

Aus der Klinik für Innere Medizin III
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Freund)
Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock

Steroid-induzierte Osteoporose und aseptische Osteonekrose nach allogener Blutstammzell- transplantation: Untersuchungen zum Knochen- stoffwechsel und Intervention mit Bisphosphonaten

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Christine Hirchenhain
geb. am 21.12.1978 in Clausthal-Zellerfeld
aus Dresden

Rostock, 2010

urn:nbn:de:gbv:28-diss2011-0072-1

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. M. Freund, Medizinische Klinik III,
Universitätsklinikum Rostock
2. Gutachter: PD Dr. D. Wolff, Abteilung Hämatologie und
Internistische Onkologie,
Universitätsklinikum Regensburg
3. Gutachter: PD Dr. med. habil. H.- Chr. Schober,
ChA der Klinik für Innere Medizin,
Südstadtklinikum Rostock

Tag der Verteidigung: 05.04.2011

In Dankbarkeit
für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
2. Material und Methoden	19
2.1. Studiendesign, Patienten und Studienmedikation	
2.2. Untersuchungsparameter	
2.2.1. Klinisch-chemische Untersuchungen	
2.2.2. Bildgebende Verfahren	
Knochendichtemessung	
Röntgen und Magnetresonanztomographie	
2.3. Statistische Auswertung	
3. Ergebnisse	24
3.1. Deskriptive Statistik des Patientenguts	
Patienten mit Ibandronatmedikation	
Patienten ohne Ibandronatmedikation	
3.2. Auswertung der Ibandronatgruppe	26
3.2.1. Kalzium	
3.2.2. Phosphat	
3.2.3. Kreatinin	
3.2.4. alkalische Phosphatase	
3.2.5. Vitamin D	
3.2.6. Estradiol	
3.2.7. Testosteron	
3.2.8. Desoxypyridinoline im Urin	
3.3. Auswertung der Vergleichsgruppe	31
3.3.1. Kalzium	

3.3.2.	Phosphat	
3.3.3.	Kreatinin	
3.3.4.	alkalische Phosphatase	
3.3.5.	Vitamin D	
3.3.6.	Estradiol	
3.3.7.	Testosteron	
3.3.8.	Desoxypyridinoline im Urin	
3.4.	Gegenüberstellung von Ibandronatgruppe und Vergleichsgruppe	36
3.4.1.	Patientencharakterisierung	
3.4.2.	Kalzium	
3.4.3.	Phosphat	
3.4.4.	Kreatinin	
3.4.5.	alkalische Phosphatase	
3.4.6.	Vitamin D	
3.4.7.	Estradiol	
3.4.8.	Testosteron	
3.4.9.	Desoxypyridinoline im Urin	
3.5.	skelettbezogene Ereignisse	42
4.	Diskussion	45
5.	Zusammenfassung	56
6.	Literaturverzeichnis	59
7.	Publikationen	68
8.	Thesen	69
9.	Lebenslauf	71

10. Danksagung	73
11. Selbstständigkeitserklärung	74

Abkürzungsverzeichnis

*	Statistisch signifikant
µmol/l	Mikromol pro Liter
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
AP	alkalische Phosphatase
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BT	Brausetablette
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host-Disease
CLL	chronisch-lymphatische Leukämie
CML	chronisch-myeloische Leukämie
Crea	Kreatinin
d.h.	das heißt
ECLIA	Elektrochemilumineszenzassay
Fa.	Firma
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
i.v.	intravenös
IGF	Insulin-like-growth-factor
ISE	ionensensitive Elektrode
KMT	Knochenmarktransplantation
l	Liter
LWK	Lendenwirbelkörper
m	männlich
MDS	myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm

MHC	Major Histocompatibility Complex
min	Minute
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
Mw	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
nmol/mmolCrea	Nanomol pro Millimol Kreatinin
PBM	Peak Bone Mass
pmol/l	Pikomol pro Liter
qCT	Quantitative Computertomographie
RIA	Radioimmunoassay
SAA	schwere aplastische Anämie
SD	Standardabweichung
sog.	sogenante
TGF- β	Transforming Growth Factor
U/l	units per litre (Einheiten pro Liter)
w	weiblich
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Seit der ersten experimentellen Knochenmarktransplantation in den frühen 30er-Jahren des 20. Jahrhunderts, nimmt die Bedeutung dieser Therapiemöglichkeit bei hämatologischen Erkrankungen zu. Zunächst zeigten tierexperimentelle Untersuchungen von Lorenz, Congdon, Uphoff und Mitarbeitern, dass die Sterberate von Nagetieren nach Strahlenexposition durch die intravenöse Gabe von Knochenmark reduziert werden kann. Die erste klinische Knochenmarktransplantation wurde 1957 durch Thomas nach hochdosierter Ganzkörperbestrahlung und intensiver Chemotherapie bei einem Tumorpatienten in New York durchgeführt. Mathé setzte 1959 dieses Verfahren in Paris für einen Patienten ein, der durch einen Reaktorunfall strahlenbedingte Blutbildungsstörungen erlitten hatte. In der Folgezeit wurde dieser Therapieansatz stetig weiterentwickelt. 1990 erhielt Thomas für seine Verdienste auf dem Gebiet der Knochenmarktransplantation den Nobelpreis für Medizin. [45, 46]

Neben einer Transplantation von Knochenmark wird heute in zunehmendem Maße eine Transplantation peripherer Blutstammzellen durchgeführt. Vor der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen wird bei dem Patienten eine Konditionierungstherapie durchgeführt. Ziel dieser Konditionierung ist es das erkrankte hämatopoetische System sowie das Immunsystem des Patienten zu zerstören und durch das gesunde eines Spenders zu ersetzen. Soll eine Knochenmarktransplantation gelingen, müssen nicht nur das Abwehrsystem des Empfängers, sondern auch die Immunaggressivität des Spenders ausgeschaltet werden. Hierzu muss nach der Transplantation eine mehrmonatige Behandlung mit immunsuppressiv wirkenden Medikamenten durchgeführt werden. Diese Therapie ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität des Empfängers verbunden. Zum einen besteht die Gefahr, dass der Empfänger das Transplantat als fremd erkennt und abstößt, zum anderen können vom Transplantat produzierte Immunzellen des Spenders, gerichtet gegen das Gewebe des Empfängers, eine Abwehrreaktion hervorrufen, welche Transplantat-gegen-Wirt-

oder Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) genannt wird. Zielorgane der akuten GvHD sind vor allem Haut, Leber und Darm des Empfängers. Man unterscheidet zwischen einer akuten und einer chronischen GvHD. Die akute GvHD tritt innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation in bis zu 50% der Fälle auf. Hierbei führen alloreaktive T-Lymphozyten des Spenders zu einer Schädigung von Haut (makulopapulöses Exanthem, Erythrodermie), Darm (Enteritis) oder Leber (Hepatitis). Die chronische GvHD tritt später als 100 Tage nach Knochenmarktransplantation in bis zu 25% der Fälle auf. Auch hierbei kommt es zu Beteiligung von Haut, Darm und Leber. Die Verlaufsform ist variabel und reicht von milden bis schweren Varianten mit letalem Ausgang. Um das Risiko einer GvHD möglichst gering zu halten, sollten Spender und Empfänger histokompatibel, d.h. im Bereich der Merkmale des HLA-Systems identisch sein. Die Grundlagen für die Entdeckung des HLA-Systems lieferten 1952 Dausset, Benacerraf und Snell, die ihre erarbeiteten Ergebnisse zur Spender-Empfänger-Kompatibilität des Menschen (Major-Histocompatibility-Complex, MHC) publizierten. Die Ergebnisse der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) haben sich in den letzten Jahren stetig verbessert. Durch die Einführung toxisitätsreduzierter Konditionierungsregime konnte die Mortalität gesenkt werden. Zur Prophylaxe der GvHD werden Immunsuppressiva eingesetzt, welche das Risiko des Auftretens der GvHD vermindern sollen.

In bis zu 25% der Fälle entwickelt sich dennoch nach der allogenen Knochenmarktransplantation eine chronische Abstoßungsreaktion. Entwickelt sich eine GvHD, können als Symptome Exantheme der Haut, Leberfunktionsstörungen und Gelbsucht sowie schwere Diarrhöen auftreten. Die Gefahr tödlich endender Komplikationen ist hoch. Die chronische GvHD macht eine Langzeitsteroidtherapie notwendig, die mit Langzeitkomplikationen assoziiert ist [47].

Eine dieser Langzeitkomplikationen ist die Osteopenie bzw. Osteoporose. Die Osteoporose wurde 1885 zum ersten Mal durch den Innsbrucker Arzt Gustav Pommern als solche beschrieben. Erste medikamentöse Therapieansätze ergaben sich Ende der 1950er Jahre, als entdeckt wurde, dass Fluorid zum Knochenaufbau beiträgt. Verschiedene retrospektive Untersuchungen haben

gezeigt, dass es bei etwa 60% der Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation zum signifikanten Verlust von Knochenmasse kommt [17, 33]. Die Ursachen dafür sind noch nicht vollständig geklärt, in jedem Falle handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Die Immobilisation, der Vitamin D- und Kalziummangel, zytotoxische Effekte vorangegangener Zytostatikatherapien, aber auch die Graft-versus-Host-Erkrankung und deren Therapie spielen eine Rolle in der Pathogenese der Knochenkomplikationen. Besonders die Langzeittherapie mit Glukokortikoiden ist mitverantwortlich für den Verlust an Knochenmasse.

Man unterscheidet verschiedene Stadien des Knochenmasseverlustes. Die WHO-Klassifizierung und eine klinisch orientierte Einteilung nach dem Schweregrad beruhen auf Knochendichtemessung und Frakturbefund. Die Empfehlungen der WHO bezüglich des Schweregrades der Osteoporose basieren auf einem an beliebiger Stelle gemessenen Knochendichtewert im Vergleich zum sog. Peak Bone Mass (PBM). Der PBM wird ermittelt durch die durchschnittliche Knochendichte junger Erwachsener (Frauen). Als normal werden Werte bis zu einer Standardabweichung (SD) unter dem Durchschnittswert angesehen. Als Osteopenie bezeichnet man Werte von 1-2,5 SD unterhalb der PBM, als Osteoporose Werte von mehr als 2,5 SD unterhalb der PBM. Kommen zusätzlich noch Frakturen hinzu spricht man von einer manifesten bzw. schweren Osteoporose. Neben der WHO-Klassifikation der Osteoporose kann man zusätzlich eine Stadieneinteilung nach klinischem Schweregrad vornehmen. Dabei kommt der sog. T-score zur Anwendung. Als T-score wird die Standardabweichung von PBM nach WHO-Klassifikation bezeichnet.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Osteoporose nach klinischem Schweregrad

Grad 1	T-score von -1 bis -2,5 ohne Frakturen
Grad 2	T-score unter -2,5 ohne Frakturen
Grad 3	T-score unter -1 und 1-4 Wirbelkörperfrakturen
Grad 4	T-score unter -1 und multiple Frakturen (mehr als 4 Wirbelkörperfrakturen)

Neben der radiologischen Diagnostik der Osteopenie und Osteoporose hat die Labordiagnostik einen wichtigen Stellenwert. Die sog. Knochenumsatzmarker ermöglichen eine Quantifizierung der Intensität des Knochenstoffwechsels als Marker für Knochenanbau und –abbau. Bei Osteoporose überwiegt die Knochenresorption gegenüber dem Knochenaufbau, so dass ein gesteigerter Knochenumsatz einen verstärkten Mineralverlust anzeigt. Man unterscheidet zwischen Parametern der zellulär-enzymatischen Aktivität der Knochenzellen und Matrixbestandteilen die beim Knochenauf- oder abbau freigesetzt werden. Wichtige Marker des Knochenabbaus sind z.B. die Pyridinum-Crosslinks (freies Desoxypyridinolin im Spontanharn). Diese sind Quervernetzungsmoleküle, die während der Kollagenreifung gebildet werden. Bei Knochenabbau werden sie freigesetzt und unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Die Desoxypyridinoline stammen dabei fast ausschließlich aus dem Knochen. Als Marker des Knochenanbaus dient z.B. die knochenspezifische alkalische Phosphatase, die unter anderem von den Osteoblasten sezerniert wird. Die alkalische Gesamtphosphatase (AP) erfasst sowohl das im Knochen als auch das in der Leber gebildete Enzym. Wenn keine Lebererkrankung vorliegt, dann ist die Gesamt-AP ein zuverlässiger Marker des Knochenaufbaus.

Studien haben gezeigt, dass besonders Patienten mit Langzeitsteroidtherapie ein erhöhtes Risiko haben, an Osteoporose zu erkranken [13, 19, 20, 23, 33]. Dieser Effekt wird nicht nur bei Patienten beobachtet, die eine Knochenmark- oder Organtransplantation erhalten haben, sondern auch bei denen, die auf-

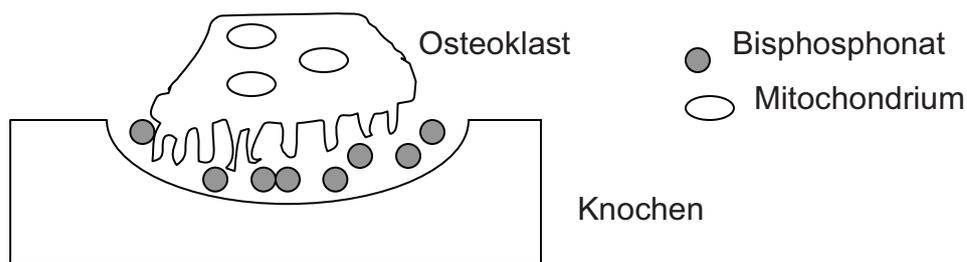
grund nichtinfektiöser entzündlicher Erkrankungen, wie Asthma oder rheumatoider Arthritis, eine Langzeitsteroidtherapie erhalten [3, 23, 27, 28].

Untersuchungen zeigten, dass Glukokortikoide die Rate der Osteoblasto- und Osteoklastogenese verringern und die Apoptoserate von Osteoblasten und Osteozyten steigern [61, 65]. Zudem wird die Kalzium-Absorption aus dem Darm gehemmt und die Ausscheidung durch die Niere gesteigert [73]. Weitere Details der Pathogenese der Osteoporose bei Steroidtherapie sind derzeit Gegenstand von Untersuchungen.

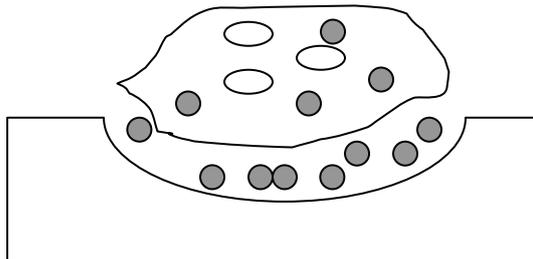
Die steroidinduzierte Osteoporose hat unter den Formen der sekundären Osteoporose die höchste Prävalenz [73, 74]. Je höher die therapeutisch eingesetzte Kumulativdosis an Steroiden ist, desto höher ist das Risiko des Patienten im Laufe der Behandlung eine Osteoporose zu entwickeln. Ab einer Glucocorticoiddosis von $>7,5\text{mg/d}$ erhöht sich das Risiko der Entwicklung einer Osteoporose [13, 39, 60]. Die Inzidenz der Osteoporose beträgt bei Patienten, die länger als 6 Monate eine Glukokortikoidtherapie erhalten, bis zu 50%. Im ersten Jahr nach Beginn der Glukokortikoidtherapie ist der Knochenmasseverlust mit 12% am höchsten, danach reduziert er sich auf ca. 3% pro Jahr [49, 60, 61, 74]. Zur Entwicklung einer Osteonekrose kommt es in den meisten Fällen innerhalb der ersten 12 Wochen nach Steroidgabe [52].

Seit den 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts werden vermehrt Bisphosphonate zur Behandlung von Osteoporose unter Langzeitsteroidtherapie eingesetzt [21]. Sie ähneln in ihrer chemischen Struktur den natürlich vorkommenden Pyrophosphaten, lediglich das Sauerstoffatom zwischen den Phosphoratomen wurde durch ein Kohlenstoffatom ersetzt. Pyrophosphate finden besonders in der Industrie wegen ihrer Fähigkeit, Kalziumkarbonat zu lösen, starke Anwendung. In vivo zeigt sich eine hemmende Wirkung auf extraossäre Verkalkungen. Die erste medizinische Anwendung der Bisphosphonate wurde 1969 in Lancet publiziert. In weiteren Untersuchungen wurde herausgefunden, dass die Bisphosphonate den Knochenumbau hemmen und zu einer positiven Kalziumbilanz führen. Heute finden die Bisphosphonate besonders bei Tumorhyperkalzämie, Knochenmetastasen und Osteoporose ihren Einsatz. Sie

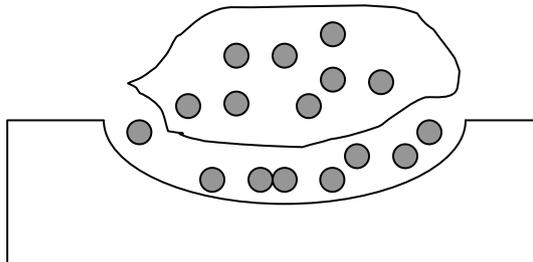
binden besonders an Stellen der Knochenoberfläche, die in Resorption begriffen sind und bewirken eine Hemmung der Osteoklastenaktivität. Die Entwicklung neuer potenter Bisphosphonate in den letzten 30 Jahren ermöglicht heute einen breiten Einsatz in der Osteologie, Orthopädie, Unfallchirurgie, Hämatologie und Onkologie.



1. Bisphosphonate lagern sich auf der Knochenoberfläche in den Resorptionslakunen unter den Osteoklasten an.



2. Die Bisphosphonate werden von den Osteoklasten aufgenommen und führen zu einer Zellinaktivierung und zum Schwund der „ruffled border“



3. In höheren Dosen kommt es zu einer gesteigerten Apoptose der Osteoklasten

Abb. 1: Zelluläre Wirkmechanismen der stickstoffhaltigen Bisphosphonate

Man unterscheidet verschiedene Generationen der Bisphosphonate, die sich in den Seitengruppen des o.g. Kohlenstoffatoms unterscheiden. Das erste klinisch verwendete Bisphosphonat (Etidronat) besitzt in dieser Seitengruppe einen Methylrest, die Bisphosphonate der zweiten Generation (Pamidronat und Alendronat) besitzen eine Aminogruppe und werden daher auch als

Aminobisphosphonate bezeichnet. Das in dieser Studie verwendete Ibandronat ist ein Bisphosphonat der dritten Generation und als intravenöses Präparat zugelassen zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen sowie zur Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie mit oder ohne Metastasen. Das orale Präparat ist nach Angabe der Fachinformation indiziert zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, zur Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen. Eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht belegt worden.

Studien haben gezeigt, dass eine alle 3 Monate verabreichte intravenöse Therapie mit Ibandronat die Knochendichte an Wirbelsäule, Hüfte und Trochanter erhöht [43]. Darüber hinaus kommt es zu einer verminderten Ausscheidung von Desoxypyridinolin im Urin, sowie einer Verminderung der Knochenstoffwechselfparameter im Blut. Ibandronat gehört zur Gruppe der Bisphosphonate, die spezifisch am Knochen wirken. Sie lagern sich am Knochen an, werden bei Knochenabbau von den Osteoklasten aufgenommen und hemmen deren Aktivität. Zudem wird die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen gehemmt.

Mögliche Nebenwirkungen einer Ibandronat-Infusion sind Hypokalzämie, Grippe-ähnliche Beschwerden wie Fieber, Schüttelfrost und Knochen- und/oder muskelkaterähnlichen Schmerzen sowie Kieferosteonekrosen. Die Kieferosteonekrose wurde 2003 erstmals als solche beschrieben. Sie kommt bei etwa 1% der mit Bisphosphonaten behandelten Patienten vor. Die Zeit bis zu ihrer Entwicklung beträgt im Mittel 2 Jahre [72, 75].

Bei Überdosierung der Bisphosphonate kann es zur Beeinträchtigung der Nieren- und/oder Leberfunktion kommen. Studien ergaben eine signifikante Verbesserung der Knochenschmerzen, sowie einen signifikanten Abfall der Urinmarker der Knochenresorption (Pyridinolin und Desoxypyridinolin) unter 6 mg Ibandronat i.v. im Vergleich zu Placebo [44].

1996 ergaben Untersuchungen von Stern und Mitarbeiter, dass es durch die Therapie einer GvHD mit Steroiden zu einem erhöhten Knochenmasseverlust kommt [13]. 1999 untersuchten Ebeling, Thomas, Erbas und Mitarbeiter, dass

Knochenmasseverluste besonders nach allogener und nicht so sehr nach autologer Knochenmarktransplantation (KMT) vorkommen. Besonders häufig traten diese auf, wenn eine Behandlung der GvHD mit Glukokortikoiden notwendig wurde [5]. Socié et al. sowie Enright et al. berichteten über eine Prävalenz der Osteonekrose nach allogener Knochenmarktransplantation, die zwischen 3 und 10% liegt [6]. Die Prävalenz steigt an, wenn durch transplantationsassoziierte Erkrankungen eine Glukokortikoidtherapie notwendig wurde.

Die aseptische Osteonekrose kann durch verschiedene Mechanismen entstehen. Diese Mechanismen umfassen zum einen die Unterbrechung der Blutversorgung durch z.B. Thrombose und Embolie. Zum anderen kann die Osteonekrose durch Verletzungen und ausgeübten Druck auf die Gefäßwand sowie Gefäßverschlüsse ausgelöst werden. Der exakte Mechanismus, wie Glukokortikoide eine Osteonekrose auslösen können, ist derzeit Gegenstand von Untersuchungen. Möglicherweise sind nicht so sehr die Glukokortikoidtherapien sondern vielmehr andere Risikofaktoren nach allogener Blutstammzelltransplantation wie Vaskulitiden, Dysregulationen des Lipidstoffwechsels oder Radiatio- bzw. Medikamenten-induzierte Verletzungen der Gefäßwand als Grund für die aseptische Osteonekrose zu nennen. Untersuchungen haben gezeigt, dass es nach der Applikation von Bisphosphonaten zu einer Störung der Angiogenese durch Hemmung der Genexpression kommt [50, 57]. Diese Wirkung der Bisphosphonate wird auch dazu genutzt, das Fortschreiten maligner Knochenerkrankungen einzudämmen [56].

Da der größte Teil des Knochenmasseverlustes im ersten halben Jahr nach Beginn der Therapie eintritt, sollten frühzeitig präventive Maßnahmen eingeleitet bzw. mit der Therapie der Osteoporose begonnen werden. Zur Prävention wird z.B. die orale Substitution von Kalzium und Vitamin D oder ggf. eine Hormonersatztherapie eingesetzt [55, 62]. Zusätzlich zeigt sich nach Steroidapplikation bereits nach kurzer Zeit ein erhöhter oxidativer Streß der Zellen, so dass möglicherweise eine antioxidative Therapie das Risiko der Osteoporose verringern kann [53]. Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien bezüglich einzelner Bisphosphonate (z.B. Pamidronat, Reid et al.) ergaben einen signifikant

höheren Knochenmasseverlust in der Placebo-Gruppe. Insgesamt ergaben die bisher durchgeführten Studien, dass die Bisphosphonate einen Knochenmasseverlust zumindest zum Teil rückgängig machen und die Entstehung von Frakturen und anderen skelettbezogenen Ereignissen verhindern können [22, 23, 25, 49, 56].

Ziel der vorliegenden Promotion war es zu zeigen, ob eine prophylaktische Gabe von Ibandronat, bei Patienten mit Steroidmedikation im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation, einen Verlust an Knochenmasse und das Risiko einer Osteoporose sowie die Entwicklung einer Osteonekrose minimieren kann. Darüber hinaus soll geklärt werden, ob sich ein bereits eingetretener Knochenmasseverlust durch die Gabe von Ibandronat stabilisieren lässt.

In die Untersuchungen eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund unterschiedlicher hämatologischer Erkrankungen eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten haben. Im weiteren Verlauf kam es bei einem Teil der Patienten zur Ausbildung einer GvHD, so dass eine Steroidtherapie notwendig wurde. Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation, bei denen keine Notwendigkeit der Steroidtherapie bestand, dienten als Kontrollgruppe. Die Patienten der Steroidgruppe erhielten zur Prophylaxe möglicher ossärer Veränderungen das Bisphosphonat Ibandronat 4-wöchentlich intravenös verabreicht.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign, Patienten und Studienmedikation

Grundlage dieser Untersuchung sind die Ergebnisse einer Phase 2-Studie mit deskriptivem Charakter für das Medikament Ibandronat in der Abteilung für Hämatologie/ Onkologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock. Im Rahmen der Studie wurden Patienten untersucht, die während der Behandlung einer GvHD nach allogener Blutstammzelltransplantation eine Steroidmedikation erhalten haben. Zwischen dem 01.01.1998 und 31.12.2002 erhielten 106 Patienten an der Universitätsklinik Rostock eine allogene Stammzelltransplantation. Von diesen Patienten verstarben 41 Patienten innerhalb von kürzerer Zeit nach der Transplantation, 4 Patienten wurden aufgrund eines multiplen Myeloms ausgeschlossen. 15 weitere Patienten konnten aufgrund eines fehlenden Einverständnisses nicht in die Untersuchung eingeschlossen werden.

Patienten der Ibandronatgruppe, die im o.g. Beobachtungszeitraum in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten ihre Stammzelltransplantation jeweils nach Januar 2000.

Ibandronat wurde bei Patienten, die eine Therapie mit Steroiden erhielten, zur Osteoporoseprophylaxe eingesetzt. Im Vergleich dazu wurde eine Patientengruppe nach allogener Blutstammzelltransplantation ohne Steroid- und Ibandronatmedikation nach denselben Untersuchungskriterien ausgewertet, die zur gleichen Zeit in der Abteilung für Hämatologie/ Onkologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock behandelt wurden.

Die Kumulativdosis war identisch. Bei einer eingeschränkten Kreatinin-Clearance erfolgte die Dosisanpassung an die Nierenfunktion. Die Ibandronat-Infusion (4mg) wurde unmittelbar zu Beginn der Steroidtherapie begonnen und dann 4-wöchentlich verabreicht. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch im Therapiearm erfolgte die Bestimmung von Kreatinin, Calcium, Phosphat, Vitamin D

und Alkalischer Phosphatase in 6-monatigen Abständen. Jährlich wurden Estradiol bzw. Testosteronkonzentration sowie Desoxypyridonoline im Urin bestimmt.

Ibandronat ist nach Angaben der Fachinformation vom Juni 2006 indiziert und zugelassen zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie mit oder ohne Metastasen sowie zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen. Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen war zum Zeitpunkt der Untersuchung 4 mg i.v. als Kurzinfusion in 500ml NaCl 0,9% im Abstand von 4 Wochen. Seit Oktober 2004 ist die Dosis auf 6 mg Ibandronat i.v. erhöht worden, nachdem in einer durchgeführten Phase 3-Studie eine erhöhte Wirksamkeit signifikant nachgewiesen wurde [44]. Die Infusion sollte über eine Zeitdauer von mindestens 1 Stunde erfolgen, um die Rate der Nebenwirkungen zu minimieren. Eine Dosisanpassung ist bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) notwendig. Neben der Ibandronatgabe sollte auf kompensierte Vitamin D - und Kalziumspiegel geachtet werden.

Als skelettbezogene Ereignisse sind Osteonekrosen oder Frakturen zu bezeichnen, welche die Lebensqualität bzw. den Gesundheitszustand der Patienten wesentlich beeinträchtigen.

2.2. Untersuchungsparameter

2.2.1. Klinisch-chemische Untersuchungen

Die im Folgenden beschriebenen Laborparameter wurden zwischen März 1998 und August 2004 im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums Rostock untersucht.

- Serum- Kalzium

- Serum- Phosphat
- Serum- Kreatinin
- Alkalische Serumphosphatase
- 25-OH-Vitamin D
- Testosteron und Estradiol im Serum
- Desoxypyridinoline im Urin

Durch Änderung der Untersuchungsmethoden bei Kalzium, Phosphat, Kreatinin und Alkalischer Serumphosphatase verschoben sich im Jahre 2000 bzw. 2004 die Referenzbereiche.

Tabelle 2: Änderungen der Referenzbereiche klinisch-chemischer Parameter

Klinisch-chemischer Parameter	Referenzbereich bis 2000	Referenzbereich ab 2000
Serum-Kalzium	2,27-2,64 mmol/l	2,20-2,55 mmol/l
Serum-Phosphat	0,77-1,42 mmol/l	0,78-1,53 mmol/l
Serum-Kreatinin	m: 71-133 µmol/l w: 62-106 µmol/l	m: 62-106 µmol/l w: 35-88 µmol/l
	Referenzbereich bis 2004	Referenzbereich ab 2004
Alkalische Serumphosphatase	74-237 U/l	38-126 U/l

25-OH-Vitamin D wurde mit einem kompetitiven Radioimmunoassay (RIA) mit vorgeschalteter Extraktion, Fa. Nichols, USA bestimmt. (Referenzbereich 40-185 nmol/l)

Testosteron sowie Estradiol im Serum werden mit einem Elektrochemilumineszenzassay (ECLIA, kompetitiver Assay) bestimmt. (Refe-

renzbereich Testosteron: m: 2,8-8,0; w: 0,06-0,82 ng/ml; Referenzbereich Estradiol: m: 28-156; w: postmenopausal <18,4-201 pmol/l)

Die Bestimmung der Desoxypyridinoline im Urin erfolgt durch einen Festphasen-Chemilumineszens-Enzym-Immunoassay (Sandwich-Assay), System Immulite, Fa.DPC Biermann, BRD. (Referenzbereich: m: 2,3-5,4; w: <54 Jahre: 3,0-7,4; >54 Jahre: 3,0-9,5 nmol/mmolCrea)

2.2.2. Bildgebende Verfahren

Knochendichtemessung

Zur Knochendichtemessung wurde in der vorliegenden Studie die quantitative Computertomographie (Osteodensitometrie) eingesetzt. Sie erfolgte bei den Patienten unter Langzeitsteroidtherapie zur Feststellung des Osteopeniegrades. Dazu wurde im verwendeten Philipps Tomoscan AV eine Vergleichsmessung von 3 Lendenwirbelkörpern (in der Regel LWK 1-3) durchgeführt und der Mittelwert bestimmt. Als signifikant pathologisch gelten die gemessenen Werte, wenn sie mehr als 2 Standardabweichungen vom Referenzkollektiv abweichen.

Röntgen und Magnetresonanztomographie

Für die Röntgenaufnahmen wurde das Gerät Polydoros Lx 30/50 Lite (Siemens) verwendet. Die Auswertung der Bilder erfolgt mit Hilfe eines digitalen Systems von AGFA, ADC Compact.

Die Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie wurden mit dem Gerät Avanto Version syngo MR 2004V (Siemens) durchgeführt. Es wurden in Abhängigkeit von dem zu untersuchenden Körperteil, verschiedene standardisierte Techniken verwendet.

2.3. Statistische Auswertungen

Die Statistik wurde mit dem Statistik-Programm SPSS 11.0 für Windows bzw. 10.0 für Macintosh durchgeführt.

Neben der deskriptiven Statistik wurden ebenso ein Test auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test sowie Shapiro-Wilks-Test) durchgeführt. Da es sich um ein relativ kleines Patientenkollektiv, und somit nicht um eine Normalverteilung handelt, wurde ein Vergleich der Medianwerte durchgeführt. Als statistisch signifikant gelten Werte von $p \leq 0,05$.

Die Charakteristika der einzelnen Patientengruppen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Als statistisch signifikant wurden Werte von $p \leq 0,05$ gewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik der Patienten

Es wurden die Daten von 46 Patienten im Alter von 17 bis 62 Jahren (Mittelwert 41 Jahre) ausgewertet, die aufgrund einer hämatologischen Erkrankung eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Es wurden 28 männliche Patienten (61%) und 18 weibliche Patienten (39%) untersucht. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Tag der Stammzelltransplantation bis zum Monat August des Jahres 2004 (Median 41 Monate).

28 Patienten (61%) haben eine Ibandronatmedikation erhalten. Zehn Patienten (5 Patienten der Ibandronat- und 5 Patienten der Kontrollgruppe) konnten nicht ausgewertet werden. Acht Patienten (3 aus der Ibandronat- und 5 aus der Kontrollgruppe) verstarben an Spätkomplikationen der Transplantation oder an einem Rezidiv, bei einem Patienten wurde die Therapie aufgrund eines Rezidivs abgebrochen, ein Patient schied durch Wohnortwechsel aus der Beobachtung aus.

Patienten mit Ibandronatmedikation

Es wurden 28 Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation mit nachfolgender Steroidmedikation rekrutiert, die eine Ibandronatmedikation erhalten haben. Von diesen Patienten wurden 23 ausgewertet. Die Steroidtherapie erfolgte Leitlinien-gerecht mit 2x1 mg/kg Körpergewicht bei der akuten Form und 1x1 mg/kg Körpergewicht bei der chronischen Form der GvHD.

Die Patienten waren 20-62 Jahre alt (Median 49 Jahre). Die Behandlungsdauer nach der Transplantation betrug 21-54 Monate (Median 42 Monate). 11 (48%) der ausgewerteten Patienten waren männlich, 12 (52%) Patienten waren weiblich.

Tabelle 2: Diagnoseverteilung der Ibandronatgruppe

Diagnose	Patienten	Prozent
AML	4	17,4
ALL	1	4,3
CML	6	26,1
CLL	3	13,0
MDS	2	8,7
NHL	5	21,7
SAA	1	4,3
Amyloidose	1	4,3

13 (57%) Patienten wurden mittels Stammzellspende von einem verwandten, 10 (44%) Patienten von einem nicht verwandten Spender therapiert.

Alle Patienten wurden aufgrund einer Graft-versus-Host-Erkrankung mit Steroiden therapiert. 10 (44%) Patienten erkrankten an einer akuten, 13 (57%) Patienten an einer chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung.

14 (61%) Patienten erkrankten im Beobachtungszeitraum an einer Osteoporose, 9 (29%) Patienten erkrankten nicht an Osteoporose.

12 (52%) Patienten erhielten im Rahmen der Transplantation eine Kalzium-Medikation, 7 (30%) Patienten benötigten eine Vitamin D-Substitution.

7 (30%) Patienten entwickelten während des Beobachtungszeitraums ein skelettbezogenes Ereignis, 16 (70%) Patienten nicht.

Patienten ohne Ibandronatmedikation

Es wurden 18 Patienten, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation keine Steroidmedikation und damit auch keine Ibandronatmedikation erhalten hatten, in die Studie eingeschlossen. Von diesen Patienten wurden 13 ausgewertet.

Die Patienten waren 17-60 Jahre alt (Median 36 Jahre) und wurden 47-77 Monate (Median 58 Monate) beobachtet.

11 (84,6%) Patienten waren männlich, 2 (15,4%) waren weiblich.

Tabelle 3: Diagnoseverteilung der Vergleichsgruppe

Diagnose	Patienten	Prozent
AML	4	30,8
CML	4	30,8
MDS	2	15,4
NHL	2	15,4
SAA	1	7,7

7 (54%) Patienten erhielten eine Stammzellspende von einem verwandten, 6 (46%) Patienten von einem nicht-verwandten Spender.

2 (15%) Patienten entwickelten eine Osteoporose, 11 (85%) Patienten entwickelten keine Osteoporose.

Je 1 (8%) Patient erhielt eine Vitamin D- bzw. Calcium-Substitution.

1 (8%) Patient entwickelte ein skelettbezogenes Ereignis.

3.2. Auswertung der Ibandronatgruppe

3.2.1. Kalzium

Die mediane Kalziumkonzentration im Serum der Ibandronatgruppe betrug vor der Transplantation 2,235 mmol/l (Referenzbereich 2,20-2,55 mmol/l). Dieser Wert erhöhte sich im ersten halben Jahr auf 2,36 mmol/l. Es kam im weiteren Verlauf zu einem langsamen Absinken der Kalziumwerte auf niedrig-normale Werte in Höhe der Ausgangskonzentration (2,27 mmol/l nach 4 Jahren). Keine Veränderung war statistisch signifikant.

Tabelle 4: Serum-Kalziumkonzentration der Ibandronatgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	2,04	2,47	2,235	23
0,5	2,16	2,67	2,36	23
1	1,95	2,48	2,32	23
1,5	2,15	2,43	2,31	23
2	2,12	2,42	2,28	21
2,5	2,10	2,50	2,28	17
3	2,04	2,52	2,35	13
3,5	2,08	2,38	2,25	4
4	2,08	2,50	2,27	7
4,5	2,36	2,36	2,36	1

3.2.2. Phosphat

Die mediane Phosphatkonzentration im Serum der Patienten mit Ibandronatmedikation betrug vor der Transplantation 1,25 mmol/l. (Referenzbereich 0,78-1,53 mmol/l) Diese Konzentration sank im Verlauf der Beobachtung leicht ab (minimaler Medianwert 0,91 mmol/l nach 2,5 Jahren nach Transplantation), jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 5: Serum-Phosphatkonzentration der Ibandronatgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	0,45	2,01	1,25	23
0,5	0,67	1,71	1,19	23
1	0,37	1,39	1,13	23
1,5	0,44	1,50	0,94	23
2	0,55	1,75	0,94	18
2,5	0,55	1,37	0,91	16
3	0,50	1,40	0,99	12
3,5	0,64	1,55	0,97	11
4	0,57	1,64	1,07	6

3.2.3. Kreatinin

Die Kreatininkonzentration im Serum betrug zu Beginn des Beobachtungszeitraums im Median 78,7 $\mu\text{mol/l}$ (Referenzbereich 62-106 $\mu\text{mol/l}$). Im ersten halben Jahr stieg diese Konzentration leicht an (Median 94,2 $\mu\text{mol/l}$), jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,152$). Im weiteren Verlauf kam es zu einem schrittweisen Absinken der Kreatininkonzentration auf einen Median von 92,1 $\mu\text{mol/l}$ nach 3,5 Jahren.

Tabelle 6: Serum-Kreatininkonzentration der Ibandronatgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	55,6	217	78,7	23
0,5	50,1	261	94,2	23
1	39,5	170	87,1	23
1,5	43,8	183	78,3	23
2	51	155	80,8	20
2,5	55	139	96,6	16
3	55,7	132	94,8	13
3,5	46	143	92,1	11
4	45,6	137	94,05	6
4,5	97,9	112	104	2

3.2.4. Alkalische Phosphatase (AP)

Die mediane AP-Konzentration im Serum betrug vor der Transplantation 241 U/l (Referenzbereich 74-237 U/l). Es kam im ersten halben Jahr zu keiner statistisch signifikanten Erhöhung dieser Konzentration, der Median betrug 245 U/l. Im weiteren Verlauf hielten sich die Medianwerte der Patienten weitestgehend in diesem Bereich.

Tabelle 7: Serum-AP-Konzentration der Ibandronatgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	34	327	241	23
0,5	127	2377	245	23
1	96	1801	230	23
1,5	120	1956	243	23
2	97	1335	208,5	18
2,5	121	983	185	16
3	109	1141	211	13
3,5	104	1053	189	11

3.2.5. Vitamin D

Die Vitamin D-Konzentration im Serum betrug zu Beginn des Beobachtungszeitraums im Median 46 nmol/l (Referenzbereich 40-185 nmol/l). Im weiteren Verlauf kam es zunächst zu einem leichten Anstieg auf Medianwerte von 52 nmol/l nach 6 Monaten und auf 88 nmol/l nach 1,5 Jahren. Alle Änderungen waren nicht statistisch signifikant.

Tabelle 8: Vitamin D-Werte der Ibandronatgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	22	152	46	12
0,5	18	125	52	15
1	16	466	48	7
1,5	16	375	88	5
2	15	144	65,95	6
2,5	22	163	73	4
3	70	150	114	4
3,5	14	118	214	5

3.2.6. Estradiol

Alle Patientinnen (n=12) galten nach der Transplantation aufgrund der vorhergehenden intensiven Konditionierungstherapie als postmenopausal. Die mediane Estradiolkonzentration im Serum betrug bei Transplantation 48,65 pmol/l (Referenzbereich <18,4-201 pmol/l). Da eine altersadjustierte Hormonsubstitution stattfand, spielt ein Hormonmangel als Grund für die Knochenerkrankungen eine untergeordnete Rolle. Die medianen Estradiolwerte bleiben im Verlauf stabil. Keine der Veränderungen im Verlauf war statistisch signifikant.

Tabelle 9: Serum-Estradiolkonzentration der Ibandronatgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	11	92	48,65	6
1	11,3	1279	50,1	6
2	18,4	424	51,2	7
3	18,4	210	26,4	5

3.2.7. Testosteron

Die mediane Testosteronkonzentration im Serum der männlichen Patienten (n=11) betrug zu Beginn des Beobachtungszeitraums 4,04 ng/ml (Referenzbereich 2,8-8,0 ng/ml). Dieser Wert blieb stabil. Es erfolgte außerdem eine Hormonsubstitution.

Tabelle 10: Serum-Testosteronkonzentration der Ibandronatgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	0,43	7,50	4,04	7
1	0,49	6,21	2,84	6
2	1,0	6,0	5,35	3
4	4,63	7,59	6,11	2

3.2.8. Desoxypyridinoline im Urin

Im Median betrug die Konzentration der Desoxypyridinoline im Urin bei Transplantation 6,235 nmol/mmol Crea (Referenzbereich 2,3-5,4 nmol/mmol Crea). Auch diese Werte blieben im Verlauf der Beobachtung stabil.

Tabelle 11: Urin-Desoxypyridinolinkonzentration der Ibandronatgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	3,50	13,21	6,235	14
1	4,06	19,81	5,11	13
2	1,42	22,31	5,24	11
3	3,8	22,3	4,7	6

3.3. Auswertung der Vergleichsgruppe

3.3.1. Kalzium

Die mediane Kalziumkonzentration im Serum betrug bei Transplantation 2,27 mmol/l (Referenzbereich 2,20-2,55 mmol/l). Im ersten halben Jahr kam es zu einem Anstieg des Wertes auf 2,32 mmol/l ($p=0,05$). Im weiteren Verlauf blieb der Kalziumwert weitgehend stabil und es kam zu keiner statistisch signifikanten Änderung.

Tabelle 12: Serum-Kalziumkonzentration der Vergleichsgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	2,10	2,47	2,27	13
0,5	2,26	2,48	2,32	13
1	2,26	2,53	2,335	12
1,5	2,18	2,44	2,34	11
2	2,15	2,50	3,355	12
2,5	2,27	2,45	2,33	11
3	2,04	2,50	2,36	11
3,5	2,27	2,44	2,33	11
4	2,27	2,50	2,40	10
4,5	2,21	2,43	2,38	7
5	2,25	2,29	2,26	3
5,5	2,23	2,48	2,305	4

3.3.2. Phosphat

Im Median lag die Phosphatkonzentration im Serum zu Beginn des Beobachtungszeitraums bei 1,24 mmol/l (Referenzbereich 0,78-1,53 mmol/l). Nach dem ersten halben Jahr kam es zu einer statistisch signifikanten Verminderung dieses Wertes, die Serum-Phosphatkonzentration betrug nach 6 Monaten im Mittel 1,14 mmol/l ($p=0,017$). Nach 12 Monaten kam es wiederum zu einer Verminderung der mittleren Phosphatkonzentration auf 1,045 mmol/l ($p=0,055$). Im weiteren Verlauf blieb die Phosphatkonzentration weitgehend stabil und es kam zu keiner signifikanten Veränderung mehr.

Tabelle 13: Serum-Phosphatkonzentration der Vergleichsgruppe

Behandlungsdauer (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	0,81	1,68	1,24	13
0,5	0,84	1,55	1,14	12
1	0,58	1,19	1,045	12
1,5	0,90	1,39	1,05	8
2	0,71	1,34	1,02	10
2,5	0,89	1,24	1,03	10
3	0,89	1,29	1,04	9
3,5	0,70	1,30	1,055	10
4	0,92	1,22	1,15	5
4,5	0,52	1,32	1,11	5
5	0,97	1,26	1,0	3
5,5	1,10	1,20	1,2	3

3.3.3. Kreatinin

Die mediane Kreatininkonzentration im Serum lag bei Transplantation bei 68 $\mu\text{mol/l}$ (Referenzbereich 62-106 $\mu\text{mol/l}$). Nach 6 Monaten kam es zu einer signifikanten Erhöhung der medianen Kreatininkonzentration auf einen Wert von 92,9 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,018$). Nach weiteren 6 Monaten fiel dieser Wert wiederum statistisch signifikant ab auf 79,7 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,028$). Im weiteren Verlauf blieb die Kreatininkonzentration stabil.

Tabelle 14: Serum-Kreatininkonzentration der Vergleichsgruppe

Behandlungsdauer (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	55,7	124,0	68	13
0,5	63,6	149,0	92,9	13
1	68,0	102,0	79,7	13
1,5	51,4	98,4	75,6	11
2	27,1	99,7	77,55	12
2,5	60,9	110,0	79,4	11
3	65,5	117,0	79,9	12
3,5	66,8	93,3	81,1	12
4	50,0	105,0	80,3	7
4,5	54,0	93,6	80,7	7
5	58,9	95,1	94,6	3

3.3.4. Alkalische Phosphatase

Im Median lag die AP-Konzentration im Serum zu Beginn des Beobachtungszeitraums bei 101,5 U/l (Referenzbereich 74-237 U/l). In den ersten 6 Monaten kam es nur zu einer leichten Erhöhung dieser Konzentration auf durchschnittlich 111 U/l. Im weiteren Verlauf kam es in den folgenden 6 Monaten zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der alkalischen Serum-Phosphatase auf 200 U/l ($p=0,011$). Im Folgenden blieb die Konzentration stabil (Maximum 220 U/l nach 2 Jahren) und sank dann langsam wieder ab auf Konzentrationen um 198 U/l nach 5 Jahren (geänderter Referenzbereich 38-126 U/l). Es kam zu keiner weiteren statistisch signifikanten Änderung.

Tabelle 15: Serum-AP-Konzentration der Vergleichsgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	57,6	238	101,5	12
0,5	53	238	111	13
1	55	517	200	13
1,5	146	384	215	11
2	90	607	220	12
2,5	152	692	212	11
3	141	493	220	11
3,5	83	348	198	10
4	155	323	198	7

3.3.5. Vitamin D

Die mediane Vitamin D-Konzentration im Serum lag vor der Transplantation bei 72,5 nmol/l (Referenzbereich 40-185 nmol/l). Es kam während des Beobachtungszeitraums zu keiner statistisch signifikanten Änderung.

Tabelle 16: Serum-Vitamin D-Konzentration der Vergleichsgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	67,5	100	72,5	3
2,5	20	187	53	4
3	45	87	68	3
3,5	55	119	79	3
4	51	110	74	3

3.3.6. Estradiol

Die beiden weiblichen Patientinnen der Vergleichsgruppe galten nach der Knochenmarktransplantation aufgrund der notwendigen intensiven Konditionierungstherapie als postmenopausal. Aus diesem Grund erhielten die Probandin-

nen eine Hormonsubstitution. Die Estradiolwerte blieben im Verlauf im Normbereich.

3.3.7. Testosteron

Die mediane Testosteronkonzentration im Serum der männlichen Patienten (n=11) lagen bei Transplantation im Normbereich. Im Verlauf kam es hierbei zu keiner Änderung.

3.3.8. Desoxypyridinoline im Urin

Die Desoxypyridinoline im Urin lagen im Median zu Beginn des Beobachtungszeitraums bei 3,33 $\mu\text{mol}/\text{mmolCreatinin}$ (Referenzbereich 2,3-5,4 $\text{nmol}/\text{mmolCrea}$). Es kam im Verlauf zu einem geringen Anstieg dieser Konzentration auf einen durchschnittlichen Wert von 6,82 $\mu\text{mol}/\text{mmolCrea}$. Diese Veränderung war jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 19: Urin-Desoxypyridinolinkonzentration der Vergleichsgruppe

Behandlungszeit (Jahre)	Minimum	Maximum	Median	Anzahl Patienten
0	3,12	3,68	3,33	13
1	4,02	6,21	5,115	12
2	6,13	7,23	6,82	7

3.4. Gegenüberstellung von Ibandronatgruppe und Vergleichsgruppe

3.4.1. Patientencharakterisierung

Sowohl in der Altersverteilung ($p=0,563$), der Diagnosehäufigkeit ($p=0,752$) sowie des Spenderstatus ($p=0,877$) besteht zwischen den beiden Beobachtungsgruppen kein signifikanter Unterschied.

Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht bei der Geschlechterverteilung ($p=0,030$) wobei die Ibandronatgruppe deutlich mehr weibliche Patientinnen enthält als die Vergleichsgruppe (52% zu 15%). Patienten in der Kontrollgruppe wurden signifikant länger beobachtet als Patienten der Ibandronatgruppe ($p=0,038$).

Von den Patienten aus der Ibandronatgruppe hatten 10 Patienten eine akute und 13 Patienten eine chronische GvHD. Von den Patienten mit der akuten GvHD litten 9 unter Osteoporose, von den Patienten mit der chronischen GvHD litten 5 Patienten unter Osteoporose. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen mit akuter bzw. chronischer GvHD ist nicht statistisch signifikant ($p=0,29$).

Tabelle 20: Patientencharakterisierung der Ibandronat- und der Vergleichsgruppe

	Patienten mit Ibandronat- und Steroidmedikation (n=23)	Patienten ohne Ibandronat- und Steroidmedikation (n=13)
Geschlecht *		
weiblich	n=12 (52%)	n=2 (15%)
männlich	n=11 (48%)	n=12 (85%)
Alter (Jahre)	20-62 (Median 49)	17-60 (Median 36)
Beobachtungsdauer * (Monate)	21-54 (Median 42)	47-77 (Median 58)
Spenderstatus		
verwandt	n=13 (56%)	n=7 (54%)
nicht verwandt	n=10 (44%)	n=6 (46%)
Steroidmedikation	n=23	n=0
Ibandronatmedikation	n=23	n=0
GvHD-Status		
akut	n=10 (44%)	n=0
chronisch	n=13 (56%)	n=0
keine	n=0	n=13 (100%)
Kalziummedikation	n=12 (52%)	n=1 (8%)
Vitamin D-Prophylaxe	n=7 (30%)	n=1 (8%)
Knochenstatus*		
Osteoporose	n=14 (61%)	n=2 (15%)
keine Osteoporose	n=9 (39%)	n=11 (85%)
Skelettale Ereignisse*		
Osteonekrose	n=6 (26%)	n=0
Fraktur	n=1 (4%)	n=1 (8%)

* = statistisch signifikanter Unterschied

3.4.2. Kalzium

Im Vergleich der Kalziumwerte findet sich zu Beginn des Untersuchungszeitraumes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsgruppen. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes driften die Kurven der Messwerte auseinander. Allerdings sind nach 3,5 Jahren in beiden Beobachtungsgruppen nur noch so wenig Patienten vorhanden, dass eine statistische Signifikanz nicht nachgewiesen werden kann.

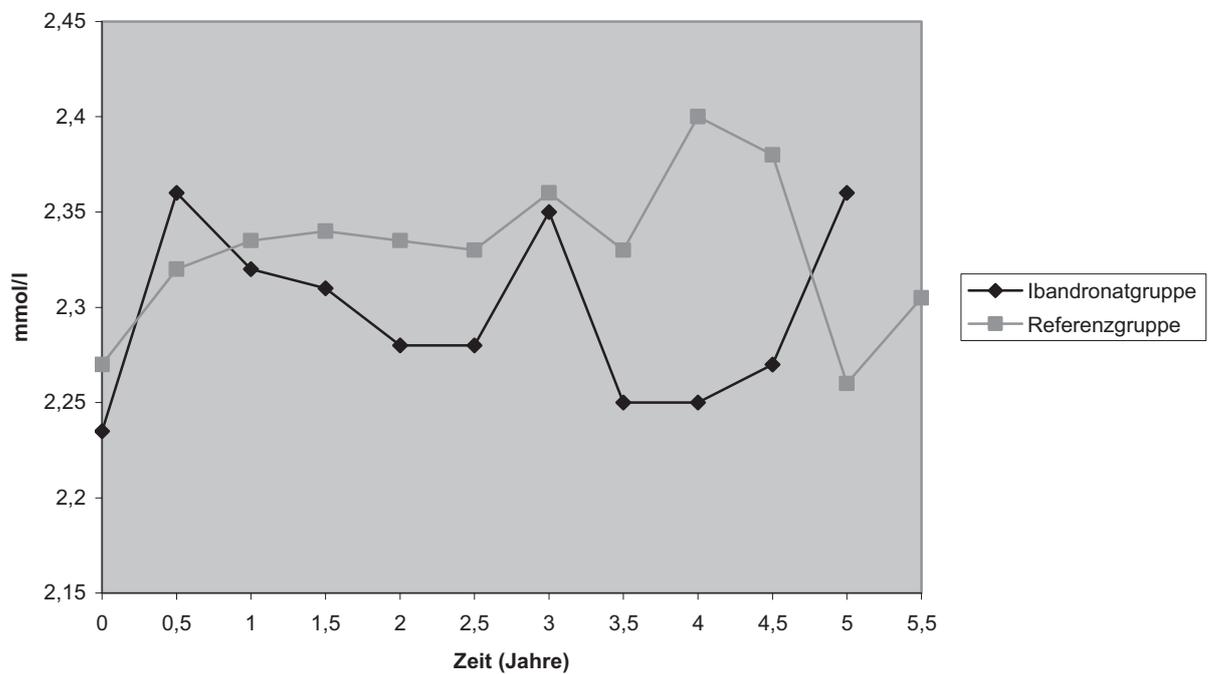


Abbildung 4: Mediane Serum-Kalziumkonzentration der Therapie- und Vergleichsgruppe

3.4.3. Phosphat

Zu keiner Zeit bestand zwischen den beiden Beobachtungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Phosphatkonzentrationen im Serum

3.4.4. Kreatinin

Zu keiner Zeit bestand zwischen den Beobachtungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kreatininkonzentration im Serum.

3.4.5. Alkalische Phosphatase

Zu Beginn der Beobachtung beträgt die mediane AP-Konzentration im Serum der Ibandronatgruppe 241 U/l, diejenige der Vergleichsgruppe 101,5 U/l. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,001$). Auch nach 6 Monaten ist der Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsgruppen statistisch signifikant ($p=0,045$, Serum-AP-Konzentration der Ibandronatgruppe 245 U/l, Serum-AP-Konzentration der Vergleichsgruppe 111 U/l).

Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Verminderung der AP-Konzentration im Serum der Ibandronatgruppe und zu einer Erhöhung der AP-Konzentration im Serum der Vergleichsgruppe und damit zur weitgehenden Angleichung beider Werte.

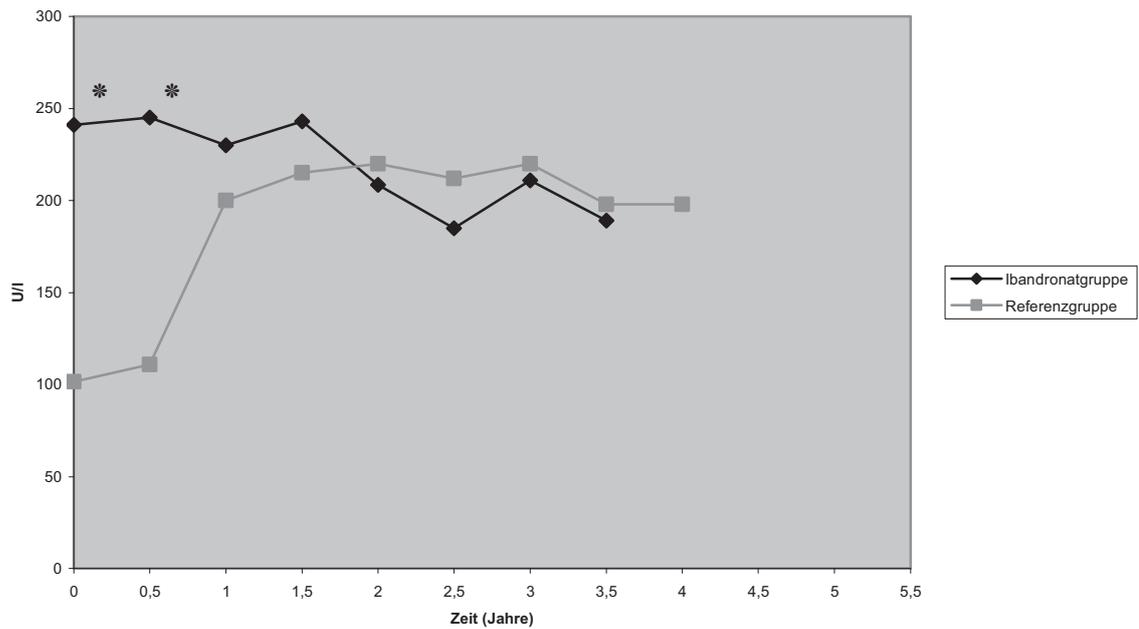


Abbildung 5: Mediane Serum-AP-Konzentration der Therapie- und Vergleichsgruppe

3.4.6. Vitamin D

Es bestand zu keiner Zeit ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Vitamin-D-Werte.

3.4.7. Estradiol

Es bestand zu keiner Zeit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie- und der Beobachtungsgruppe.

3.4.8. Testosteron

Es bestand zu keiner Zeit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie- und der Beobachtungsgruppe.

3.4.9. Desoxypyridinoline im Urin

Es bestand zu keiner Zeit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie- und der Beobachtungsgruppen.

3.5. Skelettbezogene Ereignisse

Als skelettbezogene Ereignisse sind pathologischen Frakturen, die sich aufgrund einer bestehenden Osteoporose entwickelten, sowie Osteonekrosen definiert. Diese wirken sich negativ auf Gesundheit und Lebensqualität der Patienten aus.

14 (61%) Patienten der Ibandronatgruppe entwickelten eine Osteoporose, wohingegen nur 2 (15%) Patienten der Kontrollgruppe eine Osteoporose entwickelten.

Jeweils ein Patient der zwei Beobachtungsgruppen hat eine Fraktur entwickelt. Der betreffende Patient aus der Ibandronatgruppe wurde aufgrund einer chronischen Graft-versus-Host-Disease mit Glukokortikoiden behandelt. Er entwickelte unter der Therapie eine pathologische Femurfraktur welche operativ mittels Femurnagel versorgt werden musste. Der betreffende Patient der Vergleichsgruppe entwickelte einen Deckplatteneinbruch des 12. Brustwirbelkörpers, der jedoch nicht versorgungspflichtig war.

6 (26%) Patienten der Ibandronatgruppe entwickelten unter der Therapie eine Osteonekrose. Die Patienten sind aufgrund einer ausgeprägten GvHD unter hochdosierter Steroidtherapie und wiesen in den meisten Fällen eine Hüftkopfnekrose ein- oder beidseitig auf, die z.T. durch Einsetzen einer Hüft-

Endoprothese therapiert werden musste. Weiterhin wurden zwei Osteonekrosen des Tibiakopfes beschrieben. Unter Ibandronattherapie sind diese Patienten derzeit stabil. Dieser Unterschied zur Vergleichsgruppe, von denen kein Patient eine Osteonekrose entwickelte, ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

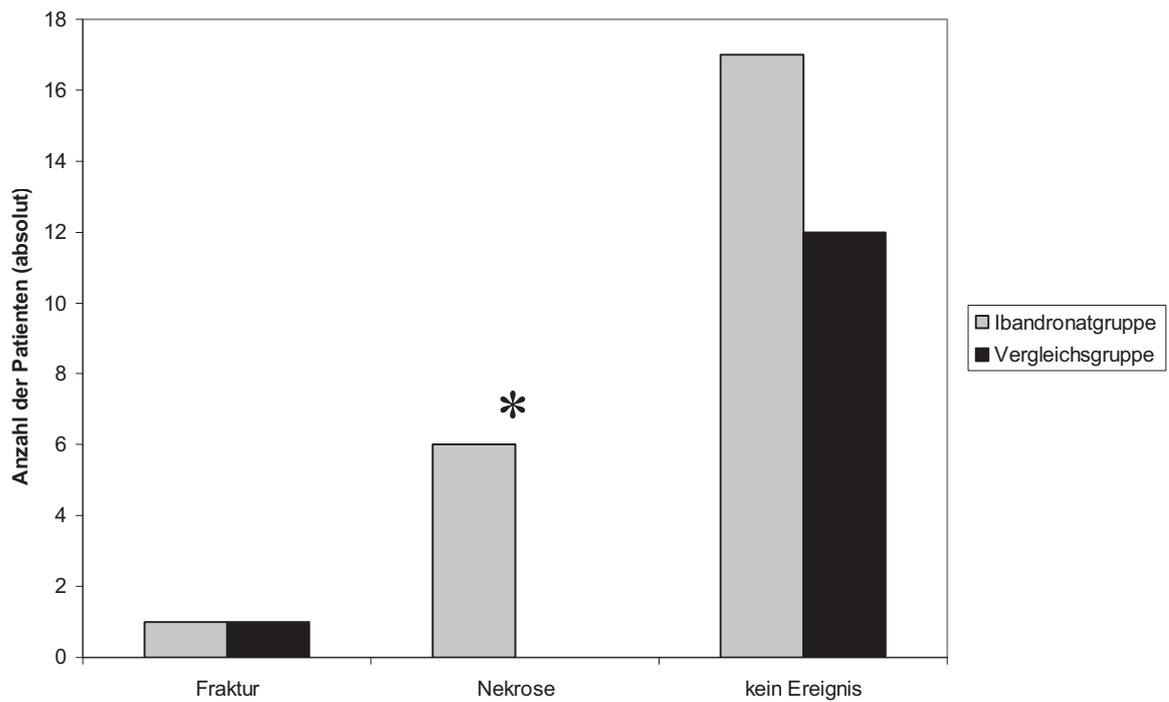


Abbildung 7: Art und Anzahl der skelettbezogenen Ereignisse in Therapie- und Vergleichsgruppe

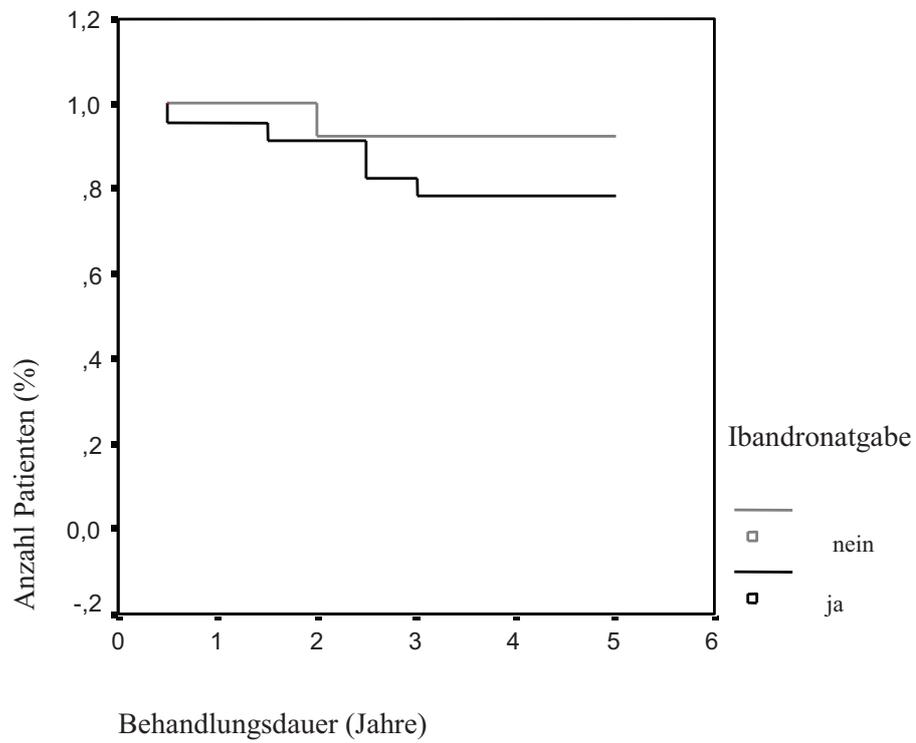


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve der skelettbezogenen Ereignisse

4. Diskussion

Seit die Knochenmarktransplantation als Therapieoption bei hämatologischen Erkrankungen vor mehr als 40 Jahren inauguriert wurde, folgten weitreichende Veränderungen der Therapieregime und supportiver Konzepte. Die transplantationsassoziierte Mortalität konnte durch intensitätsverringerte Konditionierungskonzepte deutlich gesenkt werden. Als Spätkomplikationen der allogenen Stammzelltransplantation ist besonders die chronische Graft-versus-Host-Erkrankung hervorzuheben. Sie bedarf einer Therapie, die von zahlreichen Nebenwirkungen gekennzeichnet ist. In besonderer Weise handelt es sich bei diesen um die durch Kortikosteroide hervorgerufene Osteoporose und Osteonekrose, die sich gravierend auf die Gesundheit und die Lebensqualität der Patienten auswirken.

Glukokortikoide wirken sich über verschiedene Mechanismen negativ auf die Knochenstoffwechsel- und Kalziumbilanz aus. Zum einen werden die Proliferation und Knochenmatrixsynthese der Osteoblasten gehemmt, zum anderen die Knochenresorption durch Osteoklasten gefördert [61]. Als Ursache gilt eine direkte, cortisoninduzierte Erniedrigung von IGF I und II (insulin-like-growth factor) und TGF- β sowie der Bindungsproteine und IGFBP, die als Hauptstimulatoren der Osteoblasten gelten. Die Stimulierung der Osteoklasten hingegen erfolgt überwiegend indirekt über Erhöhung des Parathormons und Erniedrigung des Calcitonins.

Studien haben gezeigt, dass bei Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation Knochenmasseverluste des Femurhalses auftreten. Im Gegensatz zu Patienten nach autologer Blutstammzelltransplantation, bei denen kaum Knochenmasseverluste vorkommen, ist bei den Erstgenannten häufig neben der Immunsuppression eine längere Immobilisation notwendig [62]. Studien belegten weiterhin, dass etwa 10% der Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation eine aseptische Osteonekrose entwickeln. Dieses Krankheitsbildes wurde 1888 erstmals durch König als „Ostechondrosis dissecans“ beschrieben,

zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde der Begriff der aseptischen Osteonekrose geprägt. 1987 beschrieben erstmals Atkinson et al. die Osteonekrose im Rahmen der allogenen Knochenmarktransplantation und wurden im Verlauf durch weitere Arbeitsgruppen bestätigt [1, 5, 6]. Eine Osteonekrose entsteht nach Steroidgabe besonders in den stark belasteten Knochen. Sie ist allerdings auch als Nebenwirkung der Bisphosphonattherapie beschrieben worden. Beide Formen der Osteonekrose haben eine unterschiedlich Ätiologie und Pathogenese und müssen daher voneinander getrennt betrachtet werden. Als Nebenwirkung der Bisphosphonattherapie ist die Kieferosteonekrose die häufigste Form [57, 75, 77]. Sie wurde 2004 erstmals von Ruggiero et al. erstmals beschrieben. Osteonekrosen können auch als Nebenwirkung von Alkoholabusus sowie Thrombophilien und Koagulopathien vorkommen [54, 76, 77].

Studien ergaben, dass der größte Knochenmasseverlust in den ersten Monaten nach Stammzelltransplantation auftritt [5, 7, 9, 14, 17, 20]. Darüber hinaus ergaben weitere Untersuchungen, dass der Einsatz von Cyclosporin A und Glukokortikoiden im Rahmen der Stammzelltransplantation die Rate der Knochenmasseverluste und die Anzahl der Osteoporosefälle deutlich erhöht [7, 9, 13, 17]. Seit in den 60er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts zum ersten Mal Bisphosphonate angewendet wurden, um einen Knochenmasseverlust zu verhindern, gehören diese Medikamente mittlerweile zum Therapiestandard [2]. Vergleichsstudien mit Bisphosphonaten bzw. Placebo haben einen signifikanten Abfall der Knochendichte in der Placebogruppe gezeigt. Socié et al. zeigten 1997 in ihrer Studie, dass nicht die Dosis der Steroide verantwortlich ist für die Entwicklung einer Osteonekrose, sondern nur der Fakt, dass mit Steroiden therapiert wurde. Steroide stellen damit den einzigen unabhängigen Risikofaktor bei der Entwicklung einer Osteonekrose dar [42].

Eine frühzeitige Therapie mit Bisphosphonaten soll bei Patienten mit dem Risiko für eine steroidinduzierte Osteoporose die Knochendichte signifikant steigern und die Frakturrate senken. Eine ausschließliche Substitution von Kalzium und

Vitamin D scheint nicht auszureichen den Knochenmasseverlust zu verhindern. Dieses wurde mehrfach in Untersuchungen belegt [20, 19, 3, 18].

Vergleiche des Knochenmasseverlustes mittels qCT-Aufnahmen haben gezeigt, dass nicht die unterschiedlichen Konditionierungsregime im Vorfeld der Knochenmarktransplantation den größten Anteil am Knochenmasseverlust haben, sondern die Glukokortikoidtherapien [17].

Bisphosphonate werden nach intravenöser Gabe zu 30-40% vom Knochen aufgenommen, der Rest wird unmetabolisiert mit dem Urin ausgeschieden. Eine intravenöse Gabe ist einer oralen vorzuziehen, da nach oraler Gabe nur ein geringer Anteil der Bisphosphonate resorbiert wird [51]. Das liegt zum großen Teil daran, dass sie gastrointestinale Nebenwirkungen hervorrufen, zum anderen treten die Bisphosphonate in Interaktion mit der Ernährung des Patienten.

Da im Rahmen der Konditionierungstherapien im Vorfeld der Blutstammzelltransplantation ein Hypogonadismus induziert wird, ist die Hormonsubstitution ein wichtiger Bestandteil der Osteoporoseprophylaxe [62].

Wir führten eine Phase 2 Studie mit deskriptivem Charakter durch, die den Effekt von Ibandronat auf die Knochenstoffwechselfparameter untersuchen sollte. Die Steroidapplikation erfolgte im Rahmen der GvHD-Behandlung nach allogener Blutstammzelltransplantation. Als Vergleichspopulation wurde eine Patientengruppe ohne steroidhaltige Therapie herangezogen. So wurde in der Studie deutlich, dass die im Vorfeld durchgeführten Konditionierungstherapien sowie Chemotherapien nur einen geringen Effekt auf die Entwicklung einer Osteopenie haben. Ausgeschlossen wurden Patienten mit multiplem Myelom.

Beim Vergleich der medianen Serum-Kalziumkonzentration sieht man, dass zwischen den Patienten mit und ohne Steroidmedikation kein signifikanter Unterschied besteht. Aufgrund der besonders am Ende des Beobachtungszeitraumes bestehenden nur noch sehr kleinen Patientenzahlen kann der dort festgestellte Unterschied nicht verwertet werden. Nach 3,5 Jahren wurden in der Ibandronatgruppe nur noch 4 von 23 Patienten ausgewertet.

Durch verschiedene Untersuchungen weiß man, dass bei den Patienten mit Langzeitsteroidtherapie durch die Steroide direkt die Kalziumresorption gestört wird. Es kann außerdem zu Resorptionsstörungen im Rahmen der gastrointestinalen Manifestation bei der GvHD kommen. Andere Untersuchungen zeigten, dass bei Patienten, die zur Therapie einer cGvHD eine steroidhaltige Medikation erhielten, die Urinausscheidung von Kalzium zunahm, während die Serumkalziumkonzentration abnahm. Zudem kommt es, als eine der Nebenwirkungen der Bisphosphonate, zur Komplexbildung mit dem Kalzium im Serum, was eine Abnahme des ionisierten Kalziums zur Folge hat. Diese Hypokalzämien laufen in der Regel symptomlos ab [13, 36].

Die Phosphatkonzentrationen im Serum der beiden untersuchten Gruppen sind im gesamten Studienverlauf annähernd gleich und befinden sich im Normbereich. Es kam zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden. Phosphat wird durch Parathormon über eine Aktivierung der Osteoklasten aus dem Knochen mobilisiert. Denselben Effekt haben Glukokortikoide. Die Phosphatkonzentration im Blut reguliert die Umwandlung von Calcifediol in der Niere zu dem biologisch sehr aktiven Calcetriol. Bei niedrigen Phosphatspiegeln kommt es zu einer erhöhten Umwandlung und damit auch zu einer erhöhten enteralen Resorption von Kalzium und Phosphat. Ein erhöhter Serum-Phosphatspiegel ist also gleichzeitig ein Anzeichen für einen erhöhten Knochenabbau, kann jedoch auch Anzeichen für eine Niereninsuffizienz sein, indem das Phosphat nicht mehr ausreichend mit dem Urin ausgeschieden wird. Verschiedene Studien zeigten nach allogener Knochenmarktransplantation keine Änderung der Phosphatspiegel mit oder ohne Bisphosphonattherapie. Diese Ergebnisse sind konform mit denen unserer Untersuchung [36, 38].

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Bestimmung der Kreatininkonzentration im Serum vorwiegend zum weitgehenden Ausschluss einer Niereninsuffizienz als Grund für den erhöhten Knochenmasseverlust eingesetzt, da bei Niereninsuffizienz auch der Knochenstoffwechsel mitbetroffen ist (verminderte Vitamin D-Produktion, Hyperphosphaturie, Hyperkalziurie) [52]. Unsere Untersuchungen schlossen bei im Normbereich liegenden

Kreatininwerten eine Niereninsuffizienz aus. Es zeigten sich bei keinem Patienten gravierende Clearanceeinschränkungen.

Besonders zu Beginn der Untersuchung zeigte sich durch die erhöhte Konzentration der alkalischen Serumphosphatase ein erhöhter Knochenstoffwechsel bei der Ibandronatgruppe. Dieser Unterschied war im Vergleich mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant. Untersuchungen ergaben, dass die alkalische Phosphatase einer der sensitivsten Marker für einen erhöhten Knochenumsatz nach Knochenmarktransplantation darstellt. Differentialdiagnostisch wurden in unserer Studie eine hepatische Manifestation der GvHD und toxische Effekte ausgeschlossen. Dazu erfolgte die Bestimmung der Transaminasen zum Ausschluss von Leberstoffwechselstörungen, da auch bei Lebererkrankungen die alkalische Phosphatase erhöht ist. Studien zum Knochenmasseverlust und zu Veränderungen der Knochenstoffwechselfparameter haben eine deutliche Abnahme der alkalischen Serumphosphatase nach Knochenmarktransplantation gezeigt. Dieses deutet auf eine verminderte Aktivität der Osteoblasten hin, was einen der Gründe für den Knochenmasseverlust darstellt. Es war jeweils besonders die knochenspezifische alkalische Phosphatase betroffen, welche von Osteoblasten produziert wird und somit einen Marker der Osteoblastendifferenzierung darstellt [8, 24, 66]. Wir führen den Anstieg der alkalischen Serumphosphatase auf den gleichzeitigen Beginn einer Bisphosphonattherapie zurück, welche die Osteoblastenaktivität steigert. Dieses Ergebnis wurde durch andere Studien bestätigt, in denen nach allogener Stammzelltransplantation Placebo-kontrolliert die Applikation von Bisphosphonaten bei gleichzeitiger Glukokortikoidtherapie erfolgte. Hierbei kam es in den Studien zu einer signifikant niedrigeren Aktivität der alkalischen Phosphatase in der Placebo-Gruppe als in der Bisphosphonat-Gruppe. Ebenso wurden die Ergebnisse durch Studien nach Organtransplantationen bestätigt [19, 25].

Analog zu anderen Gruppen konnten wir zeigen, dass die Veränderungen im Knochenstoffwechsel in erster Linie in den ersten Monaten nach Therapiebeginn mit Glukokortikoiden stattfinden. Die Konzentrationen der alkalischen

Phosphatase im Serum und damit auch der Knochenumsatz glichen sich im Verlauf der Studie an.

Hinsichtlich der Estradiolkonzentrationen im Serum kam es zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung zu einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsgruppen. Da es im Rahmen von Vortherapien (hier sind es die Konditionierungstherapien) oft zu einem sekundären Hypogonadismus und damit zu einer Ovarialinsuffizienz kommt, ist die Substitution von Estradiol notwendig. So kann einem Knochenmasseverlust aufgrund einer postmenopausalen Stoffwechsellage vorgebeugt werden. Studien ergaben, dass Frauen, die keine Östrogensubstitution erhalten hatten, ein höheres Risiko haben, eine Osteoporose zu entwickeln [32, 36]. In unserer Studie bewegten sich die Estradiolkonzentrationen im Serum nach Substitution weitgehend im Normbereich. Damit kann ein Östrogenmangel als Grund für die Osteoporose ausgeschlossen werden.

Auch die Testosteronkonzentration im Serum zeigte im Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Auch hier wurden die Patienten bei erniedrigten Testosteronspiegeln hormonsubstituiert, da Studien ergaben, dass es auch durch Mangel an Testosteron zu einem erhöhten Knochenmasseverlust kommen kann [11].

Die Konzentration der Desoxypyridinoline im Urin nahm zu Beginn der Untersuchung bei beiden Beobachtungsgruppen zu. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Desoxypyridinoline sind Vernetzungsbruchstücke der Kollagenfibrillen und werden bei vermehrtem Knochenumbau nicht-metabolisiert mit dem Urin ausgeschieden. Sie sind nahrungsunabhängig und können im Morgen-Spontanurin bestimmt werden. Andere Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit Bisphosphonattherapie die Urinausscheidung der Desoxypyridinoline um bis zu 38% abnimmt. Bisphosphonate verringern durch eine Hemmung der Osteoklasten den Knochenabbau und damit die Ausscheidung von Desoxypyridinolen im Urin. Weiterhin ergaben Untersuchungen, dass die Desoxypyridinolkonzentration im Urin im Rahmen der Behandlung der chronischen GvHD mit Steroiden und Cyclosporin A deutlich zunimmt [9,

13]. In unserem Patientenkollektiv wurden bei Behandlung mit Steroiden Bisphosphonate eingesetzt. Dadurch konnte durch Hemmung der Osteoklasten ein vermehrter Knochenabbau verhindert werden. Es kam damit nicht zu einem vermehrten Anfall der Kollagenabbauprodukte. Wir führen den fehlenden signifikanten Unterschied hinsichtlich der Konzentration der Desoxypyridinoline im Urin zwischen der Therapie- und der Beobachtungsgruppe auf den Einsatz von Bisphosphonaten zurück. Zudem wurde bei der Beobachtungsgruppe keine Steroidtherapie durchgeführt.

Im Verlauf der Untersuchung wiesen die Vitamin D-Konzentrationen zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsgruppen auf. Während der Untersuchung wurde darauf geachtet, dass bei Vitamin D-Mangel eine Substitution erfolgte. In der Therapiegruppe lag bei 7 (30%) Patienten ein substitutionspflichtiger Vitamin D-Mangel vor, in der Beobachtungsgruppe bei 1 (8%) Patienten. Es erfolgte in den genannten Fällen die Vitamin-D-Substitution, so dass eine Osteoporose, die auf Mangel an Vitamin D beruht, ausgeschlossen werden konnte. Andere Untersuchungen ergaben, dass im Rahmen einer Blutstammzelltransplantation die Vitamin D-Konzentration im Serum abnimmt. Osteoporose ist nach allogener Blutstammzelltransplantation nicht nur hervorgerufen durch die häufig angewendete Steroidtherapie, sondern auch durch die Malabsorption von Kalzium bei akuter bzw. chronischer GvHD des Darmes. Um die Aufnahme von Kalzium zu verbessern wird Vitamin D substituiert, welches die gastrointestinale Kalziumabsorption verbessert. Zudem kommt es durch die Nahrungsrestriktion sowie die zunächst notwendige UV-Protektion nach Blutstammzelltransplantation zu einem länger dauernden Vitamin D-Mangel. Aus diesem Grund wird eine dauerhafte Substitution von Vitamin D nach allogener Stammzelltransplantation für sinnvoll erachtet [15]. Weitere Studien haben gezeigt, dass zu Beginn der Therapie mit Bisphosphonaten die Vitamin D-Konzentration im Serum zunimmt, bevor sie sich auf normale Werte absenkt [2].

Die statistische Auswertung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Osteoporoserisiko bei Patienten mit akuter GvHD im Gegensatz zu Pa-

tienten mit chronischer GvHD. Beide Erkrankungen werden u.a. mit Steroiden therapiert, so dass das Osteoporoserisiko insgesamt ansteigt. Während der Untersuchung kam es in der Ibandronatgruppe in 14 Fällen zur Ausbildung einer Osteoporose. Das entspricht einer Inzidenz von 61%. Andere Studien haben gezeigt, dass es nach allogener Blutstammzelltransplantation zu einem Knochenmasseverlust von 2-11% besonders an der Lendenwirbelsäule und am Femur kommt [22]. Die Frakturrate bei Steroid-induzierter Osteoporose wird mit bis zu 40% angegeben [23]. In unserer Studie kam es bei jeweils einem Patienten der Ibandronat- und der Kontrollgruppe zur Ausbildung einer Fraktur. In der Ibandronatgruppe entspricht das einer Inzidenz von 4%, in der Kontrollgruppe einer Inzidenz von 8%. Berechnet man die Werte bezogen auf die aufgetretenen Osteoporosefälle, entspricht die Inzidenz in der Ibandronatgruppe 7%, in der Kontrollgruppe 50%. Der niedrigere Wert in der Ibandronatgruppe im Gegensatz zur Literatur ist sicherlich auf die Bisphosphonattherapie zurückzuführen. Skelettale Ereignisse konnten jedoch nicht verhindert werden.

Es kam während des Beobachtungszeitraumes unter der Therapie der GvHD mit Steroiden in der Ibandronatgruppe trotz Bisphosphonattherapie in 6 Fällen zur Ausbildung von Osteonekrosen. Es wurden 4 Osteonekrosen der Hüfte und 2 Osteonekrosen des Tibiakopfes beschrieben. 4 der Patienten waren männlich, 2 weiblich. Im Mittel kam es nach 31 Monaten zur Ausbildung der genannten Veränderungen (8 – 64 Monate). In der Literatur wurden Zeiträume von 22 Monaten (Socié et al. 1997, Atkinson et al. 1987, Enright et al. 1990), jedoch ohne Bisphosphonattherapie genannt. Als Grund für das spätere Einsetzen der aseptischen Osteonekrosen in unserer Studie kann der Einsatz des Bisphosphonats Ibandronat zur Prophylaxe vermutet werden. Verhindert werden konnte in der vorliegenden Untersuchung die Entwicklung der Osteonekrose durch Ibandronat jedoch nicht. In verschiedenen Untersuchungen hat man herausgefunden, dass es im Rahmen einer Steroidtherapie zu oxidativem Stress im Knochen kommt. Durch Ischämie sowie eine Anregung der Osteoklastogenese folgt dann ein Knochenabbau und möglicherweise die Entwicklung einer Osteonekrose [53, 55]. Durch den Einsatz von

Bisphosphonaten kommt es zu einer Hemmung der Osteoklasten. Studien zu Ibandronat haben gezeigt, dass es die Quervernetzungen im Knochengewebe erhöht [58, 78]. Damit könnte sich eine prophylaktische Wirkung der Ibandronatgabe erklären.

Wie auch in anderen Studien ist bei uns das am häufigsten betroffenen Gelenk das Hüftgelenk, wobei nach Literaturangaben in etwa der Hälfte der Fälle beide Hüftgelenke betroffen sind [77]. Bei unserer Untersuchung zeigten sich bei allen Patienten, die eine Osteonekrose der Hüfte aufwiesen, die Veränderungen in beiden Hüftgelenken. Bei den Osteonekrosen des Tibiakopfes war die Veränderung jeweils nur einseitig nachweisbar. Die Inzidenz der aseptischen Osteonekrose wird in verschiedenen Studien mit 3% - 10% (Atkinson et al., Enright et al., Socié et al.) beschrieben, wobei jeweils fast alle Patienten eine Graft-versus-Host-Erkrankung und alle Patienten eine Steroidtherapie aufwiesen. In unserer Untersuchung entwickelten 6 der 36 in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Osteonekrose. Das entspricht einer Inzidenz von 17%. Alle Ereignisse fanden in der Therapiegruppe statt, kein Patient der Kontrollgruppe entwickelte eine Osteonekrose. Die Analyse der Subgruppen ergab eine Inzidenz von 26% für das Auftreten einer Osteonekrose in der Therapiegruppe. Dieser erhöhte Wert im Vergleich zu anderen Studien ist wohl vor allem darauf zurückzuführen, dass es sich bei unserer Untersuchungsgruppe um eine Hochrisiko-Population handelt. Alle Patienten der Untersuchungsgruppe erhielten aufgrund einer GvHD eine Steroidmedikation, während die genannten Studien zur allgemeinen Inzidenz der aseptischen Osteonekrose nach allogener Knochenmarktransplantation durchgeführt wurden [6]. Dabei wurde nicht zwischen Patienten mit und ohne Steroidmedikation unterschieden. Die Studien zeigten, dass bei Patienten, die aufgrund einer GvHD eine Steroidmedikation erhalten hatten, die Inzidenz der Osteonekrose deutlich höher lag, als bei Patienten ohne Steroidmedikation [31]. Dennoch ist die Pathogenese der Osteonekrose noch nicht vollständig untersucht. Man vermutet, dass Gefäßwandschädigungen sowie Durchblutungsstörungen durch Traumata oder Thrombosen und Embolien eine große Rolle spielen. Zudem kann eine Störung des Fettstoff-

wechsels mit erhöhten Lipoprotein A-Werten, Alkoholabusus sowie eine Fettleber ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteonekrose sein [52, 64, 76]. Störungen des Fettstoffwechsels bzw. Leberfunktionsstörungen können nicht nur die Folge einer genetischen Disposition, sondern auch die Folge der Konditionierungstherapien im Rahmen der Blutstammzelltransplantation sein. Möglicherweise gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Osteonekroseformen, die alle einer unterschiedlichen Therapie bedürfen. Unabhängig von der Ursache der Osteonekrose führen alle Formen zu einer Unterbrechung der Blutzufuhr und damit zur Apoptose der Knochen- und Knochenmarkszellen. Man weiß heute das bis zu 82% aller Osteonekrosepatienten eine Störung im Gerinnungssystem aufweisen [79]. Aufgrund der Vielfältigkeit der Pathogenese der Osteonekrose kann eine alleinige Therapie mit Bisphosphonaten nicht ausreichend sein, um eine Osteonekrose zu verhindern. Die Entwicklung einer weiteren Therapie ist also notwendig.

Die Osteonekrose wird bei neueren Untersuchungen auch als Nebenwirkung der Bisphosphonattherapie beschrieben. 2004 wurde erstmals ein Artikel zur Kieferosteonekrose unter Bisphosphonattherapie veröffentlicht. Die genaue Pathogenese diesbezüglich ist noch unklar, man vermutet jedoch, dass es durch die Störung der Angiogenese durch Bisphosphonate zu einer Störung der Qualität und Quantität der Knochenperfusion kommt, die besonders in stark belasteten Knochen eine Osteonekrose begünstigen kann. Zudem spielen bei der Entwicklung der Kieferosteonekrose Infektionen bzw. Eingriffe im Mundbereich eine große Rolle. So wird die Empfehlung ausgesprochen, dass vor einer zahnärztlichen Behandlung und bis zum Abschluss der Wundheilung keine Gabe von Bisphosphonaten erfolgen sollte [67, 68, 72]. Ein Genpolymorphismus, der die Entwicklung der Osteonekrose in einigen Fällen begünstigt, konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Ebenso konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Aufnahme der Bisphosphonate in die Kieferknochen sich von der in andere Knochen unterscheidet [50, 57, 63, 70, 75, 77].

Studien zum Thema „Prävention der aseptischen Osteonekrose nach allogener Knochenmarktransplantation mit Bisphosphonaten“ sind bis heute nicht vorlie-

gend. Es gibt allerdings Studien zur Prophylaxe der Steroid-induzierten Osteoporose mit Bisphosphonaten. Dabei sind verschiedene Grunderkrankungen die Ursache für eine Steroidtherapie, so dass die Studien schwer zu vergleichen sind. Verallgemeinernd lässt sich sagen, dass bei Patienten, die für eine Dauer von mehr als 3 Monaten Steroide erhalten, durch eine Bisphosphonattherapie ein zusätzlicher Knochenmasseverlust verhindert werden kann [3]. Studien betreffen bisher die Bisphosphonate Etidronat, Alendronat, Risedronat und Pamidronat. Studien zu dem hier untersuchten Ibandronat zur Prophylaxe der Steroid-induzierten Osteoporose und Osteonekrose liegen nicht vor. Allerdings wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen dosisabhängig ein hemmender Effekt auf die Osteolyse und eine dosisabhängige Wirkung auf skelettale Ereignisse erzielt werden konnte. Zudem wurde eine erhöhte Anzahl von Quervernetzungen im Knochen nach Ibandronatapplikation nachgewiesen [78]. In der bisher einzigen vorliegenden Placebo-kontrollierten randomisierten Phase 3-Studie zum Medikament Ibandronat konnte eine 40%ige Abnahme des Risikos skelettaler Ereignisse in der Ibandronat-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden [44]. Übereinstimmend haben die bisher zu den o.g. Bisphosphonaten vorliegenden Studien gezeigt, dass eine orale oder intravenöse Prophylaxe das Risiko der Entwicklung einer Osteoporose verringert [38]. Hierbei wurde allerdings nach Beginn der Knochenrevaskularisierung eine erhöhte Konzentration der Bisphosphonate nach i.v.-Gabe nachgewiesen, so dass die i.v.-Gabe der oralen Gabe vorzuziehen ist [58]. Allerdings hat sich das Risiko des Auftretens einer Osteonekrose nach allogener Blutstammzelltransplantation und Steroidtherapie durch die Anwendung von Bisphosphonaten nicht verringert. Es müssen also in weiteren Untersuchungen andere präventive Strategien gefunden werden.

5. Zusammenfassung

Die immer häufiger angewendete Therapieoption der allogenen Blutstammzelltransplantation stellt die Mediziner vor eine neue Problematik der Langzeitfolgen dieser Therapie. Nicht nur die Konditionierungstherapien im Vorfeld der Transplantation, sondern auch die Behandlung transplantations-assoziiierter Erkrankungen sind mit Langzeitkomplikationen assoziiert. Jedoch sind beide Therapien notwendig, um die Mortalität der Grunderkrankung bzw. der als Komplikation der Blutstammzelltransplantation auftretenden chronischen GvHD zu senken. Als besonderer Risikofaktor hat sich die Steroidtherapie herausgestellt. Im besonderen Maße kommt es bei Langzeitsteroidtherapien zur Ausbildung einer Osteoporose bis hin zur aseptischen Osteonekrose. Da diese Erkrankungen die Lebensqualität der Patienten besonders beeinflussen, sollte der Prophylaxe und Therapie besondere Aufmerksamkeit zukommen.

Überprüft wurde in dieser Studie die Wirksamkeit einer Ibandronatmedikation zur Prophylaxe und Therapie einer Osteoporose und aseptischen Osteonekrose bei steroidhaltiger Chemotherapie. Da das Medikament für diese Indikation noch nicht zugelassen ist, handelt es sich um eine hypothesenbildende Studie.

Insgesamt wurden 46 Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation in die Studie eingeschlossen. 28 Patienten erhielten aufgrund einer Steroidmedikation wegen einer GvHD zusätzlich Ibandronat 4-wöchentlich i.v. verabreicht, 18 Patienten dienten als Kontrollgruppe. Von den genannten Patienten konnten 36 ausgewertet werden. Untersucht wurde die Entwicklung der Knochenstoffwechselfparameter im Serum halbjährlich nach allogener Blutstammzelltransplantation. Zusätzlich erfolgten Knochendichtemessungen mittels quantitativer Computertomographie sowie bei Beschwerden bildgebende Verfahren wie konventionelles Röntgen oder Kernspintomographie.

Im Vergleich der Knochenstoffwechselfparameter im Serum zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede nur zu Beginn des Beobachtungszeitraumes bei der Konzentration der alkalischen Phosphatase im Serum.

Die alkalische Serumphosphatase zeigt zu Beginn der Untersuchung eine statistisch signifikante Erhöhung in der Ibandronatgruppe. Diese Erhöhung ist auf die Bisphosphonattherapie zurückzuführen, da diese die Osteoblastenaktivität und damit die Ausschüttung der alkalischen Phosphatase erhöht. Dem in der Literatur mehrfach beschriebenen Knochenmasseverlust besonders zu Beginn einer Steroidtherapie konnte somit vorgebeugt werden.

Die übrigen bestimmten Serumparameter Kalzium, Phosphat, Kreatinin, Estradiol, Testosteron und Vitamin D blieben ohne statistisch signifikante Unterschiede. Sie dienen in erster Linie dem Ausschluss einer hormonellen bzw. renalen Ursache des Knochenmasseverlustes.

Besonders hervorzuheben ist außerdem die Desoxypyridinolinausscheidung im Urin. Bei diesem Parameter handelt es sich um ein Abbauprodukt des Knochens, welches bei Verlust von Knochensubstanz unverändert mit dem Harn ausgeschieden wird. In unserer Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsgruppen. Es ist daher davon auszugehen, dass eine Therapie mit Ibandronat bei steroidhaltiger Therapie einer GvHD den Knochenabbau im Normbereich hält.

In der Ibandronatgruppe kam es im Gegensatz zur Kontrollgruppe zur Ausbildung von 7 sog. skelettalen Ereignissen. Dabei ist von einer Fraktur (Femur) und 6 Osteonekrosen zu berichten. Die Kontrollgruppe zeigte nur ein skelettales Ereignis (stabile Wirbelkörperfraktur). Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Ursache für die erhöhte Inzidenz der Osteonekrosen trotz Bisphosphonattherapie in unserer Studie ist vor allem darin begründet, dass es sich bei unseren Patienten um eine Hochrisikopopulation handelt. Da es in der Literatur noch keine Untersuchung zur Prävention der Osteonekrose mit Bisphosphonaten bei steroidhaltiger Therapie gibt, kann nicht beurteilt werden, ob diese Anzahl hoch oder niedrig ist. Zudem ist die Pathogenese der Osteonekrose sehr vielfältig und noch nicht vollständig geklärt. Es existieren bisher nur Studien zur allgemeinen Inzidenz der aseptischen Osteonekrose nach allogener Blutstammzelltransplantation. Die allgemeine Inzidenz der Osteonekrose nach allogener Blutstammzelltransplantation wird in die Literatur

mit 3-10% angegeben. In unserer Studie ergab sich eine Inzidenz von 26%. In der Literatur werden Zeiträume von 22 Monaten bis zur Entwicklung einer Osteonekrose angegeben. In unserer Studie betrug dieser Zeitraum 31 Monate, allerdings handelt es sich um ein sehr kleines Patientenkollektiv, so dass die zeitlichen Unterschiede am ehesten dadurch zu erklären sind.

Unsere Untersuchungsergebnisse decken sich mit denen in der Literatur, in denen die Anwendung von Bisphosphonaten sich positiv auf den Knochenstoffwechsel bei Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation auswirkt. Da bei der Pathogenese der Osteonekrose auch andere Gründe wie Gefäßwandschädigungen und Durchblutungsstörungen eine Rolle spielen, kam es trotzdem in 6 Fällen zur Ausbildung von Osteonekrosen. Es müssen also abhängig von der vielfältigen Pathogenese der Osteonekrose andere präventive Strategien zur Verhinderung derselben untersucht werden. Die Ausbildung der skelettalen Ereignisse wie Frakturen ließ sich durch die Ibandronatgabe nicht verhindern. Aus diesem Grund haben wir eine randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit einer monatlichen i.v.-Gabe von 6 mg Ibandronat gegenüber einer Kontrollgruppe mit steroidhaltiger Chemotherapie initiiert.

6. Literaturverzeichnis

1. N. Buchs, C. Helg, C. Collao et al.
Allogeneic bone marrow transplantation is associated with a preferential femoral neck bone loss
Osteoporos Int (2001) 12:880-886
2. K. Schlosser, P. Scigalla
Biochemical markers as surrogates in Clinical trials in patients with metastatic bone disease and osteoporosis
Scand J Clin Lab Invest (1997) 57 (s227):21-28
3. M. Blair, D. Carson, R. Barrington
Bisphosphonates for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis
The Journal of Family Practice (2000) 49(9):839-848
4. B.J. Riis, J. Ise, T von Stein et al.
Ibandronate: A Comparison of Oral Daily Dosing versus Intermittent Dosing in Postmenopausal Osteoporosis
Journal of Bone and Mineral Research (2001) 16(10):1871-1878
5. P. Ebeling, D. Thomas, B. Erbas et al.
Mechanisms of Bone Loss Following Allogeneic and Autologous Hemopoetic Stem Cell Transplantation
Journal of Bone and Mineral Research (1999) 14(3):342-350
6. Y. Torii, Y. Hasegawa, T. Kubo et al.
Osteonecrosis of the Femoral Head after Allogeneic Bone Marrow Transplantation
Clinical Orthopaedics and Related Research (2001) 382:124-132
7. A. Cohen, E. Shane
Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation
Osteoporos Int (2003) 14:617-630
8. M. Gandhi, S. Lekamwasam, I. Inman et al.
Significant and persistent loss of bone mineral density in the femoral neck after Haemopoetic stem cell transplantation: long-term follow-up of a prospective study
British Journal of Haematology (2003) 121:462-468

9. M.I. Kang, W.Y. Lee, K.W. Oh et al.
The Short-Term Changes of Bone Mineral Metabolism following Bone Marrow Transplantation
Bone (2000) 26(3):275-279
10. D. Thiébaud, H. Kriegbaum, H. Huss et al.
Three Monthly Intravenous Injections of Ibandronate in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis
The American Journal of Medicine (1997) 103:299-307
11. J. Finkelstein, A. Hayes, J. Hunzelman et al.
The Effects of Parathyroid Hormone, Alendronate, or Both in Men with osteoporosis
N Engl J Med (2003) 349(13):1216-1226
12. M. Hattori, N. Morita, Y. Tsujino et al.
Vitamin D and K in the treatment of osteoporosis secondary graft-versus-host disease
The Journal of International Medical Research (2001) 29:381-384
13. JM Stern, CH Chesnut, B Brummer et al.
Bone density loss during treatment of chronic GvHD
Bone Marrow Transplantation (1996) 17:395-400
14. AD Schimmer, K Mah, L Bordeleau et al.
Decreased bone mineral density is common after autologous blood or marrow transplantation
Bone Marrow Transplantation (1996) 17:401-403
15. G Massenkeil, C Fiene, O Rosen et al.
Loss of bone mass and vitamin D deficiency after hematopoietic stem cell transplantation: standard prophylactic measures fail to prevent osteoporosis
Leukemia (2001) 15:1701-1705
16. S. Papapoulos
The role of bisphosphonates in the prevention and treatment of osteoporosis
The American Journal of Medicine (1993) 95(s5A):48S-52S
17. M Kauppila, K Irjala, K Pulkki et al.
Bone mineral density after allogeneic bone marrow transplantation
Bone Marrow Transplantation (1999) 24:885-889

18. MJ Välimäki, K Kinnunen, L Volin et al.
A prospective study of bone loss and turnover after allogeneic bone marrow transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin
Bone Marrow Transplantation (1999) 23:355-361
19. S. Gonnelli, P. Rottoli, C. Cepallaro et al.
Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with Alendronate in sarcoid patients
Calcif Tissue Int (1997) 61:382-385
20. P. Kelly, K. Atkinson, R. Ward et al.
Reduced bone mineral density in men and women with allogeneic bone marrow transplantation
Transplantation (1990) 50(5):881-883
21. N. Watts
Treatment of osteoporosis with bisphosphonates
Rheumatic Disease Clinics in North America (2001) 27:197-214
22. P.D. Miller
Bisphosphonates for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis
Osteoporos Int (2001) s3:3-10
23. Y. Boutsen, J. Jamart, W. Esselincks et al.
Primary Prevention of Glucocorticoid-induced Osteoporosis with intermittent intravenous Pamidronate : a randomized trial
Calcif Tissue Int (1997) 61:266-271
24. K. Carlson, B. Simonsson, S. Ljunghall
Acute Effects of high-dose Chemotherapy followed by Bone Marrow Transplantation on Serum Markers of Bone Metabolism
Calcif Tissue Int (1994) 55:408-411
25. M.A. Krieg, C. Seydoux, L. Sandini et al.
Intravenous Pamidronate as treatment for Osteoporosis after Heart Transplantation: a prospective study
Osteoporosis Int (2001) 12:112-116
26. B. Lees, S.W. Garland, C. Walton et al.
Role of oral Pamidronate in preventing Bone Loss in Postmenopausal Women
Osteoporosis Int (1996) 6:480-485

27. J. R. Reid, C.J. Alexander, A.R. King et al.
Prevention of Steroid-induced Osteoporosis with (3-Amino-1-Hydroxypropylidene)-1,1-Bisphosphonate (APD)
The Lancet (1988) 23:143-146
28. P. Sambrook, J. Birmingham, P. Kelly et al.
Prevention of Corticosteroid Osteoporosis: a comparison of Calcium, Calcitriol and Calcitonin
N Eng J Med (1993) 328(24):1747-1752
29. P. Harper, C. Trask, R. Souhami
Avascular necrosis of bone caused by combination chemotherapy without corticosteroids
British Medical Journal (1984) 288:267-268
30. D.O. Slosman, R. Rizzoli, C. Pichard et al.
Longitudinal Measurement of Regional and whole Body Bone Mass in Young Healthy Adults
Osteoporosis Int (1994) 4 :185-190
31. G. Socié, F. Sélimi,, L. Sedel et al.
Avascular Necrosis of Bone after Allogeneic Bone Marrow Transplantation: clinical findings, incidence and risk factors
British Journal of Haematology (1994) 86:624-628
32. W. Withold, H-H. Wolf, S. Kollbach et al.
Monitoring of Bone Metabolism after Bone Marrow Transplantation by Measuring two different Markers of Bone Turnover
Eur J Clin Chem Clin Biochem (1996) 34:193-197
33. C. Schulte, D.W. Beelen, U.W. Schaefer et al.
Bone Loss in Long-Term Survivors after Transplantation of Hemopoetic Stem Cells: a prospective study
Osteoporos Int (2000) 11:344-353
34. H.A.P. Pols, D. Felsenberg, D.A. Hanley et al.
Multinational, Placebo-Controlled, Randomized trial of the effects of Alendronate on Bone Density and Fracture Risk in Postmenopausal Women with Low Bone Mass: results of the FOSIT Study
Osteoporos Int (1999) 9:461-468
35. E. Hiroi-Furuya, T. Kamea, K. Hiura et al.
Etidronate (EHDP) inhibits Osteoclastic-Bone Resorption, promotes Apoptosis and Disrupts Actin Rings in Isolate-Mature Osteoclasts
Calcif Tissue Int (1999) 64:219-223

36. S. Castañeda, L. Carmona, I. Carvajal et al.
Reduction of Bone Mass in Women after Bone Marrow Transplantation
Calcified Tissue International (1997) 60:343-347
37. J.K. Saito, J.W. Davis, R.D. Wasnich et al.
Users of Low-Dose Glucocorticoids have increased Bone Loss Rates: a longitudinal study
Calcif Tissue Int (1995) 57:115-119
38. F. Falcini, S. Trapani, M. Ermini et al.
Intravenous Administration of Alendronate counteracts the in vivo Effect of Glucocorticoids on Bone Remodelling
Calcif Tissue Int (1996) 58:166-169
39. N. Lane, B. Lukert
Corticoid-induced osteoporosis
40. J.C. Fink, W.M. Leisenring, K.M. Sullivan et al.
Avascular necrosis following bone marrow transplantation: A case-control study
Bone (1998) 22(1): 67-71
41. P. Bizoe, J. Witvoet, L. Sedel
Avascular necrosis of the femoral head after allogenic bone-marrow transplantation
Journal of Bone and Joint Surgery (1996) 78B(6): 878-883
42. G. Socié, J.Y. Cahn, J Carmelo et al.
Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of risk factors for 4388 patients by the Société Française de Greffe de Moëlle (SFGM)
British Journal of Haematology (1997) 97: 865-870
43. M. Dooley, J. Balfour
Ibandronat
Drugs (1999) 57(1): 101-108
44. Fachinformation Bondronat® (Stand: Juni 2006)
45. N. Weigend, H-R. Zerkowski
Die Entwicklung der modernen Transplantationsmedizin
Essener Unikate 10/1998; 93-113

46. U. Schaefer
Knochenmarktransplantation Prinzipien, Forschungsschwerpunkte und Perspektiven
Essener Unikate 10/1998, 85-91
47. Wagner, Seidel et. al.
De novo chronic Graft-versus-Host Disease in marrow graft recipients given Methotrexate and Cyclosporine: risk factors and survival
Biology of Blood and Marrow Transplantation 6:633-639 (2000)
48. R. Bartl, E.v. Trekschow, C. Bartl
Bisphosphonat- Manual
Springer Verlag (2006)
49. S Yao, PL McCarthy, LM Dunford et al.
High prevalence of early-onset osteopenia/ osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy
Bone Marrow Transplantation (2008) 41, 393-398
50. Mark A. Scheper, Ashraf Badros et al.
Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis
British Journal of Haematology, 144 667-676 (2008)
51. James Aya-ay, Sanjay Athavale et al.
Retention, Distribution and Effects of Intraosseously administered Ibandronate in the Infarctes Femoral Head
J Bone Miner Res 2007; 22: 93-100
52. S. Okazaki, Y. Nishitani et al.
Femoral head osteonecrosis can be caused by disruption of the systemic immune response via the toll-like receptor 4 signalling pathway
Rheumatology 2009; 48: 227-232
53. Michaela Mont et al.
Role of thrombotic and fibrinolytic alterations in the pathogenesis and treatment of osteonecrosis
The Journal of Rheumatology 2007; 34:3
54. T. Ichiseki, A. Kaneuji et al.
DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis
Rheumatology 2005; 44: 456-460

55. Silvia Pierotti, Loredana Gandini et al.
Pre-receptorial regulation of steroid hormones in bone cells: Insights on glucocorticoid-induced osteoporosis
Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 108 (2008) 292-299
56. D. Ribatti, N. Maruotti et al.
Clodronate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo
Oncology Reports 19: 1109-1112, 2008
57. Buruc Ozakan Cetinkaya, Gonca Cayir Keles et al.
Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis: a stereologic study in rats
J Periodontal, October 2008, Volume 79, Number 10, 1950-1961
58. Harry K.W. Kim, Mike Sanders et al.
Local bioavailability and distribution of systemically (parenterally) administered ibandronate in the infarcts femoral head
Bone 39 (2006) 205-212
59. Takayuki Nagai, Hisanori Imai et al.
Antiangiogenic effects of bisphosphonates on Laser-induced chorial neovascularization in mice
IOVS, December 2007, Vol. 48, No. 12; 5716-5721
60. Jahann D. Ringe, Parvis Farahmand
Advances in the management of corticosteroid-induced osteoporosis with bisphosphonates
Clin Rheumatol (2007) 26: 474-484
61. Hyun-Ju Kim, Haibo Zhao et al.
Glucocorticoids and the osteoclast
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1116: 335-339 (2007)
62. Libuse Tauchmanová, Annamaria Colao et al.
Review: Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(12): 4536-4545 (2007)
63. Yue Lian Dai, Jung Min Hong et al.
Association analysis of tissue factor pathway inhibitor polymorphisms and haplotypes with osteonecrosis of the femoral head in the Korean population
Mol. Cells 26, 490-495, November 30 2008

64. H.-J. Lee, S.-J. Choi et al.
Association of a polymorphism in the intron 7 of the SREBF1 gene with osteonecrosis of the femoral head in Koreans
Annals of Human Genetics (2009) 73, 34-41
65. Kyoji Ikeda
Osteocytes in the pathogenesis of osteoporosis
Geriatr Gerontol Int 2008; 8: 213-217
66. Reiko Takano-Murakami, Kunihiko Tokunaga et al.
Glucocorticoid inhibits bone regeneration after osteonecrosis of the femoral head in aged female rats
Tohoku J. Exp. Med., 2009, 217, 51-58
67. Ana O Hoff, Béla B Toth et al.
Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates
J Bone Miner Res 2008; 23: 826-836
68. Dimitrios Kardamakis
Osteonecrosis of the jaw in a patient treated with ibandronate
Journal of BUON 13: 441-443, 2008
69. Tim van den Wyngaert, Manon T. Huizing et al.
Bisphosphonates in Oncology: Rising star or fallen heroes
The Oncologist 2009; 14: 181-191
70. Frieder Bauss, Thomas Pfister et al.
Ibandronate uptake in the jaw is similar to long bones and vertebrae in the rat
J Bone Miner Metab (2008) 26: 406-408
71. Lei Yang, Kelli Boyd et al.
A mouse model for glucocorticoid-induced osteonecrosis: effect of a steroid holiday
Journal of Orthopaedic Research, February 2009, 169-175
72. Stuart L. Silverman, Regina Landesberg
Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review
The American Journal of Medicine, Vol 122, No 2A February 2009, S33-S45
73. A. Spreyfico, B. Frediani et al.
Role of apoptosis in osteoporosis induced by glucocorticoids
J. Endocrinol. Invest. 31 (Suppl. to no. 7): 22-27, 2008

74. L. Dalle Carbonare, F. Bertoldo et al.
Risedronate prevents the loss of microarchitecture in glucocorticoid-induced osteoporosis in rats
J. Endocrinol. Invest. 30: 739-746, 2007
75. Mahyar Etminan, Kevin Aminzadeh et al.
Use of oral bisphosphonates and the risk of aseptic osteonecrosis: a nested case-control study
J Rheumatol 2008; 35:691-5
76. Tesurou Hirata, Mikhiro Fujioka et al.
Low molecular weight phenotype of apolipoprotein(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation
J Rheumatol 2007; 34: 516-22
77. Lynne C. Jones, David S. Hungerford
The pathogenesis of osteonecrosis
AAOS Instructional Course Lectures, Vol. 56, 2007, 179-196
78. Robert R. Recker, Louis-George Ste-Marie et al.
Oral ibandronate preserves trabecular microarchitecture: Micro-computed tomography findings from oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe Study
Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health, Vol. 12, No. 1, 71-76, 2009
79. I. Wilke, S. Becker
Osteonekrose – Pathologische Grundlagen
J Miner Stoffwechs 2007; 14 (1): 3-6

7. Publikationen

Vorträge:

C. Hirchenhain, D. Wolff, J. Casper, M. Freund, B. Steiner

Steroid-induzierte Osteoporose und Osteonekrose nach allogener Blutstammzelltransplantation: Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel und Intervention mit Bisphosphonaten

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

01.-05.10.2005, Hannover

8. Thesen

1. Nach allogener Blutstammzelltransplantation kommt es bei etwa 25% zur Ausbildung einer Graft-versus-Host-Erkrankung.
2. Die Graft-versus-Host-Erkrankung wird mittels Steroidtherapie behandelt.
3. Steroide wirken sich negativ auf den Knochenstoffwechsel aus, indem sie die Bildung einer Osteoporose begünstigen.
4. Die aseptische Osteonekrose stellt eine Nebenwirkung der Steroidtherapie dar.
5. Bisphosphonate werden eingesetzt zur Therapie der Osteoporose.
6. In die Studie wurden 46 Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation, die in der Zeit von Januar 1998 bis Dezember 2004 in der Abteilung für Hämatologie/Onkologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock behandelt worden sind, eingeschlossen.
7. Die Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt, von denen die Ibandronatgruppe aufgrund einer Steroidmedikation Ibandronat erhalten hat, die Kontrollgruppe erhielt keines der genannten Medikamente.
8. Die alkalische Serumphosphatase (AP) ist einer der sensitivsten Marker für die Beurteilung eines pathologisch veränderten Knochenstoffwechsels nach Knochenmarktransplantation.
9. Ein Anstieg der AP nach Beginn der Bisphosphonattherapie beweist eine Osteoblastenaktivierung.

10. Die Desoxypyridinolinausscheidung im Urin war zwischen den beiden Beobachtungsgruppen annähernd gleich, was darauf hindeutet, dass durch die Bisphosphonate der Knochenstoffwechsel normalisiert wird.
11. Die Inzidenz der aseptischen Osteonekrose in der Ibandronatgruppe betrug 26%.
12. Die sog. skelettalen Ereignisse wie Frakturen wurden durch die Ibandronattherapie nicht beeinflusst.
13. Die Entwicklung einer aseptischen Osteonekrose konnte durch die Prophylaxe mit Ibandronat nicht verhindert werden.

9. Lebenslauf

In der elektronischen Version wird der Lebenslauf nicht veröffentlicht.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Beate Krammer-Steiner für ihre uneingeschränkte Hilfe bedanken. Während der gesamten Zeit stand sie mir geduldig mit Rat und Tat zur Seite.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Freund für die Überlassung des Promotionsthemas.

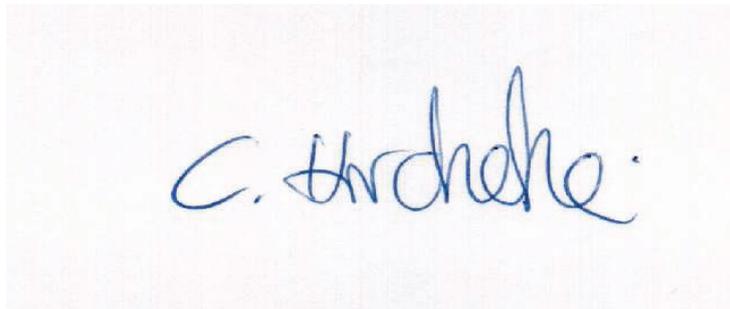
Mein Dank gilt außerdem Herrn PD Dr.med. Steiner und Frau Dr.rer.nat. C. Zingler vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universität Rostock für ihre Unterstützung hinsichtlich der Auswertung der Serumparmeter, sowie die geduldige Beantwortung meiner Fragen. Zudem danke ich Dr. Wolff für die Korrektur der hier vorliegenden Dissertation.

Abschließend danke ich meinen Eltern und meiner Schwester für die Unterstützung in jeglicher Hinsicht während des gesamten Studiums.

11. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die beiliegende Promotionsarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht benutzt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Die Arbeit wurde anderweitig noch nicht als Dissertation eingereicht. Die dem angestrebten Promotionsverfahren zugrunde liegende Promotionsordnung ist mir bekannt.

Dresden, den 24.09.2010



C. Hrdelke