myelomzellen (Lamerz und Schmidmaier, 2009; Goldschmidt, 2003). Zu Beginn steht die maligne Transformation einer unreifen B-Zelle. Diese kann aus dem Knochenmark, aber auch aus anderen lymphatischen Organen stammen. Zunächst zirkuliert die Myelomzelle im Blutkreislauf, bevor sie sich im Knochen absiedelt (Lamerz und Schmidmaier, 2009; Bartl, 2006). Typisch für eine maligne Transformation von einer B-Zelle zur Myelomzellen ist eine Translokation unter Beteiligung des Chromosom 14, die sich bei 75% der Patienten nachweisen lässt. Der Genaustausch erfolgt zwischen 14q32, dem Locus der schweren Immunglobulinketten, und unterschiedlichen Loci, welche Onkogene tragen und somit zu einer Immortalisierung, dem unbegrenzten Zellwachstum, beisteuern können (Goldschmidt, 2003).

#### **1.1.3.1 Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz**

Zum Teil geht der Erkrankung des MM eine präklinische Phase voraus, welche als „monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz“ (MGUS) (Hiller und Bartl, 2009; Goldschmidt, 2003). Die MGUS ist primär benigne und es gilt, dass 30% der Betroffenen innerhalb von zehn Jahren an einem MM oder einer anderen behandlungsbedürftigen Paraproteinämie erkranken werden (Hiller und Bartl, 2009).

#### **1.1.3.2 Knochenläsionen**

Beim MM kann es sowohl zu lokalen Osteolysen als auch zu einem generalisierten Knochenschwund, einer Osteoporose, kommen (Keck, 2003). Es handelt sich dabei um einen circulus vitiosus, da der Knochenabbau Wachstumsfaktoren freisetzt, welche das Tumorleiden verstärken (Lamerz und Schmidmaier, 2009; Roodman, 2009). Entscheidend ist, dass die Knochensubstanz nicht direkt von den Tumorzellen resorbiert wird, sondern dass der Tumor parakrin Osteoklasten rekrutiert (Lamerz und Schmidmaier, 2009; Keck, 2003).

#### **1.1.4 Symptome und Klinik**

Die Symptome des MM umfassen Knochenschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Anämie, Infektanfälligkeit, Niereninsuffizienz, Hyperkalzämie und Spontanfrakturen (Abedinpour und Fischer, 2009; Possinger, 2007; Bartl, 2006). Darüber hinaus können Organinsuffizienzen durch die Ablagerung von Leichtketten (AL-Amyloid) hervorgerufen werden (Goldschmidt, 2003).

Das Leiden schleicht sich langsam mit uncharakteristischen Symptomen (Abedinpour und Fischer, 2009; Bartl, 2006; Goldschmidt, 2003) wie Rückenschmerzen oder Leistungseinbusen ein. Untherapiert mündet die Erkrankung im Vollbild des MM mit der Kahlerschen Trias aus erhöhter Frakturanfälligkeit der schmerzenden Knochen, Proteinurie und Kachexie (Abedinpour und Fischer, 2009; Bartl, 2006). Zwar wird das MM heute immer eher entdeckt, dennoch besitzen bei Erstdiagnose 80% der Patienten eine Knochenschädigung im Sinne von Osteolysen, Osteopenie oder pathologischen Frakturen (Abedinpour und Fischer, 2009; Goldschmidt, 2003). 60% der Patienten klagen zum Zeitpunkt der Diagnose über Knochenschmerzen und im weiteren Krankheitsverlauf erleiden 60% der Patienten eine pathologische Fraktur (Roodman, 2009).

#### **1.1.5 Diagnostik**

Die moderne Myelomdiagnostik gliedert sich in vier Bereiche, nämlich die klinische Untersuchung einschließlich der Anamnese, die Proteinchemie, die Knochenmarkdiagnostik und die bildgebenden Verfahren (Possinger, 2007; Bartl, 2009). Klinisch ist auf Wirbelsäulenveränderungen hin zu untersuchen. 50% der Patienten haben bei Erstdiagnose des MM eine Anämie (Goldschmidt, 2003). Die Blutplasmaspiegel von Kreatinin, Kalzium, CRP, Eiweiß und  $\beta$ 2-Mikroglobulin werden ermittelt; wobei  $\beta$ 2-Mikroglobulin die Tumormasse widerspiegelt und die Kreatininkonzentration sich indirekt proportional zur Nierenfunktion verhält (Possinger, 2007; Goldschmidt, 2003). Spezielles Interesse gilt den Immunglobulinen (Elektrophorese, Immunfixation, quantitative Bestimmung der Ig-Fraktionen). Auch die Menge der freien Leichtketten im Serum wird ermittelt (Bartl, 2009; Wick et al. 2009; Possinger, 2007). Nach Beckenkampunktion wird vom Knochenmark vor allem die Histologie, aber auch die Zytologie, untersucht, um eine mögliche Infiltration des Knochenmarks zu beurteilen. Außerdem wird der Immunphänotyp bestimmt (Bartl und Dietzfelbinger, 2009; Adorf, Schmidmaier und Nerl, 2009; Possinger, 2007). Zur Bewertung der Zytogenetik wird die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung angewandt, um tumortypi-

sche Chromosomenaberrationen zu erfassen (Liebisch, 2009; Possinger, 2007; Goldschmidt, 2003). Die Bildgebung erfolgt über Röntgenstatus der Wirbelsäule, des Schädels, Beckens, Oberarm- und Oberschenkelknochens bzw. mittels Ganzkörpercomputertomographie (Baur-Melnyk und Reiser, 2009; Possinger, 2007). Jedoch ist eine Darstellung mittels MRT sensitiver und somit gerade zur Früherkennung wertvoll. Im MRT wird sogar eine Verdrängung des Knochenmarks durch Tumorzellen ersichtlich. Sie wird insbesondere bei Untersuchungen der Wirbelsäule angewandt (Baur-Melnyk und Reiser, 2009; Possinger, 2007; Bartl, 2006).

### 1.1.6 Stadieneinteilung

Entsprechend der etablierten Klassifikation nach Durie und Salmon (1975) werden drei Stadien mit zwei Subklassen unterschieden (Tab. 1).

Gemäß dem Internationalen Staging System des Multiplen Myeloms (2005) sind drei Stadien zu differenzieren (Tab. 2).

**Tab. 2: Internationales Staging System des Multiplen Myeloms**  
(Abedinpour und Fischer, 2009, S. 114; Greipp, 2005)

Stadium	Kriterien	Medianes Überleben (Monate)
1	$\beta 2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l	62
2	Weder 1 noch 2	44
3	$\beta 2$ -Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l	29

**Tab. 1: MM Stadieneinteilung nach Durie und Salmon**

(Abedinpour und Fischer, 2009, S. 113; Possinger, 2007; Pönisch, 2006; Goldschmidt, 2003)

Stadium	Kriterien	Myelomzellen (x 10 <sup>12</sup> / m <sup>2</sup> KO)
1	Alle folgenden Kriterien: - Hämoglobin > 10 g/dl - Serumkalzium normal - Skelettsystem röntgenologisch normal oder nur eine solitäre Läsion - Paraproteinkonzentration gering: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IgG &lt; 5g/dl</li> <li>○ IgA &lt; 3g/dl</li> <li>○ Bence-Jones-Proteinurie &lt; 4g/24h</li> </ul>	< 0,6
2	Weder 1 noch 2; Übergangsstadium	0,6 -1,2
3	Mindestens eines der folgenden Kriterien: - Hämoglobin < 8,5 g/dl - Serumkalzium erhöht - multiple Osteolysen oder generalisierte Osteoporose - Paraproteinkonzentration hoch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IgG &gt; 7 g/dl</li> <li>○ IgA &gt; 5 g/dl</li> <li>○ Bence-Jones-Proteinurie &gt; 12 g/24h</li> </ul>	> 1,2
<b>Zusatz A:</b>	normale bis leicht eingeschränkte Nierenfunktion; Serumkreatininspiegel < 2 mg / dl;	
<b>Zusatz B:</b>	zu über 50% reduzierte Nierenfunktion; Serumkreatininspiegel ≥ 2 mg / dl;	

## 1.1.7 Therapie

### 1.1.7.1 Therapieziele

Das MM ist gegenwärtig noch nicht heilbar. Es geht also bei der Therapie vorrangig um die Reduktion der Beschwerden und den Erhalt der Lebensqualität der Patienten. Angestrebt wird ein Zurückdrängen der MM-Zellen bis zur kompletten Remission (CR) sowie ein langes progressionsfreies Überleben unter Erhalt der Nierenfunktion und Vermeidung neuer Knochenläsionen (Straka und Dietzfelbinger, 2009; Bartl, 2006; Pönisch, 2006).

### 1.1.7.2 Therapieindikation

Eine Therapiebedürftigkeit des MM besteht sobald eines der CRAB-Kriterien erfüllt ist (Tab. 3). Außerdem können auch eine symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, häufige bakterielle Infektionen, Polyneuropathie oder eine extramedulläre Manifestation eine Indikation zur Therapie darstellen, sofern diese durch das MM verursacht werden (Straka und Dietzfelbinger, 2009; IMWG, 2003).

#### Tab. 3: CRAB-Kriterien

(Straka und Dietzfelbinger, 2009, S. 124)

<b>C</b>	Hyperkalzämie (> 2,65 mmol/l)
<b>R</b>	Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl)
<b>A</b>	Anämie (Hb < 10 g/dl)
<b>B</b>	Knochenläsionen (Osteolysen und/oder Osteoporose/Kompressionsfrakturen)

### 1.1.7.3 Therapiemöglichkeiten

- Angestrebt wird eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- Bei Kontraindikation einer Stammzelltransplantation (schlechter Allgemeinzustand, Infektionen, hohes Patientenalter) gilt die Kombination aus Melphalan und Prednison als Medikation der Wahl. Diese kann mit Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib ergänzt werden.

- Bei multimorbiden, stark geschwächten Patienten haben sich noch weniger intensive Therapien mit Cyclophosphamid, Bendamustin oder Adriamycin bewährt (Straka und Dietzfelbinger, 2009).

#### **1.1.7.4 Supportivtherapie**

- Bisphosphonate zur Knochenprotektion; in der Regel werden Zoledronsäure (i.v.), Pamidronat (i.v.), Clodronat (i.v. oder p.o.) oder Ibandronat (i.v. oder p.o.) angewandt ( Straka und Dietzfelbinger, 2009; Bartl, 2006).
- Medikamentöse Schmerztherapie (Straka und Dietzfelbinger, 2009; Possinger, 2007)
- Lokale Bestrahlung, sowohl um Schmerzen zu lindern, als auch um Tumorzellherde zu vernichten (Straka und Dietzfelbinger, 2009; Possinger, 2007)
- Infektionsprophylaxe (Antibiotika) und Thromboseprophylaxe (Straka und Dietzfelbinger, 2009; Possinger, 2007)

#### **1.1.8 Prognose**

Nach Diagnosestellung verbleibt den MM-Patienten unter (Melphalan / Prednison) Standardtherapie durchschnittlich eine Lebenszeit von 3 Jahren und nach Hochdosistherapie von etwa 5 Jahren (Dietzfelbinger et al, 2009; Dietzfelbinger und Straka, 2009; Bartl, 2006). Ferner ist die Konzentration des Mikroglobulins prognostisch relevant. Bei Werten unter 3 mg/l lag die mediane Überlebenszeit der Patienten bei 5 Jahren, bei Werten über 5 mg/l nur noch bei 1 Jahr (Wick et al., 2009). Grundsätzlich haben Patienten mit einem Krankheitsrezidiv oder einer während der Primärtherapie progredienten Erkrankung schlechtere Prognose als Myelompatienten mit einer stabilen oder sensitiven Erkrankung (Goldschmidt, 2003). Eine stark eingeschränkte Nierenfunktion geht einher mit einer verminderten Lebenserwartung (Goldschmidt, 2003). Mit einer konventionellen Chemotherapie kann bei 5% bis 10% der Patienten eine komplette Remission (CR) erreicht werden (Goldschmidt, 2005). Eine Remission gelingt unter Melphalan / Prednison zu 50% (Possinger, 2007; Goldschmidt, 2003).

Durch eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation wird die CR auf bis zu 40% erhöht (Goldschmidt, 2005). Mit einer allogenen Stammzelltransplantation wird sogar bei bis zu 70% der Myelompatienten eine CR erreicht. Allerdings ist diese letzte Therapieform mit einer 10 bis

20%igen Letalität verbunden (Goldschmidt, 2005). Weitere Fortschritte in der Behandlung werden mit dem Einsatz der neuen Medikamente (Bortezomib, Thalidomid, Lenalidomid) in der Primärtherapie in den kommenden Jahren erwartet (Straka, 2008). Doch trotz therapeutischer Fortschritte ist die Heilung der Erkrankung leider immer noch nicht möglich (Dietzfelbinger und Straka, 2009; Bertsch, 2008). Nahezu alle Patienten versterben an den Folgen der sich häufenden Rezidive, die als Ausdruck der Resistenzentwicklung (Damiano, 1999; Wang, 1999) therapielimitierend sind.

## **1.2 Bisphosphonate und Kiefernekrose**

### **1.2.1 Chemie und Pharmakokinetik**

Die allgemeine Summenformel der Bisphosphonate lautet:  $R_1R_2C(PO_3H_2)(PO_3H_2)$ . Die vielfältigen Möglichkeiten der Reste  $R_1$  und  $R_2$  reichen von -H, -NH<sub>2</sub>, -OH, -Cl, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, bis hin zu -CH<sub>3</sub> und längeren Kohlenwasserstoffketten (Bartl, 2006). Nach Bartl lässt sich die Gestalt der BP-Moleküle mit der Form von Zangen vergleichen. Die Bisphosphonatzangen beißen sich in den Resorptionslakunen an Kalziumatomen auf der Knochenoberfläche fest (Bartl, 2006) (Abb. 1).

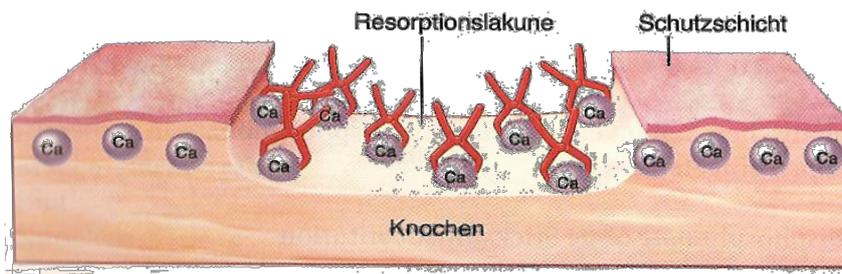
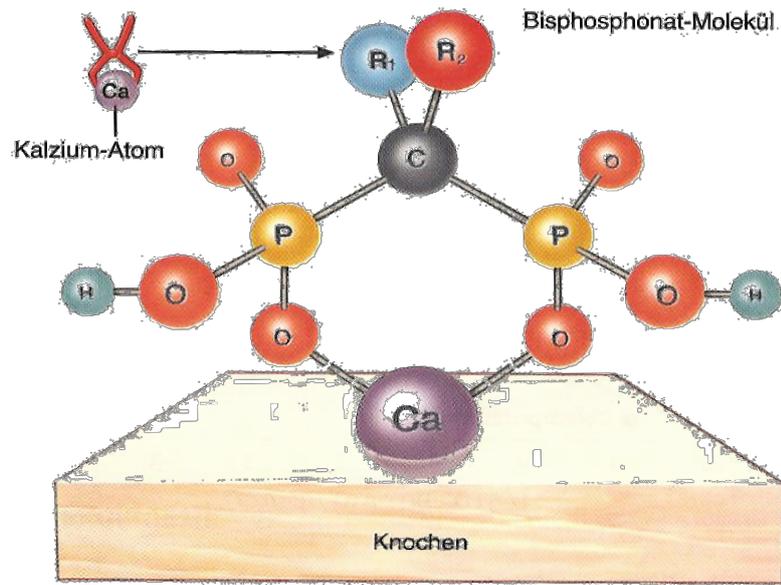


Abb 1: Das Bisphosphonatmolekül

(Bartl, 2006, S.45)

Das Bisphosphonatmolekül ähnelt in seiner Gestalt einer Zange.  
Die „Bisphosphonatzangen“ greifen bevorzugt in den  
Resorptionslakunen freiliegende Kalziumatome und binden an diese.

Die Einteilung der BP erfolgt in drei Gruppen, wobei anhand der Seitenketten, also der Reste, unterschieden wird zwischen den (Bartl, 2006):

- BP ohne Stickstoffmoleküle; dies sind die BP der ersten Generation, wie z.B. Etidronat, Clodronat, Tiludronat
- BP mit einer Aminogruppe (-NH<sub>2</sub>); diese bilden die zweite Generation der BP, wie z.B. Pamidronat, Alendronat
- BP, die am Stickstoff substituiert sind; (der Stickstoff ist mit mind. zwei Kohlenstoffatomen verbunden) die dritte Generation der BP, wie z.B. Ibandronat, Risedronat, Zoledronat

Pharmakokinetisch breiten sich die BP in den vier Kompartimenten Magen-Darm-Trakt, Blut, Knochen und Niere aus. Die BP werden nur schlecht über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen, ihre systemische Verteilung geschieht über die Blutbahn. Generell können die BP oral oder intravenös appliziert werden. Zu berücksichtigen ist, dass die intestinale Resorption der BP auf Grund ihrer negativen Ladung lediglich bei 1 bis 10% liegt. Die BP werden an die Knochenoberfläche, präziser an freiliegendes Kalzium gebunden. Diese Knochenbindung erfolgt unabhängig von der BP-Konzentration im Blut, sie wird nur bestimmt von der Knochenresorption, also der Menge freiliegenden Kalziums. Außerdem wird die Bindung an den Knochen vom herrschenden pH-Wert beeinflusst. In saurer Umgebung werden die BP wieder aus der Bindung mit dem Kalzium gelöst. Mit ihrer hohen Affinität zum Knochen, genau genommen zum Kalziumphosphat, ergibt sich auch eine lange Knochenhalbwertszeit, welche die lang dauernde Wirkung ermöglicht; wobei das in den Knochen eingebaute BP nicht pharmakologisch aktiv ist. Ausgeschieden werden die BP (unverändert!) über die Nieren. Passiv ist der Einstrom in den proximalen Tubulus, der die BP dann eliminiert / aktiv sezerniert. Zu einem sehr geringen Teil werden die BP auch über glomeruläre Filtration ausgeschieden (Bartl, 2006).

## **1.2.2 Wirkungen**

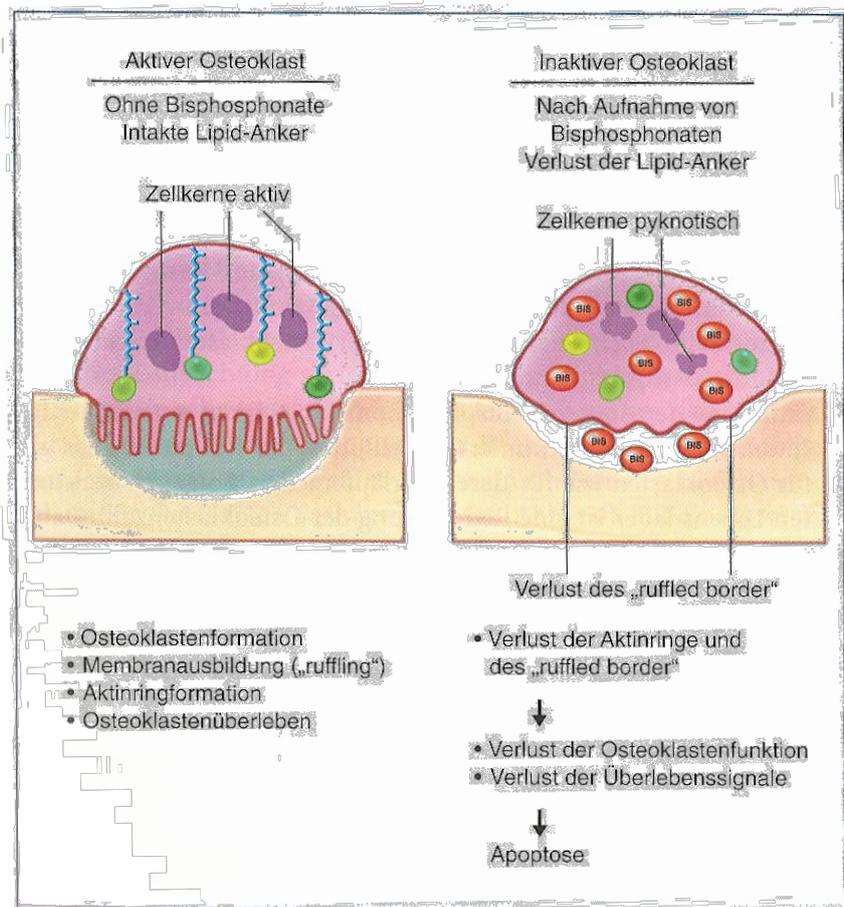
### **1.2.2.1 Hemmung der Mineralisation und Kristallisation**

Die physikalisch-chemische Wirkung der BP liegt in der Hemmung der Kristallbildung und -auflösung und damit auch der Mineralisation. Wichtig bleibt festzuhalten, dass nur Etidronat diesen Effekt klinisch umsetzt, die neuzeitlichen BP liegen in ihrer

üblichen Dosierung weit unter der mineralisationshemmenden Dosis (Bartl, 2006; Russell, 2008).

#### **1.2.2.2 Inhibierter Knochenumbau**

Dass die Resorption des Knochens gehemmt wird, ist das wesentliche Resultat der BP-Einnahme. Als Ziel der BP gelten vor allem die Osteoklasten und deren Vorläuferzellen (Bartl und Frisch, 2007). Die BP verursachen die Apoptose der Osteoklasten (Bartl und Frisch, 2007; Russell, 2008). Sie greifen in den Mevalonsäurestoffwechsel ein, in dem sie die Bildung der Lipidketten prenylierter Proteine unterbinden (Bartl, 2006). Grundsätzlich lagern sich die BP bevorzugt in den Resorptionslakunen, also unterhalb der Osteoklasten, ab, da dort ein saures Milieu vorherrscht und das Kalzium gut zugänglich ist. Lokal wird demnach eine sehr hohe BP-Konzentration erreicht. Die Beeinflussung der Osteoklasten vom BP geschieht auf vielfältige Weise: Durch die Resorption von BP wird der Osteoklast inaktiviert, sein Zytoskelett wandelt sich, er verliert seine Resorptionsmembran („ruffled border“) und löst sich von seiner Resorptionslakune. Die BP leiten eine vorzeitige Apoptose der Osteoklasten ein. Außerdem behindern die BP durch ihre bloße extrazelluläre Anwesenheit die Adhäsion der Osteoklasten an den Knochen (Bartl, 2006; Rodan, 1996; Russell, 2008) (Abb. 2).



**Abb. 2: Inaktivierung der Osteoklasten nach Bisphosphonatphagozytose**  
(Bartl, 2006, S. 67)

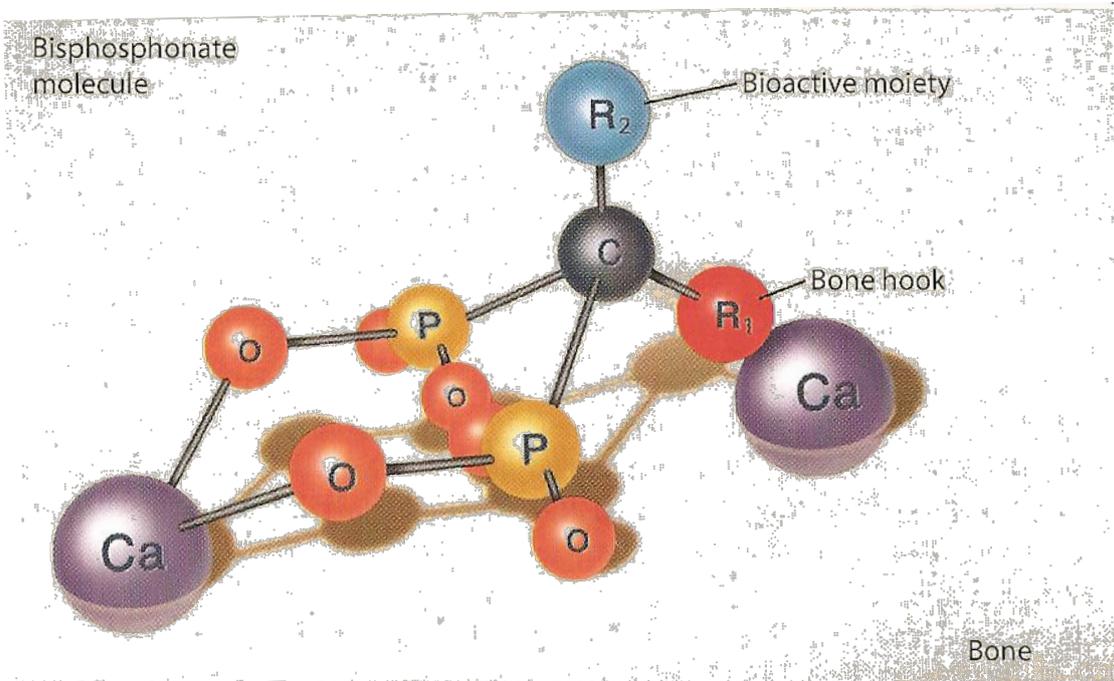
### **1.2.2.3 Antiangiogenese und Tumortoxizität**

Bisphosphonate hemmen das Tumorwachstum, da ohne prenylierte Proteinketten auch keine intrazelluläre Signalweiterleitung möglich ist. Auch die Entwicklung von Knochenmetastasen wird durch BP entscheidend gehemmt. Stickstoffhaltige BP wirken antiproliferativ und proapoptotisch. Sie aktivieren Caspasen, wodurch eine Apoptose der Osteoklasten und Tumorzellen eingeleitet wird. Ferner wird durch die Inhibierung der Proteinprenylierung letztlich die intrazelluläre Signaltransduktion unterbunden (Bartl, 2006). Überdies wirken BP antiangiogen (Bartl und Frisch, 2007). Ibandronat und Zoledronat sind in ihrer antiangiogenen Wirkung mit Thalidomid vergleichbar (Bartl, 2006).

Die BP der dritten Generation weisen noch einige Besonderheiten auf. Zum einen sind sie in hoher Konzentration direkt toxisch auf Tumorzellen. Zum anderen beeinträchtigen sie die Adhäsion der Tumorzellen an Knochenoberflächen, da sie die Prenylierung der Proteine, hier der Adhäsionsmoleküle, hemmen (Bartl und Frisch, 2007).

### **1.2.2.4 Struktur - Wirkungs - Beziehung**

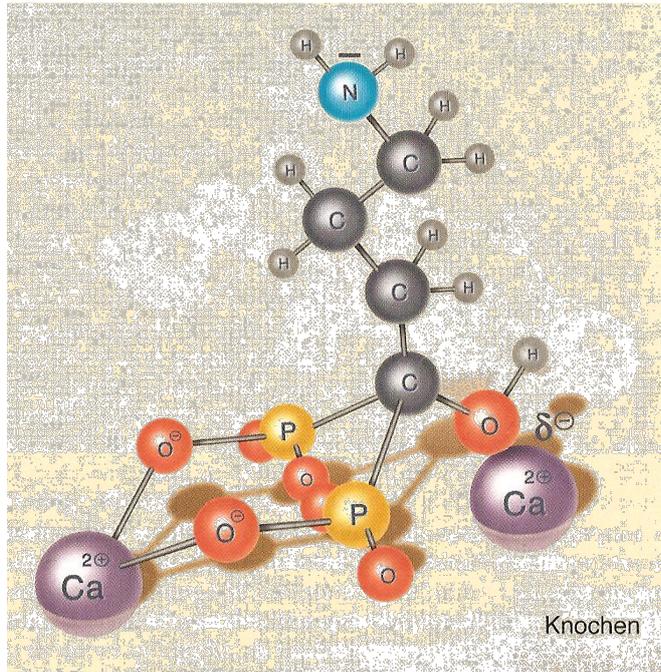
Die verschiedenen Bisphosphonate sind different in ihren Seitenketten. Substitutionen an Rest 1 (-OH Gruppe) sind für die Bindung der Substanz an die Knochenoberfläche („bone hook“) mitbestimmend, Substitutionen an Rest 2 („bioactive moiety“) definieren die antiresorptive und antiproliferative Aktivität (Bartl, 2006) (Abb. 3).



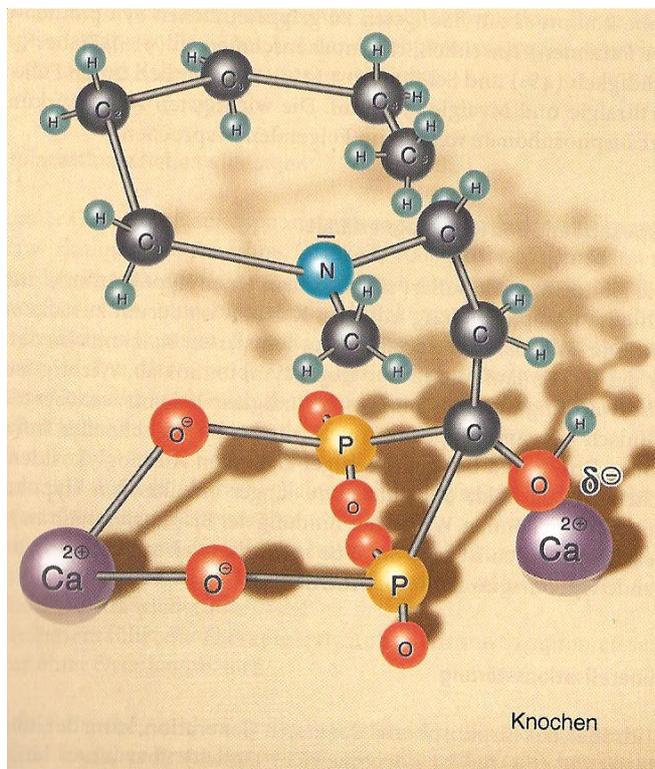
**Abb. 3: Bisphosphonate in ihrer räumlichen Struktur und Interaktion zur Knochenoberfläche**

(Bartl und Frisch, 2007, S. 58)

Die Aktivität steigt mit dem Anhängen einer Aminogruppe an die Seitenkette, die idealerweise 3-4 Kohlenstoffatome beinhaltet. Variiert die Anzahl der Kohlenstoffatome weiter nach oben oder unten, so reduziert sich die Aktivität wieder. „Das Anhängen weiterer Gruppen an den Stickstoff (tertiäre Aminobisphosphonate) wie beim Ibandronat kann die Aktivität weiter steigern“ (Bartl, 2006). Am potentesten sind die BP, bei denen der Stickstoff sich in einer Ringstruktur befindet; dies sind Risedronat mit einem Pyridinring und Zoledronat mit einem Imidazolring (Bartl, 2006) (Abb. 4 und 5).



**Abb. 4: Alendronat in seiner räumlichen Struktur**  
(Bartl, 2006, S. 76)



**Abb. 5: Ibandronat in seiner räumlichen Struktur**  
(Bartl, 2006, S. 77)

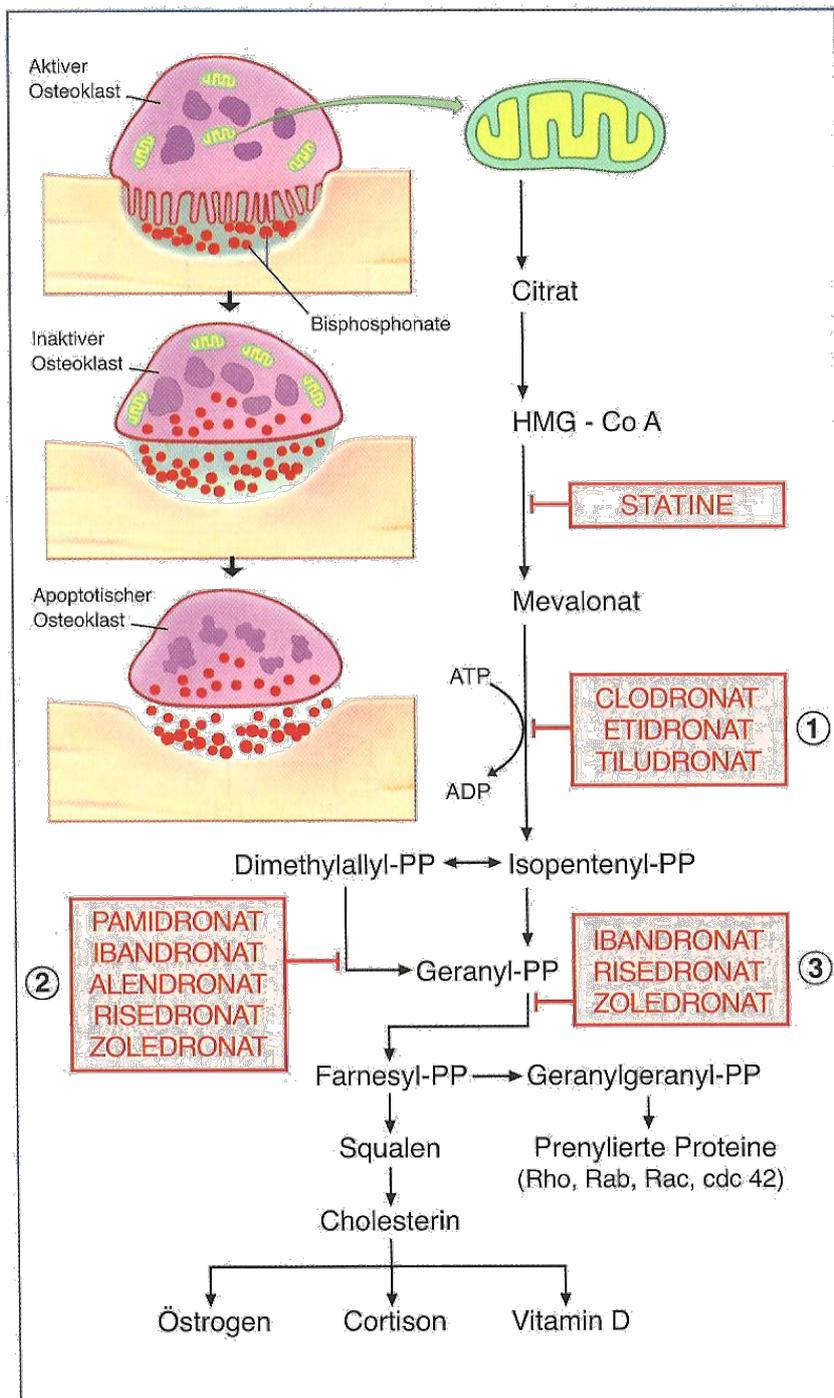
Die Einteilung der BP in drei Generationen gemäß der Chemie der Seitenketten deckt sich auch mit den Wirkmechanismen auf molekularer Ebene (Bartl und Frisch, 2007) (Abb. 6):

- BP der ersten Generation bilden ein toxisches ATP-Analog und hemmen somit den Mevalonsäurestoffwechsel der Osteoklasten
- BP der zweiten und dritten Generation hemmen das Enzym Farnesylpyrophosphat-Synthase (kurz: FPPS; eine Prenyltransferase) des Mevalonsäurestoffwechsels
- BP der dritten Generation hemmen zusätzlich das Enzym Farnesyldiphosphat-farnesyl-Transferase (kurz: FDFT1)

Ausschlaggebend für die kompetitive Enzymhemmung ist die sterische Ähnlichkeit zwischen dem jeweiligen Substrat und BP. So wird Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP), das Substrat der FPPS, von den Bisphosphonaten der 2. und 3. Generation kompetitiv gehemmt. Zusätzlich konkurrieren die zyklischen BP und tertiären Aminobisphosphonaten mit dem Geranylpyrophosphat (GPP) um dieselbe Enzymtasche des FDFT1 (Bartl, 2006).

Wird das Enzym FPPS gehemmt, dann auch die Prenylierung kleiner Signalproteine. Dies bewirkt eine Inaktivierung der Osteoklasten. Wird das Enzym FDFT1 gehemmt, tritt ein Mangel prenylierter Proteine im Osteoklasten ein. Dies führt zu strukturellen Veränderungen wie dem Verlust des sog. „ruffled border“, der gekräuselten Zellmembran, und damit letztlich zum Funktionsverlust des Osteoklasten (Bartl und Frisch, 2007; Russell, 2008).

BP der zweiten und dritten Generation führen zu einem Aufstau des Isopentenylpyrophosphats im Mevalonsäurestoffwechsel, wodurch eine Akute Phase-Reaktion mit grippeähnlichen Symptomen ausgelöst wird (Bartl, 2006; Russell, 2008).



**Abb. 6: Wirkmechanismen der Bisphosphonate**  
(Bartl, 2006, S. 61)

- 1) Angriffspunkt der BP der ersten Generation
- 2) Angriffspunkt der BP der zweiten Generation
- 3) Angriffspunkt der BP der dritten Generation

### **1.2.3 Anwendungsgebiete**

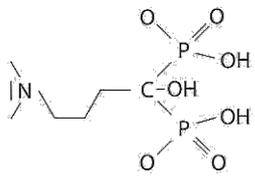
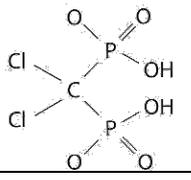
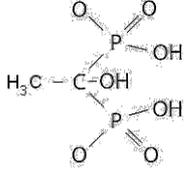
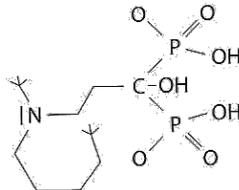
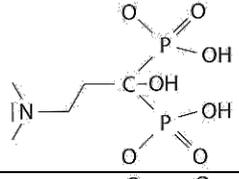
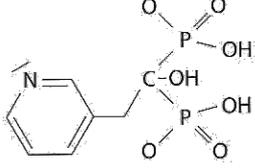
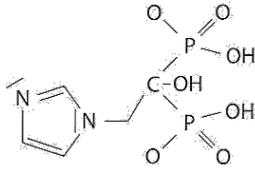
Die Indikationen einer BP-Therapie umfassen die Prävention und Therapie der Osteoporose, die Prävention atypischer Ossifikationen, sowie die Behandlung des Morbus Paget. Auch zur Therapie tumorinduzierter Hyperkalzämien, Knochenmetastasen und der Osteolysen beim MM sind BP zugelassen (Bartl, 2006; Russell, 2008).

Zur Prävention von Skelettmetastasen sind BP noch nicht zugelassen, aber den onkologischen Zentren empfohlen (Bartl, 2006). Ebenso werden BP noch ohne Zulassung als antiproliferative Therapie beim MM eingesetzt (Bartl und Frisch, 2007). Auch zur Schmerzlinderung durch Reduktion der Knochenabbauprodukte bei Knochenmetastasen sind BP noch nicht zugelassen (Bartl, 2006).

### **1.2.4 Übersicht über die zugelassenen Bisphosphonate**

Eine Übersicht über die zugelassenen BP bietet die Tabelle 4 (Tab. 4).

**Tab. 4: Übersicht über die zugelassenen Bisphosphonate**  
(Bartl, 2006, S. 258ff)

Bisphosphonat/ Stoffgruppe	Strukturformel	Zulassung
<b>Alendronat</b>  primäres Aminobisphosphonat		Therapie und Prävention der Osteoporose
<b>Clodronat</b>  „Bisphosphonat mit Chloratomen als Substituent“		Therapie tumorinduzierter Hyperkalzämie und Osteolysen
<b>Etidronat</b>  „Bisphosphonat mit Methylgruppe als Substituent“		Therapie des Morbus Paget, Therapie und Prävention postmenopausaler Osteoporose, Prävention „heterotoper Ossifikationen“ (Bartl, 2006)
<b>Ibandronat</b>  tertiäres Aminobisphosphonat		Therapie tumorinduzierter Hyperkalzämie, Prävention und Therapie postmenopausaler Osteoporose
<b>Pamidronat</b>  primäres Aminobisphosphonat		Therapie tumorinduzierter Hyperkalzämie, des Morbus Paget, von Knochenmetastasen und Osteolysen beim MM
<b>Risedronat</b>  zyklisches Bisphosphonat mit einem Pyridinring		Therapie und Prävention der Osteoporose, Therapie des Morbus Paget
<b>Tiludronat</b>  zyklisches Bisphosphonat mit einem Phenolring (und ohne Stickstoff)		Therapie des Morbus Paget
<b>Zoledronat</b>  zyklisches Bisphosphonat mit einem Imidazolring		Therapie tumorinduzierter Hyperkalzämie und des Morbus Paget Erweiterte Anwendung: Prävention von Skelettkomplikationen

### **1.2.5 Unerwünschte Wirkungen**

Werden stickstoffhaltige BP intravenös gegeben, kommt es gerade bei Erstapplikation regelmäßig zu grippeähnlichen Symptomen (Russell, 2008). Diese können von Knochenschmerzen (9%) über Fieber (7%), Müdigkeit (4%) und Schüttelfrost (3%) bis hin zu Arthralgie und Myalgie (3%) reichen. Dieses Phänomen wird auch als Akute Phase-Reaktion bezeichnet und geht darauf zurück, dass sich das IPP in den Osteoklasten anhäuft. Langfristig wird der Mevalonsäurestoffwechsel gedrosselt und somit auch die IPP-Kumulation (Bartl, 2006).

Zudem können durch BP die Nieren geschädigt werden, vor allem wenn das BP zu schnell und hochkonzentriert infundiert wird. Eine bestehende Niereninsuffizienz ist keine Kontraindikation, vielmehr muss die BP-Therapie mit einer herabgesetzten Dosis und längeren Infusionsdauer daraufhin angepasst werden. Wegen Einlagerungen der leichten Ketten und des Paraproteins sowie Amyloidniederschläge in den Nieren sind Myelompatienten anfällig für renale Komplikationen unter Bisphosphonatgabe. Vor allem wenn zu rasch infundiert wird, aber auch bei synchroner Einnahme von Aminoglykosiden, kann es zu einer Hypokalzämie kommen (Bartl, 2006).

BP der 2. und 3. Generation können bei oraler Anwendung zu einer ulzerierenden Ösophagitis führen, falls der Patient a) das BP mit zu wenig Flüssigkeit zu sich nimmt und b) sich in den ersten 30 Minuten nach Einnahme hinlegt.

Fernerhin kann es unter Aminobisphosphonaten zu einer reversiblen entzündlichen, meist einseitigen Augenreaktion kommen.

Unter Bisphosphonattherapie ist eine Osteonekrose des Kiefers möglich (Bartl, 2006).

### **1.2.6 Bisphosphonatinduzierte Kiefernekrose (BONJ)**

Das Krankheitsbild der Osteonekrose des Kiefers unter BP-Therapie wurde im Jahre 2003 erstmals von Robert E. Marx beschrieben (Marx, 2003). Im Folgenden wird die bisphosphonstinduzierte Kiefernekrose auch mit BONJ (bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws) bezeichnet.

#### **1.2.6.1 Leitsymptome**

Zu den Leitsymptomen einer BONJ zählen der freiliegende Knochen, der freiliegende avaskuläre Knochen mit Sequesterbildung, ebenso nicht heilende Extraktions-

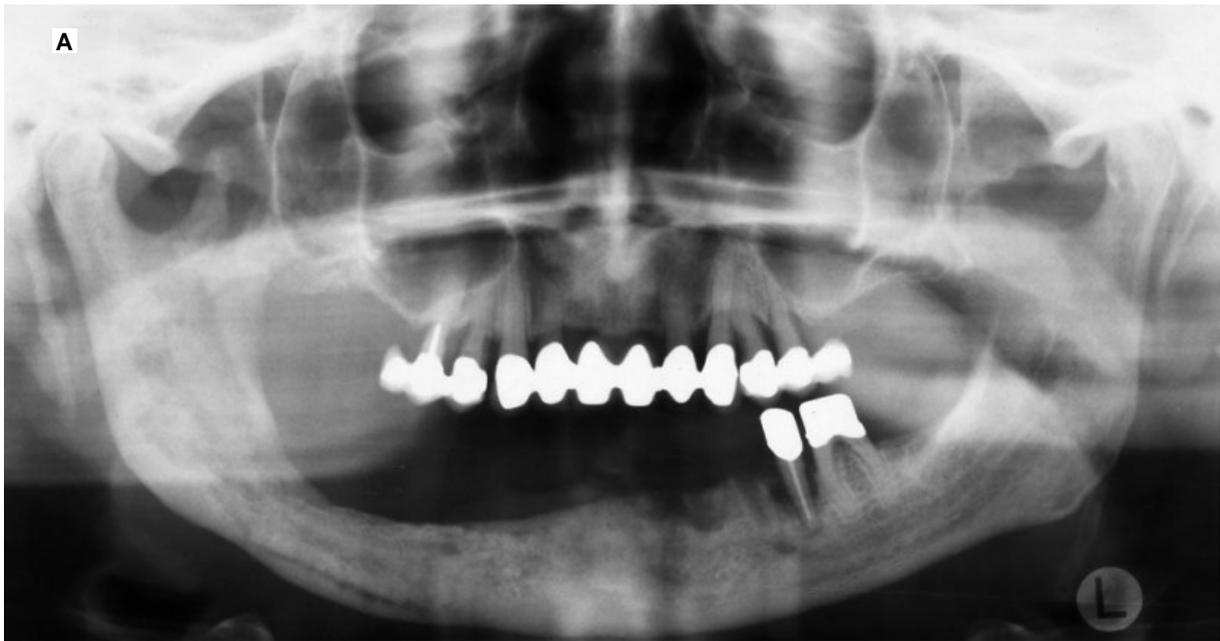
wunden (Abb. 7). Typisch sind heftige Schmerzen des Kiefers und entzündliche Läsionen der Mundhöhle wie Abszesse und Fisteln. Außerdem zeichnet sich die BONJ durch eine gewisse Therapierefraktion aus und dadurch, dass sie kaum auf Antibiotika anspricht (Mawardi, 2009; Bartl und Frisch, 2007). Charakteristisch für ein frühes Stadium der BONJ ist überdies das Vincent-Syndrom, also eine Hypästhesie oder Anästhesie der Unterlippe, wie sie auch bei einer Osteomyelitis oder Unterkieferinfektion in Erscheinung tritt. Das Vincent-Syndrom ist reversibel (Otto, 2009).

#### **1.2.6.2 Definition, Stadieneinteilung und Differenzialdiagnosen**

Gemäß der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) wird eine Kiefernekrose unter Bisphosphonattherapie definiert als seit über 8 Wochen freiliegender Knochen bei einem Patienten, welcher BP konsumiert oder konsumiert hat, jedoch keine Radiatio des Kieferknochens erfahren hat (AAOMS, 2007). Des Weiteren hat die AAOMS eine Stadieneinteilung der bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose festgelegt. Demnach werden die Stadien 0 bis 3 einer BONJ unterschieden. Im Stadium 1 ist die Erkrankung asymptomatisch und der freiliegende Knochen nicht infiziert. Patienten im Stadium 2 der BONJ haben zusätzlich zum freiliegenden Knochen bereits Schmerzen und eine Infektion. Im Stadium 3 fügt sich der Infektion noch mindestens einer der folgenden Befunde an: eine pathologische Fraktur, eine extraorale Fistel oder eine große, bis zum inferioren Unterkieferrand reichende Osteolyse. Das Stadium 0 bezeichnet den Knochen, der zwar klinisch nicht bar erscheint, keinen Anhalt auf Nekrose bietet, jedoch gewisse unspezifische Besonderheiten wie veränderte Neurosensorik oder röntgenologisch ein Wandel in der Trabekelstruktur, Verengung des Nervkanals oder Parodontalspalts aufweist (Ruggiero, 2009). Ferner sind alle Patienten, welche BP eingenommen haben, gefährdet, eine BONJ zu entwickeln (AAOMS, 2007).

Als Differentialdiagnose einer BONJ muss immer auch eine Osteomyelitis oder eine Knochenmetastase in Betracht gezogen werden. Diese gehen in der Regel jedoch nicht mit dem Befund freiliegenden nekrotischen Knochens einher (Mawardi, 2009; Neville, 2009). Charakteristisch für eine Osteomyelitis ist die diffus radiotransluzente Darstellung des Knochens im Röntgenbild. Dies kann mit einer Schwellung, Schmerzen, Fistelbildung und Eiterungen einhergehen (Neville, 2009). Metastasen stehen immer mit einer Destruktion des Knochens in Zusammenhang und sind meist mit Schmerzen, Parästhesie oder Anästhesie verbunden (Bedogni, 2007; Zachariades, 1989).

Besonders interessant und auffällig ist, dass die meisten Patienten, welche eine bisphosphonatinduzierte Kiefernekrose entwickeln, primär an einem MM erkrankt sind. Nach Ruggiero und seiner Studie leiden 44% der BONJ-Patienten an einem MM, 32% an einem metastasierten Mammakarzinom und lediglich 5% an einem Prostatakarzinom (Ruggiero, 2004).



**Abb 7: BONJ im Unterkiefer regio 33 / 34  
bei einem Patienten mit MM nach Hochdosischemotherapie (HDT) und autolo-  
ger Stammzelltransplantation (ASCT)  
A, klinischer Befund freiliegendes Knochens  
B, Röntgenbefund der Osteonekrose**

(Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. S. Otto)

### **1.3 Zielsetzung / Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bisphosphonatinduzierte Kiefernekrosen (BONJ) bei 120 Patienten mit der Erkrankung des Multiplen Myeloms nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation zu charakterisieren. Das Auftreten der BONJ sollte in dieser definierten Patientenpopulation im Hinblick auf die Inzidenzrate und deren mögliche Risikofaktoren analysiert werden

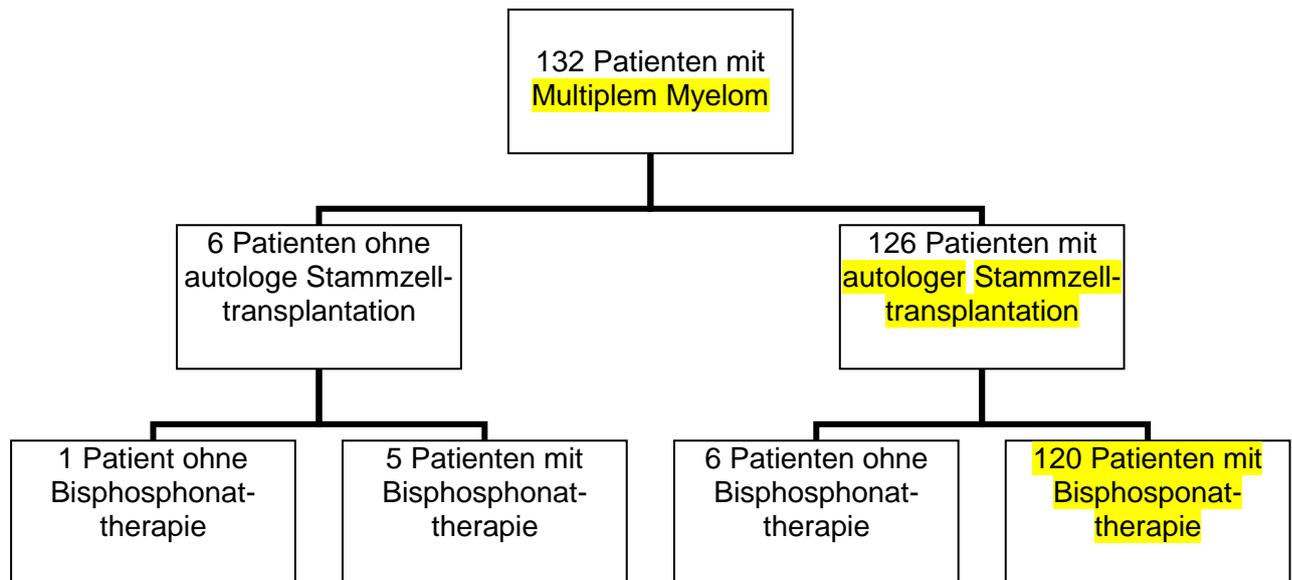
## **2 Patienten und Methoden**

Diese Arbeit entstand in Kooperation zwischen der Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Klinik - Innenstadt (Herrn Dr. med. Dr. phil. Oduncu) und der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Herrn Dr. med. dent. Otto) der Universität München.

Es wurden die Krankenakten der Jahre 2003 bis 2008 von am Multiplen Myelom erkrankten Patienten ausgewertet und eine retrospektive Analyse der Daten erstellt. Hierfür wurde ein Fragebogen zur Erfassung des Erkrankungsstadiums des MM, der Komorbiditäten, der Blutlaborwerte, der Gesamtmedikation und der MM-Therapien erstellt.

### **2.1 Patientenkollektiv**

Aus den Jahren 2003 bis einschließlich 2008 sollten alle 132 Myelompatienten der Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Klinik - Innenstadt, bei denen eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt worden war, erfasst werden. Bei 6 Patienten wurde keine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt. Ferner erhielten 7 Patienten keine BP-Therapie, wobei aus der Gruppe der stammzelltransplantierten Myelompatienten lediglich 6 Patienten keine Bisphosphonate verabreicht wurden. Für die Betrachtung verblieben folglich 120 Patienten (Abb. 8).



**Abb 8: Übersicht der gesichteten Patientenakten und Abgrenzung des betrachteten Patientenkollektivs.**

Dieses umfasst 120 Patienten nach autologer Stammzelltransplantation und unter Bisphosphonattherapie.

## **2.2 Datenerhebung**

Zur Datenerfassung wurde das Programm Microsoft Excel ® in der Version von 2003 verwendet. Die Verfasserin hat vor Akteneinsicht eine Computermaske mit 145 Parametern zur Dokumentation der Patientendaten erstellt. Abgefragt wurden das Alter, Geschlecht, Gewicht und die Körpergröße der Patienten, sowie in der Literatur genannte mögliche Risikofaktoren zur Entwicklung einer BONJ (Fehm, 2009). Diese sind bei Mammakarzinompatientinnen nach Fehm in der malignen Grunderkrankung selbst, der onkologischen Therapie, Steroidtherapie und im Abusus von Alkohol oder Nikotin zu sehen, ebenso in den Komorbiditäten der Anämie, Niereninsuffizienz, Adipositas, des Diabetes mellitus und einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises. Ferner wurden die Laborwerte der aktuellen Blutproben sowie die Laborwerte der kurz vor der BONJ-Diagnose entnommenen Blutproben erfasst. Es wurde auch auf das Vorliegen einer Kiefernekrose hin untersucht. Die BONJ-Diagnosen wurden von auf die Therapie von Kiefernekrosen geschulten Kieferchirurgen gestellt oder bestätigt. Um dies ggf. auch mittels Überweisung zu gewährleisten, wurden alle Patienten bei ihren regelmäßigen Kontrollterminen auf mögliche Kiefernekrosen hin oral befundet. Die Onkologen dieser Abteilung sind hierfür speziell fortgebildet. Alle mittels Excel® Tabelle erhobenen Parameter, sind im Anhang (Abschnitt 7) ausformuliert ersichtlich. Die Datenerhebung war im September 2009 abgeschlossen.

## **2.3 Datenauswertung**

Zur Auswertung der Daten wurden die Programme Microsoft Word ® und Microsoft Excel ® in den Versionen von 2003 angewandt, sowie das Programm SPSS ® von IBM ® in der Version PASW 17.0.2.

### **2.3.1 Deskriptive Statistik der Daten**

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, Minimum, Maximum und Median dargestellt. Um die Ergebnisse zu veranschaulichen, wurden Kuchen-, Balken-, Punkt- und Liniendiagramme erstellt.

### **2.3.2 Analytische Statistik der Daten**

Alle Tests wurden zweiseitig gewählt. Das Signifikanzniveau zur Annahme der Alternativhypothese wurde so festgelegt, dass ein p-Wert  $< 0,05$  als signifikant, ein p-Wert  $< 0,01$  als hochsignifikant und ein p-Wert  $< 0,001$  als höchstsignifikant beurteilt wurde.

#### **2.3.2.1 Exakter Test nach Fischer**

Mit dem exakten Test nach Fischer wurden für die beiden unabhängigen Stichproben - den BONJ-Ereignissen und Nichtereignissen - die Häufigkeitsunterschiede dichotomer Merkmale auf ihre Signifikanz hin geprüft. Somit wurde die Unabhängigkeit binärer Testgrößen abgefragt.

Die Parameter, welche jeweils einzeln auf ihren Zusammenhang mit dem Entstehen einer BONJ untersucht wurden, waren:

- Geschlecht
- Osteolysen
- Therapie mit Prednison (Decortin)
- Therapie mit Dexamethason (Fortecortin)
- Einnahme von Thalidomid
- Einnahme von Lenalidomid
- Therapie mit Bortezomib
- Therapie mit Bendamustin
- Therapie mit Cyclophosphamid
- Diabetes mellitus
- Osteoporose
- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Arthritis, Arthrose, Morbus Bechterew, Fibromyalgie)
- Radiatio im Kopf- Halsbereich
- Radiatio am übrigen Körper

- Anämie
- Niereninsuffizienz
- Alkoholabusus
- Nikotinabusus

### **2.3.2.2 U-Test von Mann und Whitney**

Mit diesem Rangsummentest für zwei unabhängige Stichproben wurden die metrischen und ordinal skalierten Prüfgrößen auf signifikante Unterschiede zwischen den BONJ-Ereignissen und Nichtereignissen des Patientenkollektivs hin getestet. Da die zu prüfenden Daten weder symmetrisch noch normal verteilt waren, wurde der U-Test von Mann und Whitney gewählt. Dieser erlaubte es auch, Stichproben unterschiedlichen Umfangs zu vergleichen. Außerdem konnten mit diesem Test auch die verbundenen Ränge innerhalb einer Stichprobe eingeschlossen werden. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurden auf eine Korrelation mit dem Entstehen einer BONJ folgende Größen analysiert:

- Alter bei MM-Erstdiagnose
- gegenwärtiges Alter bzw. zum Todeszeitpunkt
- Monate der BP-Einnahme
- Gesamtdosis an Melphalan
- BMI
- absoluter Albuminwert im Blut
- M-Gradient im Blut
- $\beta$ 2-Mikroglobulinspiegel im Blut
- Myelomstadium bei Erstdiagnose (des MM)

### **2.3.2.3 Logit-Modell**

Um die Relevanz der einzelnen Einflussvariablen zu beurteilen, die Kausalität zwischen dem Kriterium der BONJ-Erkrankung und den Einflussvariablen zu untersuchen und das Kriterium möglichst gut vorherzusagen, wurde ein logistisches Modell (Logit-Modell) aufgestellt (eine binäre logistische Regression mit kategorialen Prädiktoren). Als Prädiktoren wurden gewählt:

- Alter (aktuell bzw. beim Ableben)
- absoluter Albuminwert im Blut
- Einnahmedauer der Bisphosphonaten (in Monaten)
- Anzahl der BP-Präparatswechsel
- Vorliegen einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises

Das Logit-Modell basierte auf 89% (n=112) der Fälle. 14 Fälle (11%) wurden wegen Datenlücken nicht in die Analyse eingeschlossen. Die Odds Ratios (OR) wurden mit 95% Konfidenzintervall berechnet.

Die Güte des Gesamtmodells wurde mit  $R^2$ -Statistiken abgeklärt. Akzeptiert wurden sowohl für Cox-und-Snell- $R^2$ , als auch für Nagelkerke- $R^2$  Werte über 0,2. Mit dem Hosmer-Lemeshow-Test wurde die Datenanpassung des Modells gemessen. Für den Hosmer-Lemeshow-Test galten ein Signifikanzniveau  $> 70\%$ . Für die Klassifizierungstabelle der Vorhersagen wurde ein Trennwert von 0,5 gewählt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Deskriptive Parameter des Patientenkollektivs**

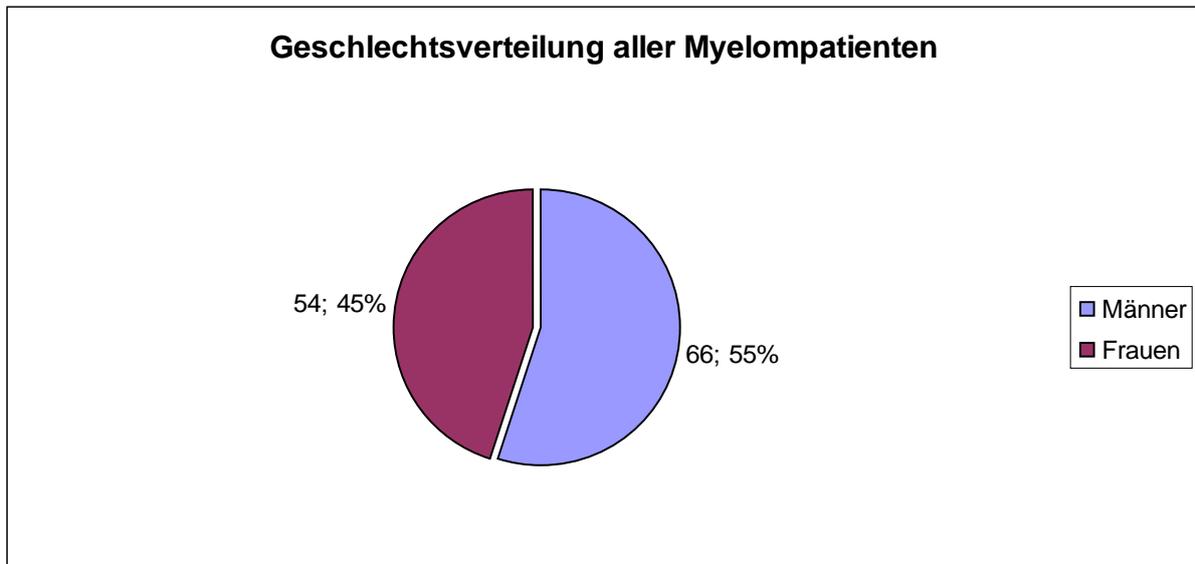
120 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Tabelle 5 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die gewonnenen Patientendaten. Bis auf einen wurden alle Patienten mit Melphalan behandelt. 115 Patienten (96%) hatten Dexamethason erhalten, wohingegen Prednison nur 38 Patienten (32%) verabreicht wurde.

**Tabelle 5:****Datenübersicht aller Patienten**

	<b>N</b>	<b>%</b>
Gesamtzahl der Patienten	120	100
Alter bei MM Erstdiagnose (in Jahren) Median, Minimum-Maximum	59,5	(37-72)
Geschlecht		
Männer	66	55
Frauen	54	45
Stadium des MM bei MM Erstdiagnose (nach Durie und Salmon)		
MGUS	2	2
I	13	10
II	25	21
III	75	63
k.A.	5	4
Osteolysen bei MM Erstdiagnose		
nein	43	36
ja	75	63
k.A.	2	2
Dexamethasontherapie		
nein	5	4
ja	115	96
Prednisontherapie		
nein	82	68
ja	38	32
Thalidomideinnahme		
nein	72	60
ja	48	40
Lenalidomideinnahme		
nein	89	74
ja	31	26
Melphalantherapie		
nein	1	1
ja	119	99
Bortezomibtherapie		
nein	50	42
ja	70	58
Bendamustintherapie		
nein	98	82
ja	22	18
Cyclophosphamidtherapie		
nein	53	44
ja	67	56
Radiatio in Kopf/Halsregion		
nein	112	89
ja	14	11
Radiatio in anderen Körperregionen		
nein	70	56
ja	55	44
Monate der Bisphosphonateinnahme Median, Minimum-Maximum	40	(1-198)

### 3.1.1 Geschlechtsverteilung

Von den insgesamt 120 Patienten dieser Studie waren 54 (45%) weiblichen und 66 (55%) männlichen Geschlechts (Abb.9).



**Abb. 9: Geschlechtsverteilung der Myelompatienten.**

Die 120 Myelompatienten teilen sich auf in 54 Frauen und 66 Männer.

### 3.1.2 Altersstruktur der Patienten

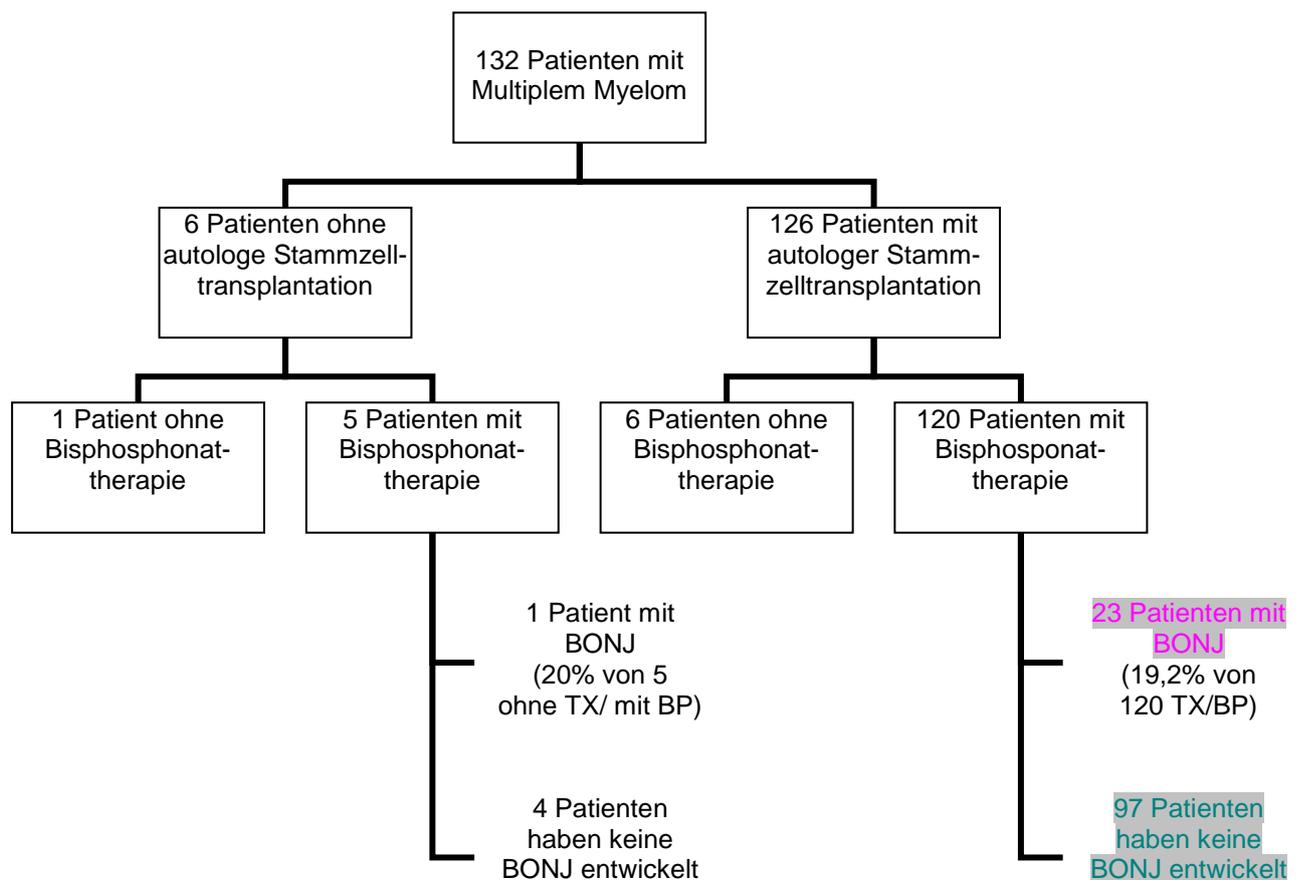
Das (zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuelle) Alter (aller) Patienten (n=118) betrug im Median 65 Jahre (39-77). Zwei Patienten wurden aus der Altersstatistik ausgeschlossen, da deren zwischenzeitliches Ableben nicht ausgeschlossen werden konnte.

Die Frauen waren im Median 64 Jahre alt (45-73) (bei n=54). Das Alter der Männer bewegte sich zwischen 39 und 77 Jahren und lag im Median bei 66 Jahren (n=64).

Zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose zählte das mediane Alter aller Patienten 59,5 Jahre (37-72) (n=120). Die Frauen waren zum Zeitpunkt ihrer MM-Erstdiagnose im Median 59 Jahre alt (46-69) (bei n=54). Von den Männern variierte selbiges zwischen 37 und 72 Jahren. Im Median waren die Männer zum Zeitpunkt ihrer MM-Erstdiagnose 60 Jahre alt (bei n=66).

### 3.1.3 BONJ-Inzidenz

97 (80,8%) der insgesamt 120 Patienten blieben von einer BONJ verschont und 23 Patienten (19,2%) entwickelten eine BONJ. Die Inzidenz einer BONJ lag somit bei 19,2%. Auch unter den wenigen von der Studie exkludierten Patientenfällen trat eine BONJ auf (Abb.10).



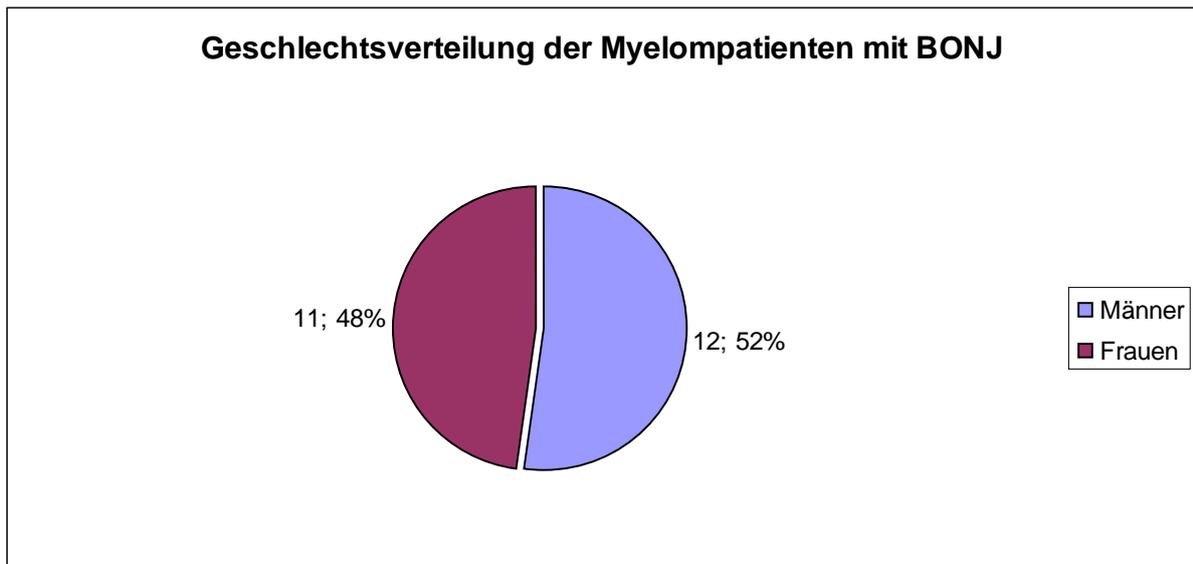
#### Abb. 10: Die BONJ-Inzidenz

23 der 120 Patienten (mit autologer Stammzelltransplantation und mit Bisphosphonattherapie) bildeten eine BONJ aus. Die BONJ-Inzidenz des Patientenkollektivs lag bei 19,2%.

(Ferner entwickelte auch einer der 5 von der Studie wegen fehlender ASCT ausgeschlossenen Patienten eine BONJ)

### 3.1.4 Geschlechtsverteilung der Myelompatienten mit BONJ

Von den insgesamt 23 Patienten, welche eine BONJ entwickelt haben, waren 11 (48%) weiblichen und 12 (52%) männlichen Geschlechts. (Abb.11)



**Abb. 11: Geschlechtsverteilung der Myelompatienten mit BONJ**

Die 23 Patienten, welche eine BONJ entwickelt hatten, teilten sich auf in 11 Frauen und 12 Männer.

## 3.2 Deskriptive Parameter und analytische Ergebnisse der BONJ-Ereignisse

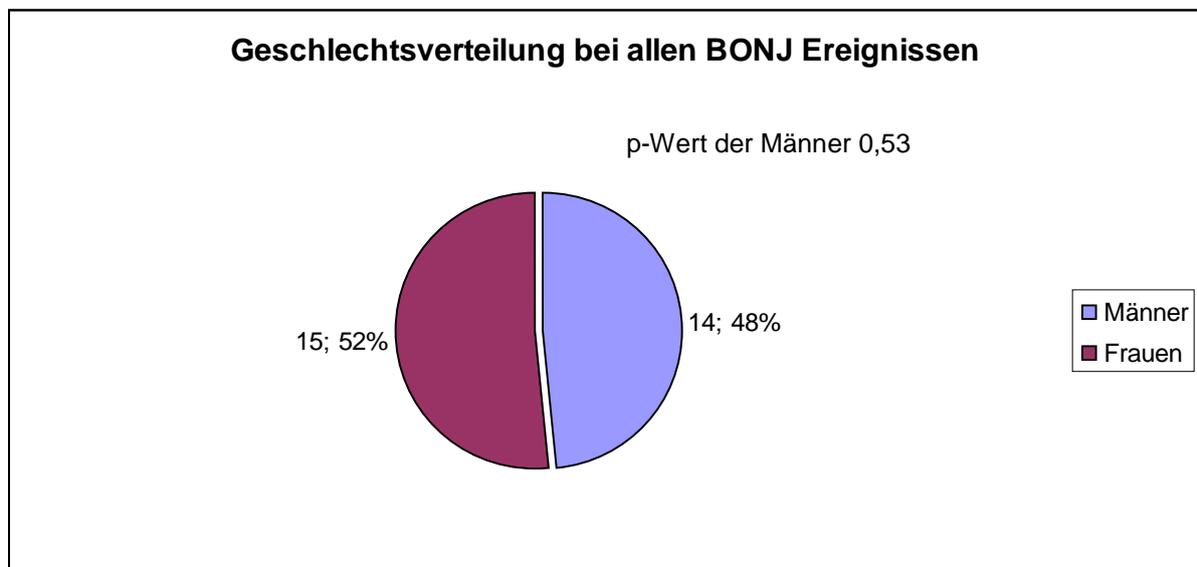
### 3.2.1 BONJ-Inzidenz

Von den 23 BONJ Patienten waren 6 Patienten wiederholt an einer BONJ erkrankt. Die Anzahl der BONJ-Ereignisse betrug folglich 29 (23%) bei einer Summe von 97 Nichtereignissen der Vergleichsgruppe. Somit lag bei Betrachtung der Ereignisse die Inzidenz einer BONJ bei 23%.

### 3.2.2 Geschlechtsverteilung

Von den 29 BONJ-Ereignissen traten 15 (52%) bei Frauen und 14 (48%) bei Männern auf.

Der Häufigkeitsunterschied der Geschlechtsausprägung zwischen den BONJ-Ereignissen und den Nichtereignissen ergab keinen signifikanten Unterschied. Der p-Wert der Männer betrug 0,53. Das Ereignis einer BONJ war unabhängig vom Geschlecht (Abb. 12).



**Abb. 12: Geschlechtsverteilung aller BONJ-Ereignisse**

15 der BONJ-Fälle ereigneten sich bei Frauen und 14 bei Männern.

### **3.2.3 Altersstruktur**

Das (aktuelle) Patientenalter aller Fälle betrug im Median 65,5 Jahre (39-77) (n=124). Zwei Patienten wurden aus der Altersstatistik ausgeschlossen, da deren zwischenzeitliches Ableben nicht ausgeschlossen werden konnte.

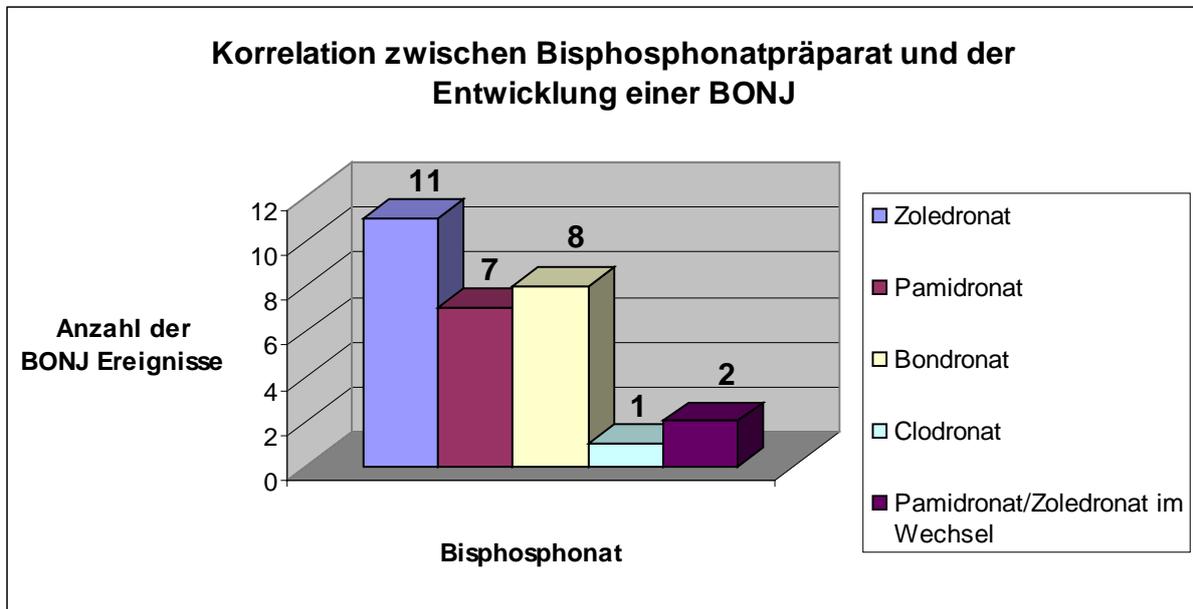
Die Patienten mit BONJ-Ereignis waren im Median 67 Jahre alt (58-73) (bei n=28). Das gegenwärtige Patientenalter der Vergleichsgruppe (ohne BONJ-Ereignisse) bewegte sich zwischen 39 und 77 Jahren und lag im Median bei 65 Jahren (bei n=96). Das aktuelle Patientenalter korrelierte signifikant mit dem Geschehen einer BONJ ( $p=0,04$ ).

Zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose zählte das Patientenalter aller Fälle im Median 59,5 Jahre (37-72) (n=126). Patienten mit BONJ-Ereignis waren zum Zeitpunkt ihrer MM-Erstdiagnose im Median 59 Jahre alt (45-66) (bei n=29). Von der Vergleichsgruppe betrug das mediane Alter zum MM-Erstdiagnosezeitpunkt 60 Jahre mit (37-72) (bei n=97). Es bestand keine signifikante Korrelation zum Entstehen einer BONJ ( $p=0,050$ ).

### **3.2.4 Korrelationen zwischen Kiefernekrosen und Bisphosphonaten**

#### **3.2.4.1 BP-Präparate**

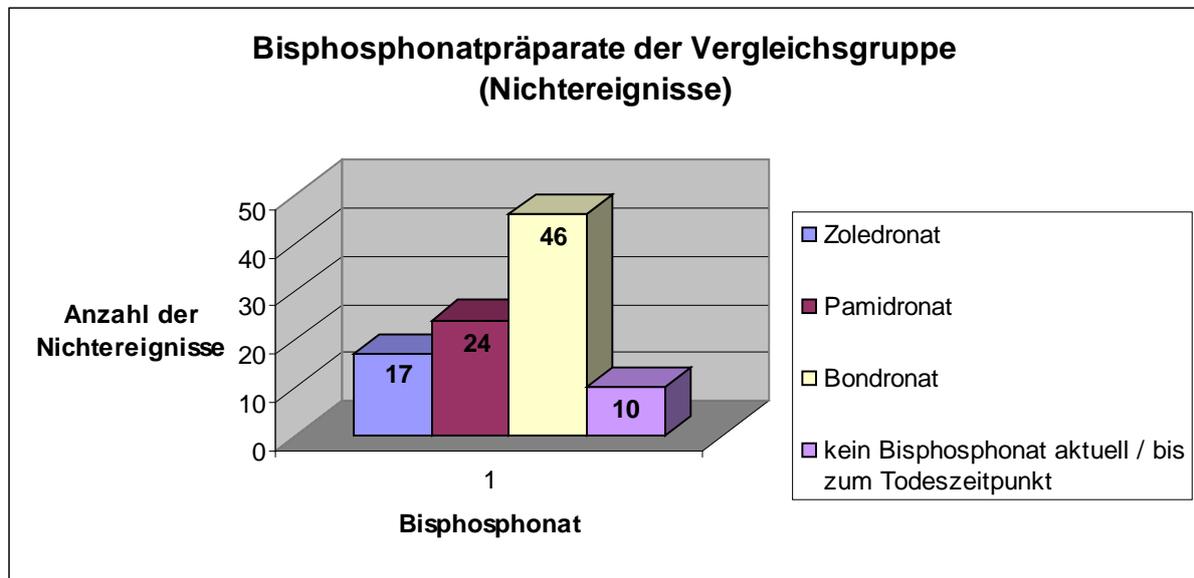
11 BONJ-Ereignisse fanden unter der Einnahme von Zoledronat und 7 unter der Einnahme von Pamidronat statt. Zweimal trat eine Kiefernekrose unter der abwechselnden Applikation von Pamidronat und Zoledronat auf. 8 BONJ-Vorfälle traten unter Zoledronat ein. Genau eine Kiefernekrose ereignete sich unter der Einnahme von Clodronat (Abb. 13).



**Abb. 13: BONJ-Ereignisse in Abhängigkeit vom BP unter dem die Kiefernekrose auftrat.**

11 BONJs ereigneten sich unter Zoledronat, 7 unter Pamidronat, 8 unter Bondronat, eine unter Clodronat und 2 BONJ entstanden unter der abwechselnden Applikation von Pamidronat und Zoledronat.

Von den Nichtereignissen waren 17 auf Zoledronat, 24 auf Pamidronat und 46 auf Bondronat eingestellt. 10 Patienten der Vergleichsgruppe ohne BONJ-Ereignis erhielten momentan kein Bisphosphonat (Abb. 14).



**Abb. 14: Aktuelle Bisphosphonattherapie der Nichtereignisse**

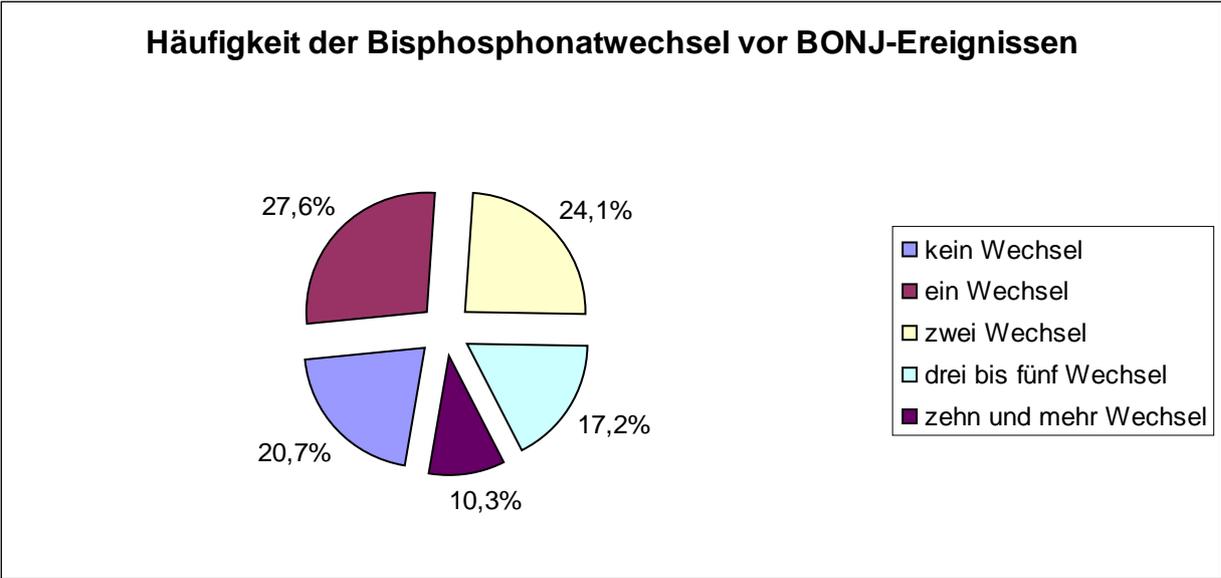
17 Patienten erhielten Zoledronat, 24 Pamidronat und 46 Bondronat. 10 Patienten nahmen momentan kein Bisphosphonat ein.

### 3.2.4.2 Anzahl der BP-Wechsel

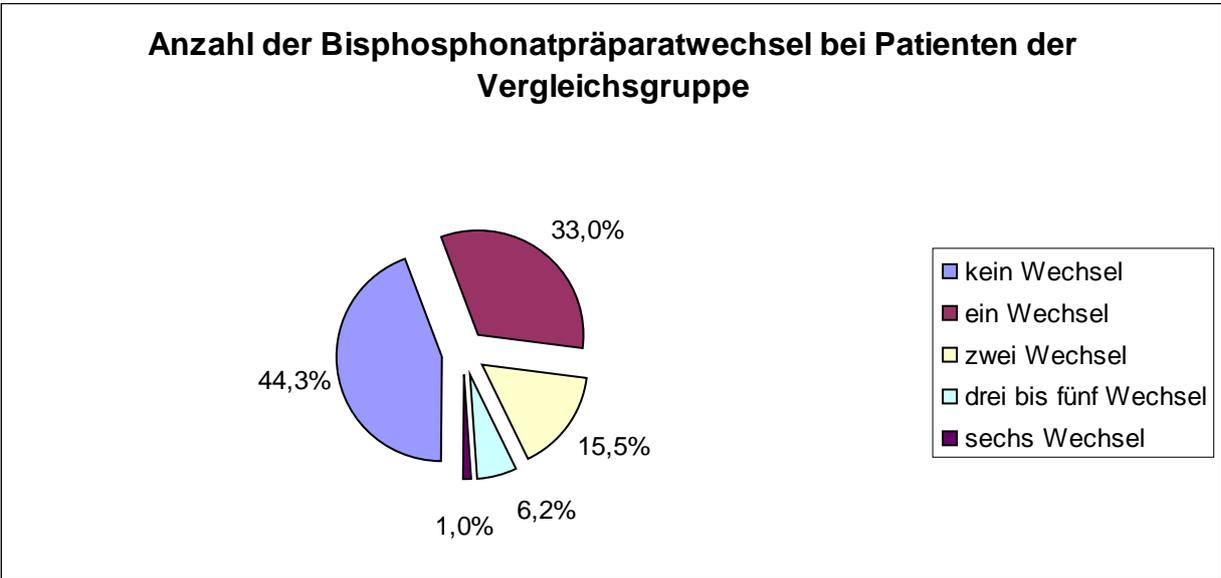
Bis zu einem BONJ-Ereignis wurde bei 6 Fällen (20,7%) das applizierte BP nicht gewechselt. Bei 8 Fällen (27,6%) kam es zu einem einmaligen BP-Präparatswechsel vor dem BONJ-Ereignis. In 7 Fällen (24,1%) wurden die Medikamente zweimal verändert. 17,2% (5 Fälle) der BONJ-Ereignisse hatten in ihrer Vergangenheit drei- bis fünfmal das BP-Präparat gewechselt. 10,3% (3 Fälle) der Fälle mit BONJ-Vorfall blickten sogar auf über zehn BP-Präparatswechsel zurück (Abb. 15 u 17).

In der Gruppe der Nichtereignisse verteilten sich die prozentualen Anteile der BP-Präparatswechsel different. Bei 44,3% (43 Nichtereignisse) kam es zu keinem Wechsel der BP. Bei 33,0% (32 Fälle) wurden die BP einmal und bei 15,5% (15 Fälle) zweimal gewechselt. 7 der Nichtereignisse (7,2%) hatten drei oder mehr Wechsel (Abb. 16 und 17).

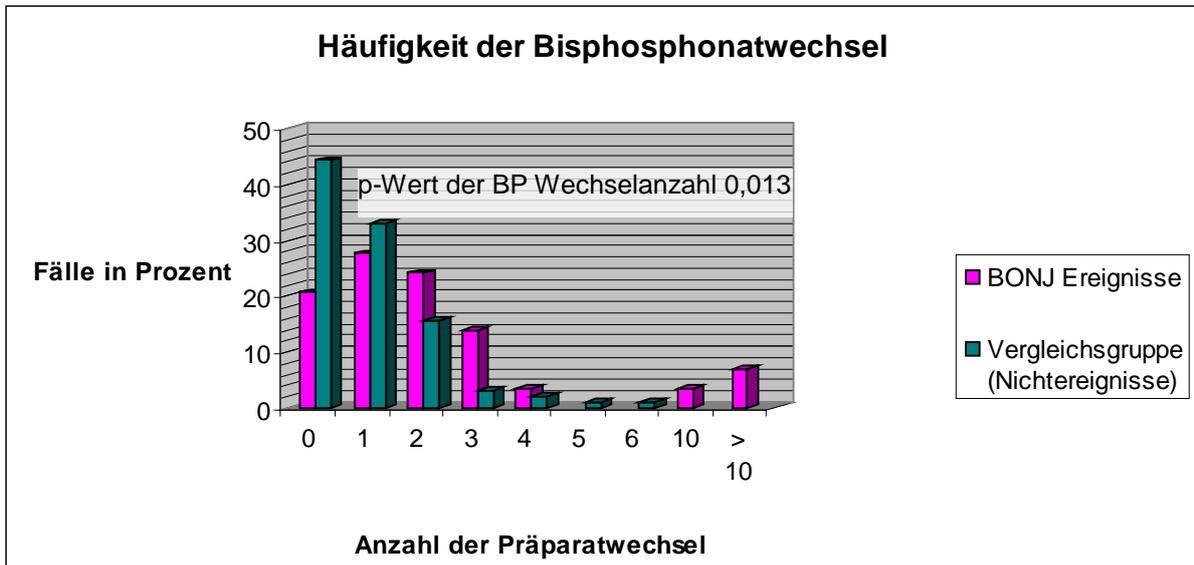
Die Anzahl der BP-Präparatswechsel korrelierte signifikant mit dem Geschehen einer BONJ ( $p=0,013$ ).



**Abb. 15: Prozentuale Anteile der BP-Wechsel in der Gruppe der BONJ-Ereignisse**  
 Bei 20,7% der BONJ-Ereignissen kam es zu keinem Wechsel der BP. Bei 27,6% wurden einmal und bei 24,1% zweimal die BP gewechselt. 17,2% hatten drei oder mehr Wechsel der BP-Präparate.



**Abb. 16: Prozentuale Anteile der BP-Wechsel in der Gruppe der Nichtereignisse**  
 Bei 44,3% der Nichtereignissen kam es zu keinem Wechsel der BP. Bei 33,0% wurden die BP einmal und bei 15,5% zweimal gewechselt. 7,2% hatten drei oder mehr Wechsel der BP-Präparate.

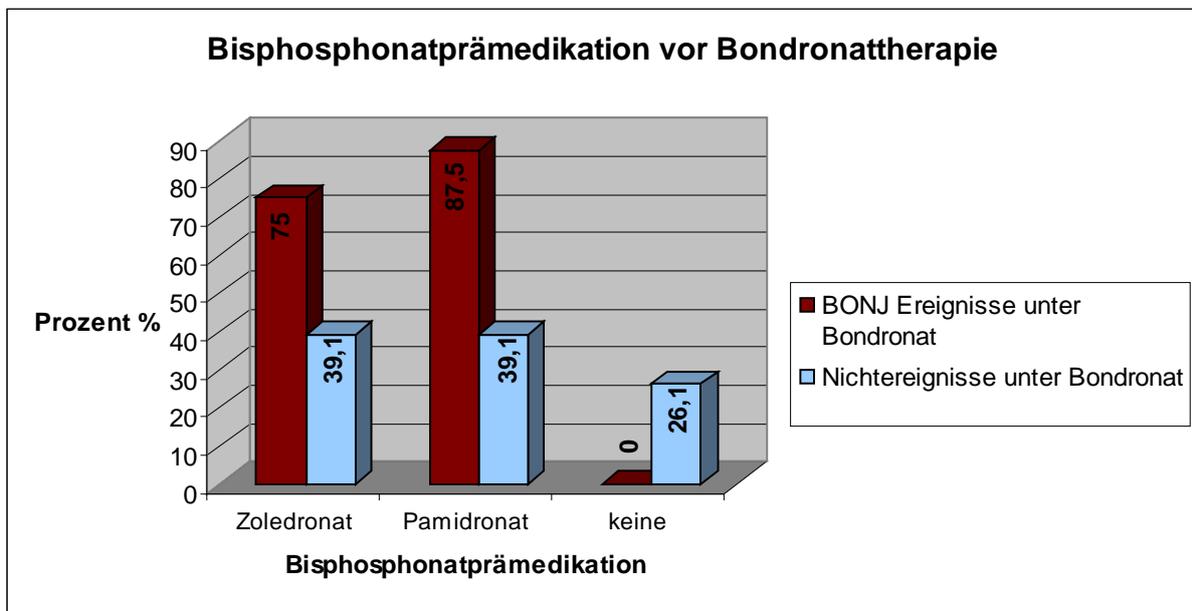


**Abb. 17: Gegenüberstellung der Anzahl der Bisphosphonatwechsel zwischen der Gruppen der BONJ-Ereignisse und den Nichtereignissen**  
 Die Häufigkeiten sind prozentual angegeben. Die Summe der BONJ-Ereignisse und Nichtereignisse ergibt jeweils 100%.

### 3.2.4.3 Bisphosphonatprämedikation vor Bondronattherapie

Keine BONJ trat unter ausschließlicher Bondronatmedikation ein. Alle 8 BONJ-Ereignisse unter Bondronat hatten bereits Erfahrungen mit einem anderen Bisphosphonat. 6 (der 8 BONJ-Ereignisse unter Bondronat) (75%) hatten zuvor Kontakt mit Zoledronat und 7 (87,5%) mit Pamidronat (Abb. 18).

Im Vergleich dazu: Bei den Nichtereignissen erhielten 46 Patienten Bondronat. Wiederum 12 (26,1%) hiervon hatten bislang ausschließlich Bondronat erhalten. Und jeweils 39,1% (18 Fälle) der Patienten ohne BONJ unter Bondronat hatten in der Vergangenheit Pamidronat und/oder Zoledronat erhalten (Abb. 18).



**Abb. 18: Bisphosphonatprämedikation vor Bondronattherapie**

Bei 75% der BONJ-Ereignissen unter Bondronat war in der Vergangenheit Zoledronat und 87,5% Pamidronat appliziert worden. Keine BONJ trat nach reiner Bondronattherapie auf.

Von den unter Bondronattherapie stehenden Nichtereignissen wiesen je 39,1% Erfahrungen mit Zoledronat und Pamidronat auf. 26,1% hatten einzig Bondronat erhalten.

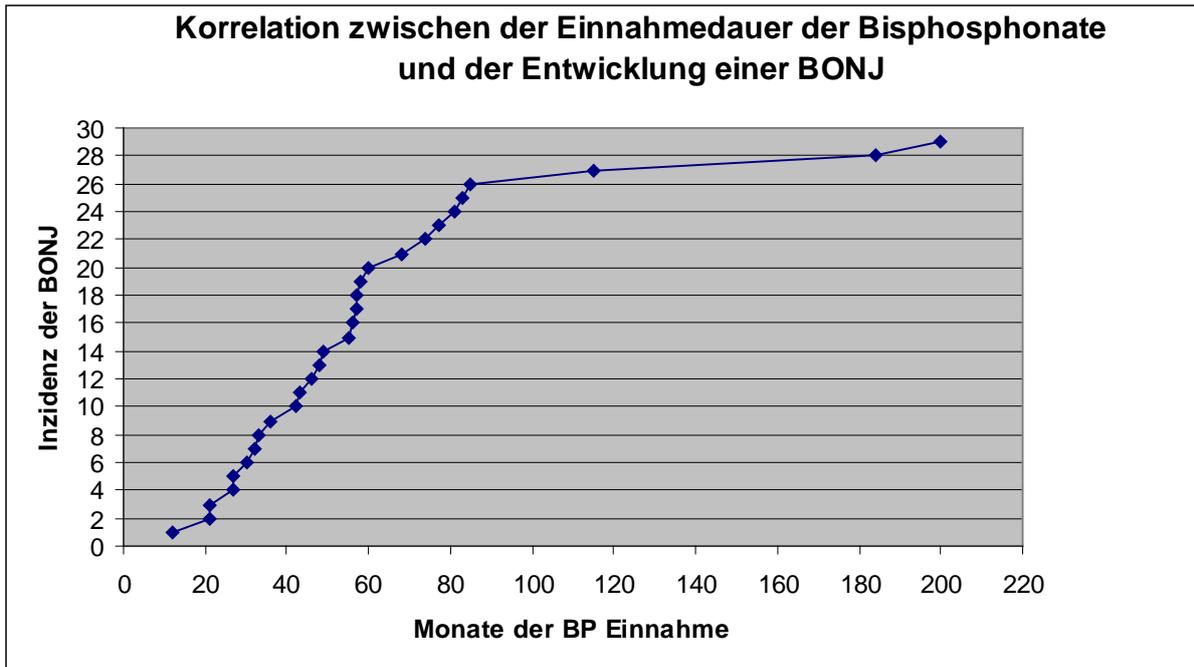
#### **3.2.4.4 Einnahmedauer der BP**

Die Patienten der Vergleichsgruppe, also die Fälle ohne BONJ-Ereignis, bekamen im Median 33,5 Monate lang (2,8 Jahre) Bisphosphonate. Die Einnahmedauer schwankte zwischen 1-198 Monaten (mit n=96). Demgegenüber erhielten die Fälle mit BONJ-Ereignis median 55 Monate (4,6 Jahre) lang Bisphosphonate. Die Einnahmedauer variierte zwischen 12 und 200 Monaten (mit n=29) (Abb. 19).

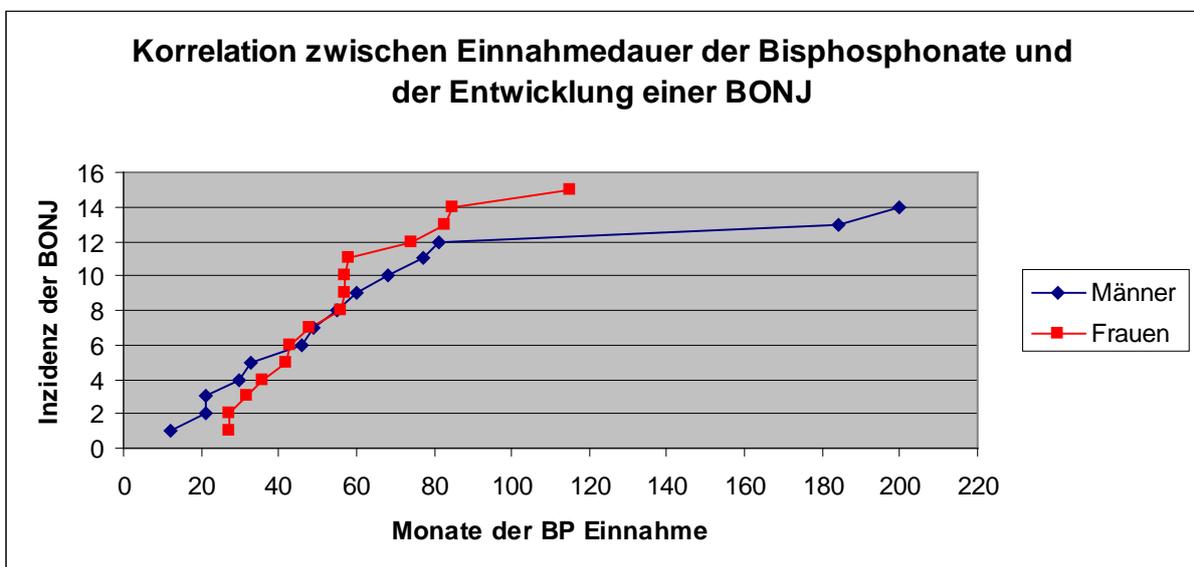
Es bestand folglich eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der BP-Einnahme und dem Auftreten einer BONJ ( $p=0,014$ ).

Die Kiefernekrosen traten vom Geschlecht unabhängig auf (siehe auch 3.2.2.). Die Frauen mit BONJ hatten im Median 56,0 Monate lang (4,7 Jahre) Bisphosphonate erhalten, wobei sich die Einnahmedauer zwischen 27 und 115 Monaten bewegte (mit n=15). Die Bisphosphonateinnahmedauer der Männer mit Kiefernekrose betrug im Median 52,0 Monate (4,3 Jahre) und variierte zwischen 12 und 200 Monaten (mit n=14) (Abb. 20).

Unter Zoledronat traten, verglichen mit Pamidronat, bereits nach deutlich kürzerer BP Einnahmedauer Kiefernekrosen auf. Indessen ereigneten sie sich unter Bondronat erst nach einer längeren Einnahme (Abb. 21). Unter Zoledronat kam es nach 42,0 Monaten (3,5 Jahren) im Median zu einem BONJ-Ereignis (mit n=11). Die BP-Einnahmedauer vor den BONJ-Geschehnissen reichte von 12 bis zu 115 Monaten. Die kumulative BONJ-Inzidenz unter Pamidronattherapie ergab im Median 48,5 Monate (4,0 Jahre) mit einer Spannweite von 27 bis 81 Monaten (mit n=8). Unter Bondronattherapie erzielte die Kiefernekrose eine kumulative Inzidenz von 80,0 Monaten (6,7 Jahren) im Median, wobei die BP-Einnahmedauer zwischen 32 und 200 Monaten lag (mit n=8).

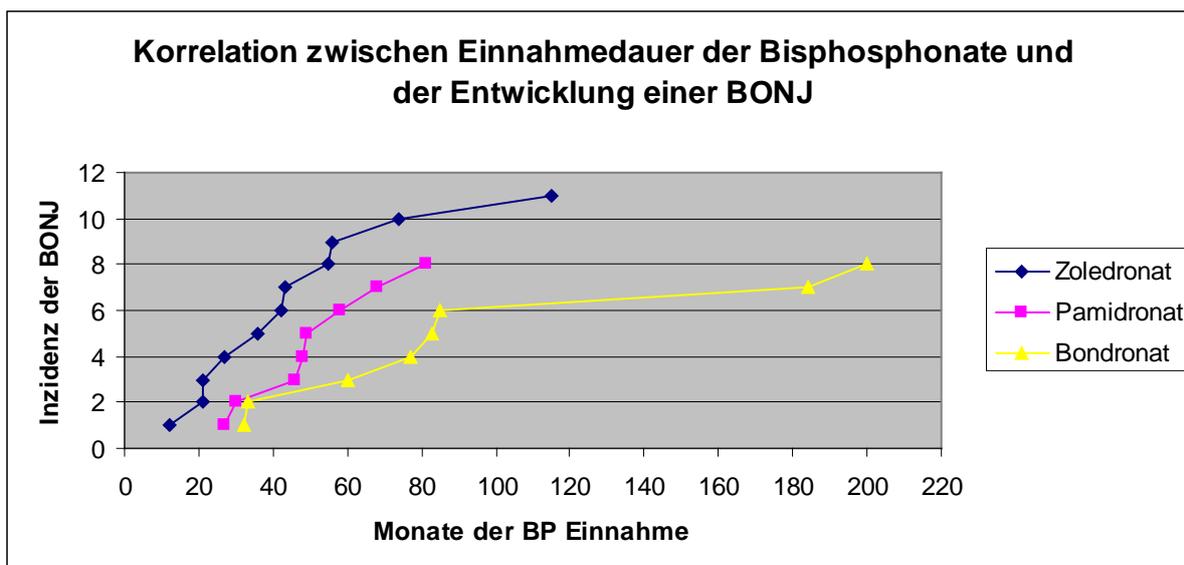


**Abb. 19: Kumulative Inzidenz der BONJ seit dem Beginn der BP-Therapie**



**Abb. 20: Nach dem Geschlecht getrennte kumulative Inzidenz der BONJ seit Beginn der BP-Therapie**

Das Ereignis einer BONJ war unabhängig vom Geschlecht.



**Abb. 21: Kumulative Inzidenz der BONJ seit Beginn der BP-Therapie**

Unterschieden wird nach den BP-Präparaten, unter welchen sich die BONJ ereignete.

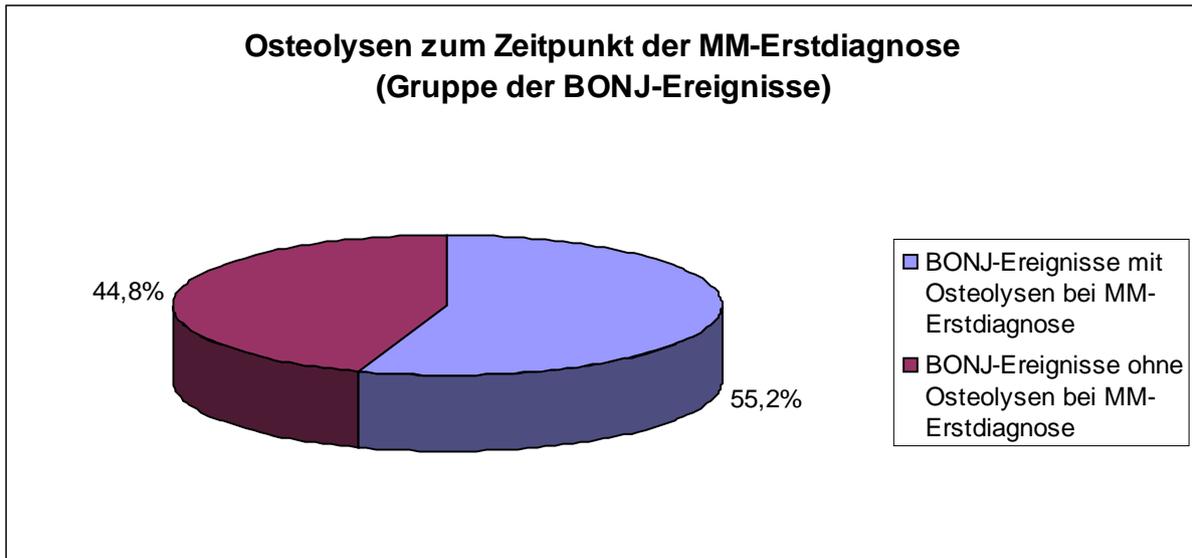
Verglichen mit Pamidronat traten unter Zoledronat bereits nach deutlich kürzerer BP-Einnahmezeit Kiefernekrosen auf. Unter Bondronat hingegen ereigneten sich die Kiefernekrosen erst nach einer längeren Einnahmedauer (n=27, da zwei Ereignisse nicht eindeutig mit genau einem BP in Verbindung gebracht werden konnten).

### 3.2.5 Relevanz der Osteolysen bei Myelomerstdiagnose für die BONJ

Bei 16 Fällen (55,2%) der BONJ-Ereignissen konnten zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose Osteolysen radiologisch nachgewiesen werden. 13 Fälle (44,8%) mit BONJ-Ereignis hatten keine Osteolysen bei MM-Erstdiagnose (Abb. 22).

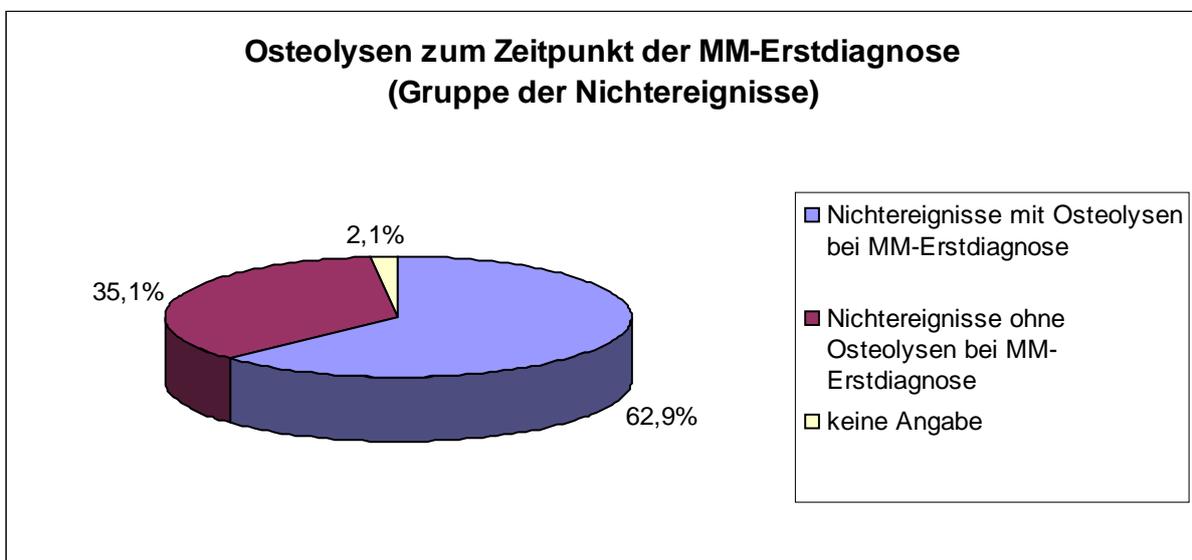
61 Patientenfälle (62,9%) ohne BONJ-Ereignis hatten bei MM-Erstdiagnose Osteolysen. 35,1% (34 Nichtereignisse) der Vergleichsgruppe waren zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose osteolysefrei (Abb. 23). In zwei Fällen (2,1%) wurden die Patienten bei MM-Erstdiagnose nicht auf mögliche Osteolysen hin untersucht.

Die Osteolysen zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose waren unabhängig vom Auftreten einer BONJ (p=0,39).



**Abb. 22: Osteolysen zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose  
(Gruppe der BONJ-Ereignisse)**

55,2% der BONJ-Ereignissen wiesen bei MM-Erstdiagnose Osteolysen auf.



**Abb. 23: Osteolysen zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose  
(Gruppe der Nichtereignisse)**

Von den Nichtereignissen betrug der Anteil mit Osteolysen zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose 62,9%.

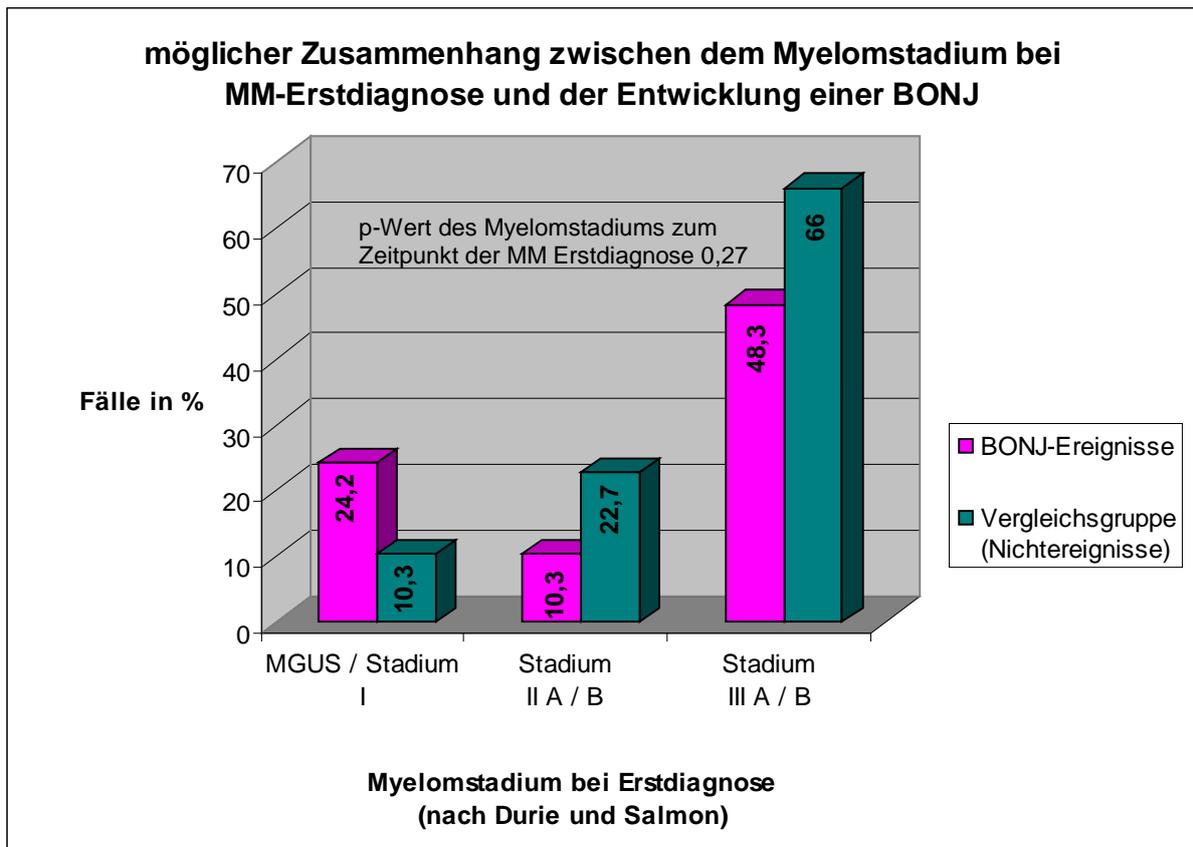
### **3.2.6 Stadium des Multiplen Myeloms bei seiner Erstdiagnose**

Das Stadium MGUS lag bei Erstdiagnose des Multiplen Myeloms bei jeweils einem Fall mit und ohne BONJ-Ereignis vor. Dies entsprach 3,5% der BONJ-Vorfälle und 1,0% der Vergleichsgruppe.

Von den Fällen mit einem BONJ-Ereignis (n=29) bestand zu 20,7% (6mal) bei MM-Erstdiagnose ein Stadium I (A und B) und zu 10,3% (3mal) ein Stadium II nach Durie und Salmon. Das Stadium III (A und B) fand sich zu 48,3% (14mal) unter den BONJ-Vorfällen zum Zeitpunkt der Myelomerstdiagnose. Hiervon lag bei 2 Fällen das Stadium III B vor (6,9% der BONJ-Ereignisse). Bei 5 Fällen, welche eine BONJ entwickelten, (17,2%) ließ sich das MM-Stadium bei seiner Erstdiagnose nicht mehr eruieren (Abb. 24).

9 (9,3%) der Fälle ohne BONJ-Ereignis hatten zum Zeitpunkt ihrer MM-Erstdiagnose ein Myelomstadium I (A und B). Zu 22,7% (22 Nichtereignisse) lag das Stadium II (A und B) vor. Zu 66,0% (64 Nichtereignisse) bestand bei MM Erstdiagnose ein Myelomstadium III nach Durie und Salmon. Hierbei fand sich bei 12 Nichtereignissen (12,4%) das Stadium III B (Abb. 24).

Ein Zusammenhang mit dem späteren Auftreten einer Kiefernekrose wurde nicht gefunden ( $p=0,27$ ).



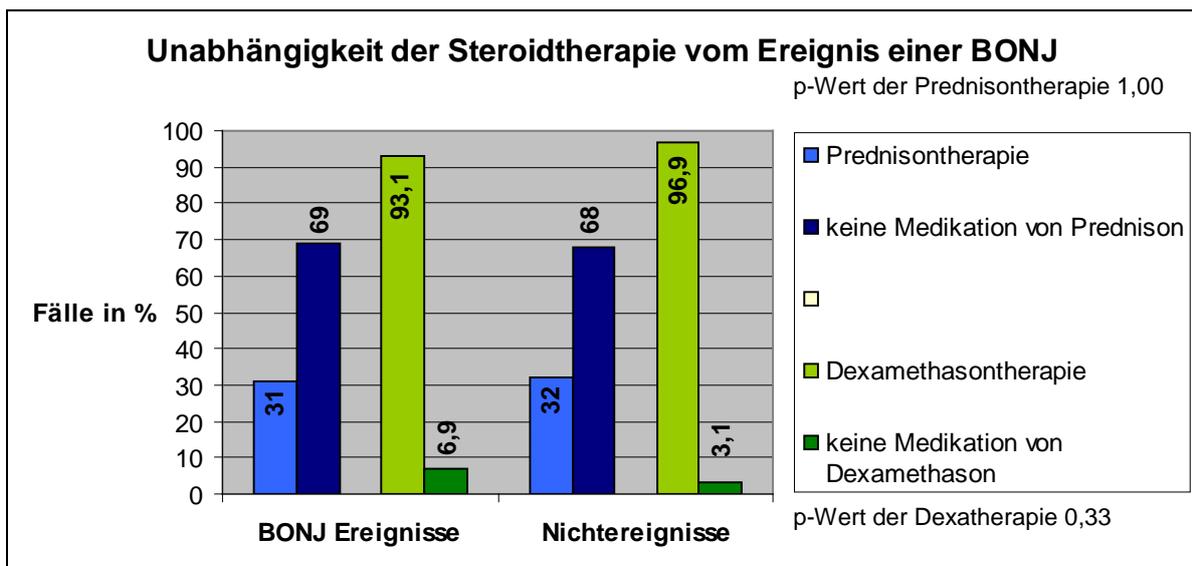
**Abb. 24: Gegenüberstellung der BONJ-Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich ihrer Myelomstadien bei MM-Erstdiagnose**

24,2% der BONJ-Ereignisse und 10,3% der Nichtereignisse befanden sich zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose im MGUS oder Stadium I nach Durie und Salmon. Bei 10,3% der BONJ-Vorfällen und 22,7% der Vergleichsgruppe lag das Stadium II A oder B vor. Im Stadium III (A oder B) befanden sich 48,3% der BONJ-Ereignisse und 66,0% der Nichtereignisse bei MM-Erstdiagnose. Von 5 BONJ-Ereignissen (17,2%) war das Myelomstadium bei MM-Erstdiagnose nicht eruierbar.

### 3.2.7 Medikation

27 (93,1%) der BONJ-Vorfälle standen unter einer Dexamethasontherapie. 2 (6,9%) der BONJ-Ereignisse hatten kein Dexamethason erhalten. Unter den Nichtereignissen nahmen 94 Fälle (96,9%) Dexamethason zu sich und 3 der Fälle (3,1%) nicht (Abb. 25). Die Therapie mit Dexamethason war somit nicht signifikant und unabhängig vom Auftreten einer BONJ ( $p=0,33$ ).

69,0% der BONJ-Ereignisse (20 Fälle) erhielten kein Prednison und 31,0% (9 Fälle) erhielten Prednison. In der Vergleichsgruppe standen 32,0% (31 Fälle) unter einer Prednisontherapie. Bei 66 der Nichtereignisse (68,0%) wurde kein Prednison verabreicht (Abb. 25). Die Prednisontherapie stellte sich als nicht signifikant dar. Sie war vom Geschehen einer BONJ unabhängig ( $p=1,0$ ).



**Abb. 25: Gegenüberstellung der BONJ-Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich ihrer Steroidtherapie**

Es war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

16 der BONJ-Vorfälle (55,2%) waren mit Kalziumpräparaten substituiert. Bei 13 BONJ-Ereignissen (44,8%) wurde kein Kalzium zugeführt. Unter den Fällen der Vergleichsgruppe bekamen 58 (59,8%) eine Kalziumsubstitution. 39 (40,2%) der Nichtereignisse nahmen kein Kalziumpräparat zu sich. Für die Kalziumsubstitution wurde kein Zusammenhang mit dem Entstehen einer BONJ gefunden ( $p=0,67$ ).

20,7% (6 Fälle) der BONJ-Ereignisse nahmen Vitamin D-Präparate ein. 78,3% (23 der BONJ-Ereignisse) bezogen diese Präparate nicht. In der Vergleichsgruppe wurde Vitamin D zu 29,9% (29 Fälle) substituiert. 68 Nichtereignisse (70,1%) bekamen kein Vitamin D zugeführt. Daraus resultierte, dass die Einnahme von Vitamin D- Präparaten unabhängig von der Begebenheit einer BONJ war ( $p=0,48$ ).

125 (99,2%) der insgesamt 126 Fälle erhielten eine Melphalantherapie. Den BONJ-Ereignissen ging eine mediane Melphalangesamtdosis von  $320,0 \text{ mg/m}^2$  voraus, wobei (bei  $n=95$ ) zwei BONJ-Vorfälle aus dieser Berechnung ausgeschlossen wurden, da deren Melphalandosierung nicht zu ermitteln war. Die Gesamtdosis des applizierten Melphalans bewegte sich zwischen 0 und  $1120 \text{ mg/m}^2$ . Die Nichtereignisse hingegen hatten im Median eine Gesamtdosis von  $280,0 \text{ mg/m}^2$  Melphalan bekommen (bei  $n=28$ ). Für den einen exkludierten Fall war die Melphalangesamtdosis nicht zu eruieren. Insgesamt schwankte sie zwischen 70 und  $680 \text{ mg/m}^2$ . Die Gesamtdosis des applizierten Melphalans galt als nicht signifikant. Es war keine Korrelation zwischen der Melphalandosierung und dem Erscheinen einer BONJ festzustellen ( $p=0,18$ ).

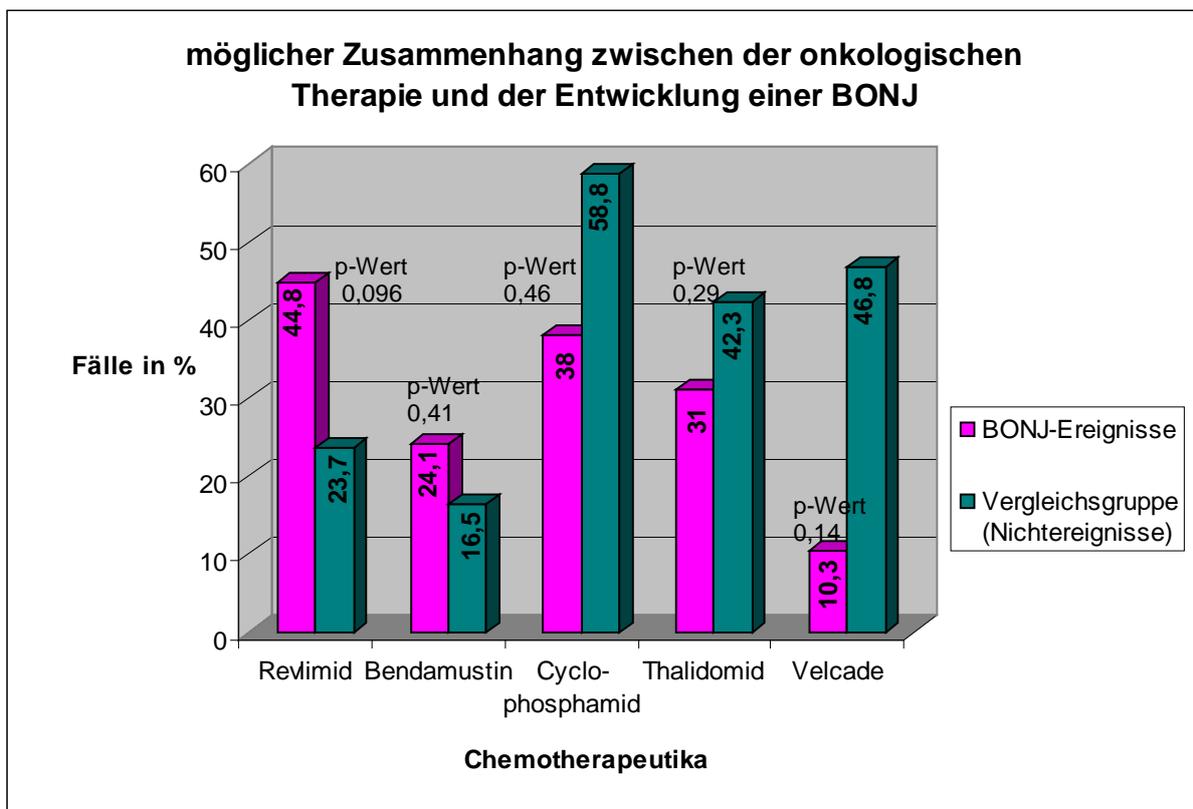
44,8% (13) der Fälle mit einem BONJ-Geschehen erhielten Revlimid. Unter den Nichtereignissen wurde dies zu 23,7% (23 Fälle) bezogen. Die Einnahme von Revlimid wurde als (sehr knapp) nicht signifikant eingestuft ( $p=0,096$ ). Dennoch wurde die Revlimideinnahme als Prädiktor in das Logit-Modell aufgenommen. Eine rein zufällige Verteilung der Lenalidomideinnahme über die BONJ-Ereignisse und Nichtereignisse konnte gerade eben nicht ausgeschlossen werden (Abb. 26).

7 BONJ-Vorfälle (24,1%) erhielten Bendamustin. Unter den Nichtereignissen erhielten 16 Fälle (16,5%) dieses Medikament (Abb. 26). Die Einnahme von Bendamustin stand nicht in Verbindung mit dem Auftreten einer BONJ ( $p=0,41$ ).

38,0% (11) der BONJ-Ereignisse und 58,8% (57) der Nichtereignisse bekamen Cyclophosphamid. Jene Therapie wurde als nicht signifikant eingestuft ( $p=0,46$ ). Ein Zusammenhang mit dem Entstehen einer BONJ wurde nicht gefunden (Abb. 26).

Ferner bekamen 31,0% (9) der BONJ-Ereignisse und 42,3% (41) der Nichtereignisse Thalidomid. Dies wurde als nicht signifikant beurteilt ( $p=0,29$ ). Die Thalidomidtherapie war unabhängig vom Geschehen einer BONJ (Abb. 26).

Velcade erhielten 13 (10,3%) BONJ-Vorfälle. Zugleich bezogen 59 (46,8%) Fälle der Vergleichsgruppe Velcade. Es ergab sich eine nicht signifikante Korrelation ( $p=0,14$ ). Die Medikation von Velcade stand in keinem Zusammenhang mit der Entwicklung einer BONJ (Abb. 26).



**Abb. 26: Gegenüberstellung der BONJ-Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich ihrer onkologischen Therapie**

Die BONJ-Ereignisse erhielten zu 44,8% Revlimid, zu 24,1% Bendamustin, zu 38,0% Cyclophosphamid, zu 31,0% Thalidomid und zu 10,3% Velcade.

Die Nichtereignisse bekamen zu 23,7% Revlimid, zu 16,5% Bendamustin, zu 58,8% Cyclophosphamid, zu 42,3% Thalidomid und zu 46,8% Velcade.

Diese Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant. Lediglich beim p-Wert von 0,096 der Revlimidtherapie ließ sich über eine Anhebung des Signifikanzniveaus auf 0,1 nachdenken.

### 3.2.8 Blutlaborwerte

Das CRP der BONJ-Ereignisse betrug im Median 0,85 mg/dl (bei n=29). Insgesamt bewegten sich die Werte zwischen 0,04 und 11,9 mg/dl. Als Grenzwert des Gesunden galt ein CRP < 0,5 mg/dl. Das C-reaktive Protein lag bei den Patienten mit einer Kiefernekrose in erhöhtem Ausmaß vor (Tab. 6).

Hämoglobin war im Median mit 12,30 g/dl im Blut der BONJ-Fälle vorhanden (bei n=29). Die Hb-Werte lagen zwischen 8,8 und 15,5 g/dl. Der Hämoglobinwert der BONJ Ereignisse stellte sich gegenüber dem Referenzwert von 14 g/dl als zu niedrig dar (Tab. 6).

Auch die Erythrozyten waren unter den Fällen mit einem osteonekrotischen Vorgang in ihrer Anzahl reduziert. Als Referenzbereich galten 4,5 - 6,3 Tsd/l. Im Median besaßen die BONJ-Ereignisse 3,91 Tsd/l Erythrozyten in ihrem Blut (2,5 -4,9 Tsd/l) (bei n=29) (Tab. 6).

Die Zahl der Leukozyten fiel in das Spektrum der Referenz (4,0-11,0 G/l). Im Median waren im Blut der BONJ-Ereignisse 3,91 G/l Leukozyten zu finden (für n=29). In ihrer Anzahl variierten die Leukozyten der BONJ-Geschehnisse zwischen 2,4 und 8,9 G/l (Tab. 6).

Der Blutzuckerspiegel lag im gewünschten Rahmen von 70 bis 110 mg/dl. Unter den Fällen mit einer Kiefernekrose ergab sich im Median ein Glukosespiegel von 98,00 mg/dl (77-145 mg/dl) (bei n=29) (Tab. 6).

Für den Kalziumspiegel im Blut war ein Referenzbereich von 2,15 – 2,60 mmol/l festgesetzt. Im Median betrug der Blutkalziumspiegel der BONJ-Ereignisse 2,30 mmol/l (bei n=29) und entsprach somit der Referenz. Die Kalziumwerte schwankten zwischen 2,06 und 2,74 mmol/l.

Auch der Blutkaliumspiegel lag im Median mit 4,20 mmol/l im Normbereich zwischen 3,5 bis 5,0 mmol/l (bei n=29). Die Kaliumwerte der BONJ-Ereignisse variierten zwischen 2,7 und 5,4 mmol/ (n=29).

Der Eiweißgesamtbetrag der BONJ-Vorfälle belief sich im Median auf 7,90 g/dl und erfüllte die Referenz (6,0 – 8,5 g/dl) (bei n=29). Zwischen 6,0 g/dl und 9,6 g/dl variierte der Eiweißgesamtbetrag (Tab. 6).

**Tab. 6: Blutwerte der BONJ-Ereignisse im Überblick**

Angegeben sind jeweils der mediane und durchschnittliche Wert, sowie die Standardabweichung und der Referenzbereich des gesunden Erwachsenen. Die Pfeile (↑↓) veranschaulichen ein entsprechendes Abweichen vom Referenzbereich.

LABOR	BONJ-Ereignisse
<b>CRP in mg/dl</b> ● median ● $\bar{x} \pm s$ Referenzbereich: < 0,50	0,85 1,6 ± 2,7 ↑
<b>Hb in g/dl</b> ● median ● $\bar{x} \pm s$ Referenzbereich: 14	12,30 12,2 ± 1,5 ↓
<b>Erythrozyten in Tsd/l</b> ● median ● $\bar{x} \pm s$ Referenzbereich: 4,5 – 6,3	3,91 3,9 ± 0,6 ↓
<b>Leukozyten in G/l</b> ● median ● $\bar{x} \pm s$ Referenzbereich: 4,0 – 11,0	5,30 5,5 ± 1,6
<b>Glukose in mg/dl</b> ● median ● $\bar{x} \pm s$ Referenzbereich: 70 – 110	98,00 102,4 ± 19,0
<b>Kalzium in mmol/l</b> ● median ● $\bar{x} \pm s$ Referenzbereich: 2,15 – 2,60	2,30 2,3 ± 0,2
<b>Kalium in mmol/l</b> ● median ● $\bar{x} \pm s$ Referenzbereich: 3,5 – 5,0	4,20 4,2 ± 0,5
<b>Eiweiß gesamt in g/dl</b> ● median ● $\bar{x} \pm s$ Referenzbereich: 6,0 – 8,5	7,90 7,9 ± 1,0

Unterschiede zwischen den BONJ-Ereignissen und den Nichtereignissen fielen bei Betrachtung der für das MM und seine Therapie spezifischen Blutwerte auf (Tab. 7).

Der absolute Albuminwert der BONJ-Vorfälle betrug im Median 4,20 g/dl (bei n=21). Der minimale absolute Albuminwert (BONJ-Ereignisse) betrug 3,4 g/dl und der maximale 16,5 g/dl.

Unter den Nichtereignissen stellte sich ein absoluter Albuminwert von median 3,70 g/dl dar (bei n=96). Die Extrema der absoluten Albuminwerte (Nichtereignisse) lagen bei 2,0 g/dl und 4,7 g/dl.

Beide Gruppen erfüllten den Referenzanspruch des Wertebereichs zwischen 3,5 und 5,0 g/dl. Die Diskrepanz unter den BONJ-Ereignissen und Nichtereignissen bezüglich ihrer absoluten Albuminwerte war hochsignifikant ( $p=0,001$ ). Die Albuminwerte korrelierten mit den Geschehnissen der BONJ.

Der M-Gradient der BONJ-Ereignisse lag im Median bei 1,48 g/dl (mit n=16). Unter den BONJ-Vorfällen schwankte der M-Gradient zwischen 0 g/dl und 60,4 g/dl.

Unter den Nichtereignissen schwankte der M-Gradient zwischen 0,1 g/dl und 8,4 g/dl. Der M-Gradient (Nichtereignisse) betrug im Median 0,93 g/dl (mit n=76). (Als Norm des Gesunden galt ein M-Gradient von 0 g/dl).

Dies wurde als nicht signifikant beurteilt ( $p=0,30$ ). Es bestand keine Korrelation zwischen den M-Gradienten und dem Auftreten einer BONJ.

Das  $\beta_2$ -Mikroglobulin der Fälle mit einem BONJ-Geschehen betrug im Median 3,40 mg/l (bei n=9!). Es waren lediglich bei 9 BONJ-Ereignissen zum Zeitpunkt des osteonekrotischen Geschehens die  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Werte bestimmt worden. Diese variierten zwischen 1,6 mg/l und 7,3 mg/l.

Für die Nichtereignisse machte das  $\beta_2$ -Mikroglobulin im Median 3,50 mg/l aus (bei n=95). Die maximale Bandbreite der  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Werte (Nichtereignisse) umfasste 0,9 mg/l und 42,2 mg/l.

Als Referenzbereich für das  $\beta_2$ -Mikroglobulin galten Werte  $< 3,0$  mg/l. Es wurde kein Zusammenhang zwischen den BONJ-Geschehnissen und den  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Werten gefunden ( $p=0,61$ ).

**Tab. 7: Gegenüberstellung der BONJ Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich des Albumins, M-Gradienten und  $\beta_2$ -Mikroglobulin im Blut**

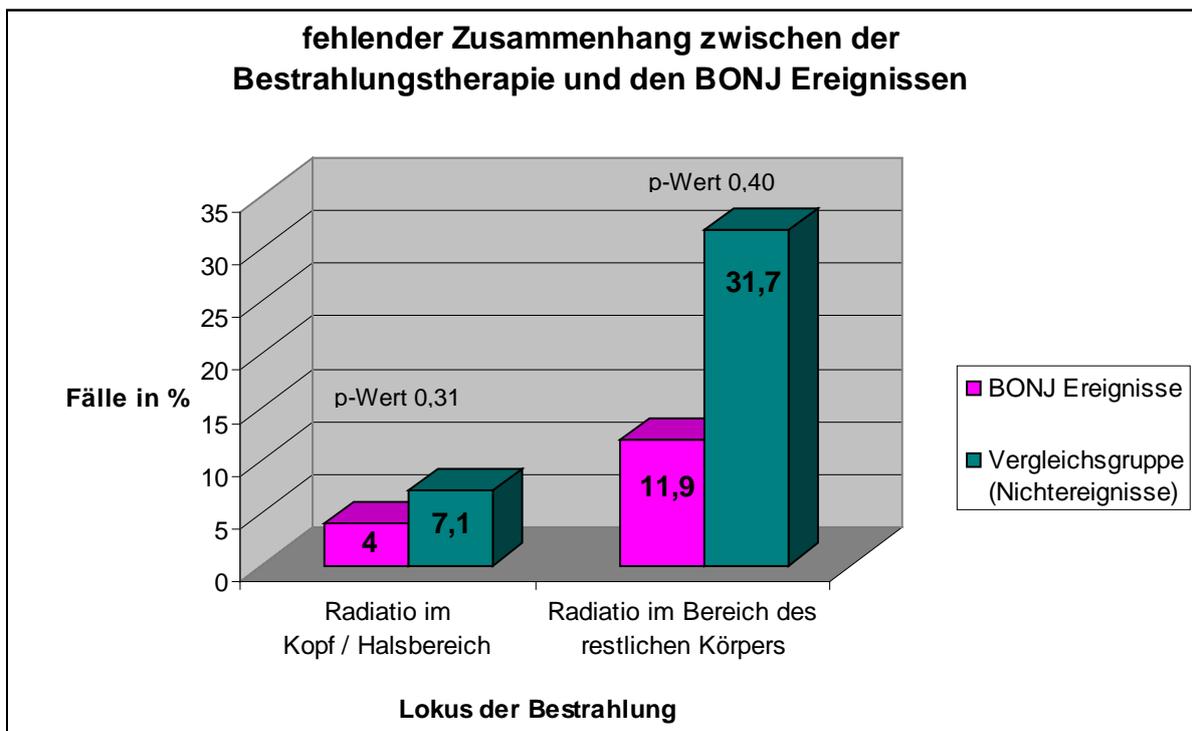
Angegeben sind jeweils der mediane und durchschnittliche Wert, sowie die Standardabweichung und der Referenzbereich des gesunden Erwachsenen.

LABOR	BONJ-Ereignisse	Vergleichsgruppe (Nichtereignisse)	p-Wert
<b>Albumin absolut in g/dl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• median</li> <li>• <math>\bar{x} \pm s</math></li> </ul> <i>Referenzbereich: 3,5 – 5,0</i>	4,20 4,7 $\pm$ 2,7	3,70 3,6 $\pm$ 0,7	0,001
<b>M-Gradient in g/dl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• median</li> <li>• <math>\bar{x} \pm s</math></li> </ul> <i>Referenzbereich: 0</i>	1,48 5,2 $\pm$ 14,7	0,93 1,8 $\pm$ 1,8	0,30
<b><math>\beta_2</math>-Mikroglobulin in mg/l</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• median</li> <li>• <math>\bar{x} \pm s</math></li> </ul> <i>Referenzbereich: &lt; 3,0</i>	3,40 3,7 $\pm$ 1,9	3,50 6,8 $\pm$ 8,3	0,61

### 3.2.9 Radiatio

4,0% (5) der BONJ-Ereignisse wurden im Kopf- / Halsbereich bestrahlt (Abb. 27). 9 (7,1%) der Nichtereignisse hatten eine Radiatio des Kopfes / Halses. Die Bestrahlungen im Kopf- / Halsbereich waren unabhängig vom Erscheinen einer Kiefernekrose ( $p=0,31$ ).

Eine Radiotherapie einer anderen Körperregion erhielten 15 (11,9%) der Fälle, welche eine BONJ entwickelten. Außerdem lag von 40 Nichtereignissen (31,7%) der Fokus der Radiatio in einer anderen Körperregion. Das Geschehen einer BONJ war von der Radiotherapie unabhängig ( $p=0,40$ ).



**Abb. 27: Gegenüberstellung der BONJ-Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich ihrer Radiotherapie**

Eine Radiatio im Kopf- / Halsbereich erhielten 4,0% der BONJ-Ereignisse und 7,1% der Nichtereignisse. Eine Bestrahlungstherapie einer anderen Körperregion wurden 11,9% der Ereignisse und 31,7% der Nichtereignisse zuteil. Es wurde kein Zusammenhang zwischen einer Radiotherapie und Kiefernekrose gefunden.

### 3.2.10 Vermutete Risikofaktoren

4 (13,8%) der BONJ-Ereignisse gaben an, keinen Alkohol zu konsumieren. Von den restlichen 25 (86,2%) konnten keine Angaben diesbezüglich gewonnen werden.

11 (11,3%) der Nichtereignisse genossen regelmäßig Alkohol und 3 (3,1%) lebten abstinent. Von den verbleibenden 83 (85,6%) Nichtereignissen konnten keine Daten hierzu erhoben werden. Auf Grund der geringen Aussagekraft der stark reduzierten Ausgangsdaten wurde der Alkoholkonsum aus weiteren Berechnungen ausgeschlossen.

10 (34,5%) der Fälle mit einem osteonekrotischen Geschehen betrieben Nikotinabusus. 3 (10,3%) BONJ-Ereignisse waren Nikotin abstinent. 16 BONJ-Ereignisse (55,2%) machten keine Angaben zu ihrem Tabakkonsum. Es ergab sich im Median eine Konsumdauer von 15,00 pack years (bei n=10) unter den BONJ-Vorfällen. Die Bandbreite an pack years umfasste 5 bis 45 py.

13 (13,4%) der Nichtereignisse konsumierten Tabakwaren und 11 (11,3%) konsumierten keine. Nur von 8 der Raucher konnten Aussagen über das Ausmaß ihres Nikotingenusses gewonnen werden. Keine Angaben über einen möglichen Nikotinabusus wurden von 73 (75,3%) der Nichtereignisse getätigt. Es resultierte eine mediane Konsumdauer von 30,00 py. (10-72) (bei n=8). Der Nikotinabusus wurde als nicht signifikant beurteilt ( $p=0,29$ ). Es wurde kein Zusammenhang mit dem Auftreten einer BONJ abgeleitet (Abb. 29)

Der BMI der BONJ-Ereignisse betrug im Median 25,53 (20,1-35,4) (bei n=29). Für die Nichtereignisse zeigte sich im Median ein BMI von 25,28, (18,8-37,9) (bei n=92). Der BMI wurde als nicht signifikant bewertet ( $p=0,52$ ). Es wurde keine Korrelation zwischen dem BMI und dem Auftreten einer BONJ gesehen.

82,8% (24 Fälle) der BONJ-Geschehnisse wiesen eine Anämie auf. Unter den Fällen der Vergleichsgruppe waren 87,6% (85 Fälle) anämisch. Die Anämien und BONJ-Ereignisse waren voneinander unabhängig ( $p=0,54$ ) (Abb. 29).

Bei 13,8% (4 Fälle) der BONJ-Vorfälle lag eine Osteoporose vor (Abb. 29). Unter den Nichtereignissen hingegen lag die Quote der Osteoporosen bei 13,4% (13 Fälle). Es bestand kein Zusammenhang zu den Kiefernekrosen ( $p=1,00$ ).

BONJ-Ereignisse (10,3%) wiesen als Komorbidität einen Diabetes mellitus auf (Abb. 29). Von den Nichtereignissen waren 10,3% (10) an Diabetes erkrankt. Ein Zusam-

menhang zwischen den Erkrankten an Diabetes mellitus und an BONJ ergab sich nicht ( $p=1,00$ ).

An einer Niereninsuffizienz litten 24,1% (7 Fälle) der BONJ-Ereignisse und 35,1% (34 Fälle) der Nichtereignisse. Es wurde ( $p= 0,37$ ) keine Abhängigkeit zwischen der Nierenunterfunktion und dem Erscheinen einer BONJ festgestellt (Abb. 29).

Unter Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (kurz Rheuma) wurden rheumatoide Arthritis und Morbus Bechterew verstanden. 31,0% der BONJ-Ereignisse (9 Fälle) und 4,1% der Nichtereignisse (4 Fälle) waren an einer solchen erkrankt. Es bestand ein höchstsignifikanter Zusammenhang ( $p=0,001$ ) zwischen den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und dem Auftreten der BONJ (Abb. 29).

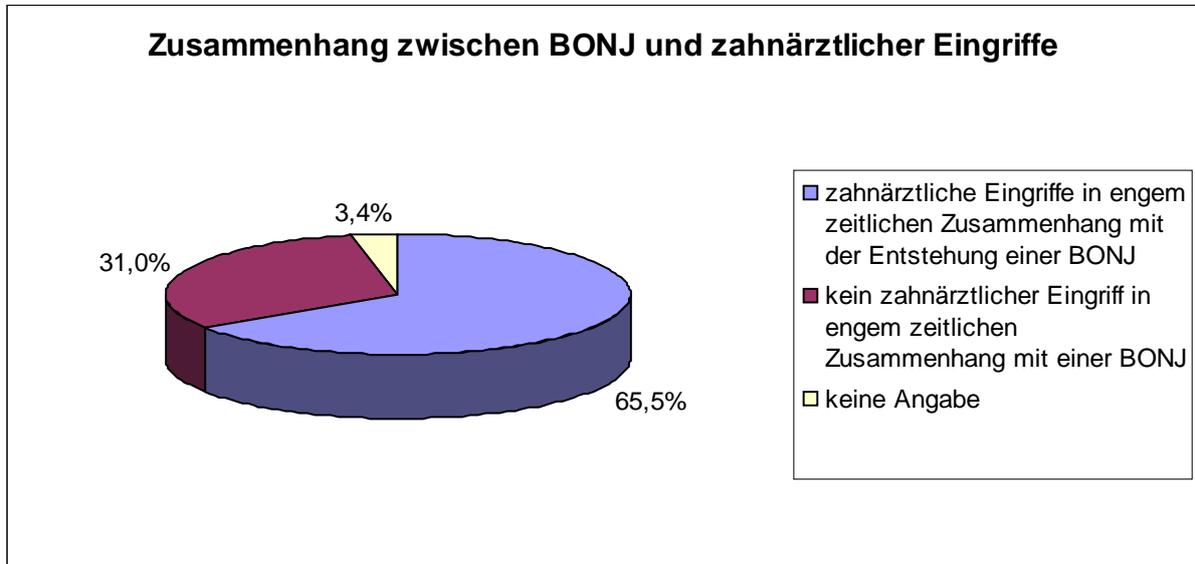
In 65,5% der BONJ-Geschehnissen (19 Fälle) ging der Kiefernekrose eine zahnärztliche Manipulation im zeitlichen Zusammenhang voraus (Abb. 28). 31,0% der BONJ-Ereignisse (9 Fälle) hatten im direkten Vorfeld der BONJ keine zahnärztliche Therapie. Von einem Fall (3,4%) war dies nicht zu eruieren. Die 19 zahnärztlichen Manipulationen, welche in zeitlichem Zusammenhang mit dem nachfolgenden BONJ-Geschehen gesehen wurden, teilten sich auf in:

- 17 Extraktionen;  
eine Extraktion erfolgte im Anschluss an eine erfolglose Wurzelkanalbehandlung und nach einer anderen Extraktion wurden sofort Implantate gesetzt;
- 2 Wurzelkanalbehandlungen;  
(einmal war dennoch Extraktion nötig)
- 1 Prothesendruckstelle
- 1 das Setzen diverser Implantate (nach Extraktion)

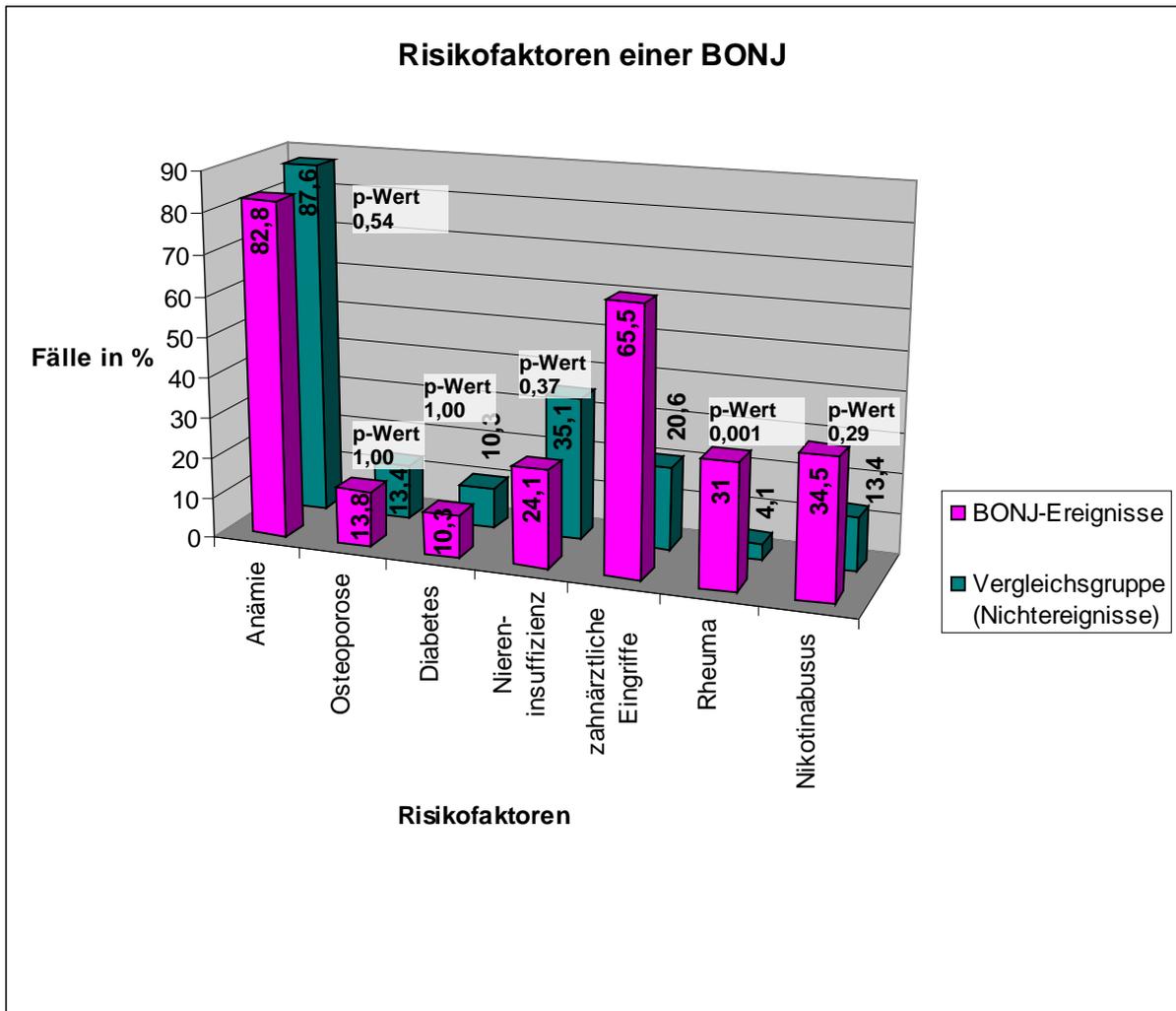
Demgegenüber hatten 20,6% der Vergleichsgruppe (20 Fälle) zahnärztliche Eingriffe (Abb. 29).

Bezüglich der zahnärztlichen Eingriffe konnten die BONJ-Ereignisse und Nichtereignisse nicht direkt miteinander verglichen werden, da zum einen unter den BONJ-Ereignissen weit mehr zahnärztliche Eingriffe stattfanden als letztlich Kiefernekrosen

auftraten. Zum anderen konnten zusätzliche, von den Patienten nicht erwähnte Zahnarztbesuche, insbesondere der Nichtereignisse, nicht ausgeschlossen werden. Auch in das Logit-Modell konnte dieser Parameter deshalb nicht aufgenommen werden.



**Abb. 28: Korrelation zwischen BONJ-Eintritt und zahnärztlicher Manipulation**  
65,5% der BONJ-Ereignisse standen in engem zeitlichen Zusammenhang zu einem zahnärztlichen Eingriff. 31,0% der BONJ-Ereignissen ging kein zahnärztlicher Eingriff voraus. Von 3,4% der BONJ-Ereignissen konnte die zahnärztliche Therapie nicht eruiert werden.



**Abb. 29: Gegenüberstellung der BONJ-Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich ihrer Risikofaktoren.**

Von den BONJ-Ereignissen litten 82,8% an einer Anämie, 13,8% an einer Osteoporose, 24,1% an einer Niereninsuffizienz und 10,3% an Diabetes mellitus. 34,5% der BONJ-Ereignisse gaben einen Nikotinabusus an. In 65,5% der BONJ-Ereignissen ging ein zahnärztlicher Eingriff dem BONJ-Ereignis voraus.

Von den Nichtereignissen litten 87,6% an einer Anämie, 13,4% an einer Osteoporose, 35,1% an einer Niereninsuffizienz und 10,3% an Diabetes mellitus. Einen Nikotinabusus gaben 34,5% und zahnärztliche Eingriffe 20,6% der Nichtereignisse an.

### 3.3 Logit-Modell

Der Cox-und-Snell- $R^2$ -Wert betrug 0,22, womit die Güte des Gesamtmodells akzeptiert wurde. Gemäß dem Nagelkerke- $R^2$ -Wert konnte das Modell einen großen Varianzanteil, nämlich 38%, erklären. Der Hosmer-Lemeshow-Test ergab mit einer Signifikanz von 98% eine sehr gute Anpassung des Logit-Modells an die Daten. Auch die „power“ des Modells war gut. Zu 87% vermochte das Modell das Kriterium korrekt vorherzusagen. Alles in allem konnte das Logit-Modell als gut leistungsfähig bezeichnet werden.

Das aktuelle Alter erzielte einen p-Wert von 0,56, erreichte also keine Signifikanz und war für das Logit-Modell ohne Relevanz.

Die Anzahl der BP-Präparatswechsel hatten einen p-Wert von 0,95. Dies war nicht signifikant. Die Anzahl der BP-Präparatswechsel waren für das Modell ohne Nutzen.

Auch die Dauer der BP-Einnahme mit ihrem unsignifikanten p-Wert von 0,22 war für das Logit-Modell unnützlich.

Der p-Wert der rheumatischen Erkrankungen lag bei 0,009 und erzielte somit hohe Signifikanz. Das Vorliegen einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises (rheumatoide Arthritis sowie Morbus Bechterew) war für das Modell, für die Vorhersage einer BONJ, nützlich. Die ermittelte Odds-Ratio betrug 8,54 und der Regressionskoeffizient war positiv. Dies bedeutete, dass das Chancen/Quotenverhältnis sich drastisch veränderte. Mit einer rheumatoiden Erkrankung stieg die Chance der Patienten eine BONJ zu entwickeln um den Faktor 8,54 (unter der Voraussetzung, dass alle anderen Prädiktoren konstant belassen wurden).

Der p-Wert des absoluten Albuminwerts betrug 0,007. Dies war hochsignifikant. Die Angabe des absoluten Albumins war für das Modell von großem Nutzen. Die Odds-Ratio ergab 7,45 bei einem positiven Regressionskoeffizienten. Das Chancen/Quotenverhältnis änderte sich deutlich. Mit einer Erhöhung des absoluten Albumins um 1 g/dl stieg die Chance der Patienten an einer BONJ zu erkranken um den Faktor 7,45 (unter der Voraussetzung, dass alle anderen Prädiktoren konstant blieben).

## **4 Diskussion**

Dies ist die erste Studie, welche systematisch Risikofaktoren der BONJ bei MM-Patienten nach HDT und ASCT untersucht hat. Wir haben ein homogenes Patientenkollektiv. Alle Patienten haben als Grunderkrankung ein MM und haben sich einer HDT / ASCT unterzogen. Die zweite Stärke der vorliegenden Arbeit liegt in der Gegenüberstellung mit einer Vergleichsgruppe ohne BONJ-Ereignisse.

### **4.1 Inzidenz der bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose (BONJ)**

23 Patienten (19%) entwickelten eine BONJ. 6 Patienten erkrankten wiederholt an einer BONJ, womit die Inzidenz der BONJ-Ereignisse 23% betrug. Somit liegt unsere BONJ-Inzidenz der Patienten mit MM nach HDT und ASCT genau im Rahmen vergleichbarer Daten anderer Studien, in welchen die Inzidenzen der Kiefernekrosen unter intravenöser BP-Therapie zwischen 3,2% und 28% variieren (Bamias, 2005; Boonyapakorn, 2008; Cetiner, 2009; Jadu, 2007; McLeod, 2009; Wang, 2007; Zavras, 2006). Dimopoulos hat für Zoledronat BONJ-Inzidenzen von bis zu 26,3% gefunden (Dimopoulos, 2009). Bamias gibt für Patienten mit MM eine BONJ-Inzidenz von 9,9% an (Bamias, 2005). Walter hat eine BONJ-Inzidenz bei Patienten mit MM von bis zu 20,5% gefunden (Walter, 2010). Bei Cetiner liegt die Häufigkeit der Kiefernekrose bei Patienten mit MM unter Zoledronattherapie bei 15% (Cetiner, 2009). Es wird angenommen, dass die BONJ-Inzidenz beim MM höher ist als bei anderen onkologischen Entitäten wie dem Mammakarzinom (Bamias, 2005; Cetiner, 2009; Sarasquete, 2008).

### **4.2 Albumin**

Es ist fraglich, ob die Aussage, dass die BONJ-Ereignisse hochsignifikant mit den absoluten Albuminwerten im Blut korrelieren, wirklich aus unseren Untersuchungen geschlossen werden kann. Die Kritik gilt dem Zeitpunkt der Blutlaborwerte. Es werden die Blutwerte unmittelbar vor Auftreten der BONJ-Ereignisse mit den gegenwärtigen

tigen Laborwerten der Kontrollgruppe (ohne BONJ-Geschehnisse) verglichen. Ein niedrigerer Albuminspiegel im Serum steht für eine höhere Morbidität, also eine schlechtere gesundheitliche Verfassung des Betroffenen. Wenn wir zu dem Resultat kommen, dass höhere Albuminwerte signifikant mit dem Auftreten der BONJ korrelieren, so macht das primär stutzig. Es ist anzunehmen, dass die Patienten mit höheren absoluten Albuminwerten im Blut über einen längeren Zeitraum hinweg BP konsumieren, dass sie an einem weniger aggressiven MM leiden oder zumindest das MM-Stadium bei Erstdiagnose niedriger war. Dem gilt es in weiteren Studien nachzugehen.

### **4.3 Vermutete Risikofaktoren der BONJ**

Es werden immer wieder die verschiedensten Risikofaktoren der BONJ, wie Komorbiditäten oder Chemotherapeutika, vermutet; oder dass die MM-Patienten eine höhere BONJ-Inzidenz haben, weil sie Steroidtherapien, einer Hochdosismelphalantherapie, einer autologen Stammzelltransplantation und ggf. der Thalidomideinnahme ausgesetzt sind (AAOMS, 2007; Cetiner, 2009; Fehm, 2009).

Unsere Studie ermittelt entzündliche rheumatische Erkrankungen, das Patientenalter, die Wahl des BP-Präparats, die Anzahl der BP-Präparatswechsel und die Dauer der BP-Einnahme als alleinige Risikofaktoren einer Kiefernekrose.

Die Chemo- und Steroidtherapie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Anämie, Niereninsuffizienz und das Geschlecht erwiesen sich als irrelevant. Auch in Cetiners Studie waren die BONJ-Ereignisse von der Thalidomideinnahme unabhängig (Cetiner, 2009).

### **4.4 Rheuma**

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises waren in unserer Studie höchst signifikant mit dem Auftreten der Kiefernekrosen korreliert. Sowohl bei der rheumatoiden Arthritis als auch dem Morbus Bechterew handelt es sich um chronische entzündliche Erkrankungen. Eine Reduktion des pH-Werts, wie sie durch Infektionen,

Entzündungen und chirurgische Eingriffe am bzw. im Knochen herbeigeführt wird, führt zu einer vermehrten Abgabe der im Knochen gespeicherten BP an das umliegende Gewebe sowie einer gesteigerten Zytotoxizität mittels Protonierung der stickstoffhaltigen Gruppen. Dies bedeutet, dass es unter dem Einfluss stickstoffhaltiger BP bei gleichzeitigen entzündlichen Vorgängen im Knochen eher zu einer BONJ kommt. (Otto, 2010; Lesclous, 2009; Bartl, 2008)

Zu untersuchen bleibt, ob und inwiefern rheumatische Erkrankungen zu einer Entzündung auch im Alveolarknochen führen.

#### **4.5 Bisphosphonatpräparate**

Unter den diversen BP ist das Risiko, eine Kiefernekrose zu entwickeln, different ausgeprägt (MKG-update, 2010). In unserer Studie fielen 11 von 29 BONJ-Ereignissen unter Zoledronat und lediglich 8 unter Bondronat vor. Da Ibandronat erst bei einem noch saureren pH-Wert aktiviert wird als Zoledronat, treten unter Zoledronat auch ca. 200fach mehr Kiefernekrosen auf (Bartl, 2008; Cetiner, 2009; Durie, 2005; MKG-update, 2010; Otto, 2010).

Bemerkenswert ist, dass keine BONJ unter ausschließlicher Bondronatmedikation entstand. Alle 8 BONJ-Ereignisse unter Bondronat hatten bereits Kontakt mit einem anderen Bisphosphonat. 6 (der 8 BONJ-Ereignisse unter Bondronat) (75%) war zuvor Zoledronat und 7 (87,5%) Pamidronat zugekommen.

Dies deckt sich mit den aktuellen Daten aus dem Elbethin-Bonhoff-Register, welche aufzeigen, dass 69,2% der BONJ-Patienten eine Zoledronattherapie, 17% eine Pamidronattherapie und lediglich 7,5% eine Therapie mit Bondronat voraus ging (MKG-update, 2010)

#### **4.6 Bisphosphonateinnahmedauer**

Es mag zutreffen, dass die MM-Patienten eine höhere BONJ-Inzidenz haben, da sie über einen längeren Zeitraum die BP konsumieren (als beispielsweise Mammakarzinompatientinnen) (Cetiner, 2009).

McLeod gibt für die parenterale BP-Medikation eine durchschnittliche Einnahmedauer von 12 Monaten (1 Jahr) an, bis es zu einem BONJ-Ereignis kommt (McLeod, 2009; Marx, 2003). Unsere BONJ-Patienten hatten median 55 Monate (4,6 Jahre) lang BP i.v. erhalten. Diese Diskrepanz ist vermutlich mit der Dosierung zu erklären, also damit, dass unsere Patienten geringere Einzeldosen erhalten.

Unter Zoledronat kam es deutlich früher, nämlich nach medianen 42,0 Monaten (3,5 Jahren) zu einem BONJ-Ereignis. Die kumulative BONJ-Inzidenz unter Pamidronattherapie ergab median 48,5 Monate (4,0 Jahre) und unter Bondronat median 80,0 Monate (6,7 Jahre).

## **5 Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Bisphosphonattherapie bei Krebspatienten und dem Auftreten einer Kieferosteonekrose. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Inzidenz und Risikofaktoren bisphosphonatinduzierter Kieferosteonekrose bei Patienten mit Multiplem Myelom nach Hochdosischemotherapie (HDT) und autologer Stammzelltransplantation (ASCT) zu untersuchen.

### **Material und Methoden**

Es wurde eine retrospektive Analyse der Daten von 120 Patienten nach HDT und ASCT erstellt, um die Inzidenz und Risikofaktoren der BONJ zu ermitteln. Zur statistischen Auswertung wurden das Programm SPSS®, der Fischer-Yates-Test und der Mann-und-Whitney-U-Test angewandt. Es wurde die Patientengruppe mit BONJ-Ereignissen (n=23) mit der Gruppe ohne BONJ-Geschehen (n=97) verglichen.

### **Ergebnisse**

23 Patienten (19%) entwickelten eine BONJ. 6 Patienten erkrankten wiederholt an einer BONJ, womit die Inzidenz der BONJ-Ereignisse 23% betrug. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den BONJ-Ereignissen und dem Geschlecht der Patienten, dem Krankheitsstadium, dem Vorliegen von Osteolysen, Anämien, Osteoporose, Diabetes mellitus, beta-2 Microglobulin und Niereninsuffizienzen festgestellt werden. Auch zur Tumortherapie wie der Anwendung von Prednison, Dexamethason, Melphalan, Bortezomib, Thalidomid, Cyclophosphamid, Bendamustin, Lenalidomid oder lokaler Radiatio gab es keine Korrelation. Die BONJ-Ereignisse korrelierten jedoch signifikant mit Rheuma ( $p=0,001$ ), der Anzahl der Bisphosphonatswechsel ( $p=0,013$ ), der Dauer der Bisphosphonateinnahme ( $p=0,014$ ) und dem Bisphosphonatpräparat. Bemerkenswert war, dass keine BONJ unter alleiniger Bondronattherapie vorfiel. 65,5% der BONJ-Ereignisse (19/29) ging eine zahnärztliche Maßnahme voraus.

### **Conclusio**

Dies ist die erste Studie, welche systematisch die Inzidenz und Risikofaktoren der BONJ bei MM-Patienten nach HDT und ASCT analysiert. Die Dauer der Bisphosphonateinnahme, die Wahl des Bisphosphonatpräparats, Erkrankungen des rheuma-

thischen Formenkreises sowie vorangegangene zahnärztliche Eingriffe stellen relevante Risikofaktoren für das Auftreten von BONJ dar.

## 6 Summary

### Introduction

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BONJ) is a severe complication of bisphosphonate therapy. Due to their long survival and subsequently high cumulative dose of bisphosphonates, multiple myeloma patients have the highest risk for developing BONJ of all patients treated with bisphosphonates. The purpose of the present study was to evaluate the incidence and risk factors for BONJ in multiple myeloma patients after high-dose chemotherapy (HDT) and autologous stem cell transplantation (ASCT). Several risk factors for developing BONJ are under consideration, but most of the case series and studies focusing on this point lack a control group.

### Methods

We retrospectively analysed the data of 120 MM patients after HDT and ASCT to evaluate the incidence and risk factors of BONJ. For statistical analyses we used the SPSS ® program, the Fischer-Yates-test and the Mann-and-Whitney-U-test. We compared the patient group with BONJ (n=23) with the group without BONJ (n=97).

### Results

Twenty-three patients (19%) developed BONJ. Six patients suffered several events of BONJ. Thus, the total incidence of BONJ events was 23%. No significant impact on BONJ was observed for patient gender, disease stage, presence of osteolytic lesions, anaemia, beta-2 microglobulin, osteoporosis, diabetes mellitus, and for renal failure. Neither did the type of tumor treatment affect the development of BONJ, such as the use of prednisone, dexamethason, melphalan, bortezomib, thalidomide, cyclophosphamid, bendamustin, lenalidomide, or the use of local radiation. However, there was a significant association with rheumatism ( $p=0,001$ ), number of bisphosphonate rotation ( $p=0,013$ ), the type and total duration of bisphosphonate treatment ( $p=0,014$ ). Notably, no BONJ occurred under bondronate alone. Furthermore, recent dental manipulations were observed in 65,5% of BONJ events (19/29).

### Conclusions

This is the first study to systematically analyse the incidence and risk factors of BONJ in MM patients undergoing HDT and ASCT. Length of bisphosphonate exposure,

type of bisphosphonate, rheumatism and previous dental procedures seem to be the most important risk factors.

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Das Bisphosphonatmolekül.....	15
Abb. 2: Inaktivierung der Osteoklasten nach Bisphosphonatphagozytose.....	18
Abb. 3: Bisphosphonate in ihrer räumlichen Struktur und Interaktion zur Knochenoberfläche.....	20
Abb. 4: Alendronat in seiner räumlichen Struktur.....	21
Abb. 5: Ibandronat in seiner räumlichen Struktur.....	21
Abb. 6: Wirkmechanismen der Bisphosphonate.....	23
Abb. 7: BONJ im Unterkiefer regio 33 / 34.....	29
Abb. 8: Übersicht der gesichteten Patientenakten und Abgrenzung des betrachteten Patientenkollektivs.....	32
Abb. 9: Geschlechtsverteilung der Myelompatienten.....	39
Abb. 10: Die BONJ Inzidenz.....	40
Abb. 11: Geschlechtsverteilung der Myelompatienten mit BONJ.....	41
Abb. 12: Geschlechtsverteilung aller BONJ Ereignisse.....	42
Abb. 13: BONJ Ereignisse in Abhängigkeit vom BP unter dem die Kiefernekrose auftrat.....	44
Abb. 14: Aktuelle Bisphosphonattherapie der Nichtereignisse.....	45
Abb. 15: Prozentuale Anteile der BP Wechsel in der Gruppe der BONJ Ereignisse.....	46
Abb. 16: Prozentuale Anteile der BP Wechsel in der Gruppe der Nichtereignisse.....	46
Abb. 17: Gegenüberstellung der Anzahl der Bisphosphonatwechsel zwischen der Gruppen der BONJ Ereignisse und den Nichtereignissen.....	47
Abb. 18: Bisphosphonatprämedikation vor Bondronattherapie.....	48
Abb. 19: Kummulative Inzidenz der BONJ seit dem Beginn der BP Therapie.....	50
Abb. 20: Nach dem Geschlecht getrennte kummulative Inzidenz der BONJ seit Beginn der BP Therapie.....	50
Abb. 21: Kummulative Inzidenz der BONJ seit Beginn der BP Therapie.....	51
Abb. 22: Osteolysen zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose (Gruppe der BONJ-Ereignisse).....	52
Abb. 23: Osteolysen zum Zeitpunkt der MM-Erstdiagnose (Gruppe der Nichtereignisse).....	52
Abb. 24: Gegenüberstellung der BONJ Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich ihrer Myelomstadien bei MM Erstdiagnose.....	54
Abb. 25: Gegenüberstellung der BONJ Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich ihrer Steroidtherapie.....	55
Abb. 26: Gegenüberstellung der BONJ Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich ihrer onkologischen Therapie.....	57
Abb. 27: Gegenüberstellung der BONJ Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich ihrer Radiotherapie.....	62
Abb. 28: Korrelation zwischen BONJ Eintritt und zahnärztlicher Manipulation.....	65
Abb. 29: Gegenüberstellung der BONJ Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich ihrer Risikofaktoren.....	66

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MM Stadieneinteilung nach Durie und Salmon.....	11
Tabelle 2: Internationales Staging System des multiplen Myeloms.....	10
Tabelle 3: CRAB-Kriterien.....	12
Tabelle 4: Übersicht über die zugelassenen Bisphosphonate.....	25
Tabelle 5: Datenübersicht aller Patienten.....	38
Tabelle 6: Blutwerte der BONJ Ereignisse im Überblick.....	59
Tabelle 7: Gegenüberstellung der BONJ Ereignisse und Nichtereignisse bezüglich des Albumins, M-Gradienten und $\beta_2$ -Mikroglobulin im Blut.....	61

## 9 Literaturverzeichnis

AAOSA (2007): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Jg. 65, H. 3, S. 369–376. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.joms.2006.11.003.

Abedinpour, F.; Fischer, N. (2009): Klinik. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): *Manual Multiples Myelom; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 46–53.

Abedinpour, F.; Fischer, N. (2009): Stadieneinteilung. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): *Manual Multiples Myelom; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 112–114.

Adorf, D.; Schmidmaier, R.; Nerl, C. (2009): Immunzytologie. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): *Manual Multiples Myelom; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 85–90.

Backhaus, Klaus; Erichson, Bernd; Plinke, Wulff; Weiber, Rolf (2006): *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung*. Elfte, überarbeitete Auflage mit 559 Abbildungen und 6 Tabellen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-11643 /Dig. Serial]).

Bamias, Aristotle; Kastiris, Efsthios; Bamia, Christina; Moulopoulos, Lia A.; Melakopoulos, Ioannis; Bozas, George et al. (2005): Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 23, H. 34, S. 8580–8587. Online verfügbar unter doi:10.1200/JCO.2005.02.8670.

Bartl, Reiner (2008): Biologische Halbwertszeit von Bisphosphonaten. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, H. 133, S. 2700–2701.

Bartl, R. (2009): Diagnostisches Konzept. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): *Manual Multiples Myelom; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 54–55.

Bartl, R.; Dietzfelbinger, H. (2009): Zytologie und Histologie. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): *Manual Multiples Myelom; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 77–80.

Bartl, Reiner; Frisch, Berta; Tresckow, Emmo von, et al. (Hg.) (2007): Bisphosphonates in Medical Practice. actions, side effects, indications, strategies. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.

Bartl, Reiner; Tresckow, Emmo von; Bartl, Christoph (Hg.) (2006): Bisphosphonat-manual. Wirkungen, Indikationen, Strategien. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.

Baur-Melnyk, A.; Reiser, M. (2009): Bildgebende Diagnostik. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): Manual Multiples Myelom;. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 64–73.

Bedogni, Alberto; Saia, Giorgia; Ragazzo, Mirko; Bettini, Giordana; Capelli, Paola; D'Alessandro, Emiliano et al. (2007): Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. In: Bone, Jg. 41, H. 6, S. 942–945. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.bone.2007.08.025.

Bertsch, Uta; Einsele, Hermann; Filipp, Volker; Goldschmidt, Hartmut; Knop, Stefan T.; Neben, Kai; Straka, Christian (2008): Multiples Myelom. In: Onkologisch, H. 2, S. 1-13,15.

Boonyapakorn, Thacharot; Schirmer, Ingrid; Reichart, Peter A.; Sturm, Isrid; Massenkeil, Gero (2008): Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. In: Oral oncology, Jg. 44, H. 9, S. 857–869. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.oraloncology.2007.11.012.

Cetiner, Sedat; Sucak, Gulsan Turkoz; Kahraman, Sevil Altundag; Aki, Sahika Zeynep; Kocakahyaoglu, Benay; Gultekin, Sibel Elif et al. (2009): Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. In: Journal of bone and mineral metabolism, Jg. 27, H. 4, S. 435–443. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00774-009-0047-9.

Damiano, J. S.; Cress, A. E.; Hazlehurst, L. A.; Shtil, A. A.; Dalton, W. S. (1999): Cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR): role of integrins and resistance to apoptosis in human myeloma cell lines. In: Blood, Jg. 93, H. 5, S. 1658–1667.

Davies, F. E.; Raje, N.; Hideshima, T.; Lentzsch, S.; Young, G.; Tai, Y. T. et al. (2001): Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. In: Blood, Jg. 98, H. 1, S. 210–216.

Dietzfelbinger, H. et al (2009): Prognostische Faktoren. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): Manual Multiples Myelom;. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 100–111.

Dietzfelbinger, H.; Straka, C. (2009): Geschichte des Multiplen Myeloms. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): Manual Multiples Myelom;. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 1–6.

Dimopoulos, M. A.; Kastritis, E.; Bamia, C.; Melakopoulos, I.; Gika, D.; Roussou, M. et al. (2009): Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, Jg. 20, H. 1, S. 117–120. Online verfügbar unter doi:10.1093/annonc/mdn554.

Dou, Q. Ping; Goldfarb, Ronald H. (2002): Bortezomib (millennium pharmaceuticals). In: *IDrugs : the investigational drugs journal*, Jg. 5, H. 8, S. 828–834.

Durie, Brian G. M.; Katz, Michael; Crowley, John (2005): Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. In: *The New England journal of medicine*, Jg. 353, H. 1, S. 99-102; discussion 99-102. Online verfügbar unter doi:10.1056/NEJM200507073530120.

Fehm, T.; Felsenberg, D.; Krimmel, M.; Solomayer, E.; Wallwiener, D.; Hadjii, P. (2009): Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrose bei Mammakarzinompatientinnen: Empfehlungen zur Prävention und Therapie. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, Jg. 69, H. 3, S. 252–255.

Goldschmidt, H.; Cremer, F. W.; Möhler, T. M.; Ho, A. D. (2003): Multiples Myelom. Diagnostik und Therapie. In: *Der Internist*, H. 44, S. 599–618. Online verfügbar unter DOI 10.1007/s00108-003-0920-x.

Goldschmidt, Hartmut; Möhler, Thomas (2005): Rezidivtherapie des multiplen Myeloms. In: *Onkologisch*, H. 3, S. 6–7.

Greipp, Philip R.; San Miguel, Jesus; Durie, Brian G. M.; Crowley, John J.; Barlogie, Bart; Bladé, Joan et al. (2005): International staging system for multiple myeloma. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 23, H. 15, S. 3412–3420. Online verfügbar unter doi:10.1200/JCO.2005.04.242.

Hideshima, T.; Chauhan, D.; Shima, Y.; Raje, N.; Davies, F. E.; Tai, Y. T. et al. (2000): Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. In: *Blood*, Jg. 96, H. 9, S. 2943–2950.

Hiller, E.; Bartl, R. (2009): Monoklonale Gammopathien unbestimmter Signifikanz (MGUS). In: *Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): Manual Multiples Myelom; . Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 7–11.

IMWG International Myeloma Working Group (2003): Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. In: *British journal of haematology*, Jg. 121, H. 5, S. 749–757.

Jadu, F.; Lee, L.; Pharoah, M.; Reece, D.; Wang, L. (2007): A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, Jg. 18, H. 12, S. 2015–2019. Online verfügbar unter doi:10.1093/annonc/mdm370.

Keck, A. -V; Pecherstorfer, M. (2003): Knochenstoffwechsel bei malignen Erkrankungen. In: *Journal für Mineralstoffwechsel*, H. 10, S. 6–11.

Lamerz, R. (2009): Epidemiologie. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): *Manual Multiples Myelom; . Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, Bd. 2009, S. 18–25.

Lamerz, R.; Schmidmaier, R. (2009): Pathogenese. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): *Manual Multiples Myelom; . Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 26–45.

Lesclous, Philippe; Abi Najm, Semaan; Carrel, Jean-Pierre; Baroukh, Brigitte; Lombardi, Tommaso; Willi, Jean-Pierre et al. (2009): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? In: *Bone*, Jg. 45, H. 5, S. 843–852. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.bone.2009.07.011.

Liebisch, P. (2009): Zytogenetik und Molekularzytogenetik. In: Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): *Manual Multiples Myelom; . Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 91–99.

Marx, Robert E. (2003): Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Jg. 61, H. 9, S. 1115–1117.

Mawardi, Hani; Treister, Nathaniel; Richardson, Paul; Anderson, Kenneth; Munshi, Nikhil; Faiella, Robert A.; Woo, Sook-Bin (2009): Sinus Tracts - An Early Sign of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws? In: *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, H. 67, S. 593–601. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.joms.2008.09.031.

McLeod, N. M. H.; Davies, B. J. B.; Brennan, P. A. (2009): Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK. In: *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, Jg. 7, H. 1, S. 18–23.

MKG-update Seminar (2010): Bisphosphonat-induzierte Kieferosteonekrosen: Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. In: *Remission*, H. 2, S. 7.

Neville, Brad W (2009): Oral and maxillofacial pathology. 3. ed. St. Louis, Mo.: Saunders/Elsevier.

Otto, Sven; Hafner, Sigurd; Grötz, Knut A. (2009): The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. In: Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Jg. 67, H. 3, S. 589–592. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.joms.2008.09.028.

Otto, Sven; Hafner, Sigurd; Mast, Gerson; Tischer, Thomas; Volkmer, Elias; Schieker, Matthias et al. (2010): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? In: Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Jg. 68, H. 5, S. 1158–1161. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.joms.2009.07.079.

Otto, Sven; Pautke, Christoph; Opelz, Christine; Westphal, Ines; Drosse, Inga; Schwager, Joanna et al. (2010): Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. In: Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Jg. 68, H. 11, S. 2837–2845. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.joms.2010.07.017.

Otto, Sven; Schuler, Kirsten; Ihrler, Stephan; Ehrenfeld, Michael; Mast, Gerson (2010): Osteonecrosis or metastases of the jaw or both? Case report and review of the literature. In: Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Jg. 68, H. 5, S. 1185–1188. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.joms.2009.09.052.

Pönisch, Wolfram (2006): Multiples Myelom - ein tückischer Blutkrebs. Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Leipzig. Curado. Online verfügbar unter <http://www.curado.de/LeukaemieLymphome/Multiples-Myelom-ein-tueckischer-Blutkrebs-1465/>.

Possinger, Kurt; Regierer, Anne C. (Hg.) (2007): Hämatologie Onkologie. Multiples Myelom S.494-506. München, Jena: Urban und Fischer Verlag (Facharzt).

Rajkumar, S. V.; Witzig, T. E. (2000): A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. In: Cancer treatment reviews, Jg. 26, H. 5, S. 351–362. Online verfügbar unter doi:10.1053/ctrv.2000.0188.

Rodan, G. A.; Fleisch, H. A. (1996): Bisphosphonates: mechanisms of action. In: The Journal of clinical investigation, Jg. 97, H. 12, S. 2692–2696. Online verfügbar unter doi:10.1172/JCI118722.

Roodman, G. D. (2009): Pathogenesis of myeloma bone disease. In: Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K, Jg. 23, H. 3, S. 435–441. Online verfügbar unter doi:10.1038/leu.2008.336.

Ruggiero, Salvatore L.; Dodson, Thomas B.; Assael, Leon A.; Landesberg, Regina; Marx, Robert E.; Mehrotra, Bhoomi (2009): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Jg. 67, H. 5 Suppl, S. 2–12. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.joms.2009.01.009.

Ruggiero, Salvatore L.; Mehrotra, Bhoomi; Rosenberg, Tracey J.; Engroff, Stephen L. (2004): Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Jg. 62, H. 5, S. 527–534.

Russell, R. G. G.; Watts, N. B.; Ebetino, F. H.; Rogers, M. J. (2008): Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, Jg. 19, H. 6, S. 733–759. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00198-007-0540-8.

Sarasquete, Maria E.; García-Sanz, Ramon; Marín, Luis; Alcoceba, Miguel; Chillón, Maria C.; Balanzategui, Ana et al. (2008): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. In: *Blood*, Jg. 112, H. 7, S. 2709–2712. Online verfügbar unter doi:10.1182/blood-2008-04-147884.

Schendera, Christian F. G. (2008): *Regressionsanalyse mit SPSS*. München: Oldenbourg.

Schmitz, Norbert (2005): Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms und der malignen Lymphome. In: *Onkologisch*, H. 3, S. 2–3.

Straka, Christian (2008): Multiples Myelom - aktuelle Therapiemöglichkeiten. In: *Onkologisch*, H. 2, S. 2–3.

Straka, C.; Dietzfelbinger, H. (2009): Therapeutisches Konzept. In: *Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): Manual Multiples Myelom; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 124–126.

Walter, Christian; Al-Nawas, Bilal; Frickhofen, Norbert; Gamm, Heinold; Beck, Joachim; Reinsch, Laura et al. (2010): Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. In: *Head & face medicine*, Jg. 6, S. 11. Online verfügbar unter doi:10.1186/1746-160X-6-11.

Wang, C. Y.; Cusack, J. C.; Liu, R.; Baldwin, A. S. (1999): Control of inducible chemoresistance: enhanced anti-tumor therapy through increased apoptosis by inhibition of NF-kappaB. In: *Nature medicine*, Jg. 5, H. 4, S. 412–417. Online verfügbar unter doi:10.1038/7410.

Wang, Estee P.; Kaban, Leonard B.; Strewler, Gordon J.; Raje, Noopur; Troulis, Maria J. (2007): Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Jg. 65, H. 7, S. 1328–1331. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.joms.2007.03.006.

Weiß, Christel; Rzany, Berthold (2008): *Basiswissen Medizinische Statistik*. 4., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-11773 /Dig. Serial]).

Wick, M. et al (2009): *Klinisch-chemische Diagnostik*. In: *Tumorzentrum München an der Medizinischen Fakultät der LMU und TU (Hg.): Manual Multiples Myelom; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag, S. 56–63.

Zachariades, N. (1989): Neoplasms metastatic to the mouth, jaws and surrounding tissues. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, Jg. 17, H. 6, S. 283–290.

Zavras, Athanasios I.; Zhu, Shao (2006): Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Jg. 64, H. 6, S. 917–923. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.joms.2006.02.011.

# 10 Anhang

## 10.1 Überblick aller erhobener Patientendaten

**Patientenname und Geburtsdatum** \_\_\_\_\_

**1. maligne Grunderkrankung**

Wann war die Erstdiagnose des Multiplen Myeloms?  
 Monat / Jahr \_\_\_\_\_  
 Stadium \_\_\_\_\_

Welches Stadium des Multiplen Myeloms liegt aktuell vor?  
 \_\_\_\_\_

**Laborwerte**

	Zum Zeitpunkt der BONJ Diagnose
CRP in mg/dl	
Hb in g/dl	
Ery in Tsd/l	
Leuk in G/l	
Glukose in mg/dl	
Calcium in mmol/l	
Kalium in mmol/l	
Phosphat (PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ) in mg/dl	
Gesamteiweiß in g/dl	
Albumin absolut in g/dl	
Kreatinin-Clearance in ml/min	
GFR in ml/min	
M-Gradient in g/dl	
β <sub>2</sub> -Mikroglobulin in mg/l	
	Aktuelle Blutwerte
Albumin absolut in g/dl	
M-Gradient in g/dl	
β <sub>2</sub> -Mikroglobulin in mg/l	

## Knochenmarksbefund bei Diagnosestellung des Multiplen Myeloms

Pathohisto \_\_\_\_\_

Immunzytologie \_\_\_\_\_

Morphologie \_\_\_\_\_

Zytogenetik \_\_\_\_\_

**Osteolysen** zum Zeitpunkt der MM Diagnosestellung?  ja  nein  
wenn ja, Ort der Osteolyse \_\_\_\_\_

## 2, Bisphosphonattherapie

Werden/wurden Bisphosphonate eingenommen?  ja  nein

Werden aktuell Bisphosphonate eingenommen, oder sind sie gerade abgesetzt?  
 Einnahme aktuell  BP abgesetzt

Gesamteinnahmedauer in Monaten \_\_\_\_\_

Aktuelles BP \_\_\_\_\_

Wechsel der BP  ja  nein

Anzahl der Präparatwechsel \_\_\_\_\_

Grund des Präparatwechsels \_\_\_\_\_

Unter welchem BP trat die BONJ auf? \_\_\_\_\_

Wurde die BPeinnahme unterbrochen bei Diagnosestellung BONJ?  
 ja  nein

Welche BP Präparate wurden eingenommen?

Pamidronat i.v.  
- Schema in mg / Monat \_\_\_\_\_  
- Behandlungsdauer in Monaten \_\_\_\_\_

Zoledronat i.v.  
- Schema in mg / Monat \_\_\_\_\_  
- Behandlungsdauer in Monaten \_\_\_\_\_

Bondronat i.v.  
- Schema in mg / Monat \_\_\_\_\_  
- Behandlungsdauer in Monaten \_\_\_\_\_

Clodronat p.o.  
- Schema in mg / Monat \_\_\_\_\_  
- Behandlungsdauer in Monaten \_\_\_\_\_

Alendronat p.o.  
- Schema in mg / Monat \_\_\_\_\_  
- Behandlungsdauer in Monaten \_\_\_\_\_

- Riesedronat p.o.
  - Schema in mg / Monat \_\_\_\_\_
  - Behandlungsdauer in Monaten \_\_\_\_\_
- sonstiges BP
  - welches BP \_\_\_\_\_
  - Schema in mg / Monat \_\_\_\_\_
  - Behandlungsdauer in Monaten \_\_\_\_\_

Wurden seit der BPeinnahme zahnärztliche Eingriffe vorgenommen?

- |                               |                             |                               |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
|                               | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Ex                          | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - operative Zahnentfernung    | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Endo / Wurzelbehandlung     | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - PATherapie                  | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Implantation                | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Zeitpunkt Monat /Jahr _____ |                             |                               |
| - regio / Zahn _____          |                             |                               |

### **3, Steroidtherapie**

Werden / wurden Kortikosteroide eingenommen?

Prednison=Decortin  ja  nein

- Gesamtdosis in mg \_\_\_\_\_
- Zeitraum von/bis Monat/Jahr \_\_\_\_\_
- Anzahl der Zyklen \_\_\_\_\_

Dexamethason=Fortecortin  ja  nein

- Gesamtdosis in mg \_\_\_\_\_
- Zeitraum von/bis Monat/Jahr \_\_\_\_\_
- Anzahl der Zyklen \_\_\_\_\_

### **4, Osteoporoseprophylaxe**

Wird / wurde Kalzium eingenommen?  ja  nein  
 - Dosis in mg \_\_\_\_\_

Wird / wurde Vit D eingenommen?  ja  nein  
 - Dosis in mg \_\_\_\_\_

## 5, Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation

ja  nein

## 6, Onkologische Therapie

- Wird / wurde Thalidomid eingenommen?  ja  nein

- Anzahl der Zyklen \_\_\_\_\_
  - Gesamtdosis in mg \_\_\_\_\_
  - Zeitraum von/bis Monat/Jahr \_\_\_\_\_

- Wird / wurde Lenalidomid = Revlimid eingenommen?  ja  nein

- Anzahl der Zyklen \_\_\_\_\_
  - Gesamtdosis in mg \_\_\_\_\_
  - Zeitraum von/bis Monat/Jahr \_\_\_\_\_

- Wird / wurde Melphalan = Alkeran eingenommen?  ja  nein

- Anzahl der Zyklen \_\_\_\_\_
  - Gesamtdosis in mg \_\_\_\_\_
  - Zeitraum von/bis Monat/Jahr \_\_\_\_\_

- Wird / wurde Bortezomib = Velcade eingenommen?  ja  nein

- Anzahl der Zyklen \_\_\_\_\_
  - Gesamtdosis in mg \_\_\_\_\_
  - Zeitraum von/bis Monat/Jahr \_\_\_\_\_

- Wurde eine Chemotherapie durchgeführt?  ja  nein

- Substanzen \_\_\_\_\_
  - Schema \_\_\_\_\_
  - Anzahl der Zyklen \_\_\_\_\_

• Erfolgte eine Bestrahlung?

- im Kopf / Halsbereich  ja  nein  
- in einer anderen Körperregion  ja  nein

- Dosis in Gy \_\_\_\_\_  
- Indikation/Grund \_\_\_\_\_  
- Zeitraum von/bis Monat/Jahr \_\_\_\_\_

## 7, Comorbiditäten

- Diabetes mellitus  ja  nein  
wenn ja welcher Typ \_\_\_\_\_  
- Erstdiagnose Monat / Jahr \_\_\_\_\_  
- Therapie \_\_\_\_\_

- Arthritis / Arthrose / Fibromyalgie / M. Bechterew  ja  nein  
- Erstdiagnose Monat / Jahr \_\_\_\_\_  
- Therapie \_\_\_\_\_

- Osteoporose  ja  nein  
- Erstdiagnose Monat / Jahr \_\_\_\_\_  
- Therapie \_\_\_\_\_

BMI  
Körpergewicht in kg \_\_\_\_\_  
Körpergröße \_\_\_\_\_

Anämie  ja  nein

Niereninsuffizienz  ja  nein

### Alkohol / Nikotinabusus

Rauchen?  ja  nein  
- wieviele pack years \_\_\_\_\_

Alkohol?  ja  nein  
- Liter per Tag \_\_\_\_\_

## **8, Osteonekrose**

Ist eine Kiefernekrose bekannt?  ja  nein

Datum der Diagnosestellung \_\_\_\_\_

Beginn der Beschwerden \_\_\_\_\_

Was waren die initialen Beschwerden der Kiefernekrose?

- Schmerzen
- Wundheilungsstörung
- Abszess / Schwellung
- patholog. Fraktur
- Zufallsbefund
- Überweisung
- Gefühlsstörung (Unterlippe)
- Sonstige Beschwerden

Bestand ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Kiefernekrose und einem zahnärztlichen Eingriff?  ja  nein

- Ex
- operative Zahntenf.
- Endo / Wurzelbehandlung
- Implantation
- PATherapie
- Prothesendruckstelle
- Zeitpunkt Monat / Jahr \_\_\_\_\_
- regio / Zähne \_\_\_\_\_

Welche Therapie der Kiefernekrose erfolgte?

- konservative Therapie  ja  nein
- chirurgische Therapie  ja  nein
- adjuvante Therapie  ja  nein

## 10.2 Danksagungen

Ich möchte mich besonders herzlich bei Herrn OA PD Dr. med. Dr. phil. Fuat Oduncu für die Bereitstellung des Themas und die stets hervorragende Betreuung bedanken. Ich bin sehr dankbar für die konstruktiven Vorschläge, die schnelle kompetente Hilfe, die er mir jederzeit geboten hat, und die hilfreichen Kontakte, welche er für mich arrangiert hat. Er hat es mir ermöglicht, diese Arbeit mit Freude durchzuführen.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn OA Dr. med. Dr. dent Gerson Mast, dessen Kooperation diese Arbeit erst zugelassen hat.

Herrn Dr. med. dent Sven Otto möchte ich für die Tipps zur Themenabgrenzung und Schwerpunktsetzung dieser Arbeit danken, genauso für die Unterstützung beim Erstellen der Arbeit. Im Haus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie hat er die Türen für mich geöffnet, mir den Zugang zu den Patientendaten verschafft und mir Einblicke in die eigene Recherche und Fotodokumentation gewährt.

Bei Herrn Dr. Emmo von Tresckow möchte ich mich für die hervorragende fachliche Kritik, das geduldige Beantworten meiner chemisch-pharmakologischen Fragen und das Zukommenlassen prägnanter Literatur und Darstellungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau PD Dr. med. Irmgard Bumeder und Frau Dr. med. Kathleen Ebelt für die zahlreichen Hilfestellungen beim Finden und Verstehen der Akten, welche mir das Leben oft sehr erleichtert haben.

Bei Frau Kaija Heckel möchte ich mich für die herzliche Aufnahme in der Abteilung, ihre tatkräftige Hilfe und Organisation jeglicher Problemlösungen, sowie für die Aufmunterung und Ihre gute Laune bedanken.

Den Mitarbeitern der hämatoonkologischen Abteilung möchte ich für den ausgesprochen offenen und freundlichen Umgang, die kooperative Kommunikation, die Motivation und das Teilen eines begehrten PC Arbeitsplatzes danken.

Herzlichen Dank auch an Frau Wallinger, Frau Baur und Herrn Baumann und Ihre Teams der Anmeldungen und Archive, sowohl des Klinikums Innenstadt, als auch der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, welche mir einen flexiblen und unbürokratischen Zugriff auf die Akten gewährt haben.

Auch bei meinen Eltern möchte ich mich bedanken. Ohne deren Motivation und finanzielle Unterstützung wäre es mir nicht möglich gewesen, diese Arbeit durchzuführen.

Mein Dank gilt überdies Herrn Daniel Wieland, welcher stets an mich und ein erfolgreiches Ende dieser Arbeit geglaubt hat, und der mir bei sämtlichen Belangen des Computers mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke auch fürs Korrekturlesen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Felix Heinzl und Frau Isabel Stefan bedanken für Ihre Unterstützung, Beratung und Kritik bezüglich meiner statistischen Auswertung und dem Umgang mit SPSS®.

Auch allen anderen, die mich unterstützt haben und hier nicht aufgezählt werden, möchte ich meinen Dank aussprechen.