

Aus der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und  
Tumorimmunologie, CCM  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Bisphosphonate in der Therapie von Patienten mit Multiplem  
Myelom**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Anne-Christine Eichelberg**  
aus Bottrop

Datum der Promotion: 27.02.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt</b> .....	<b>1-3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>1-5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>1-6</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1-8</b>
1.1 Bisphosphonate.....	1-8
1.1.1 Geschichte der Bisphosphonate .....	1-8
1.1.2 Indikation für Bisphosphonate.....	1-9
1.1.3 Wirkung der Bisphosphonate .....	1-11
1.1.4 Dosierungen und Nebenwirkungen.....	1-12
1.2 Bisphosphonat-assoziierte Kiefer-Osteonekrosen.....	1-14
1.2.1 Diagnostik, Inzidenz und Risikofaktoren .....	1-14
1.2.2 Symptomatik .....	1-16
1.2.3 Pathoätiologie .....	1-17
1.2.4 Prävention und Therapie.....	1-18
1.3 Multiples Myelom .....	1-19
1.3.1 Epidemiologie .....	1-21
1.3.2 Diagnostik und Stadieneinteilung.....	1-22
1.3.3 Symptomatik .....	1-23
1.3.4 Pathogenese des Knochenverlusts.....	1-24
1.3.5 Zytogenetik und Prognose .....	1-25
1.3.6 Therapie.....	1-27
1.4 Fragestellung.....	1-31
<b>2 Methodik</b> .....	<b>2-33</b>
2.1 Datenerfassung und Einschlusskriterien.....	2-33
2.2 Patientencharakteristik .....	2-34
2.3 Statistische Methoden .....	2-36
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>3-37</b>
3.1 Auswirkungen der Bisphosphonate auf den Verlauf der Osteolysen und des Multiplen Myeloms .....	3-37
3.2 Der prophylaktische Einsatz von Bisphosphonaten.....	3-41

3.3	Auswirkungen auf den Serum-Kalzium- und den Serum-Alkalische Phosphatase-Wert .....	3-42
3.4	Renale Komplikationen .....	3-45
3.5	Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen des Kiefers (BONJ).....	3-46
3.6	Abbrüche der Bisphosphonattherapie.....	3-49
3.7	Therapieansprechen und Gesamtüberleben der Patienten .....	3-50
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>4-52</b>
4.1	Bisphosphonattherapie .....	4-52
4.2	Auswirkungen von Bisphosphonaten auf Osteolysen und Krankheitsverläufe . .....	4-54
4.3	Auswirkungen auf die Serum-Kalzium- und die Serum-Alkalische- Phosphatase Werte .....	4-57
4.4	Renale Komplikationen .....	4-61
4.5	Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrosen (BONJ) .....	4-64
4.6	Abbrüche der Bisphosphonattherapie.....	4-69
4.7	Schlussfolgerung .....	4-72
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>5-74</b>
<b>6</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>6-82</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>7-83</b>
<b>8</b>	<b>Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....</b>	<b>8-84</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>9-85</b>

## Abstrakt

**Einleitung:** Ziel dieser Arbeit war es, den Einsatz von Bisphosphonaten bei Patienten mit Multiplem Myelom zu untersuchen. Es wurden der Verlauf der Osteolysen und der Krankheitsparameter des Multiplen Myeloms sowie das Auftreten von Nebenwirkungen im Bezug zur Dauer und Dosierung der Bisphosphonattherapie erfasst. Zudem sollte der Nutzen einer prophylaktischen Gabe dieser Medikamente bewertet werden.

**Methodik:** Die Daten von 38 Patienten, die in der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, CCM, Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden und eine supportive Therapie mit intravenösen Bisphosphonaten in der Zeit von 1994 bis 2011 erhielten, wurden retrospektiv erhoben.

**Ergebnisse:** 32 Patienten (84,2%) erhielten die Bisphosphonate aufgrund bereits vorhandener Osteolysen, bei 5 Patienten (13,2%) wurde präventiv gehandelt und in einem Fall (2,6%) stellte eine schwerwiegende Osteoporose die Hauptindikation dar. Eine Regredienz der Osteolysen konnte bei einem Viertel der Patienten erreicht werden.

Insgesamt zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Bisphosphonattherapie und dem Auftreten und dem Voranschreiten der Osteolysen.

Insgesamt wiesen 14 Patienten (36,8%) renale Komplikationen auf, von denen elf Patienten länger als zwei Jahre mit Bisphosphonaten behandelt wurden. In sechs der 14 Fälle korrelierten die Schwankungen der Nierenretentionsparameter mit dem Fortschreiten des Multiplen Myeloms.

Unter den Patienten, die länger als zwei Jahre Bisphosphonate erhielten, entwickelten drei Patienten (7,9%) eine Kiefernekrose. In allen drei Fällen kam der Wirkstoff Zoledronat zum Einsatz. Bei zwei dieser drei Patienten wurde eine Remission und bei einem Patienten eine Progredienz des Multiplen Myeloms festgestellt. Die Osteolysen erwiesen sich in zwei Fällen als größenkonstant und in einem Fall als remittiert.

Zwei der fünf Patienten, die Bisphosphonate prophylaktisch erhielten, entwickelten zu keiner Zeit Osteolysen.

**Schlussfolgerung:** In Hinblick auf das hohe Risiko des Auftretens von Kiefernekrosen sollte die Bisphosphonatgabe auf 2 Jahre beschränkt werden. Unter Berücksichtigung der positiven Effekte der Bisphosphonate, insbesondere von Zoledronat, auf das Progressionsfreie Überleben und die Reduktion der Skeletal related Events kann die Therapie über 2 Jahre hinaus weiter geführt werden.

Ob sich eine prophylaktische Verabreichung der Bisphosphonate in Hinblick auf die Prognose der Erkrankung günstig auswirkt, kann aufgrund der geringen Fallzahl nicht beurteilt werden.

## Abstract

**Introduction:** The aim of this study has been to examine the use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. The development of osteolyses, the parameter of multiple myeloma as well as the occurrence of side effects in regards to the duration and dose of Bisphosphonate therapy were recorded. Moreover, the benefits of the prophylactic administration of bisphosphonates have been evaluated.

**Methods:** The data of 38 patients who were treated in the Medical Clinic with of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, CCM, Charité-Universitätsmedizin Berlin and received intravenous bisphosphonates from 1994 to 2011, were compiled retrospectively.

**Results:** 32 patients (84,2%) received bisphosphonates due to existing osteolyses, 5 patients (13,2%) were treated prophylactically and in one case a serious osteoporosis was the reason for starting the therapy. A remission of osteolyses was achieved in a quarter of all patients. There was no correlation between the duration of therapy and the appearance and progression of osteolyses.

Renal complications occurred in 14 patients (36,8%), eleven of those were treated with bisphosphonates more than two years. In six of these 14 cases, the variation of the renal parameter correlated with the progression of the multiple myeloma.

Among those patients receiving bisphosphonates more than two years, three patients (7,9%) developed osteonecroses of the jaw. In all of these three cases, the agent Zoledronat was administered. A remission of the multiple myeloma was diagnosed in two of them and in one patient, the disease progressed. In two cases, the extent of the osteolyses was constant and in one patient, the osteolyses receded.

Among those five patients who were treated with bisphosphonates prophylactically, two did not develop any osteonecroses of the jaw.

**Conclusion:** The administration of bisphosphonates should be restricted to two years due to the high risk of development of osteonecrosis of the jaw. In regards to the positive effects of bisphosphonates, especially of Zoledronat, on progression-free survival and the reduction of skeletal-related events, therapy can be prolonged beyond two years.

If there is any benefit of the prophylactic administration due to the prognosis of multiple myeloma, cannot be assessed because of the small number of patients in this study.

## Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AP	Alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BONJ	Bisphosphonat-related osteonecrosis of the jaw
BP	Bisphosphonat
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
Bzw	Beziehungsweise
ca	Circa
Ca	Kalzium
CR	Complete Response
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Effects
CTX-1	C-terminales Telopeptid des Kollagen-Typs 1
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
DKK1	Dickkopf 1
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
G	Grad
G-CSF	Granulozyten Kolonie stimulierender Faktor
Ig	Immunglobulin
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
LDH	Laktatdehydrogenase
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MIP	Makrophagen inflammatorisches Protein
MM	Multiples Myelom
MR	Minor Response
NCI	National Cancer Institute
OPG	Osteoprotegerin
PR	Partial Response
PD	Progressive Disease
RA	Rheumatoide Arthritis
RANK	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B

RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
SD	Stabile Disease
St	Stadium
SZT	Stammzelltransplantation
TIH	Tumor-induzierte Hyperkalzämie
VGPR	Very Good Partial Response



# 1 Einleitung

## 1.1 Bisphosphonate

Das Multiple Myelom weist eine Vielzahl an Symptomen auf, die den Allgemeinzustand des Betroffenen reduzieren und den Alltag erschweren. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die Osteolysen, die bei 70 bis 95% der Patienten diagnostiziert werden und im fortgeschrittenen Stadium Schmerzen, Knochenfrakturen und den damit einhergehenden Funktionsverlust verursachen <sup>[1]</sup>. Des Weiteren bedingt die verminderte Knochendichte -hervorgerufen durch den sich auflösenden Knochen- eine Hyperkalzämie, die Übelkeit und Erbrechen nach sich zieht. Um diese Beschwerden zu kompensieren, werden bereits seit einigen Jahren Bisphosphonate eingesetzt <sup>[2,3,4]</sup>

### 1.1.1 Geschichte der Bisphosphonate

Bisphosphonate, die früher Diphosphosphonate genannt wurden, sind schon seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt <sup>[5]</sup>, jedoch fanden sie zu der Zeit nicht in der Medizin, sondern in der Industrie ihren Einsatz. Dort wurden sie primär in der Textilbranche, als Düngemittel und in der Ölindustrie verwendet. Man nutzte die Eigenschaft der Bisphosphonate, die Ausfällung von Kalzium-Karbonat zu verhindern, und setzte sie als Mittel ein, um Oberflächenkorrosion entgegen zu wirken <sup>[6]</sup>.

Die biochemischen Prozesse, die diese Medikamente induzieren, und somit ihre bewiesene medizinische Wirksamkeit wurden erstmals 1969 beschrieben <sup>[7]</sup>. Zu Beginn der 1990er Jahre kam die erste Generation der nicht-Nitrogen-haltigen Bisphosphonate auf den Markt, zu denen Etidronat und Clodronat zählen. 1995 gewährte die Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung von hoch potenten Nitrogen-haltigen Bisphosphonaten, die zur Behandlung von Metastasen bedingten Osteolysen und Hyperkalzämien, Multiplen Myelom, Brust- und Prostatakrebs eingesetzt werden <sup>[8]</sup>.

Einzug als fester Bestandteil in die Standardtherapie von Osteoporose und Tumor bedingtem Knochenverlust fanden die Bisphosphonate 1996 <sup>[9]</sup>.

### 1.1.2 Indikation für Bisphosphonate

Das Knochengewebe eines gesunden Erwachsenen unterliegt einem ständigen, sogenannten Turn-over-Prozess, der sich einerseits aus dem Knochenaufbau und dem Knochenabbau andererseits zusammensetzt. Verantwortlich für den Knochenaufbau sind die Osteoklasten, die Knochenabbauenden Zellen, und die Osteoblasten, die eine Neubildung induzieren. Eingeleitet wird dieser Umbauprozess durch die Osteoklastenvorläuferzellen, die zu funktionstüchtigen Osteoklasten fusionieren und eine bestimmte Menge an Gewebe an der Knochenoberfläche resorbieren. Anschließend werden die Osteoblasten aktiviert und kompensieren den Substanzverlust mittels Ablagerung neu synthetisierter Knochenmatrix. Der Knochen tritt an dieser Stelle nun in eine Phase der Stagnation ein, bis die Osteoklasten erneut das Signal zur Resorption empfangen.

In einem gesunden und regelrecht funktionierenden Organismus herrscht ein Gleichgewicht zwischen resorbierter und neu synthetisierter Substanzmenge.

Allerdings kann sich diese Balance durch den Einfluss von Hormonen oder Tumorzellen zugunsten der Knochenresorption verschieben, was zwangsläufig in einem Knochenverlust resultiert.

Dieser kann auf verschiedene Mechanismen zurückgeführt werden. Sowohl eine Erhöhung der Resorptionsmenge als auch eine Reduktion des Knochenanbaus müssen als Ursache erwogen werden genauso wie eine Steigerung der Umbaufrequenz, bei der der Gewebeabbau Überhand gewinnt<sup>[10]</sup>.

Um diese negativen Auswirkungen zu minimieren beziehungsweise im Vorhinein zu verhindern, werden Bisphosphonate bei bereits eingetretenen Osteolysen oder bei zu erwartendem Knochenverlust präventiv appliziert. Darüber hinaus finden Bisphosphonate auch Anwendung in der Behandlung von nicht-malignen Erkrankungen, zu denen Osteoporose, Morbus Paget, Osteogenesis imperfecta, Fibröse Dysplasie und primärer Hyperparathyreoidismus zu zählen sind<sup>[4,11,12,13,14]</sup>.

Knochenmetastasen beim MM rufen häufig so genannte Skeletal related events (SRE) hervor, zu denen pathologische Frakturen, Rückenmarkskompressionen, die Notwendigkeit einer Bestrahlung oder eines operativen Eingriffs und Tumor-induzierte Hyperkalzämien gezählt werden. Anhand von Studien konnte belegt werden, dass Bisphosphonate vertebrale Frakturen zu 40-50% und non-vertebrale Frakturen zu 20-40% reduzieren können. Unterbleibt eine Bisphosphonattherapie bei Patienten, die

Knochenmetastasen aufweisen, treten schätzungsweise zwei bis vier SRE pro Jahr in Erscheinung. Daher stellen Bisphosphonate eine wichtige Behandlungsmethode dar, um SRE zu therapieren und ihr Auftreten zu verhindern bzw. hinauszuzögern <sup>[74]</sup>.

### 1.1.3 Wirkung der Bisphosphonate

Bei den Bisphosphonaten handelt es sich um synthetische Präparate, die ein charakteristisches Grundgerüst - bestehend aus einem zentralen Kohlenstoffatom und zwei daran gebundene Phosphoratomen- aufweisen und somit Analoga von den anorganischen, physiologischen Pyrophosphaten darstellen <sup>[4,11,15]</sup>. Bisphosphonate zeigen eine hohe Affinität zu der Knochensubstanz und vor allem zu den Hydroxylapatitkristallen, die reichlich in diesem Gewebe vorhanden sind. Diese ist auf die P-C-P-Gruppe zurückzuführen, die dazu vermag, Komplexe mit zweiwertigen Kationen wie  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  oder  $\text{Fe}^{2+}$  zu bilden <sup>[15]</sup>, und zeitgleich einen großen Kombinationsspielraum ermöglicht, insofern, als verschiedene Molekülgruppen, sogenannte Reste, an das Kohlenstoffatom gebunden werden können <sup>[17]</sup>. Bezüglich der kovalent gebundenen Reste werden die R1- und die R2-Seitenketten unterschieden. Bei dem R1-Rest handelt es sich üblicherweise um eine Hydroxylgruppe, die für eine weitere Steigerung der Affinität des gesamten Moleküls zu der Knochenoberfläche sorgt <sup>[4]</sup>, während der R2-Rest eine Variable darstellt <sup>[10,11]</sup>, die durch verschiedene Moleküle substituiert werden kann. Die letzt genannten Komponenten bestimmen den antiresorptiven Effekt des jeweiligen Präparats <sup>[16]</sup> und verändern darüber hinaus die biochemische, biologische, therapeutische und toxikologische Wirkung <sup>[6]</sup>.

Anhand des Vorhandenseins von Stickstoff in der R2-Seitenkette werden die Bisphosphonate in zwei Klassen gegliedert, die Nicht-Stickstoff-haltigen Präparate und solche, die eine Aminogruppe aufweisen <sup>[4]</sup>. Letzteren wird eine besonders hohe Potenz zugesprochen. Um einen Vergleich zwischen den verschiedenen Produkten bezüglich der biologischen Aktivität ziehen zu können (Tab. 1), dient in diesem Zusammenhang die Substanz Etidronat als Referenzwert, die zu den Nicht-Stickstoff-haltigen Bisphosphonaten zählt und mit der Potenz 1 belegt ist <sup>[11]</sup>.

Die erheblichen Unterschiede, den antiresorptiven Effekt anbelangend, liegen der Existenz einer Aminogruppe zu Grunde. Die Osteoklasten-Hemmung von Etidronat, Clodronat und Tiludronat beruht auf einer Herabsetzung der ATP-Synthese, denn nach Endozytose wird das Bisphosphonat innerhalb des Osteoklasten an Aminoacyl-AMP gebunden, wobei nicht ATP, sondern ein nicht-hydrolysierbares ATP-Analogon synthetisiert wird. Folglich kann der hohe ATP-Bedarf des Osteoklasten nicht mehr gedeckt werden, was in einer verminderten Aktivität und schließlich in einem

Zelluntergang resultiert. Die hohe Potenz der N-haltigen Präparate ist auf die Hemmung der Farnesylpyrophosphat-Synthase, ein Schlüsselenzym in dem Mevalonatweg, zurückzuführen, was eine Reihe von für die Aufrechterhaltung des Zytoskeletts und der Zellstoffwechsels essentielle Reaktionen Außerstand setzt und somit den Osteoklasten direkt zur Apoptose veranlasst <sup>[18,11]</sup>.

**Tabelle 1:** Biologische Potenz verschiedener Bisphosphonate <sup>[16]</sup> (als Referenz dient Etidronat), BP's= Bisphosphonate ohne Stickstoff, N-BP's = Stickstoff-haltige Bisphosphonate

	<b>Substanz</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Relative Potenz</b>
BP's	Etidronat	<i>Didronel-Kit®</i>	1
	Clodronat	<i>Ostac®</i> , <i>Bonefos®</i>	10
	Tiludronat	<i>Skelid®</i>	10
N-BP's	Pamidronat	<i>Aredia®</i>	100
	Alendronat	<i>Fosamax®</i>	1000
	Risedronat	<i>Actonel®</i>	5000
	Ibandronat	<i>Bondronat®</i>	10000
	Zoledronat	<i>Zometa®</i>	20000

#### 1.1.4 Dosierungen und Nebenwirkungen

Die in Tabelle 2 dargestellten Substanzen repräsentieren die derzeit am häufigsten applizierten Bisphosphonate. Bisphosphonate werden als systemische Therapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms und zur Reduzierung der Auftretenswahrscheinlichkeit skelettaler Komplikationen (skelettal related events) eingesetzt. Die Verabreichung kann sowohl in oraler als auch in parenteraler Form erfolgen. Die Vor- und Nachteile müssen (individuell) abgewogen werden, wobei eine deutliche Tendenz zu den intravenösen Präparaten zu erkennen ist <sup>[19]</sup>.

**Tabelle 2:** Dosierung und Applikationsform verschiedener Bisphosphonate <sup>[19]</sup>

<b>Substanz</b>	<b>Oral</b>	<b>Intravenös</b>
Clodronat	1600 mg täglich	300 mg
Ibandronat	50 mg täglich	6 mg alle 6 Wochen
Zoledronat	-	4 mg alle 3-4 Wochen
Pamidronat	-	90 mg alle 4 Wochen
Alendronat	70 mg wöchentlich	
Risedronat	35 mg wöchentlich	
Etidronat	400 mg tägl. im Zyklus	

Neben den positiven, antiresorptiven Effekten sind auch unerwünschte Wirkungen der Bisphosphonate beschrieben. An erster Stelle seien Immunologische Veränderungen, auch unter dem Begriff Akute-Phase-Reaktion bekannt, zu nennen. Dahinter verbergen sich Grippe-symptome, die Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Vermehrung der Leukozytenzahl (Leukozytose) inkludieren. Sie wurden bisher nur als Nebenwirkungen der intravenösen Bisphosphonat-Therapie beschrieben, treten innerhalb ersten 2 Tage nach Therapiebeginn in Erscheinung und lassen anschließend wieder nach <sup>[19]</sup>. Die Akute-Phase-Reaktion mit ihrer Symptomatik wird als sehr charakteristisch eingeschätzt und auf die Aktivierung von  $\gamma/\delta$ -T-Zellen zurückgeführt <sup>[18]</sup>, die Entzündungsmediatoren wie TNF $\alpha$  oder IL-6 freisetzen <sup>[16]</sup>. Eine weitere unerwünschte Wirkung, die vor allem mit den oral verabreichten Präparaten in Zusammenhang gebracht wird, betrifft den Gastro-Intestinal-Trakt. Es wurden während der Therapien Gastritiden, Nausea, abdominelle Schmerzen und Dyspepsie diagnostiziert <sup>[14]</sup>, aber auch Irritationen der Schleimhäute, Meteorismus und Diarrhoe <sup>[19,4]</sup>. Diese Beschwerden resultieren aus einem direkten Kontakt zwischen Medikament und Schleimhaut, bei dem die Gewebsoberflächen beschädigt und Ulzerationen generiert werden <sup>[20]</sup>. Bei der Einnahme ist darauf zu achten, eine senkrechte Position einzunehmen und diese mindestens eine Stunde beizubehalten, um ein Zurückgleiten des Medikaments in den Oesophagus und eine Entzündung dessen zu vermeiden <sup>[19]</sup>. Die Inzidenz und das Ausmaß dieser Nebenwirkungen sind Produkt- und Dosisabhängig. Während bei den Substanzen Clodronat und Ibandronat lediglich 2-10% der Patienten über Beschwerden klagen <sup>[16]</sup>, erwies sich Pamidronat als wesentlich

aggressiver und toxischer, weshalb es mittlerweile nur noch infundiert wird <sup>[19]</sup>. Neben den Gastro-Intestinalen Irritationen muss auch die Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch die Bisphosphonate beurteilt werden. Diese Komplikation wird jedoch beinahe ausschließlich durch die intravenös applizierten Präparate verursacht. Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn die Kreatinin-Clearance zu bestimmen und die Dosierung danach auszurichten <sup>[16]</sup>. Allerdings scheint nicht nur die Dosis an sich renale Komplikationen hervorzurufen, auch die Infusionsgeschwindigkeit und die Intervallfrequenz gilt es zu berücksichtigen <sup>[21]</sup>. Danach gehend darf Pamidronat bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) nicht beziehungsweise nur in Ausnahmefällen nach Schaden-Nutzen-Abwägung zum Einsatz kommen, während das Präparat bei leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz als unbedenklich eingestuft wird. Als Infusionsgeschwindigkeit ist eine Dosis von 90 mg über einen Zeitraum von 4 Stunden angezeigt und sollte nicht unterschritten werden. Ein weiterer wichtiger Parameter, der zu Beginn jeder Behandlung überprüft werden sollte, ist der Kalzium-Spiegel. Bisphosphonate haben, wie bereits erläutert, die Eigenschaft mit Kalzium Komplexe zu bilden, somit die Konzentration an freiem Kalzium zu senken und eine Hypokalzämie zu verursachen <sup>[16]</sup>. Konsekutiv steigt die Konzentration an Parathormon, was einerseits die Knochenresorption fördert und andererseits die Nieren induziert, 1,25-Dihydroxycholecalciferol auszuschütten, und somit den erniedrigten Kalzium-Spiegel zu kompensieren. Auf diese Weise bildet sich diese Nebenwirkung selbstständig zurück und bleibt meist asymptomatisch <sup>[16,21]</sup>.

## **1.2 Bisphosphonat-assoziierte Kiefer-Osteonekrosen**

### **1.2.1 Diagnostik, Inzidenz und Risikofaktoren**

Die derzeit am stärksten diskutierte, unerwünschte Wirkung in der Bisphosphonat - Therapie stellt die Kiefernekrose dar (engl.: Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaw = B(R)ONJ), zu deren Diagnose laut der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) folgende Voraussetzungen seitens des Patienten erfüllt sein müssen:

- Momentane oder kürzlich absolvierte Bisphosphonat-Therapie
- Nekrotisches Knochengewebe in der Maxillo-fazialen Region, das bei Diagnosestellung seit mindestens acht Wochen besteht
- Keine Bestrahlungstherapie in der Maxillo-fazialen Region

Letztere ist darauf zurückzuführen, dass Kiefernekrosen ebenfalls durch eine Bestrahlungstherapie von Krebs im Kopf- und Halsbereich entstehen können <sup>[22]</sup> und somit von den durch Bisphosphonate verursachten abgegrenzt werden müssen <sup>[3]</sup>. Diese wurden erstmals 2003 von Marx beschrieben <sup>[98,4]</sup>, der eine Studie mit 36 Patienten durchführte, bei denen diese Nebenwirkung diagnostiziert wurde <sup>[23]</sup> und ein direkter Zusammenhang zu den Bisphosphonaten nicht mehr anzuzweifeln war. Einheitliche Angaben zur Häufigkeit bestehen nicht, die Inzidenz wird auf 3,8% beim Multiplen Myelom, auf 2,5% bei Brustkrebs und auf 2,9% bei Prostatakrebs geschätzt <sup>[24]</sup>, während feststeht, dass vornehmlich diejenigen Patienten unter Kiefernekrosen leiden (94%), die sich einer intravenösen Bisphosphonat-Therapie unterzogen haben <sup>[25,26]</sup>. Aber nicht nur die Verabreichungsform, auch die Applikationsdauer und die Potenz der Substanz korrelieren mit der Entstehung dieser verheerenden Nebenwirkung. Diese Schlüsse zog man aus der Tatsache, dass einerseits der Großteil der betroffenen Patienten Zoledronat, die mit Abstand potenteste Substanz, verabreicht bekam und andererseits in den meisten Fällen die intravenöse Therapie über einen langen Zeitraum erfolgte <sup>[27]</sup>. Die Evaluation der Patientendaten ergab, dass eine vor oder auch während der Therapie hergestellte Verbindung zwischen Mundhöhlenmilieu und Knochengewebe durch zahnärztliche Maßnahmen wie dem Inserieren von Implantaten, Wurzelspitzenresektionen, Parodontitisbehandlungen oder Zahnextraktionen die Entstehung einer Kiefernekrose forciert <sup>[16,19,28]</sup>. Darüber hinaus auffällig ist die Tatsache, dass primär der Unterkiefer (63%) und mehr Frauen (71%) als Männer betroffen sind. Auf dieser Basis lässt sich das Risiko, eine Kiefernekrose im Rahmen der Therapie mit Bisphosphonaten zu entwickeln, einschätzen. Dabei gelten grundsätzlich die intravenöse Verabreichung, zusätzliche Chemo-, Radiatio- und Kortikoid-Therapien, ein supprimiertes Immunsystem, schlechte Mundhygiene, der Konsum von Alkohol oder Nikotin und eine weitere maligne Grunderkrankung als hohe Risikofaktoren <sup>[27]</sup>.



## 1.2.2 Symptomatik

Klinisch lassen sich einige Symptome manifestieren, die je nach Ausmaß die Lebensqualität der Patienten deutlich reduzieren können. Zunächst zeigen sich Kiefernekrosen asymptomatisch, häufig werden sie bei zahnärztlichen Eingriffen zufällig entdeckt oder anhand einer nicht heilenden Extraktionswunde als Diagnose gestellt. Sobald die Schleimhaut, die Mundhöhle und Kieferknochen voneinander trennt, beispielsweise bei einer Zahnextraktion durchbrochen und somit Bakterien der Zutritt zum Knochengewebe gewährleistet wird, schlägt die asymptomatische in eine symptomatische Kiefernekrose um. Durch die Entzündungs- und Destruktionsprozesse des Gewebes entstehen Schmerzen, Schwellungen, Foeter ex ore, Pus und Sequester in den entsprechenden Regionen des Ober- und Unterkiefers <sup>[12,19,29]</sup>. Abgesehen von der Tatsache, dass der Unterkieferknochen doppelt so häufig Bisphosphonatbedingt nekrotisiert wie der Oberkiefer, gelten als Prädilektionsstellen die Tori Mandibularis und Palatinus und der Bereich um die Linea Mylohyoidea <sup>[3,23,27]</sup>. Die häufig unmittelbare Nähe der Nekrosen zum Nervus alveolaris inferior im Unterkiefer birgt die Gefahr der Parästhesie und den daraus resultierenden Sensibilitätsstörungen.

Anhand des Ausmaßes der Symptomatik hat die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) im Jahre 2007 Stadien der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose definiert (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Klassifikation AAOMS 2007 <sup>[25,35]</sup>

Stadium 1	Exponierter Knochen ohne weitere Symptomatik oder nachweisbare Infektionen
Stadium 2	Exponierter Knochen, Schmerzen und Infektionen mit eventueller Eiterbildung
Stadium 3	Exponierter Knochen, Schmerzen, Infektionen und darüber hinaus weitere Befunde wie Osteolysen, extraorale Fisteln oder pathologische Frakturen

### 1.2.3 Pathoätiologie

Bisher bestehen noch Unstimmigkeiten über die Pathogenese der Bisphosphonat assoziierten Kiefernekrose, es wurden lediglich Hypothesen aufgestellt, die die Mechanismen zu erklären versuchen.

Unbestritten ist im Gegensatz dazu, dass der Kieferknochen starken Belastungen Widerstand leisten muss und somit einem hohen Stoffwechsel unterlegen ist. Dies bedingt eine hohe Turn-over-Rate, die durch eine hohe Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität gekennzeichnet ist. Da beim Knochenumbau viele Hydroxylapatitkristalle freiliegen, zu denen Bisphosphonate Affinität zeigen, ist eine sehr hohe Konzentration dieser Medikamente im Kieferknochen zu messen <sup>[23]</sup>. Aufgrund der Tatsache, dass Bisphosphonate die Funktionsfähigkeit der Osteoklasten beeinträchtigen, sind sekundär auch die Osteoblasten involviert, da diese durch die von den Osteoklasten ausgeschütteten Zytokine und Wachstumsfaktoren zur Differenzierung angeregt werden. Konsekutiv ist die gesamte Knochenumbaurate reduziert und die Entstehung einer Kiefernekrose wahrscheinlicher <sup>[24]</sup>.

Die hohe Stoffwechselaktivität des Kiefers erfordert eine suffiziente Sauerstoffversorgung, die durch eine dichte Vaskularisierung gewährleistet wird. Studien konnten nachweisen, dass die Präparate Zoledronat und Pamidronat in der Lage sind, die Angiogenese durch Inhibition endothelialer Wachstumsfaktoren zu beeinträchtigen <sup>[23,30,31,32]</sup>. Dies könnte einerseits als primäre Ursache in Frage kommen, insofern, als auf den verminderten Blutfluss ein direkter Gewebsuntergang folgt, oder andererseits sekundär eine Nekrose bedingen durch Hemmung des Knochen-Remodellings. Ferner spielt die Blut- und Sauerstoffversorgung eine entscheidende Rolle in den Heilungsprozessen von Läsionen, was ebenfalls eine Erklärung für das lange Bestehen von Extraktionswunden und das in diesem Zusammenhang schlechte Ansprechen auf Antibiotika bietet <sup>[4]</sup>. Obwohl die Kombination von Bisphosphonaten mit Chemotherapeutika, die ebenfalls einen antiangiogenetischen Effekt aufweisen, eventuell einen synergetisch auf die Pathogenese von Kiefernekrosen haben, wurde bisher ihre parallele Applikation nicht kritisiert.

Ein weiterer, häufig in der Literatur erwähnter Faktor bildet die Toxizität des Bisphosphonats gegenüber dem Keratinozytenstoffwechsel, wodurch die an sich schon dünne Barriere zwischen Knochen und Mundhöhle geschwächt und die Wundheilung zusätzlich reduziert wird. Die Mukosa verliert Läsionen gegenüber an Resistenz und

wird dadurch permeabler für Bakterien, die bereits bestehenden Kiefernekrosen durch Destruktionsprozesse Vorschub leisten können <sup>[33,34]</sup>.

#### **1.2.4 Prävention und Therapie**

Vor Aufnahme einer Bisphosphonat-Therapie sollten Patienten über alle Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt werden, auch über die Entstehung von Kiefernekrosen.

Zahnärztliche Maßnahmen, vor allem invasive, während der Behandlung mit Bisphosphonaten werden als besonders riskant bezüglich der Entwicklung von Kiefernekrosen eingeschätzt. Daher wird angeraten, vor Therapiebeginn eine vollständige Sanierung der Zähne durchführen zu lassen, was die Erstellung von Röntgenbildern und die Entfernung von Druckstellen an Prothesen und großen Exostosen mit dünnem Mukosaüberzug an den Prädilektionsstellen inkludiert <sup>[12,25]</sup>. Ziel ist es, Infektionen zu eliminieren und in naher Zukunft, d.h. während der Therapie, die Notwendigkeit einer invasiven Behandlung zu vermeiden. So sollten bei entsprechender Indikation Extraktionen von Zähnen mit schlechter Prognose, konservierende und prothetische Maßnahmen erfolgen. Zusätzlich ist eine Antibiotika-Abschirmung mittels Penizillin beziehungsweise bei Unverträglichkeit mit Metronidazol ratsam. Die Bisphosphonat-Therapie kann einen Monat später aufgenommen oder direkt begonnen werden, sofern lediglich noninvasive, prophylaktische Behandlungen stattgefunden haben. Folglich sollten sich Patienten einer engmaschigen, zahnärztlichen Kontrolle unterziehen. Entsteht in diesem Zeitraum trotz prophylaktischer Maßnahmen Behandlungsbedarf, so ist möglichst zahnerhaltend zu handeln <sup>[23,24,34]</sup>.

Sofern die Applikationsdauer drei Jahre nicht übersteigt, weisen oral applizierte Bisphosphonate ein generell geringeres Risiko für die Entwicklung von Kiefernekrosen auf, sodass ein größerer, zahnärztlicher Spielraum gegeben ist <sup>[24,35]</sup>. Dennoch sollten sich die Patienten der Gefahr dieser Nebenwirkung bewusst sein und eine entsprechende Aufklärung erfolgen <sup>[25]</sup>.

Die Therapie von bereits bestehenden Kiefernekrosen erlaubt chirurgische, konservative oder eine Kombination beider Verfahren <sup>[24]</sup>. Dabei erweist sich der chirurgische Weg als eher kontraproduktiv, insofern, als bei dem Entfernen nekrotischen Gewebes und Sequestern weiterer, bis dahin unbeteiligter Knochen freigelegt werden kann und somit die Symptome verstärkt und das Risiko von pathologischen Frakturen erhöht wird. Das lässt sich durch die Tatsache erklären, dass

der gesamte Knochen mit Bisphosphonaten kontaminiert ist und die Grenzen zwischen nekrotischem und nicht nekrotischem Knochen fließend sind <sup>[23,35]</sup>. Grötz *et al.* hingegen berichten von einer Heilungsrate von 23% bei rein konservativer Therapie und von ca. 90% bei chirurgischer Herangehensweise. Als obligatorische Maßnahme wird eine begleitende antibiotische Abschirmung angesehen <sup>[12]</sup>.

Bei der Behandlung von Osteoradionekrosen führt die hyperbare Oxygenierung zu guten Ergebnissen, die allerdings in der Therapie von Bisphosphonat assoziierten Kiefernekrosen ausblieben <sup>[23,35]</sup>.

Daher sollte die Konzentration auf die konservative, palliative Therapie gerichtet sein. Diese ist darauf fokussiert, Schmerzen zu verhindern oder bestehende zu lindern, Läsionen an Hart- und Weichgewebe zu kontrollieren und somit insgesamt das Fortschreiten der Nekrosen einzudämmen <sup>[35]</sup>. Es ist eine gute Mundhygiene erforderlich, auch sollten weiche Speisen präferiert und antibakterielle Spüllösungen angewendet werden <sup>[24]</sup>.

Darüber hinaus wird in der Literatur über die Notwendigkeit des Pausierens in der Bisphosphonat-Therapie, sobald zahnärztlich invasive Behandlungen unumgänglich sind, diskutiert.

Oftmals wird der Sinn dessen angezweifelt, da diese Medikamente eine hohe Halbwertszeit im Blut aufweisen und sollte daher erst dann erwogen werden, wenn die ursprüngliche Indikation nicht mehr gegeben ist <sup>[23]</sup>. Andere Autoren berichten von einem positiven Effekt auf die Stabilisierung der Kiefernekrosen und die Reduktion der klinischen Symptome, sofern eine Langzeitunterbrechung möglich ist <sup>[24]</sup>.

### **1.3 Multiples Myelom**

Bei dem Multiplen Myelom handelt es sich um eine bislang unheilbare, maligne Erkrankung, die durch eine Entartung der terminal differenzierten Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist <sup>[36,37]</sup>. Diese neoplastischen Plasmazellen produzieren übersteigerte Mengen an monoklonalen Immunglobulinen (Paraproteine) bzw. Immunglobulinfragmenten, die in ihrer Funktionsfähigkeit eingeschränkt sind. Im regelrecht funktionierenden Organismus werden polyklonale Immunglobuline gebildet, die aus identischen, leichten und schweren Ketten zusammengesetzt sind. Plasmazellen können fünf verschiedene Schwereketten generieren, IgA, IgG, IgD, IgE und IgM, bei den Leichtketten unterscheidet man die Klassen lambda und kappa, die in

ausgewogener Anzahl zueinander vorhanden sein sollten. Nimmt die Produktion einer dieser beiden Leichtketten Überhand, handelt es sich um monoklonale Immunglobuline <sup>[38]</sup>, vorwiegend um IgG-Paraproteine.

**Tabelle 4:** Standardwerte für Immunglobuline Leichtketten im Serum

Parameter	Normwert
Immunglobulin-G	700 bis 1600 mg/dl
Immunglobulin-A	70 bis 400 mg/dl
Immunglobuli-D	0,3 bis 14 mg/dl
Freie Kappa( $\kappa$ )-Leichtketten	3,3 bis 19,4 mg/dl
Freie Lambda( $\lambda$ )-Leichtketten	5,7 bis 26,3 mg/dl

Diese Gegebenheit hat eine Knochenmarksinfiltration zur Folge, wodurch die Hämatopoiese nicht regelrecht stattfinden kann. Zudem werden vermehrt Wachstumsfaktoren und Zytokine sezerniert, die die Knochenabbauenden Zellen, die sogenannten Osteoklasten, zu erhöhter Aktivität animieren, was eine verstärkte Knochenresorption nach sich zieht.

Das Multiple Myelom gehört zu den monoklonalen Gammopathien und wird von den anderen Entitäten klar abgegrenzt. Monoklonale Gammopathien umfassen eine Reihe maligner und benigner Erkrankungen, deren Gemeinsamkeit in der Produktion monoklonaler Immunglobuline liegt.

Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) ist keine Krankheit im engeren Sinne, sondern vielmehr ein Zustand, der häufig zufällig bei der Erstellung einer Serumelektrophorese diagnostiziert wird. Dies lässt sich auf die fehlende Symptomatik zurückführen <sup>[39]</sup>. In der Serumelektrophorese von Patienten mit einer MGUS liegt der Wert der monoklonalen Paraproteine unter 3 g/dl und das Knochenmark enthält weniger als 10% Plasmazellen, aber die typischen Symptome wie Osteolysen, Nierenschädigung oder Anämien wie sie beim Multiplen Myelom präsent sind, fehlen <sup>[39,40,42]</sup>. Es wurde festgestellt, dass sich nahezu alle Patienten vor Diagnose des Multiplen Myeloms im Stadium der MGUS befanden <sup>[41]</sup>.

Das asymptomatische oder auch bekannt unter dem Namen „smoldering“ („schwelendes“) Multiples Myelom zählt ebenfalls zu den monoklonalen Gammopathien,

zu dessen Diagnose folgende Parameter vorhanden sein müssen: ein Paraprotein-Wert höher als 3 g/dl und das Vorhandensein von mehr als 10% Plasmazellen im Knochenmark. Wie die Bezeichnung schon vermuten lässt, sind auch in diesem Fall keine Symptome beziehungsweise Endorganschädigungen festzustellen [39,40,42]. Dementsprechend sind beide Formen der monoklonalen Gammopathie nicht behandlungsdürftig, es sollten jedoch regelmäßige Kontrolluntersuchungen erfolgen, bei denen vor allem die Messung des Paraproteins im Serum und im Urin fokussiert wird [42,43].

Allerdings besteht die Möglichkeit, dass sich beide genannten Zustände zu einem symptomatischem Multiplen Myelom entwickeln, die Wahrscheinlichkeit einer Transformation einer MGUS in ein Multiples Myelom wird auf 1% pro Jahr beziffert [41,42]. Die Transformationsrate des asymptomatischen Myeloms liegt in den ersten fünf Jahren bei 10% pro Jahr, in den anschließenden fünf Jahren bei 3% pro Jahr und schließlich in den letzten zehn Jahren bei 1% pro Jahr. Patienten, bei denen der Paraprotein-Wert über 4 g/dl liegt, die Knochenmarks-infiltration zwischen 20 und 50% liegt und die Paraproteine vom Typ IgA sind, unterliegen einem hohen Transformationsrisiko [42].

### **1.3.1 Epidemiologie**

Der Anteil des Multiplen Myeloms hinsichtlich aller bekannter malignen Erkrankungen beträgt 1%, ausschließlich bezogen auf alle hämatologischen Malignitäten beläuft sich das Auftreten bei Kaukasiern auf 10%, bei Afroamerikanern auf 20% [36,42]. Die Inzidenz dieser Erkrankung in Europa liegt bei 4,5 bis 6,0 / 100 000 im Jahr [44], das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt bei Männern 71 Jahre und bei Frauen 73 Jahre, wobei mit steigendem Alter eine Zunahme der Inzidenz zu erkennen ist. Während sich der Anteil der an Multiplen Myelom Erkrankten, die nicht älter als 40 Jahre sind, auf 1 % beläuft, befinden sich 50% der Patienten in einem Alter zwischen 40 und 65 Jahre [7,96]. Des Weiteren sind Männer häufiger betroffen als Frauen, auch bei Exposition mit ionisierender Strahlung wurde eine erhöhte Inzidenz dokumentiert. Die Mortalitätsrate wird derzeit auf 4,1 /100000 beziffert [44]. Die Inzidenz dieser Erkrankung ist in den vergangenen Jahrzehnten stark angestiegen, was aber vermutlich auf die Fortschritte in der Medizin und die verbesserte Diagnostik zurückzuführen ist [42].

### 1.3.2 Diagnostik und Stadieneinteilung

Um das Multiple Myelom sicher diagnostizieren zu können, müssen einige Untersuchungen und Messungen durchgeführt werden.

Voraussetzung für die Diagnose eines symptomatischen Multiplen Myeloms ist eine Knochenmarksinfiltration > 10%, das Vorhandensein monoklonaler Immunglobuline beziehungsweise Paraproteine im Blut oder Urin und Myelom-bedingte Endorganschädigungen. Letztere werden anhand der sogenannten CRAB-Kriterien beurteilt. „C“ steht dabei für den erhöhten Serum-Kalzium-Wert, „R“ für renale Insuffizienz, die durch einen erhöhten Kreatinin-Wert diagnostiziert werden kann, „A“ für Anämie, die anhand des Hämoglobin-Werts beurteilt wird, und „B“ bedeutet „Bone lesions“, die eine Beeinträchtigung der Skelettstabilität bedingen<sup>[37]</sup>.

Um Paraproteine nachweisen zu können, ist eine Eiweiß-Elektrophorese des Blutes und des Urins unumgänglich, bei der eine abnorme pathologische Eiweißproduktion anhand des M-Gradienten erkannt werden kann. Bei positivem Ergebnis wird im Anschluss eine Immunfixation durchgeführt<sup>[40,45]</sup>.

Die Laboruntersuchungen sollten Informationen über die Kreatinin-Clearance, Kalzium,  $\beta_2$ -Mikroglobulin, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), die Laktatdehydrogenase (LDH) und die freien Leichtketten liefern. Zu der Standarddiagnostik beim Multiplen Myelom gehören ebenfalls die Knochenmarksanalyse, um die Markinfiltration beurteilen zu können, und die Erstellung von Röntgenaufnahmen, die Aufschluss über die Knochenbeteiligung geben<sup>[40,45]</sup>. Bei den bildgebenden Verfahren wird das Pariser Schema präferiert, bei dem Schädel, Achsenskelett, Becken, Rippen, Thorax, Humeri und Femura beidseits durchleuchtet werden.

Auf Basis dieser klinischen und labortechnischen Untersuchungen können Klassifikationen vorgenommen und Patienten entsprechenden Stadien zugeordnet werden. 1975 legten Durie und Salmon den Grundstein für die Stadieneinteilung beim Multiplen Myelom. Dabei werden drei Stadien mittels des Hämoglobin-Wertes, der Serum-Kalzium-Konzentration, des Osteolysen-Ausmaßes und der Paraprotein-Konzentration unterschieden, zusätzlich wird der Kreatinin-Wert zur Beurteilung der Nierenfunktionsfähigkeit herangezogen. Die einzelnen Stadien spiegeln die etwaige Tumormasse wider und sollen eine Erleichterung für die Therapieauswahl bieten. Darüber hinaus hat die International Myeloma Working Group (IMWG) ein weiteres

Konzept entwickelt: das International Staging System (ISS). Dieses berücksichtigt zwei Werte, das  $\beta_2$ -Mikroglobulin und das Albumin. Anhand dieser Parameter kann eine Prognose über das mediane Überleben der Patienten in den entsprechenden Stadien erstellt werden. (Tabelle 5) <sup>[39,40,45]</sup>.

**Tabelle 5:** Klassifikation des Multiplen Myeloms mittels des Internationalen Staging Systems <sup>[46]</sup>

ISS-Stadium	Parameter	Medianes Überleben
1	$\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin > 35 g/l	62 Monate
2	$\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 35 g/l Oder: $\beta_2$ -Mikroglobulin <3,5 – 5,5 mg/l	44 Monate
3	$\beta_2$ -Mikroglobulin > 5,5 mg/l	29 Monate

### 1.3.3 Symptomatik

Die Myelomzellen wachsen und entwickeln sich im Knochenmark, wobei das Mikromilieu eine entscheidende Rolle zu spielen scheint, einerseits für das Überleben der Tumorzellen, andererseits für die Symptomatik, die diese Erkrankung hervorruft.

Innerhalb des Knochenmarks adhären die Myelomzellen an die Stromazellen, wobei es zu einer überdurchschnittlichen Produktion des Wachstumsfaktors Interleukin 6 kommt, der nicht nur für den Fortbestand der Myelomzellen wichtig ist, sondern auch andere Reaktionen induziert <sup>[40]</sup>.

Die Konzentration an Interleukin 6 korreliert mit der des Proteins Heparin, das den Eisenstoffwechsel im Körper reguliert. Heparin senkt die Serum-Eisen-Konzentration, indem es an das Protein Ferroportin bindet und somit eine Ausschüttung von Eisen in den Blutkreislauf unterbindet.

Erfolgt eine Überproduktion von Interleukin 6, so steigt die Heparin-Konzentration und Eisen wird vermehrt ausgeschieden. Konsekutiv steht weniger Eisen zur Häm-synthese und letztendlich zum Sauerstofftransport bereit, was sich in einer Anämie niederschlägt <sup>[47,48]</sup>. Die klassischen Symptome einer Anämie, die sich bei nahezu allen Patienten zeigen, äußern sich in Abgeschlagenheit, Lethargie, Dyspnoe, Tachykardie und Blässe. Aber die Anämie basiert nicht nur auf einem Eisenmangel, sondern auch auf dem unkontrollierten und überschießenden Wachstum der Myelomzellen im Knochenmark,



das die blutbildenden Zellen verdrängt und eine insuffiziente Hämatopoese bedingt. Die reduzierte Blutbildung führt nicht nur zur Anämie, sondern auch zur Thrombozytopenie und Lymphozytopenie, sodass sich ein Antikörpermangel und damit verbunden ein supprimiertes Immunsystem ergibt. Folglich zeigt sich bei den Patienten eine erhöhte Infektanfälligkeit <sup>[37,49]</sup>. Die Immunsupprimierung wird auch durch den erhöhten Interleukin 6-Spiegel verursacht, da die Antigenpräsentierenden Zellen in ihrer Funktion beeinträchtigt werden und daraus ein Antikörpermangel resultiert <sup>[40]</sup>.

Myelomzellen synthetisieren funktionsuntüchtige Antikörper beziehungsweise zum Teil auch nur deren Leichtketten, die auch als Bence-Jones-Proteine bezeichnet werden. Diese werden, sofern sich die Konzentration im Normalbereich befindet, in der Niere gefiltert, reabsorbiert und von den Zellen des proximalen Tubulus katabolisiert. Die Mengen jedoch, die bei einem Multiplen Myelom gebildet werden, übersteigen die Kapazität dieser Zellen, sodass sie zum distalen Tubulus gelangen, wo sie in Gegenwart von Tamm-Horsfall-Proteinen zu Eiweißzylindern präzipitieren und die Kanälchen verstopfen können. Eine schwere Niereninsuffizienz ist häufig die Folge. Diese ist in vielen Fällen aber multifaktoriell bedingt, so tragen auch eine Hyperkalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation und eine -durch die hohe Konzentration an Paraproteinen verursacht- Hyperviskosität des Blutes dazu bei <sup>[40,50]</sup>.

#### **1.3.4 Pathogenese des Knochenverlusts**

Eine weitere Begleiterscheinung, die bei 85 bis 95% der Patienten diagnostiziert wird, stellen die skelettalen Komplikationen dar. Diese zeigen sich klinisch als Osteoporose oder als punktuelle Osteolysen, die Knochenschmerzen, pathologische Frakturen und Kompressionen an Wirbelsäule und Rückenmark und Hyperkalzämien mit ihren Folgeerscheinungen nach sich ziehen können <sup>[16,40,51]</sup>.

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass der Knochen mit seinem Mikromilieu Tumorzellen ideale Überlebens-, Wachstums- und Metastasierungsbedingungen bietet. Die hohe Stoffwechselaktivität dieses Gewebes erfordert eine hohe Anzahl und Vielfalt an Wachstumsfaktoren und Zytokinen, die -in entsprechender Konzentration- für Myelomzellen und deren Metabolismus eine entscheidende Rolle spielen <sup>[16,40,52]</sup>.

Einer dieser Faktoren ist RANKL (Receptor activator of NF- $\kappa$ B Ligand). Dieser wird auf den Zellen des Knochenmarks und den Osteoblasten exprimiert und bindet an den Rezeptor RANK, der zu den Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptoren gehört, wodurch die

Osteoklasten-Vorläuferzellen zur Differenzierung angeregt werden. Gegenspieler von RANK ist das Protein Osteoprotegerin (OPG), das sowohl von den Stromazellen als auch von den Osteoblasten sezerniert wird. Es ist ebenfalls kompatibel mit RANKL und kann somit die RANKL/RANK-Interaktion unterbinden, was sich antiresorptiv und Knochensubstanzschonend äußert. Es ist bewiesen, dass bei Myelom-Patienten das Verhältnis der RANKL-Expression zu der des OPGs zugunsten des RANKL verschoben ist. Dadurch erhöht sich die Osteoklastenaktivität und folglich die Knochenresorption [10,51,52]. Verantwortlich für dieses Ungleichgewicht sind wiederum andere Faktoren wie Interleukin 1 $\beta$  oder Tumornekrosefaktor  $\alpha$ . Deren Produktion wird durch die Adhäsion der Myelomzellen an die Knochenmarkszellen induziert. Neben den Osteoklastenstimulierenden Faktoren wird ein weiterer Wachstumsfaktor durch die Tumorzellanheftung vermehrt ausgeschüttet, der für den Fortbestand der Myelomzellen obligat zu sein scheint: Interleukin 6. In hohen Konzentrationen, wie sie in einigen Fällen zu messen sind, vermag IL 6 sogar dazu, direkten Einfluss auf die Osteoklastenaktivität zu nehmen [10].

Ein weiterer Faktor, der häufig erwähnt wird und eine zentrale Rolle in der Myelombedingten Knochendestruktion spielt, ist MIP-1 $\alpha$  (Makrophagen inflammatorisches Protein). Dieser wird von den Myelomzellen sezerniert, wobei die Konzentration an MIP-1 $\alpha$  im Krankheitsverlauf ansteigt [10]. Es bewirkt ebenfalls eine Proliferation und Differenzierung der Osteoklasten, sodass der Knochenverlust weiter zunimmt [52].

Einfluss wird aber nicht nur auf die Knochenabbauenden Zellen genommen, auch die Osteoblasten sind in die Mechanismen involviert. Während zunächst durch die erhöhte Osteoklastenaktivität auch die der Osteoblasten angetrieben wird, nimmt letztere im Laufe der Erkrankung ab. Diese Gegebenheit ist darauf zurückzuführen, dass ein wichtiger Signaltransduktionweg (Wnt/ $\beta$ -catenin) der Osteoblasten inhibiert wird. Verantwortlich dafür ist wiederum eine Reihe von Molekülen, unter anderem Dickkopf-1, der von den Myelomzellen synthetisiert und sezerniert wird [16,51,52].

### **1.3.5 Zytogenetik und Prognose**

In der Pathogenese des Multiplen Myeloms spielen nicht nur Wachstumsfaktoren eine wichtige Rolle, sondern auch Mechanismen und Prozesse, die während der Plasmazell-Entwicklung stattfinden. Sobald unreife B-Zellen mit einem Antigen in Kontakt kommen, entwickeln sie sich zu reifen Plasmazellen, die zur Antikörperproduktion befähigt sind.

Um eine große Antikörpervielfalt zu gewährleisten, erfolgt eine somatische Rekombination (VDJ-Rekombination), die einige DNA-Doppelstrangbrüche voraussetzt [53]. Allerdings können sich dabei chromosomale Aberrationen ereignen, die sich in Form von Translokationen, Deletionen oder Zugewinnen äußern. Neben diesen strukturellen Veränderungen existieren auch numerische Aberrationen, bei denen entweder gänzlich Chromosomen verloren gehen (Monosomie) oder zusätzlich vorhanden sind (Trisomie). Danach gehend werden zwei genetische Subtypen beim Multiplen Myelom unterschieden, die hyperdiploide Gruppe und die hypodiploide Gruppe, die, je nach Literatur, auch nicht-hyperdiploid oder pseudodiploid genannt wird [54,55].

Auf den Chromosomen befinden sich Gene (Loci), die für die Schwer (H)- und Leichtketten (L) der Immunglobuline codieren. Bei dem Rearrangement dieser Gene kommt es beim Multiplen Myelom häufig zu einer Translokation am IgH-Lokus (14q32). Patienten, die der nicht-hyperdiploiden Gruppe zugeordnet werden, weisen eine höhere Prävalenz für IgH-Translokationen auf als Patienten mit hyperdiploidem Chromosomensatz. Es gibt verschiedene Translokationspartner, die am häufigsten auftretenden sind mit absteigender Prävalenz 11q13 (Cyclin D1), 4p16 (FGFR3 und MMSET), 16q23 (c-maf) und 6p21 (Cyclin D3). Mittels der FISH (interphase fluorescence in situ hybridization) Analyse wurden für die einzelnen Krankheitsstadien Prävalenzen ermittelt, zu 50% treten IgH-Translokationen bei der MGUS auf, während sie sich beim Multiplen Myelom auf 55-70% belaufen [55].

Liegt die Translokation  $t(11;14)(q13;q32)$  vor, resultiert daraus eine Überexpression des Zellzyklus-Regulatorproteins Cyclin D1. Patienten mit dieser Aberration werden eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit und eine bessere Prognose zugesprochen als solchen Multiple Myelom-Patienten, bei denen diese Translokation nicht stattgefunden hat, vorausgesetzt, es besteht keine Assoziation des Myeloms zu lymphoplasmazytischer Morphologie [55,56].

Im Gegensatz dazu ist die Translokation  $t(4;14)(p16.3;q32)$  mit einer schlechteren Prognose verbunden, unabhängig von der applizierten Chemotherapie und von der Tatsache, ob diese Mutation eine Überexpression von FGFR3 bedingt oder nicht [55,57].

Bei der somatischen Rekombination kann es nicht nur zum Austausch, sondern auch zum Verlust von Genmaterial kommen. Beim Multiplen Myelom ist häufig das Chromosom 13 betroffen.

Je nachdem, welche Methode zum Nachweis der Deletion verwendet wird, entstehen unterschiedliche Häufigkeitsangaben. Das Multiple Myelom ist eine niedrig proliferative Erkrankung, sodass mit konventioneller Zytogenetik (Chromosomen-Bänderungsanalyse), die lediglich Aberrationen aufdeckt, die in der Metaphase stattfinden, wesentlich niedrigere Prävalenzen ermittelt werden. So ergibt sich mit der Metaphase-Methodik eine Häufigkeit für eine Chromosom 13-Deletion von 15%, während mittels der FISH-Analyse, die chromosomale Aberrationen in allen Phasen des Zellzyklus und somit auch nicht proliferierende Zellen erfasst, eine Prävalenz von 39-54% errechnet wird <sup>[58]</sup>. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Ansprechen auf die Chemotherapie und das Gesamtüberleben der Patienten, die eine Deletion am Chromosom 13 zeigen, geringer sind <sup>[55]</sup>. Dies scheint unabhängig sowohl von der Therapie als auch von der verwendeten zytogenetischen Methode zu sein, die jedoch bezüglich der Prognose unterschiedliche Ergebnisse liefert. Dient FISH als Analyse-Verfahren, so wird eine bessere Prognose prophezeit als wenn mittels der Metaphase-Zytogenetik Voraussagen getroffen werden <sup>[55]</sup>. Im Gegensatz dazu berichteten Avet-Loiseau *et al.* im Jahre 2007, dass die alleinige Deletion an dem Gen 13q14 keine Vorhersage bezüglich des Krankheitsverlaufs liefert. Wenn diese allerdings in Kombination mit einer Deletion an 17p13 oder mit der Translokation (4;14) auftritt, ist damit eine schlechtere Prognose verbunden. Diese Gegebenheit erklärt sich durch die Tatsache, dass in den meisten Fällen die 13q14-Deletion mit einer del 17p13 und einer t(4;14) assoziiert ist <sup>[59]</sup>.

Neben den Monosomien werden regelmäßig auch hyperdiploide Chromosomensätze diagnostiziert. Die häufigsten Trisomien werden an den Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 und 21 festgestellt <sup>[55,56]</sup>, wobei eine geringere Prävalenz an IgH-Translokationen charakteristisch ist. Obwohl manche Patienten mit dieser Chromosomen-Abweichung eine aggressivere Form der Krankheit durchlaufen, wird die Hyperdiploidie mit einer insgesamt höheren Lebenserwartung in Verbindung gebracht. Bei etwa 50-60% der Patienten wird ein zusätzliches Chromosom bei der zytogenetischen Analyse gefunden <sup>[60]</sup>.

### **1.3.6 Therapie**

Die Einführung von Medikamenten zur effektiven Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgte zu Beginn der 1960er Jahre (Tabelle 5). Dabei stellte Melphalan den Wirkstoff

der Wahl dar, der im Laufe der Zeit mit vielen anderen Agentien kombiniert wurde, um die Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu modifizieren und um somit Einfluss auf das Ansprechen der Patienten auf die Therapie nehmen zu können <sup>[40]</sup>. Bergsagel *et al.* führten 1962 die Kombination von Melphalan mit dem Glukokortikoid Prednison ein, die bis heute als Hauptpfeiler der Myelomtherapie angesehen wird <sup>[61]</sup>. Die Ansprechrate liegt hierbei bei 50 bis 60% <sup>[62]</sup>, wobei laut Barlogie die Rate der kompletten Remission (CR) unter 5% beträgt und das mediane Gesamtüberleben lediglich auf 3 Jahre beziffert wird <sup>[61]</sup>. Die Medikamente, die in den letzten Jahren Einzug in die Therapie gefunden haben, werden unterschiedlichen pharmakologischen Klassen zugeordnet. Zu den wichtigsten gehören die immunmodulatorischen Wirkstoffe und die Proteasom-Hemmer. Während Thalidomid Ende der 1950er Jahre als Schlafmittel eingesetzt wurde <sup>[40]</sup>, entdeckte man im Jahre 1999 die Wirksamkeit dieses Medikaments in Bezug auf die Therapie des Multiplen Myeloms, vor allem im fortgeschrittenen Stadium <sup>[61]</sup>. Es wird vermutet, dass Thalidomid die für Myelomzellen wichtigen Prozesse (z.B. die Angiogenese) hemmt und die Produktion elementarer Moleküle wie dem Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  unterbindet. Die empfohlene Dosis zu Beginn der Therapie beläuft sich auf 200 mg am Tag und kann, sofern verträglich, nach zwei bis vier Wochen auf 400 mg und folgend maximal auf 800mg erhöht werden <sup>[61,63]</sup>. Jedoch sollte angestrebt werden, die Dosis auf möglichst niedrigem Niveau zu halten, um das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen zu minimieren <sup>[63]</sup>. Im Jahre 2005 kam Lenalidomid (Revlimid®), ein weiteres immunmodulatorisches Präparat auf den Markt, das ein Analogon zu Thalidomid darstellt.

**Tabelle 6:** Chronologische Übersicht über die Hauptpfeiler in der Behandlung des Multiplen Myeloms <sup>[64]</sup>

1962	Melphalan-Prednison
1996	Autologe Stammzelltransplantation
1999	Thalidomid
2003	Bortezomib
2003	Tandem-Stammzelltransplantation
2005	Lenalidomid

Lenalidomid zeigt einige Vorteile gegenüber Thalidomid. Zum Einen wird eine wesentlich höhere Potenz und antitumorale Wirkung beschrieben, zum Anderen weist Lenalidomid geringere Nebenwirkungen auf. Die Wirksamkeit dieses Präparats ist auf verschiedene Mechanismen zurückzuführen. Es wirkt, wie auch Thalidomid, antiangiogenetisch und hemmt die Adhäsion der Myelomzellen an die Knochenmarkszellen. Darüber hinaus mindert Lenalidomid die Ausschüttung der für das Überleben und Wachstum der Myelomzellen essentiellen Faktoren und kann eine direkte Apoptose der Tumorzellen veranlassen <sup>[63]</sup>. Als unerwünschte Wirkungen werden Neutro- und Thrombozytopenie, Vaskulitis und Thrombosen beschrieben, dagegen Somnolenz, Obstipation und periphere Polyneuropathien, wie unter Thalidomid-Anwendung verzeichnet, treten nicht auf.

Mit der Einführung von Bortezomib (Velcade®), einem Proteasom-Inhibitor, wurden die Therapiemöglichkeiten erweitert und signifikant bessere Ergebnisse bei Patienten mit Rezidiv oder refraktärem Multiplen Myelom erzielt <sup>[65]</sup>. Seine Wirkung ist auf den multikatalytischen Komplex Proteasom 26S gerichtet, der für den intrazellulären Proteinabbau zuständig ist. Dieser Enzymkomplex deaktiviert unter anderem I kappa B, das den Abbau des Transkriptionsfaktors NF-kappaB veranlasst. NF-kappaB fördert das Zellwachstum, mindert die Apoptoserate, nimmt Einfluss auf die Zelladhäsion und stellt somit ein wichtiges Molekül für das Überleben der Myelomzellen dar. Durch die Deaktivierung von 26S-Proteasom wird der Inhibitor I kappa B aktiviert und Tumorzellen angegriffen. Ferner greift Bortezomib in das Mikromilieu des Knochenmarks ein und hemmt die Tumor-induzierte Angiogenese. Nebenwirkungen, mit denen bei Einnahme zu rechnen ist, treten in Form Gastro-Intestinaler Störungen, Thrombozytopenien und peripheren Neuropathien auf <sup>[63]</sup>.

Die von den Myelomzellen produzierten und freigesetzten Substanzen dienen nicht nur der erwähnten Aufrechterhaltung der Zellen und ihres Milieus, sondern entwickeln darüber hinaus eine Resistenz gegenüber Medikamenten. Eine Möglichkeit, diese zu überwinden, liegt in der Erhöhung der Wirkstoffkonzentration.

Eine weitere, häufig angewandte Therapieform besteht in der Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie eine bessere Ansprechrate, eine signifikant höhere komplette Remission (32 % versus 13 %) und ein längeres ereignisfreies Überleben erzielt wird. Studien zeigten darüber hinaus ein verlängertes Gesamtüberlebe <sup>[40,66]</sup>.

Vor Durchführung einer Hochdosistherapie wird zunächst eine Initialtherapie eingeleitet, bei der unter anderem auf das VAD-Schema zurückgegriffen wird, während sich Melphalan wegen seiner stammzellschädlichen Wirkung als ungeeignet herausgestellt hat <sup>[63]</sup>. Auf diese Weise versucht man, die Zahl der Tumorzellen im Vorhinein zu reduzieren. Anschließend werden Zytostatika wie Cyclophosphamid und Wachstumsfaktoren (G-CSF=granulocyte colony-stimulating factor) verabreicht. Letztere bewirken eine Mobilisation der Stammzellen aus dem Knochenmark in den peripheren Blutkreislauf. Sobald dieses gelungen ist, kann mit der Apherese (Sammlung) der Stammzellen begonnen werden. Da bei der Hochdosischemotherapie nicht nur entartete, sondern auch gesunde Stammzellen zerstört werden, entnimmt man letztere im Vorhinein und reimplantiert sie nach erfolgter Therapie, was als Engraftment bezeichnet wird. Als Chemotherapeutikum wird vorzugsweise Melphalan eingesetzt, entweder isoliert in einer Konzentration von 200 mg/m<sup>2</sup> oder in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung, wobei die Melphalankonzentration auf 140 mg/m<sup>2</sup> reduziert wird. Bezüglich der Ansprechrate, der kompletten Remission und des Gesamtüberlebens konnten keine Unterschiede zwischen diesen beiden Varianten festgestellt werden, allerdings erwies sich die alleinige, höher dosierte Melphalangebe als weniger toxisch <sup>[62]</sup>.

Im Jahre 2003 wurde die Methode der doppelten beziehungsweise Tandem-Stammzelltransplantation eingeführt. Während sich bezüglich des Ansprechverhaltens, des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede zeigten, konnte fünf Jahre nach Diagnosestellung bei der Tandem-Stammzelltransplantation ein 85%iges Überleben verzeichnet werden <sup>[67]</sup>, bei einfacher SZT betrug dieses lediglich 70% <sup>[62]</sup>.

Um den Erfolg einer Chemotherapie beurteilen beziehungsweise Patienten einstufen zu können, wurden einheitliche Kriterien für das Ansprechen auf eine Therapie eingeführt und als EBMT-Kriterien (European Group for Blood and Marrow Transplantation) bezeichnet. Zu diesen Kriterien gehören:

**CR:** Complete Response = Komplettes Ansprechen

Liegt vor, sobald eine negative Immunfixation sowohl im Serum als auch im Urin vorhanden ist und die Plasmazellen im Knochenmark weniger als 5% betragen

**VGPR:** Very Good Partial Response = Sehr gutes partielles Ansprechen

Trifft zu, wenn das M-Protein lediglich durch die Immunfixation, aber nicht durch die Eiweiß-Elektrophorese bestimmt werden kann

**PR:** Partial Response = Partielles Ansprechen

Das Serum-M-Protein hat sich in diesem Falle um 50% oder mehr reduziert, während das im Urin um mindestens 90% abgenommen hat. Zudem muss sich der Umfang der Weichteilplasmozytome um mindestens 50% verringert haben

**SD:** Stabile Disease = Stabiler Krankheitszustand

Es liegen einerseits weder die Kriterien einer CR, VGPR noch einer PR vor, andererseits erscheint die Krankheit nicht progredient

**PD:** Progressive Disease = Krankheitsprogredienz

Ist definiert als Zustand, in dem das M-Protein sowohl im Serum als auch Urin um mindestens 25% zugenommen hat. Zudem sind neue Osteolysen oder Weichteilplasmozytome hinzugekommen sowie eine Hyperkalzämie<sup>[40]</sup>

**MR:** Minor Response = geringes Ansprechen

Von einem geringen Ansprechen ist dann die Rede, wenn die Reduktion des Serum-M-Gradienten über 25%, aber unter 49% liegt; der Urin-Serum-Gradient wird um 50-89% vermindert; es ist eine Größenabnahme der Weichteilmanifestationen um 24 bis 49% zu beobachten; Osteolysen bleiben unverändert

Primär werden SRE beim Multiplen Myelom mit Bisphosphonaten und Analgetika behandelt. Bei ausbleibendem oder unzureichendem Therapieerfolg wird oftmals supportiv eine Radiotherapie eingeleitet. Die Indikation liegt neben der Schmerzreduktion in der Stabilisierung und Rekalzifikation der betroffenen Areale und in der Prävention weiterer Frakturen. Bei der Strahlentherapie werden unterschiedliche Fraktionierungen (z.B. 1x8 Gy, 10x3 Gy, 5x4 Gy) angewendet, wobei der Behandlungserfolg zwischen den einzelnen Fraktionierungen nicht signifikant unterschiedlich ausfällt<sup>[65,16]</sup>.

## 1.4 Fragestellung

Für die vorliegende Arbeit sollten Daten und Befunde von 38 Patienten an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, CCM, Charité-Universitätsmedizin Berlin retrospektiv anhand von Patientenakten und Informationen aus dem SAP-System der Charité-Universitätsmedizin Berlin ausgewertet



werden. Die Patienten sind an einem Multiplen Myelom erkrankt, in dem Zeitraum von 1994 bis 2011 therapiert und in diesem Rahmen mit Bisphosphonaten supportiv behandelt worden. Ziel war es, die Bisphosphonattherapie bei diesen Patienten zu evaluieren und Schlussfolgerungen für den Einsatz dieser Medikamente zu erarbeiten. Es galt zu untersuchen, wie sich das Multiple Myelom und die Osteolysen unter der Bisphosphonattherapie entwickelt haben. Es wurden sowohl die für das Multiple Myelom als auch die für Osteolysen charakteristischen Parameter untersucht. Ferner spielten die Dauer, Kontinuität bzw. Abbrüche und Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie, v.a. die Kiefernekrosen, eine Rolle. Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurden die Kalzium- und Alkalische-Phosphatase-Spiegel im Serum erhoben und die renale Funktion anhand der Kreatinin-Werte beurteilt. Es sollten Daten erhoben werden, die hinsichtlich der Dauer und des Zeitpunkts der Behandlung, d.h. auch hinsichtlich der prophylaktischen Verabreichung, Erkenntnisse liefern, die einen Beitrag zu Therapieempfehlungen leisten.

## 2 Methodik

### 2.1 Datenerfassung und Einschlusskriterien

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Studie mit 38 Patienten, die in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte behandelt wurden. Diese sind an dem Multiplen Myelom erkrankt und wurden mit Bisphosphonaten therapiert. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand aktueller ambulanter und stationärer Akten und des SAP-Systems der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Dabei wurden bis Juli 2011 folgende Daten erfasst:

1. Alter und Geschlecht des Patienten
2. Diagnose
3. Stadium des Multiplen Myeloms in Kombination mit Beurteilung der Nierenfunktion
4. Zytogenetik
5. Ausmaß der Osteolysen vor, während und nach der Bisphosphonat-Therapie anhand der Arztbriefe und röntgenologischen Befunde
6. Parameter zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels anhand der Serum-Elektrophorese: Serum-Kalzium- und Serum-Alkalische Phosphatase-Werte vor, während und nach der Bisphosphonat-Therapie
7. Myelomspezifische Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs
8. Bisphosphonat
  - Wirkstoff
  - Dosierung, Applikationsdauer und -form
  - Therapiepausen
9. Chemotherapie
  - Wirkstoff
  - Therapieform
  - Anzahl der Therapiezyklen
  - Ansprechverhalten
10. Nebenwirkungen und Komplikationen, hervorgerufen durch die Chemo- und die Bisphosphonattherapie

## 2.2 Patientencharakteristik

**Tabelle 7:** Patientendaten

Pat	Geschl.	Alter	Diagnose	Stadium	Zytogenetik
1	m	51	IgG kappa	III A	Keine Aberrationen
2	m	76	IgG lambda	III A	Del 13q14.3, IgH Translokation
3	m	71	IgD kappa	III A	Keine Angaben
4	w	69	IgG kappa	III A	Keine Aberrationen
5	w	60	LK kappa	III A	Keine Aberrationen
6	w	75	IgG lambda	III A	Keine Angaben
7	w	69	IgG kappa	III A	Keine Aberrationen
8	m	73	IgG lambda	III A	Keine Angaben
9	m	81	IgG kappa	II A	Keine Aberrationen
10	m	64	IgG kappa	III A	Zugewinn 11q23, Deletion 17p
11	w	76	IgG kappa	III A	Keine Angaben
12	w	74	IgG kappa	III A	Hyperdiploidie
13	w	73	LK kappa	III A	Keine Aberrationen
14	m	71	IgG kappa	III A	Keine Angaben
15	w	68	IgG kappa	II A	Hyperdiploidie, Trisomie 7
16	w	71	IgG kappa	III B	Deletion 11q25
17	m	79	Nicht sekr.	III B	Keine Angaben
18	w	73	IgG kappa	III A	Keine Aberrationen
19	w	61	IgG lambda	III A	Deletion 13
20	m	63	IgG kappa	III A	Keine Angaben
21	m	76	IgG lambda	III A	Keine Angaben
22	w	67	IgG kappa	III A	Hyperdiploidie
23	m	75	LK kappa	III	Keine Angaben
24	m	74	IgG kappa	III A	Zugewinn 11q23, 19q13
25	m	60	IgG kappa	III B	Keine Angaben
26	w	52	LK kappa	III A	Keine Aberrationen
27	w	74	IgG kappa	III A	Deletion 13q14
28	w	69	IgG kappa	III A	Keine Aberrationen
29	w	61	LK kappa	III A	Translokation (11;14)
30	m	52	LK kappa	III B	Zugewinn 4p, 11q23+11q13
31	m	61	LK kappa	III A	Keine Angaben
32	m	80	IgG kappa	III A	Keine Angaben
33	w	69	IgG lambda	III A	Zugewinne 11q23, 11q13, 17q13, 19q13, IgH
34	w	66	IgA kappa	III A	Zugewinne 11q13, 11q23, 17p13, 19q13, 1q21
35	w	63	IgG kappa	III A	Keine Aberrationen
36	w	71	IgG	III A	Keine Angaben
37	w	65	IgA kappa	III	Zugewinne 11q23, 19q13
38	m	60	IgG kappa	III A	Deletion 13

Tabelle 6 liefert eine Übersicht der Patientendaten. Von den insgesamt 38 Patienten sind 21 (55%) weiblich und 17 (45%) männlich, das durchschnittliche Alter beträgt 61,2 Jahre.

Die Hälfte aller Patienten weist die Diagnose IgG kappa auf und zu 18% ist IgG lambda vertreten genauso wie das Leichtkettenkappa (18%). Die Diagnose IgA kappa wurde bei zwei Patienten gestellt. Die seltenen Formen des Myeloms, Typ IgG und das nicht sekretorische, treten zu jeweils 3% auf. Der Großteil (95%) der Patienten befindet sich im Stadium III, die übrigen werden dem Stadium II zugeordnet.

Die zytogenetische Untersuchung ergab, dass zehn Patienten als unauffällig befundet wurden, neun Patienten haben einen hyperdiploiden und fünf Patienten einen hypodiploiden Chromosomensatz. In 34% der Fälle wurden bezüglich der Zytogenetik keine Angaben gemacht, zum Teil konnte keine Auswertung stattfinden oder der zytogenetische Befund lag zum Zeitpunkt der Datenerfassung nicht vor (Tabelle 6).

Die Patienten dieser Studie wurden hinsichtlich ihres Multiplen Myeloms auf unterschiedliche Weise therapiert. Die Hälfte aller Patienten unterzog sich einer Hochdosis-Therapie mit anschließender Stammzelltransplantation, von denen vier Patienten zusätzlich bestrahlt wurden. Die andere Hälfte der Patienten wurde mittels der konventionellen Chemotherapie behandelt, von denen neun Patienten eine Chemotherapie kombiniert mit einer Bestrahlungstherapie erhielten. Am häufigsten fanden die Medikamente Bortezomib (61%) und Lenalidomid (37%), jeweils in Kombination mit Dexamethason, ihren Einsatz. Beide Medikamente wurden, allerdings seltener, auch in isolierter Form appliziert. Stammzelltransplantierte Patienten (50%) erhielten Melphalan in hochdosierter Form, zusammen mit Prednisolon wurde es 18 (47%) Patienten verschrieben. Ein weiteres Medikament, Bendamustin, wurde mit einer Häufigkeit von 13% verabreicht.

Bei nahezu allen Patienten (95%) wurde ein Medikamentenwechsel im Laufe der Therapie vorgenommen, der unterschiedlich begründet war. Unter anderem waren Ansprechkriterien und Nebenwirkungen ausschlaggebend. Bei den übrigen 5% konnte mithilfe der Medikation Melphalan/Prednisolon eine komplette beziehungsweise partielle Remission erzielt werden, in beiden Fällen wurde der Zustand als stabil eingestuft und keine weitere Therapie verordnet.

### **2.3 Statistische Methoden**

Zur Untersuchung der vorliegenden Daten wurden die üblichen statistischen Kenngrößen wie Mittelwerte, Standardabweichungen und Prozentanteile genutzt.

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Patienten war kein Vergleich mittels einer Overall-Survival-Analyse möglich. Daher wurde lediglich eine deskriptive Analyse durchgeführt, die Kenngrößen wurden explorativ betrachtet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Auswirkungen der Bisphosphonate auf den Verlauf der Osteolysen und des Multiplen Myeloms

Bei Patienten, die sich in einem stabilen Krankheitszustand befanden, als auch bei denen, die sich einer Chemotherapie unterzogen, wurden regelmäßige Kontrolluntersuchungen zur Aktualisierung der Myelomparameter durchgeführt. Es wurden Serumelektrophoresen und Laboruntersuchungen vorgenommen, die Auskunft über die Konzentration des Paraproteins im Serum, der Leichtketten im Urin, die Kreatininkonzentration und den Serum-Kalzium-Wert liefern als auch röntgenlogische Untersuchungen, anhand derer sich eventuelle osteolytische Veränderungen erkennen lassen. Danach gehend wurden der Krankheitszustand immer wieder neu evaluiert und gemeinsam mit Patienten Entscheidungen über das weitere Procedere gefällt.

Badé et al. haben Kriterien zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs erstellt.

Von einer Progression bzw. Progredienz wird gesprochen, wenn sich der Patient in einer partiellen Remission oder einer stabilen Krankheitssituation (stabile disease) befindet und daraufhin mindestens ein der folgenden Merkmale aufweist:

- Ein Anstieg des monoklonalen Paraproteins im Serum um > 25%, insgesamt muss mindestens eine Zunahme von 5 g/l (in einer Kontrolluntersuchung) gemessen werden
- Ein Anstieg der Leichtketten im Urin um >25%, insgesamt muss mindestens eine Zunahme von 200 mg/24h (in einer Kontrolluntersuchung) gemessen werden
- Eine Zunahme der Plasmazell-Infiltration im Knochenmark um >25%
- Eine Größenzunahme der bestehenden Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome
- Entwicklung neuer Osteolysen oder Weichteilplasmozytomen
- Hyperkalzämie

Das Ziel dieser Studie ist es, den Einsatz von Bisphosphonaten beim Multiplen Myelom zu bewerten.

Aufgrund dessen wurden die Osteolysen und zum Teil die Kalzium-Werte isoliert von den übrigen Myelomparametern ausgewertet.

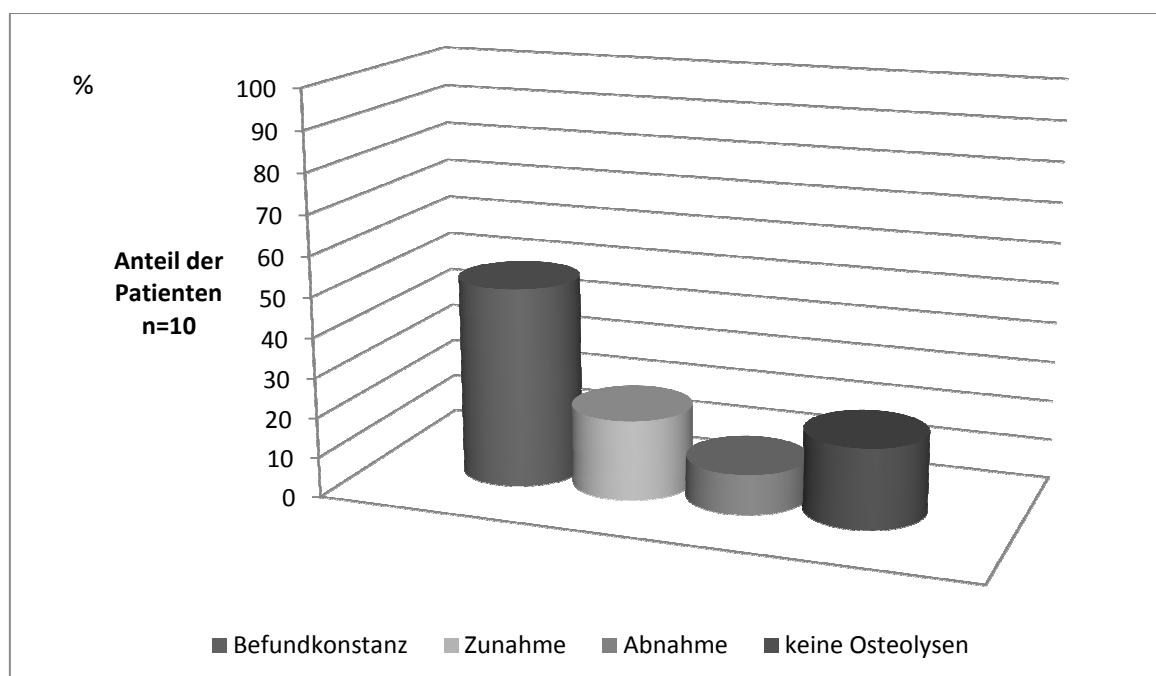
In den Abbildungen 1 bis 4 wurden die Patienten in Abhängigkeit der Dauer ihrer Bisphosphonattherapie in Gruppen eingeteilt.

Eine Zunahme (der Osteolysen) bedeutet eine Größenzunahme und/oder ein Neuauftreten osteolytischer Defekte. Eine Abnahme entsprechend Gegenteiliges.

Bei einer Progredienz der Myelomparameter liegt entweder ein Anstieg des Paraproteins, der Leichtketten oder der Plasmazellinfiltration im Knochenmark vor (Tabelle 4).

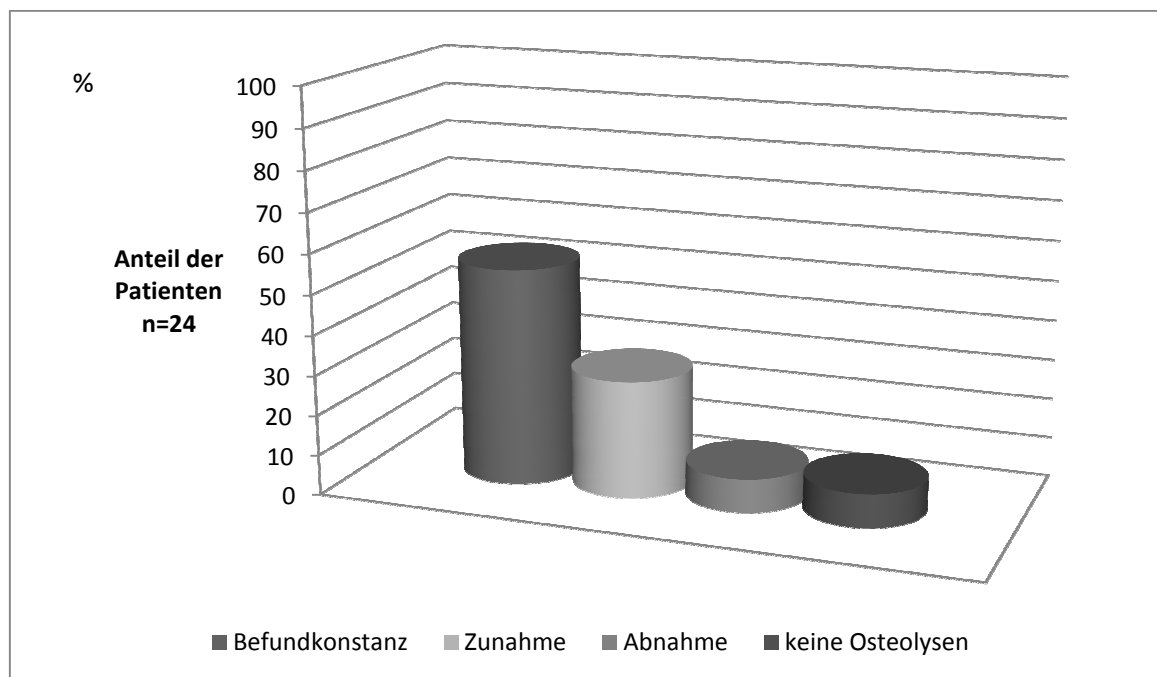
Von einem Rezidiv wird bei Patienten gesprochen, die sich in einer kompletten Remission befunden haben und dann eines der bei Progredienzen erwähnten Merkmale aufweisen.

In den Abbildungen 1 und 2 sind die Osteolyse-Befunde zu Ende der Bisphosphonattherapie der Gruppen dargestellt, die 2 Jahre und länger als 2 Jahre therapiert wurden. In der Patientengruppe, die weniger als zwei Jahre Bisphosphonate einnahm (n=4), zeigen sich heterogene Ergebnisse. Bei einem Patienten erwies sich eine Befundkonstanz, während in den anderen drei Fällen die Osteolysen zunahmen, abnahmen bzw. nicht zu diagnostizieren waren.



**Abbildung 1:** Osteolyse-Status zu Therapie-Ende der Patienten, die 2 Jahre Bisphosphonate erhielten (n=10)

Der Großteil (50%) der Patienten, die die Medikamente zwei Jahre erhielten (n=10), zeigte konstante Befunde (Abbildung 1). Bei nahezu einem Drittel konnte eine Abnahme bzw. komplette Rückbildung der Osteolysen beobachtet werden, während 20% dieser Patientengruppe hinsichtlich ihrer Osteolysen progredient waren.



**Abbildung 2:** Osteolyse-Status zu Therapie-Ende der Patienten, die länger als 2 Jahre Bisphosphonate erhielten (n=24)

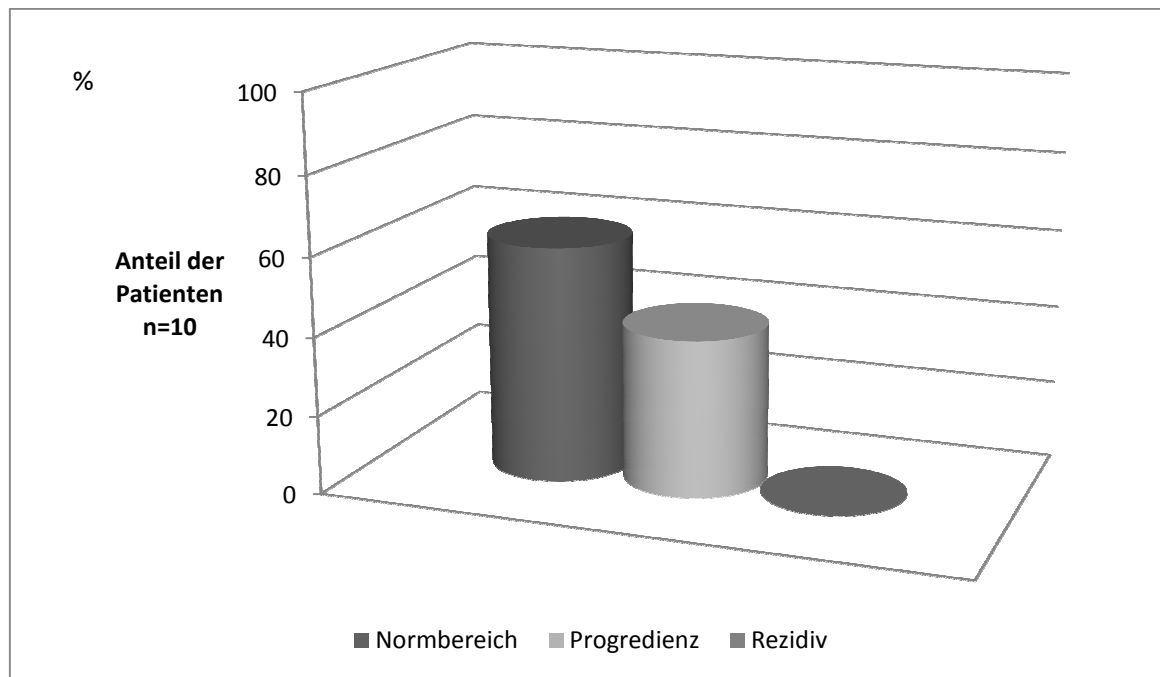
Ähnliche Ergebnisse ergaben die Untersuchungen der Patienten, die sich länger als 2 Jahre (n=24) einer Bisphosphonattherapie unterzogen (Abbildung 2). Bei mehr als der Hälfte (54,2%) der Patienten erwiesen sich die Osteolysen konstant, etwa ein Drittel zeigte eine Zunahme der Osteolysen und zu jeweils 8,3% konnte ein Regredienz bzw. eine komplette Rückbildung festgestellt werden.

In den Abbildungen 3 und 4 ist dargestellt, wie sich das Multiple Myelom zu Ende der Bisphosphonattherapie in den Gruppen entwickelt hat, die 2 Jahre bzw. länger behandelt wurden. Der Status der Erkrankung wurde anhand der für das MM charakteristischen Parameter beurteilt (Tabelle 4).

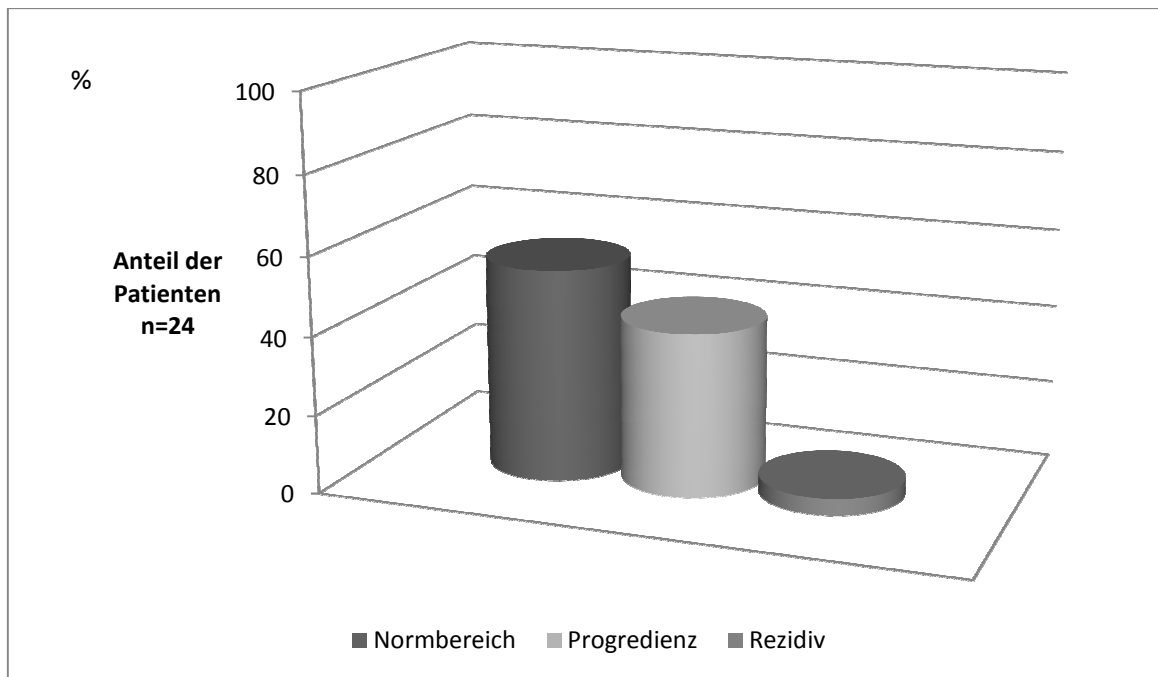


Bei den Patienten, die weniger als 2 Jahre Bisphosphonate bekamen (n=4), fielen die Ergebnisse unterschiedlich aus, zwei Patienten zeigen stabile Parameter, während in den anderen zwei Fällen Progredienzen bzw. Rezidive entwickelt wurden.

60% der Patienten, die 2 Jahre mit Bisphosphonaten therapiert wurden (n=10), wiesen stabile Myelomparameter auf, die übrigen 40% waren hinsichtlich ihres Multiplen Myeloms progredient. Rezidive traten in dieser Gruppe nicht auf (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Status der Myelom-Erkrankung zu Therapie-Ende der Patienten, die 2 Jahre Bisphosphonate erhielten (n=10)



**Abbildung 4:** Status der Myelom-Erkrankung zu Therapie-Ende der Patienten, die länger als 2 Jahre Bisphosphonate erhielten (n=24)

Abbildung 4 veranschaulicht die Ergebnisse der Patienten, die länger als 2 Jahre mit Bisphosphonaten behandelt wurden (n=24). Bei 54,2 % erwies sich das Multiple Myelom als stabil, bei den übrigen Patienten schritt die Erkrankung voran (41,6%) bzw. trat ein Rezidiv ein (4,2%).

### 3.2 Der prophylaktische Einsatz von Bisphosphonaten

Bei acht der 38 Patienten wurden bei Diagnosestellung des Multiplen Myeloms keine osteolytischen Prozesse festgestellt. Dennoch wurde bei fünf dieser Patienten eine Bisphosphonattherapie im Sinne einer Prophylaxe eingeleitet (Tabelle 8), bei den übrigen drei Patienten erst bei Feststellung von Osteolysen.

**Tabelle 8:** Daten der Patienten, die Bisphosphonate prophylaktisch erhielten

	Bisphosphonat	Zeitpunkt des Auftretens der Osteolysen	Mindestüberleben
1)	Zoledronat	Nach Bisphosphonat-Pause	9 Jahre
2)	Bondronat/Zoledronat	Zu keiner Zeit aufgetreten	11 Jahre
3)	Zoledronat	Nach Bisphosphonat-Pause	8 Jahre
4)	Zoledronat/Pamidronat	Nach Umstellung von Zoledronat auf Pamidronat	8 Jahre
5)	Bondronat/Pamidronat	Zu keiner Zeit aufgetreten	15 Jahre

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, dass bei der prophylaktischen Gabe am häufigsten Zoledronat zum Einsatz kam. Bei zwei dieser Patienten wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu keinem Zeitpunkt Osteolysen diagnostiziert. Bei den übrigen drei Patienten erst bei Umstellung der Medikation bzw. nach vorübergehender Einstellung der Therapie. Insgesamt lässt sich bei diesen Patienten, die prophylaktisch mit Bisphosphonaten behandelt wurden, ein hohes Mindestüberleben feststellen.

### **3.3 Auswirkungen auf den Serum-Kalzium- und den Serum-Alkalische Phosphatase-Wert**

Um die einzelnen Krankheitsverläufe beurteilen zu können, wurden die Serum-Kalzium- und Serum-Alkalische Phosphatase-Werte vor, während und nach den Bisphosphonattherapien erfasst. Diese sind in der Tabelle 9 aufgeführt.

Der Normbereich für Kalzium liegt bei 2,2 bis 2,6 mmol/l. Nach den Richtlinien bezüglich der Kriterien für Nebenwirkungen (CTCAE Version 4.0) des NCI (National Cancer Institute) werden für eine Hypo- und eine Hyperkalzämie jeweils vier Schweregrade unterschieden.

#### Hypokalzämie:

Grad 1: 2,0 bis 2,19 mmol/l

Grad 2: 1,75 bis <2,0 mmol/l

Grad 3: 1,5 bis <1,75 mmol/l

Grad 4: <1,5 mmol/l

### Hyperkalzämie:

Grad 1: 2,61 bis 2,9 mmol/l

Grad 2: <2,9 bis 3,1 mmol/l

Grad 3: <3,1 bis 3,4 mmol/l

Grad 4: >3,4 mmol/l

Der Normwert der Alkalischen Phosphatase (AP) beläuft sich bei Männern auf 40 bis 130 U/l, der Normbereich für Frauen liegt zwischen 35 und 105 U/l.

Tabelle 9 veranschaulicht die Veränderungen der AP- und Serum-Kalzium-Werte während der Bisphosphonattherapie.

Insgesamt wurden bei 62,6% Abweichungen hinsichtlich der Kalzium-Werte diagnostiziert, 39,3% entfielen dabei auf Hypokalzämien und in 23,6% erwies sich der Kalzium-Spiegel als zu hoch. Diese Veränderungen traten primär während der Bisphosphonatgabe in Erscheinung, vor Aufnahme und nach Absetzen der Therapie fielen die Kalzium-Werte in den meisten Fällen auf ein normales Maß zurück.

Bei den zu niedrigen Kalzium-Werten handelte es überwiegend um Hypokalzämien Grad 1, Entgleisungen zweiten Grades wurden bei zwei Patienten (5,2%) diagnostiziert, Grad 3 und 4 zeigten sich nicht.

Ähnlich verhielt es sich bei den Hyperkalzämien, es dominierte Schweregrad 1, Grad 2 und 4 wurden jeweils in einem Fall gesehen.

Insgesamt zeigten die Laborbefunde von sieben Patienten im Laufe der Therapie erhöhte AP-Werte, vor allem der Patienten, die länger als 2 Jahre Bisphosphonate erhielten. Die Abweichungen traten am häufigsten während und nach den Behandlungen auf.

**Tabelle 9:** Veränderungen der AP- und Serum-Kalzium-Werte im Therapieverlauf

Dauer der BP-Therapie	Anzahl n	AP erhöht			Hypokalzämie			Hyperkalzämie		
		vor	während	nach	vor	während	nach	vor	während	Nach
<2 Jahre Anteil	4	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	2 50%	0 0%	0 0%	1 25%	0 0%
2 Jahre Anteil	10	2 20%	0 0%	1 10%	1 10%	2 20%	1 10%	2 20%	0 0%	0 0%
>2 Jahre Anteil	24	1 4,2%	4 16,6%	3 12,5%	1 4,2%	7 29,2%	1 4,2%	1 4,2%	3 12,5%	2 8,3%
Gesamt Anteil	38	3 7,9%	4 10,5%	4 10,5%	2 5,2%	11 28,9%	2 5,2%	3 7,9%	4 10,5%	2 5,2%

### 3.4 Renale Komplikationen

Bei etwa einem Drittel (36,8%) der Patienten ergaben sich im Laufe der Erkrankung renale Komplikationen (Tabelle 10). Die Nierenfunktion wurde anhand des Kreatinin-Werts beurteilt.

Der Normwert für Kreatinin liegt bei  $>1$  mg/dl.

Nach den Richtlinien des NCI (National Cancer Institute) unterscheidet man bei der **akuten** Niereninsuffizienz vier Schweregrade:

- Grad 1) Anstieg der Kreatinin-Konzentration um mindestens 0,3 mg/dl bzw. ein 2mal höherer Wert als der Ursprungswert
- Grad 2)  $>2$  bis 3mal höherer Wert als der Ursprungswert
- Grad 3)  $>3$ mal höherer Wert als der Ursprungswert bzw. ein Anstieg der Kreatinin-Konzentration um mindestens 4,0 mg/dl
- Grad 4) Dialysepflichtigkeit

Bei der **chronischen** Niereninsuffizienz gibt es ebenfalls vier Stadien:

- 1) Stadium der vollen Retention: niedrige Kreatinin-Clearance, Serum-Kreatinin im Normbereich
- 2) Stadium der kompensierten Retention: erhöhte Serum-Kreatininwerte (bis 6mg/dl)
- 3) Stadium der dekompenzierten Retention: Serum-Kreatininwerte zwischen 6 und 10 mg/dl
- 4) Stadium der terminalen Niereninsuffizienz: Dialysepflichtigkeit

In Tabelle 10 ist die Häufigkeitsverteilung der Niereninsuffizienzen in den einzelnen Patientengruppen dargestellt.

Renale Komplikationen betrafen primär die Patienten, die länger als zwei Jahre Bisphosphonate erhielten. Insgesamt wurde am häufigsten (13,2%) eine akute Niereninsuffizienz ersten Grades diagnostiziert, gefolgt von akuten und chronischen Niereninsuffizienzen zweiten Grades. Vereinzelt traten chronische Niereninsuffizienzen ersten, dritten und vierten Grades auf.

**Tabelle 10:** Renale Komplikationen während der Bisphosphonattherapie

Dauer der BP-Therapie	Anzahl n	Akute Niereninsuffizienz				Chronische Niereninsuffizienz			
		G1	G2	G3	G4	St I	St II	St III	St IV
<2 Jahre Anteil	4	1 25%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%
2 Jahre Anteil	10	1 10%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 10%	0 0%	0 0%
>2 Jahre Anteil	24	3 12,5%	3 12,5%	0 0%	0 0%	1 4,2%	2 8,3%	1 12,5%	1 4,2%
Gesamt Anteil	38	5 13,2%	3 7,9%	0 0%	0 0%	1 2,6%	3 7,9%	1 2,6%	1 2,6%

### 3.5 Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen des Kiefers (BONJ)

In den Tabellen 11 bis 13 ist das Patientenkollektiv hinsichtlich des Auftretens von Kiefernekrosen unterteilt. Diese Nebenwirkung trat bei drei Patienten (7,9%) in Erscheinung, das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 64 Jahren. Auffällig ist, dass in allen drei Fällen der Wirkstoff Zoledronat eingesetzt wurde, bei zwei Patienten isoliert, bei einem Patienten nach vorheriger Gabe von Pamidronat.

Bezogen auf alle 38 Patienten betrug die mediane Anzahl an Bisphosphonatinfusionen (Zoledronat 4mg, Pamidronat 30/60/90 mg) pro Patient 50,87 Infusionen (Spanne: 4-132). Es wurden insgesamt 1033 Pamidronat- und 831 Zoledronat-Infusionen verordnet.

Die drei Patienten, die Kiefernekrosen entwickelten, erhielten durchschnittlich 51,67 Infusionen.

**Tabelle 11:** Charakteristik der Patienten und Inzidenz von BONJ

	Kiefernekrose		Keine Kiefernekrose	
	Anzahl n = 3	Prozentangabe 7,9 %	Anzahl n = 35	Prozentangabe 92,1%
<u>Geschlecht</u>				
Männlich	2	5,3	15	39,5
Weiblich	1	2,6	20	52,6
<u>Alter [in Jahren]</u>				
Mittelwert	64	-	64,89	-
Spannweite	60 - 69	-	51 - 81	-
<u>Bisphosphonate</u>				
Zoledronat	2	5,3	11	28,9
Pamidronat	0	0	14	34,2
Pamidronat + Zoledronat	1	2,6	6	18,4
Bondronat + Zoledronat	0	0	2	5,3
Bondronat + Pamidronat	0	0	1	2,6
Clodronat + Pamidronat	0	0	1	2,6

Die Bisphosphonate wurden bei allen Betroffenen jeweils länger als zwei Jahre verabreicht (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Dauer der BP-Gabe

	Kiefernekrose		Keine Kiefernekrose	
	Anzahl	Prozentangabe	Anzahl	Prozentangabe
<2 Jahre	0	0	4	10,5
2 Jahre	0	0	10	26,3
>2 Jahre	3	7,9	21	55,3

**Tabelle 13:** Zahnärztliche Maßnahmen

	Kiefernekrose		Keine Kiefernekrose	
	Anzahl	Prozentangabe	Anzahl	Prozentangabe
Ja	3	7,9	13	34,2
Nein	0	0	22	57,9



Zudem besteht bei allen drei Patienten ein zeitlicher Zusammenhang zu zahnärztlich invasiven Maßnahmen. Spontan entstandene BONJ wurden nicht beobachtet. Im Rahmen des zahnärztlichen Eingriffs wurde im Schnitt 6,5 Monate die Bisphosphonattherapie sistiert (Tabelle 13).

**Tabelle 14:** Dauer bis zum Auftreten der **Kiefernekrosen** [in Monaten]

	Anzahl	Prozentangabe
0 -12	0	0
12 – 36	1	2,6
36 – 48	1	2,6
>48	1	2,6

**Tabelle 15:** Lokalisation der **Kiefernekrosen**

	Anzahl	Prozentangabe
Mandibula	2	5,2
Maxilla	0	0
Beide Kiefer	1	2,6

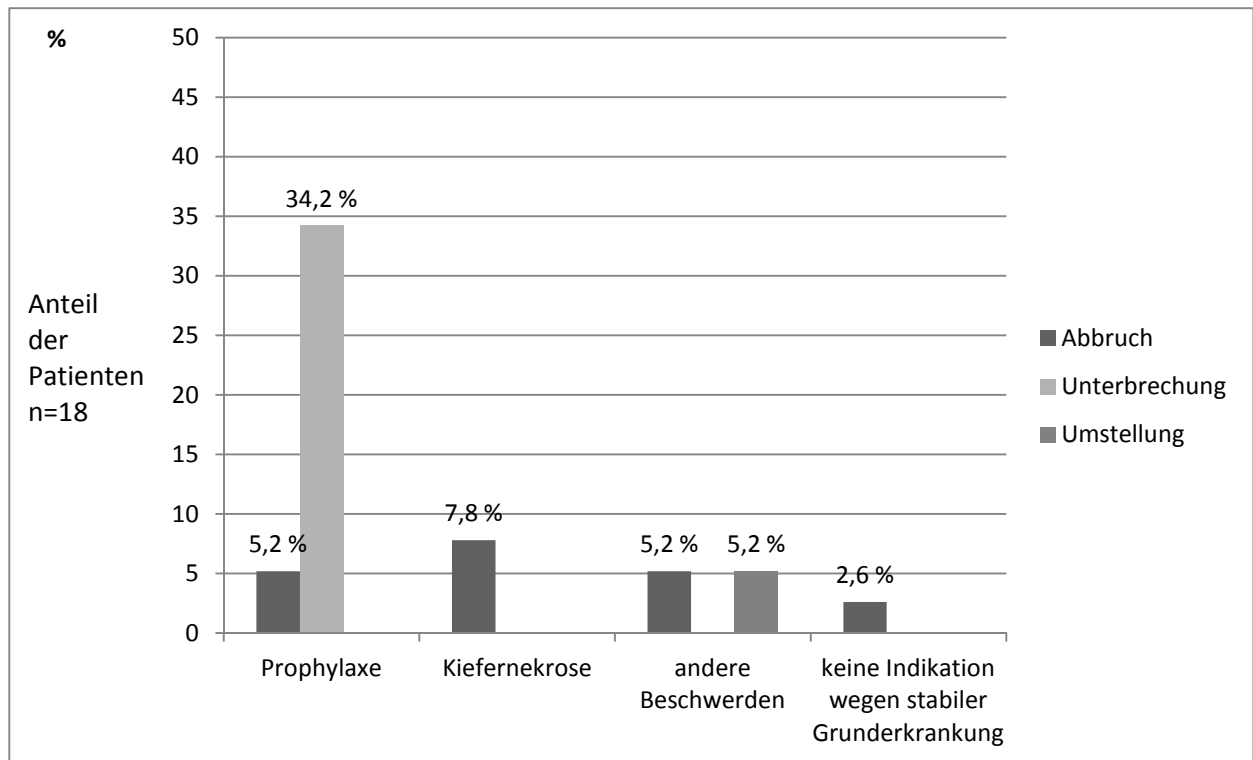
**Tabelle 16:** Therapie der **Kiefernekrose**

	Anzahl	Prozentangabe
Chirurgisch	2	5,2
Konservativ	1	2,6

Die Dauer bis zum Auftreten bzw. zur Diagnose einer BONJ variierte zwischen den betroffenen Patienten. In einem Fall betrug die Dauer 30 Monate, ein Patient entwickelte nach ca. 48 Monaten eine Kiefernekrose und bei dem dritten Patienten wurde diese Diagnose nach 90 Monaten gestellt. Hinsichtlich der Lokalisation war der Unterkiefer gegenüber der Maxilla prädestiniert. In allen drei Fällen traten dort Nekrosen auf, während bei einem Patienten zusätzlich der Oberkiefer betroffen war. Die nekrotischen Areale wurden zwei Fällen chirurgisch, in einem Fall konservativ therapiert (Tabellen 14 bis 16).

### 3.6 Abbrüche der Bisphosphonattherapie

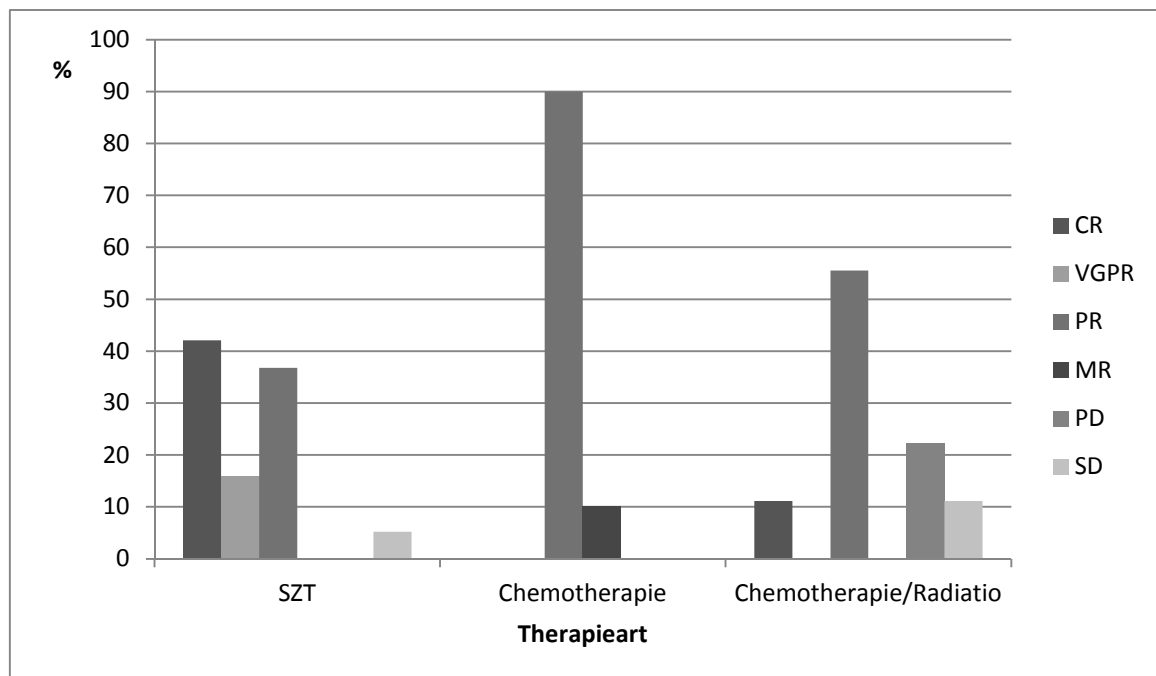
Bei 18 Patienten (47,4%) wurde die Bisphosphonattherapie aufgrund unterschiedlicher Unwägbarkeiten unterbrochen, zum Teil auch gänzlich beendet. Bei fünf Patienten gaben Nebenwirkungen und prophylaktische Maßnahmen zu mehreren Zeitpunkten Anlass, die Bisphosphonattherapie zu sistieren (Abbildung 8). 65,22% dieser Patienten wurden bis zu dem Zeitpunkt des Abbruchs bzw. der Unterbrechung Zoledronat verabreicht, in den übrigen Fällen kam Pamidronat bzw. Bondronat zum Einsatz.



**Abbildung 1:** Graphische Darstellung der Häufigkeit von Patienten, bei denen Veränderungen im Rahmen der Bisphosphonattherapie vorgenommen wurden (n=18)

### 3.7 Therapieansprechen und Gesamtüberleben der Patienten

In erster Linie sprachen die Patienten dieser Studie partiell (PR) auf die Therapie des MM an. Insgesamt zeigte sich bei 16 Patienten ein Rückgang der MM-Parameter, in sieben Fällen nach einer Stammzelltransplantation (SZT), in neun Fällen nach einer Chemotherapie mit Melphalan/Prednisolon bzw. Bortezomib/Dexamethason und fünf Patienten wiesen dieses Ergebnis nach zusätzlicher Radiatio-Therapie auf. Neun der 38 Patienten haben die Kriterien für ein komplettes Ansprechen (CR) erfüllt, in sieben der Fälle wurde dieses Ergebnis nach einer autologen SZT erzielt, ein Patient erhielt Stammzellen eines Spenders (allogene SZT) und bei einem Patienten kam das Schema Melphalan/Prednisolon zum Einsatz. Eine sehr gute partielle Remission (VGPR) zeigte sich bei drei Patienten, die sich allesamt einer Hochdosistherapie mit anschließender Stammzelltransplantation unterzogen. Dagegen sprach ein Patient vermindert (MR) auf die Chemotherapie an, im Vordergrund stand dabei die Medikation Adriamycin/Dexamethason. Ein Fortschreiten unter laufender Therapie wurde bei zwei Patienten beobachtet, deren Myelomparameter sich unter Melphalan/Prednisolon progredient zeigten.



**Abbildung 9:** Therapie und Ansprechverhalten der Patienten (n=38)

Da in dieser Studie in dem Beobachtungszeitraum lediglich ein Patient verstorben ist, können keine Aussagen getroffen werden, die einen Überlebensvorteil durch Stammzelltransplantationen bestätigen oder widerlegen. Jedoch wurde das beste Ansprechverhalten in dieser Studie unter dieser Therapieform beobachtet (Tabelle 17).

**Tabelle 17:** Mindestüberleben der Patienten dieser Studie

Mindest-Überleben	Anzahl n	SZT	Chemotherapie	Chemotherapie und Radiatio
>2 Jahre	11	6	3	2
Anteil		54,55 %	27,27 %	18,18 %
5 - 9 Jahre	17	10	3	4
Anteil		58,8 %	17,6 %	23,5 %
>10 Jahre	10	3	4	3
Anteil		30 %	40 %	30 %
Gesamt	38	19	10	9
Anteil		50 %	26,3 %	23,7 %

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes dieser Studie lebten elf Patienten (28,9%) seit mindestens zwei Jahren, 17 (44,7%) seit mindestens fünf bis neun Jahren und zehn Patienten (26,3%) seit mehr als zehn Jahren mit ihrer Erkrankung. Insgesamt konnten bei 15 Patienten Progressionsfreie Intervalle (Spannweite von 0,5 bis 13 Jahre) beobachtet werden. Ein Patient verstarb neun Jahre nach Erstdiagnose des MM.

## 4 Diskussion

### 4.1 Bisphosphonattherapie

Bisphosphonate werden schon seit Mitte der 1990er Jahre für die Behandlung des MM, von Tumor-bedingten Knochenereignissen und Hyperkalzämie sowie von Brust- und Prostatakrebs eingesetzt. Mit 190 Millionen Rezeptausstellungen sind Bisphosphonate die am meisten genutzten, antiresorptiven Medikamente, von denen in den letzten zehn Jahren vor allem auf die hochpotenten, Nitrogen-haltigen Wirkstoffe zurückgegriffen wurde, die parenteral appliziert werden <sup>[24,68]</sup>. Diese Tatsache zeigt sich auch in dieser Studie, alle 38 Patienten bekamen im Rahmen der Behandlung des MM intravenöse Bisphosphonate, wobei vier Patienten (10,5%) in der Anfangsphase auch orale Bisphosphonate erhielten. Die Verteilung der intravenösen Bisphosphonate ist nahezu ausgewogen, 13 Patienten (34,2%) erhielten ausschließlich Zoledronat, 14 (36,8%) nur Pamidronat, vier Patienten (10,5%) Pamidronat mit anschließender Zoledronatgabe und drei (7,9%) Zoledronat gefolgt von Pamidronat. Von den vier Patienten (10,5%), die auch orale Bisphosphonate bekamen, wurden zwei Patienten (5,3%) erst Bondronat und dann Zoledronat verschrieben, ein Patient (2,6%) begann mit Clodronat und wechselte zu Pamidronat und in einem anderen Fall wurde von Bondronat auf Pamidronat umgestellt. Gründe für die Therapieumstellungen wurden kaum dokumentiert, daher können an dieser Stelle lediglich Vermutungen geäußert werden. Der Wechsel von einer oralen zu einer parenteralen Therapie könnte dem Trend zu den hochpotenten Wirkstoffen geschuldet sein. Die vier Patienten, bei denen diese Umstellung stattfand, sind zwischen 1996 und 2000 erkrankt und begannen in dem Jahr der Diagnosestellung die orale BP-Therapie. Kurze Zeit später folgte die intravenöse Therapie. Der Wechsel von Pamidronat zu Zoledronat könnte im Zusammenhang mit den Zulassungsdaten dieser Medikamente stehen. Während Pamidronat bereits 1998 zugelassen wurde, kam Zoledronat erst im Jahre 2003 auf den Markt. Ferner werden vermutlich auch Erfahrungen und Präferenzen der jeweils behandelnden Ärzte Einfluss auf die Medikamentenauswahl gehabt haben. Terpos *et al.* berichten über eine Studie, die belegt, dass 92% der Patienten Zoledronat wegen der geringen Infusionsdauer von 15 Minuten, im Gegensatz zu Pamidronat, das drei bis vier Stunden infundiert wird, als komfortabler bewerten und somit präferieren <sup>[2]</sup>.

In Studien konnte gezeigt werden, dass intravenöse Wirkstoffe, wenn möglich, nicht länger als zwei Jahre verabreicht werden sollten, da das Risiko einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose mit jedem Jahr signifikant steigt <sup>[68,69]</sup>. Die International Myeloma Working Group empfiehlt, die Therapie im Falle einer Complete Remission (komplettes Ansprechen) oder einer Very Good Partial Remission (sehr gutes partielles Ansprechen) nach ein bis zwei Jahren einzustellen. Sollte die Erkrankung weiterhin progredient sein oder ein Rezidiv eintreten, ist die Bisphosphonatgabe fortzuführen bzw. wieder aufzunehmen <sup>[99]</sup>.

Die Ergebnisse des MRC IX Trials <sup>[97]</sup> deuten darauf hin, dass eine Weiterführung der Bisphosphonattherapie, insbesondere von Zoledronat, über zwei Jahre hinaus die positiven Effekte dieser Medikamente auf das Progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die SRE steigern kann. Auch bei den Patienten des MRC IX Trials, die hinsichtlich des Multiplen Myeloms Progredienzen aufwiesen, konnten Verbesserungen bezüglich des Gesamtüberlebens mithilfe der Therapiefortführung erzielt werden.

In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer wurden die Patienten dieser Studie in drei Gruppen eingeteilt.

Vier Patienten (10,5%) erhielten weniger als zwei Jahre, zehn Patienten (26,3%) zwei Jahre und 24 Patienten (63,2%) länger als zwei Jahre Bisphosphonate. Bei der reduzierten Bisphosphonatgabe (weniger als zwei Jahre) steht vor allem Zoledronat im Vordergrund, während bei der verlängerten Behandlungszeit (mehr als zwei Jahre) in erster Linie Pamidronat verordnet wurde.

Während die Standarddosierung von 4mg für Zoledronat eingehalten wurde, war in 13% der Fälle eine reduzierte, Nierenadaptierte Dosis von 60 mg (11%) bzw. 30 mg (2%) Pamidronat appliziert worden. Terpos *et al.* konnten anhand ihrer Studienergebnisse zeigen, dass eine reduzierte Dosis von 30 mg oder 60mg Pamidronat den gleichen Effekt auf die Lebensqualität hat wie eine regelmäßige Infusion von 90mg und die Zeit bis zum Auftreten skelettaler Komplikationen nicht signifikant verlängert ist <sup>[2]</sup>. Zu dieser Erkenntnis kam ebenfalls eine andere Arbeitsgruppe, die 504 Patienten mit unterschiedlicher Pamidronat-Dosierung (30 mg /90 mg) hinsichtlich des Auftretens und des Voranschreitens von Osteolysen untersuchten <sup>[70]</sup>.

## 4.2 Auswirkungen von Bisphosphonaten auf Osteolysen und Krankheitsverläufe

Das Mikromilieu des Knochenmarks und die Interaktion der Knochenmarkstromazellen mit den Myelomzellen spielen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung, dem Fortbestand und der Progression des MM.

Sobald Myelomzellen an die extrazellulären Matrixproteine des Knochenmarks binden, werden Zytokine und Wachstumsfaktoren freigesetzt, die das Wachstum der Myelomzellen und die Proliferation der Knochenabbauenden Zellen, den Osteoklasten, fördern, aber nicht die der Knochenaufbauenden Zellen, der Osteoblasten. Dies resultiert in einem Knochenabbau, wodurch der Raumforderung des wachsenden Myeloms nachgegangen wird <sup>[71]</sup>. Bisphosphonate können diesen Kreislauf durchbrechen, indem sie die Zytokin- und Wachstumsfaktor-Freisetzung unterbinden. Dadurch wird nicht nur die Knochenresorption, sondern auch die Proliferation der Myelomzellen reduziert. Daraus lässt sich eine antikanzerogene Wirkung der Bisphosphonate vermuten.

Diese Hypothese wird durch die antiangiogenetischen Effekte und die Steigerung von Antitumor-Immun-Antworten untermauert. Zudem konnte ein synergetisches Zusammenspiel, was die antikanzerogene Wirkung anbelangt, von Bisphosphonaten und Medikamenten, die zur Myelomtherapie verwendet werden, nachgewiesen werden <sup>[72]</sup>.

Basierend auf dieser Hypothese, verglichen Morgan *et al.* in einer randomisierten Studie mit insgesamt 1960 Patienten die Wirksamkeit der Bisphosphonate Zoledronat und Clodronat. Es stellte sich heraus, dass mittels einer Zoledronattherapie ein signifikantes Verlängern des Progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erzielt wird im Gegensatz zur Clodronattherapie. Unabhängig von der verlängerten Überlebenszeit wurde bei der Zoledronattherapie ebenfalls ein signifikant geringeres Auftreten von SRE beobachtet, sowohl bei konventioneller als auch bei Hochdosis-Chemotherapie. Die Unabhängigkeit ist wichtig zu betonen, da Osteolysen bisher immer in Zusammenhang mit einem reduzierten Überleben gebracht wurden. Auch komplette und partielle Remissionen wurden unter Zoledronat häufiger erreicht als unter Clodronat <sup>[1,97]</sup>.

Ferner konnte aus den Ergebnissen der Studie von Morgan *et al.* geschlossen werden, dass ein frühes Applizieren von Bisphosphonaten, vor allem Zoledronat, die

Wahrscheinlichkeit eines Progressionsfreien Überlebens und eines verlängerten Gesamtüberlebens erhöht. Bisphosphonate sollten auch dann schon verabreicht werden, wenn noch keine Osteolysen zu diagnostizieren sind, da unter beispielsweise Zoledronat Osteolysen signifikant später eintreten und somit ein positiver Effekt auf den gesamten Krankheitsverlauf zu erwarten ist <sup>[1,94]</sup>.

In der vorliegenden Studie gibt es acht Patienten (21,1%), die bei der Erstdiagnose des MM keine Osteolysen aufwiesen. Davon erhielten fünf trotz fehlender Osteolysen direkt Bisphosphonate, die übrigen drei erst bei Auftreten von Osteolysen. Hinsichtlich der Korrelation zwischen dem Beginn der Bisphosphonatgabe und dem Gesamtüberleben lassen sich an dieser Stelle keine Aussagen treffen, da zum Zeitpunkt der Datenerfassung alle Patienten noch lebten. Auch ist kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Osteolysen und dem frühen Applizieren der Bisphosphonate in dieser Studie zu erkennen. Bei den Patienten, die anfangs keine Bisphosphonate erhielten, traten die ersten Osteolysen im Schnitt nach 2,25 Jahren auf, bei denen, die direkt mit der Therapie begannen, zeigten sich die Osteolysen durchschnittlich nach 2 Jahren. Auffällig erscheint jedoch die Tatsache, dass zwei der Patienten, bei denen die Bisphosphonattherapie direkt initiiert wurde, zu keinem Zeitpunkt ihrer Erkrankung Tumorinduzierte Osteolysen aufwiesen und seit mindestens elf bzw. 15 Jahren mit dem MM leben. In einer 2013 veröffentlichten Studie von Ria *et al.* wird das frühe Applizieren von Bisphosphonaten, speziell von Zoledronat befürwortet. Die Daten belegen, dass die Patienten, die Zoledronat seit Beginn der Erkrankung erhielten, längere Progressionsfreie Intervalle aufwiesen als es bei denjenigen der Fall war, die zu einem späteren oder gar keinen Zeitpunkt mit Zoledronat therapiert wurden <sup>[73]</sup>.

Insgesamt zeichnet sich kein Unterschied zwischen den Wirkstoffen Zoledronat und Pamidronat bezüglich der Dauer bis zur ersten Osteolyse ab. Dies fanden auch Polascik *et al.* in einer Studie heraus, die das Ansprechverhalten auf intravenöse Bisphosphonattherapien (Zoledronat 4mg, Pamidronat 90mg, jeweils alle 3-4 Wochen) speziell beurteilt anhand der Osteolysen bei Patienten mit Knochenmetastasen, darunter auch MM-Patienten, untersuchten. Die Ergebnisse zeigten, dass beide Wirkstoffe bezüglich der Inzidenz und des verzögerten Auftretens von Osteolysen beim MM eine vergleichbare Effizienz aufweisen <sup>[74]</sup>. Insgesamt betrachtet besteht bei den Patienten dieser Studie -gemessen an den Osteolysen- ein gutes Ansprechen auf die Bisphosphonate. In der Gruppe, die weniger als zwei Jahre Bisphosphonate bekamen, war ein Patient (25%) progredient hinsichtlich seiner Osteolysen, die aber erst in



Erscheinung trat, nachdem die Therapie abgesetzt wurde. 20% der Patienten, die zwei Jahre mit Bisphosphonaten behandelt wurden, zeigte eine Progredienz ihrer Osteolysen im Laufe der Therapie. In der Gruppe, die länger als zwei Jahre therapiert wurden, wurden bei 29% fortschreitende Osteolysen diagnostiziert, von denen jedoch drei Patienten (12,5%) erst nach Absetzen der Bisphosphonate neue Osteolysen entwickelten.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Dauer der Bisphosphonattherapie an sich keinen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten und Voranschreiten von Osteolysen hat, jedoch eine Korrelation zwischen Therapieabbruch und dem Erscheinen von Osteolysen vermutet werden kann. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass auch bei fortgesetzter Bisphosphonatgabe Osteolysen entstehen bzw. Patienten nach erfolgreicher Myelomtherapie ohne Bisphosphonate keine Osteolysen aufweisen können.

Da lediglich ein Patient im Zeitraum der Datenerfassung verstorben ist und somit der Nachbeobachtungsraum aller anderen Patienten fehlt, können keine Korrelationen zwischen dem Gesamtüberleben und der Dauer der Bisphosphonattherapie und dem Wirkstoff an sich hergestellt werden.

Das gute Ansprechverhalten und die Tatsache, dass der Großteil des Patientenkollektivs (71,1%) mehr als fünf Jahre mit dieser Krankheit gelebt hat, sind vermutlich auf das Zusammenspiel der Bisphosphonat- und Chemotherapien zurückzuführen. Dabei sprachen die Patienten dieser Studie am besten auf die Stammzelltransplantationen an. Dies stimmt mit den Erkenntnissen von Ludwig *et al.* überein, die ein medianes Gesamtüberleben für Patienten älter als 50 Jahre von 3,3 Jahren bei konventioneller Therapie und von 5,7 Jahren bei erfolgter Stammzelltransplantation angeben (Tabelle 18) <sup>[41]</sup>.

**Tabelle 18:** Durchschnittliches Alters- und Therapieabhängiges Überleben beim Multiplen Myelom <sup>[40]</sup>

	Literatur (Ludwig, 2008)	
	<50 Jahre	>50 Jahre
Medianes Überleben bei <b>konventioneller Therapie</b>	4,5 Jahre	3,3 Jahre
Medianes Überleben bei <b>Hochdosis/SZT</b>	7,5 Jahre	5,7 Jahre

Ob nun die Bisphosphonate selbst einen antikanzerogenen Effekt und somit an den Regredienzen der Myelomspezifischen Parameter beteiligt sind, lässt sich bei paralleler Applikation von Bisphosphonat und Chemotherapeutikum schwer entschlüsseln.

Jedoch finden sich in dieser Studie sieben Patienten (18,4%), die über einen gewissen Zeitraum hinweg eine isolierte Bisphosphonattherapie erhielten, da sich ihre Myelomspezifischen Parameter im Normbereich befanden und somit keine Myelom-Therapie indiziert war. Bei allen Patienten kam Pamidronat in dem Chemotherapie-freien Zeitraum zum Einsatz, der sich von sechs Monaten auf bis zu neun Jahre belief. Während dieser reinen Pamidronat-Gabe blieben die Myelomspezifischen Parameter stets im Normbereich und stabil. Bei vier Patienten (10,5%) zeigten sich die Osteolysen größenkonstant, bei einem Patienten (2,6%) haben sie sich gänzlich zurückentwickelt und eine Patientin (2,6%) erhielt Pamidronat aufgrund schwerer Osteoporose, Tumorinduzierte Osteolysen traten in diesem Fall nicht auf. Ein Patient (2,6%) zeigte hinsichtlich der Osteolysen eine Progredienz, wobei zu erwähnen ist, dass sich in diesem Fall die isolierte Pamidronatgabe auf sechs Monate erstreckte. Während der gesamten Zeit, in der nur Pamidronat verabreicht wurde, kam es bei keinem Patienten zu einem Rezidiv des MM, selbst bei den Patienten nicht, die über fünf, sechs und neun Jahre keine Chemotherapeutika bekamen. Diese Befunde könnten einerseits auf die erfolgten Chemotherapien und Stammzelltransplantationen zurückzuführen sein, andererseits könnten auch die Bisphosphonate einen Beitrag geleistet haben im Sinne eines Myelomstabilisierenden Effekts. Dies zeigen ebenfalls die Ergebnisse von Avilés et al. Es konnte gezeigt werden, dass durch das Zusammenspiel von Bisphosphonaten mit den Zytostatika das Ereignisfreie sowie das Gesamtüberleben der Patienten verbessert wird als es bei isolierter Chemotherapie der Fall ist <sup>[75]</sup>.

### **4.3 Auswirkungen auf die Serum-Kalzium- und die Serum-Alkalische-Phosphatase Werte**

Bisphosphonate stellen beim Multiplen Myelom und anderen Krebserkrankungen, die mit Knochenmetastasen einhergehen, das Mittel der Wahl zur Behandlung und zur Prävention von osteolytischen Defekten dar <sup>[76]</sup>.

Osteolysen sind nicht selten mit Tumor-induzierten Hyperkalzämien assoziiert, denn bei der Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption, vorangetrieben anhand der

übermäßigen Zytokin-Sekretion durch die Myelomzellen, wird Kalzium frei und dessen Serum-Spiegel angehoben. Warum jedoch nicht bei allen Patienten Hyperkalzämien vorliegen, die Osteolysen zeigen, und warum Hyperkalzämien vornehmlich im späteren Krankheitsverlauf auftreten, ist noch nicht hinreichend erforscht. Hyperkalzämien sind vor allem bei Patienten mit großem Tumolvolumen zu finden, was mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion dieser Patienten in Zusammenhang stehen könnte. Durch die gesteigerte Reabsorption von Kalzium sind die Nieren oftmals überlastet und können die hohen, im Blut zirkulierenden Kalziumkonzentrationen nicht oder nur kaum kompensieren. Abhängig von dem Ausmaß der Hyperkalzämien präsentieren sich Symptome wie Mundtrockenheit, Übelkeit und Erbrechen, Polyurie, Polydipsie, Verwirrtheit bis hin zur hyperkalziämischen Krise.

Da die Hyperkalzämie mit der Tumorlast und den damit verbundenen Osteolysen korreliert, liegt in der Chemotherapie, also der Behandlung der primären Ursache, die beste Therapie. Dennoch stellt das Multiple Myelom eine bisher unheilbare Krankheit dar und deshalb werden parallel unterstützend Bisphosphonate verschrieben <sup>[77]</sup>. Diese induzieren einerseits Osteoklasten zur Apoptose, wodurch die Knochenresorption aufgehalten wird, andererseits bilden sie mit freiem Kalzium Komplexe. Beide Mechanismen sind in der Lage, den Kalzium-Serum-Spiegel zu senken, in manchen Fällen kann darunter eine Hypokalzämie entstehen <sup>[76]</sup>. Diese ist in den meisten Fällen gering ausgeprägt, bleibt asymptomatisch und kann durch entsprechende Mechanismen des Körpers (Erhöhung der Parathormon-Konzentration) gegenreguliert werden. Stärkere Abweichungen vom Normbereich oder akute Hypokalzämien jedoch können Muskelkrämpfe, Parästhesien oder Herzrhythmusstörungen hervorrufen. In diesen Situationen muss Kalzium substituiert werden <sup>[78]</sup>. Diese Notwendigkeit entstand bei Patient Nr.20, der unter Zoledronat einen Kalziumspiegel von 2,01 mmol/l aufwies, was nach der Graduierung der NCI einem Schweregrad 1 entspricht.

Eine Hypokalzämie Grad 1 wurde vor und nach der Bisphosphonattherapie in jeweils 5,2% gesehen, während der Therapie wurde eine Inzidenz von 23,7% errechnet. 5,2% der Patienten wurden dem Schweregrad 2 zugeordnet, Werte dritten oder vierten Grades wurden nicht diagnostiziert. Eine ähnliche Verteilung ermittelten auch Zuradelli *et al.* in ihrer Studie, dennoch wird, gemessen an der Häufigkeit, in der Literatur wenig über diese Nebenwirkung berichtet <sup>[79]</sup>. Doch die Inzidenz der niedrigen Kalziumspiegel sollte als Anlass genommen werden, die Werte vor, während und nach der Therapie zu kontrollieren, auch wenn sie selten in Form oben erwähnter Symptome in Erscheinung

treten und eine Behandlungsbedürftigkeit entsteht. In der Literatur wird das Auftreten von Hypokalzämien häufig mit dem Wirkstoff Zoledronat in Zusammenhang gebracht, was mit dessen hoher Wirksamkeit begründet wird <sup>[76]</sup>. In dieser Studie bestätigt sich diese Hypothese, insgesamt 11 Patienten (28,9%) entwickelten während bzw. nach der Therapie Hypokalzämien, davon wurden acht mit Zoledronat, drei mit Pamidronat behandelt. Die mediane verminderte Kalziumkonzentration der Zoledronat-Gruppe liegt bei 2,05 mmol/l (Spanne: 1,9 bis 2,14 mmol/l) und die der Pamidronat-Gruppe bei 2,08 mmol/l (Spanne: 2,01 bis 2,14 mmol/l). Allerdings könnte dieses Ergebnis auch zufallsbedingt und auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein, daher gilt es, dieses Hypothese anhand von Studien, die diese Nebenwirkung unter Zoledronat und Pamidronat erfassen und vergleichen, zu verifizieren. Als Faktoren, die das Risiko einer Hypokalzämie erhöhen, werden ein verminderter Serum-Kalzium-Spiegel vor Beginn der Zoledronatgabe und ein Vitamin-D-Mangel gesehen <sup>[76]</sup>. Daher wird eine parallele Kalzium- und Vitamin-D-Applikation empfohlen, obwohl Zuradelli *et al.* trotz Befolgung dieser Empfehlung symptomatische Hypokalzämien bei ihren Patienten diagnostiziert haben <sup>[79]</sup>. Dass ein niedriger Serum-Kalzium-Spiegel einen unabhängigen Risikofaktor darstellt wird durch die Tatsache untermauert, dass kein Patient dieser Studie eine Hypokalzämie in Folge einer Hyperkalzämie entwickelt hat, die mit Bisphosphonaten behandelt wurde.

Erhöhte Serum-Kalzium-Werte betrafen insgesamt sieben Patienten (18,4%), dabei handelte es sich vornehmlich um den Schweregrad 1 nach der Einteilung der NCI, der Werte von 2,61 bis 2,9 mmol/l umfasst. Grad 2 und 4 wurden je einmal gemessen. In zwei Fällen, die nur vor Therapieantritt eine Hyperkalzämie aufzeigten, konnte mithilfe der Bisphosphonate, die die Osteoklasten beeinflussen, und der Chemotherapie, durch die die Tumorlast reduziert wird, der Kalziumwert in den Normbereich gesenkt werden. Bei den übrigen fünf Patienten kam es erst im Laufe der Therapie, danach oder zu mehreren Beobachtungszeitpunkten zu erhöhten Werten.

Insgesamt ist eine positive Korrelation zwischen dem Krankheitsverlauf und dem Kalziumspiegel im Serum ersichtlich, entweder trat die Hyperkalzämie synchron mit einer Progredienz der Osteolysen auf oder mit Erhöhung der Myelomspezifischen Parameter oder mit beidem. Bei einem Patienten wurden während des gesamten Beobachtungszeitraumes erhöhte Kalzium-Werte im Serum gemessen, auch nach Ende der Chemo- und Bisphosphonattherapie trotz stabilen Myeloms und größenkonstanten Osteolysen. Dieser Befund ist vermutlich anhand der

eingeschränkten Nierenfunktion dieses Patienten zu erklären, denn durch die verminderte Kapazität kann Kalzium meist nicht adäquat reabsorbiert werden. Auch bei zwei weiteren Patienten konnte ein Ansteigen des Serum-Kalziumwerts parallel zu einer Erhöhung des Kreatininwerts beobachtet werden.

Oyajobi *et al.* haben eine Korrelation zwischen der Hyperkalzämie und dem Ausmaß der Osteolysen sowie der Niereninsuffizienz festgestellt, ein Zusammenhang zur Tumorlast wurde dahingegen nicht gesehen. Daher haben sie die Pathogenese der Hyperkalzämie im Rahmen der osteolytischen Läsionen genauer erforscht und festgestellt, dass die Zytokine RANKL, MIP-1 $\alpha$  (Makrophagen-inflammatorisches Protein 1 $\alpha$ ) und DKK1 (Dickkopf1) eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Osteolysen und der damit verbundenen Hyperkalzämie spielen. Daher sollte versucht werden, mithilfe von Medikamenten Einfluss auf diese Moleküle zu nehmen, um diese Nebenwirkungen zu unterbinden bzw. in nur leichter Form erscheinen zu lassen <sup>[77]</sup>.

In den Laborbefunden sind nicht nur die Kalziumwerte hinweisgebend auf einen veränderten Knochenstoffwechsel, sondern auch die alkalische Phosphatase (AP) im Serum. Dieses Enzym stellt einen biochemischen Marker des Knochenaufbaus dar und wird von den Osteoblasten synthetisiert. Es erscheint in Form unterschiedlicher Isoenzyme, die neben dem Knochen in den Organen Leber, Galle, Darm und -bei Schwangeren- auch in der Plazenta ihren Ursprung nehmen. Der Hauptanteil stammt bei Erwachsenen aus Knochen und Leber. Daher repräsentiert der Serum-AP-Wert nur dann die Osteoblastenaktivität, sofern keine Störungen und pathologischen Umbauvorgänge der Leber und Gallenwege oder ein Vitamin-D-Mangel zu diagnostizieren sind. Ist dies jedoch der Fall, sollte die Knochen-spezifische AP bestimmt werden, was allerdings einen höheren finanziellen Aufwand erfordert und gewöhnlich nicht standardmäßig in den Blutuntersuchungen berücksichtigt wird. Aus diesem Grund ist bei der Beurteilung der Serum-AP auf eventuelle Komorbiditäten zu achten, die ebenfalls eine Veränderung dieses Werts hervorrufen können. In dieser Studie war dies bei Patient Nr. 3 zu beobachten, der neben der Myelom-Erkrankung ein Pankreaskarzinom aufweist, dessen Progredienz vermutlich mit der Erhöhung der Serum-AP auf bis zu 610 U/l in Zusammenhang steht. Erhöhte Serum-AP-Werte sind zwar keine direkten Surrogatmarker für Erkrankungen des Pankreas, werden aber dennoch bei den meisten Patienten mit Pankreaskarzinomen oder chronischen Pankreatitiden diagnostiziert <sup>[80]</sup>. Allerdings zeigten sich auch die Osteolysen zeitweise progredient, sodass auch der Knochenstoffwechsel Anteil an den abweichenden

Werten gehabt haben könnte. Auch bei vier weiteren Patienten zeigten sich zeitgleich multiple Osteolysen und erhöhte Serum-AP-Werte. Da sich Osteoklasten und Osteoblasten gegenseitig beeinflussen, kommt es bei osteolytischen Prozessen auch zu einer Steigerung der Osteoblastenaktivität, die eventuell hinweisgebend auf Knochendestruktionen und die Wirksamkeit einer Bisphosphonattherapie sein könnte. Insgesamt erwiesen sich die Messung und Auswertung der AP-Werte als wenig hilf- und aufschlussreich, da Entgleisungen nicht sicher auf Veränderungen des Knochenstoffwechsels zurückzuführen waren. Um eine definitive Korrelation sicher zu stellen und andere Gründe auszuschließen, würde sich in solchen Fällen die Bestimmung der Knochenspezifischen AP anbieten.

#### **4.4 Renale Komplikationen**

Die Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist eine häufig diagnostizierte Nebenwirkung beim MM. Bei der Erstdiagnose weisen 30 bis 40% der Patienten mit symptomatischen MM erhöhte Serum-Kreatininwerte auf. Verantwortlich für diese Befunde sind die in hoher Konzentration produzierten monoklonalen Leichtketten, die toxisch auf die Niere, deren Glomeruli und Tubuli, wirken. Dehydratation, Hyperkalzämie und Hyperurikämie sind Faktoren, die zu diesen renalen Komplikationen beitragen können <sup>[40,50,81]</sup>.

Bei 25 bis 50% der Patienten tritt eine Niereninsuffizienz erst im Laufe der Erkrankung auf <sup>[50]</sup>, von denen viele mit Bisphosphonaten behandelt werden. In diesen Fällen muss auch der Einfluss dieser Wirkstoffe in der Ätiologie der Niereninsuffizienz Berücksichtigung finden, da Bisphosphonaten, vor allem den intravenös verabreichten, renale Toxizitäten nachgewiesen werden konnten. Etwa 40 bis 60% des vom Körper aufgenommenen Bisphosphonats wird im Knochen akkumuliert, der Rest wird unmetabolisiert über die Nieren ausgeschieden. Dabei verstopfen die präzipitierten Aggregate der Bisphosphonate oder auch die gebildeten Kalziumkomplexe die Nierentubuli und werden so für die Schäden verantwortlich gemacht. Es existieren auch Hypothesen, die besagen, dass Bisphosphonate ähnlich destrukturierenden Einfluss auf Nierenzellen nehmen können wie es der Fall bei den Osteoklasten oder sogar den Myelomzellen ist <sup>[82]</sup>. Insgesamt wird über die Pathophysiologie derzeit noch viel diskutiert und keine der Theorien findet kollektive Zustimmung.

Unbestritten ist dagegen, dass das Ausmaß der renalen Beeinträchtigung durch Bisphosphonate von mehreren Faktoren bestimmt wird: Die Dosierung, die

Infusionsgeschwindigkeit, die Abstände zwischen den Infusionen und die individuellen Parameter des Patienten, zu denen Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus und die Medikamenteneinnahme über die Bisphosphonate hinaus zählen <sup>[19,21]</sup>. Bisher werden nur intravenöse Präparate mit renalen Komplikationen in Zusammenhang gebracht, Hinweise, dass auch eine orale Verabreichung toxisch auf die Niere wirken kann, gibt es nicht.

Werden jedoch die empfohlenen Dosen in der empfohlenen Zeit infundiert, wird das nephrotoxische Potential der intravenösen Bisphosphonaten als gering eingestuft. Die Inzidenz von Niereninsuffizienzen bei MM-Patienten, die mit Zoledronat behandelt wurden, wird mit einem Wert zwischen 10 und 20% angegeben, jedoch ist stets die Grunderkrankung und deren Progredienz als verursachender Faktor mit ein zu beziehen <sup>[79]</sup>. Bujanda *et al.* schätzen das Risiko renaler Komplikationen für Pamidronat und Zoledronat bei MM- oder Brustkrebs-Patienten vergleichbar ein, 9,4% der Zoledronat-Gruppe und 6,5% der Pamidronat-Gruppe hatten im Laufe der Therapie erhöhte Serum-Kreatinin-Werte. In der Studie von Guarneri *et al.* wurden bei 12,7% aller Patienten, die mit einem der beiden Wirkstoffe behandelt wurden, Anstiege in der Serum-Kreatinin-Konzentration gemessen <sup>[83]</sup>.

In der vorliegenden Studie zeigten sich bei insgesamt 14 (36,8%) Patienten eingeschränkte Nierenfunktionen, von denen elf (28,9%) Schwankungen bezüglich ihrer Serum-Kreatinin-Werte im Therapieverlauf aufwiesen, bei den übrigen drei blieben die Werte stabil. Damit präsentiert sich hier eine doppelt so hohe Inzidenz wie in den anderen Studien. Diese hatten aber nicht nur Patienten, die an dem MM erkrankt sind, sondern Patienten mit unterschiedlicher Indikation einer Bisphosphonattherapie in ihre Studien aufgenommen. Die Tatsache, dass das MM an sich ein hohes renales Schädigungspotential besitzt, wird vermutlich die divergierenden Häufigkeitsangaben bedingen. Wie bereits erwähnt, wird allgemein eine Inzidenz für das Auftreten von renalen Komplikationen bei MM-Patienten während des Erkrankungs- und Therapieverlaufs mit 25 bis 50% angegeben <sup>[50]</sup>.

Sowohl in der Gruppe, die weniger als 2 Jahre therapiert wurde, als auch in der Gruppe, die 2 Jahre Bisphosphonate erhielt, kam es bei jeweils einem Patienten zu einem akuten Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration Grad 1. In der Gruppe, die länger als 2 Jahre behandelt wurde, zeigten vier Patienten akute Schwankungen des Schweregrades G1, zwei des Grades 2 und ebenfalls zwei des Grades 3. Dabei fällt nicht nur auf, dass die Patienten, die länger als zwei Jahre Bisphosphonate und somit

eine höhere Gesamtdosis verschrieben bekamen, am häufigsten mit Nierenproblemen konfrontiert sind, sondern auch schwerwiegendere Komplikationen aufweisen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Bujanda *et al.*, die darüber hinaus eine signifikante Korrelation zwischen den -meist reversiblen- Anstiegen der Kreatininwerte und der Bisphosphonattherapie sahen<sup>[84]</sup>.

In dieser Studie ist es wichtig, eine eindeutige Ursache für die erhöhten Werte zu eruieren.

Bei vier Patienten lagen schon vor Einleitung einer Bisphosphonattherapie erhöhte Serum-Kreatinin-Werte vor, die dann im weiteren Verlauf Schwankungen unterlegen waren. Somit wird das MM die Niereninsuffizienzen in diesen Fällen eingeleitet haben, die sich dann durch den Einfluss der Bisphosphonate und zum Teil durch Hyperkalzämien verstärkt haben werden. Bei insgesamt sechs Patienten stieg die Kreatinin-Konzentration im Serum zeitgleich mit den Myelomspezifischen Parametern, sodass anhand dieser Korrelation eher auf ein toxisches Einwirken seitens der hohen Leichtkettenkonzentration geschlossen werden kann als seitens der Bisphosphonatkomplexe.

Allerdings besteht in drei Fällen (Nr.8, 17, 36) der Verdacht, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion in Zusammenhang mit der Bisphosphonattherapie stehen könnte, da die Kreatinin-Werte im Serum parallel zu deren Beginn anstiegen. Bei Nr. 33 wurde die Pamidronatgabe wegen sich verschlechternder renaler Zustände eingestellt, woraufhin ein deutliches Absinken des Kreatininwerts von 2,09 auf 1,9 mg/dl zu verzeichnen war.

Auffällig ist, dass der Großteil der Niereninsuffizienten Patienten (64,3%) mit Pamidronat behandelt wurde, in sechs Fällen erfolgte eine Dosisanpassung (30 mg bzw. 60mg). Obwohl Zoledronat und Pamidronat in der Literatur ein ähnliches renales Sicherheitsprofil haben und eine Dosisanpassung auch bei Zoledronat möglich ist, wird diesem potenteren Wirkstoff eventuell ein doch höheres Schädigungspotential zugeordnet und deshalb auf Pamidronat zurückgegriffen.

Eine Verschlechterung der Nierenfunktion beim MM ist mit einem verminderten Progressionsfreien Überleben und einem verminderten Gesamtüberleben verbunden<sup>[81]</sup>. Auch Bladé *et al.* konnten dies anhand ihrer Studie belegen, in der 22,2% der Patienten eine Niereninsuffizienz und ein medianes Überleben von 6,5 Monaten aufwiesen<sup>[85]</sup>. Dabei lagen das mediane Überleben der Patienten mit einer reversiblen Niereninsuffizienz bei 28,3 Monaten und das der Patienten mit einer irreversiblen bei 3,8 Monaten. Es bestand bezüglich des Überlebens kein signifikanter Unterschied



zwischen den Patienten mit normaler Nierenfunktion und denen, die sich von der Niereninsuffizienz vollständig erholt hatten.

Diese Ergebnisse spiegeln sich in dieser Studie in ähnlicher Weise wider: Für die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ergab sich kein Überlebensnachteil gegenüber denen, die nierengesund waren, allerdings liegt das mittlere Überleben der 14 Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen mit mindestens 7,06 Jahren bzw. 84,72 Monaten und das der Nierengesunden Patienten mit mindestens 6,8 Jahren bzw. 81,6 Monaten deutlich über dem Durchschnitt anderer Studien.

Unter den niereninsuffizienten Patienten sind zwei Patienten dialysepflichtig und befinden sich im Stadium IV, dem Stadium der irreversiblen Niereninsuffizienz und haben damit tendenziell eine schlechtere Prognose. Dennoch leben diese beiden Patienten seit mindestens 5 bzw. 17 Jahren.

#### **4.5 Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrosen (BONJ)**

Bei dem Großteil der Multiple Myelom-Patienten ergeben sich im Laufe der Erkrankung skelettale Komplikationen, die in Form von osteolytischen Läsionen, Wirbelkörperkompressionen, Skelettfrakturen, Schmerzen in diesen Bereichen und Hyperkalzämien zum Vorschein kommen können. Bisphosphonate können durch ihre spezifischen Eigenschaften diese unangenehmen Symptome lindern und zur Wiederherstellung der Lebensqualität beitragen. Jedoch muss der Gefahr einer BONJ Beachtung geschenkt und Prävention betrieben werden.

Je nach Literatur schwankt die Inzidenz dieser Nebenwirkung zwischen 3,3% <sup>[24]</sup>, 6,8% <sup>[69]</sup> und 9,9% <sup>[68]</sup>. In dieser Studie entwickelten drei der 38 Patienten (7,9%) eine BONJ und somit decken sich die Ergebnisse mit denen der anderen Arbeitsgruppen.

Bezüglich der Risikofaktoren gibt es zum Einen signifikante und durch mehrere Untersuchungen bestätigte Ergebnisse, zum Anderen wird auf diesem Gebiet derzeit noch viel spekuliert.

Zunächst wird das Risiko einer BONJ durch die Verabreichungsform bestimmt. Bisher wurden nur wenige BONJ-Fälle (5,8%) beschrieben, die mit einer oralen Bisphosphonattherapie assoziiert waren, die meisten (94,2%) entstanden während oder in Folge einer intravenösen Gabe <sup>[86]</sup>.

Ferner spielt der Wirkstoff an sich eine Rolle, demnach entstehen unter Zoledronat wesentlich häufiger BONJ als es bei anderen Therapieschemata der Fall ist. Diese

Korrelation konnte unter anderem in den Untersuchungen von Zervas *et al.*, Bamias *et al.*, Kos *et al.*, Durie *et al.* und Wessel *et al.* nachgewiesen werden und spiegelte sich auch in den drei Fällen dieser Studie wider <sup>[24,68,69,101]</sup>. Alle drei Patienten erhielten Zoledronat, zwei isoliert und in einem Fall wurde nach sechs Monaten von Pamidronat auf Zoledronat umgestellt.

Der Grund, warum dieser Wirkstoff ein enormes Risiko für die Entwicklung einer BONJ darstellt, wird in der hohen Potenz gesehen. Verglichen mit Pamidronat, hat Zoledronat einen wesentlich stärkeren inhibitorischen Effekt auf den Knochenstoffwechsel und größere antiangiogenetische Eigenschaften. Konsekutiv kann auf lange Sicht hin die Stabilität des Knochens herabgesetzt und die Entwicklung einer Nekrose forciert werden <sup>[68,101]</sup>. Nicht nur die Pharmakologie der Medikamente scheint ausschlaggebend zu sein, auch eine Korrelation zur Verabreichungsdauer ist erkennbar. Dabei wird für Pamidronat eine Durchschnittsdauer von der ersten Gabe bis zum ersten Symptom von 15 Monaten, für Pamidronat gefolgt von Zoledronat von zwölf Monaten und für eine isolierte Zoledronatgabe von nur mehr neun Monaten angegeben. Damit werden unter Zoledronat nicht nur am häufigsten, sondern auch am ehesten BONJ entwickelt. Dies ergaben die Untersuchungen von Dimopoulos *et al.*, Woo *et al.*, Marx *et al.* und Zervas *et al.* <sup>[23,26,100,101]</sup>. Da keiner der Patienten der vorliegenden Studie, bei denen eine BONJ diagnostiziert wurde, ausschließlich Pamidronat bekam und aufgrund der geringen Anzahl der Fälle können diese Angaben nicht in vollem Umfang bestätigt werden.

Die Dauer der Bisphosphonatgabe, bis die Kiefernekrosen von einem Zahnarzt diagnostiziert wurden, betrug hier bei den Patienten, die ausschließlich Zoledronat erhielten, 90 bzw. 48 Monate und bei dem Patienten, der erst Pamidronat und dann Zoledronat bekam 30 Monate. Das liegt über dem Wert, der in der Literatur angegeben ist.

Gründe für diese Diskrepanz und dafür, dass 35 Patienten in dieser Studie, bei denen die Durchschnittsdauer der Gabe bei 51,6 Monaten lag, keine BONJ entwickelten, könnten in der guten Kenntnis der Ärzte und Patienten über diese Problematik liegen. Die Therapien der drei BONJ-Patienten wurden in den Jahren initiiert, in denen diese Nebenwirkung bereits bekannt war und Forschung betrieben wurde. Den übrigen Patienten, bei denen bereits Mitte und zum Ende der 1990er Jahre eine Indikation zur Bisphosphonattherapie gegeben war, wurden zunächst nur orale Präparate verschrieben und erst zu einem späteren Zeitpunkt auf intravenöse Therapien

umgestellt. Die intensive Aufklärung über BONJ und die bekannte Korrelation zu einer hohen Keimlast in der Mundhöhle könnten die Patienten dazu bewogen haben, engmaschige zahnärztliche Kontrollen vornehmen zu lassen und eine gute Mundhygiene zu betreiben. Dass dennoch innerhalb mehrerer Jahre die Notwendigkeit einer zahnärztlichen, invasiven Behandlung entsteht, lässt sich selten vermeiden und muss nicht zwangsläufig auf eine schlechte Mundhygiene zurück zu führen sein. Wurzelkanalbehandlungen oder Zahnextraktionen können auch in Folge von Traumata indiziert sein. Da die Zahnstaten der Patienten nicht vorlagen, konnten die dentalen Situationen nicht bewertet und somit nur Hypothesen aufgestellt werden.

In Studien, die sich mit dem Thema BONJ auseinandergesetzt haben, konnte eine positive Korrelation zwischen zahnärztlich invasiven Behandlungen und dieser Nebenwirkung hergestellt werden <sup>[24,33,34,68,69,86,100,101]</sup>. Bei einer Zahnextraktion oder anderen Maßnahmen, bei denen eine Verbindung zwischen der Knochenoberfläche und der Mundhöhle entsteht, wird Bakterien ein Zugang geschaffen, woraufhin eine Nekrose des Gewebes forciert werden kann. Dabei ist nicht nur die natürliche Bakterienflora der Mundhöhle bestehend aus Actinomyces und Gram-positiven Kokken entscheidend, sondern auch die Entzündung des Zahnes selbst, der einen Eingriff erfordert. Bei Bamias wurden 14 von 17 (82,4%) BONJ-Patienten im Vorhinein zahnärztlich behandelt <sup>[68]</sup>, bei Marx et al waren es 74,8%, die übrigen Patienten entwickelten spontan eine BONJ <sup>[23]</sup>. In der vorliegenden Studie wurde in allen drei Situationen jeweils ein Jahr nach einem zahnärztlichen Eingriff eine BONJ diagnostiziert, spontane Nekrosen wurden nicht beobachtet. Ficarra *et al.* errechneten einen durchschnittlichen Zeitraum von sieben Monaten zwischen Zahnextraktion und BONJ <sup>[87]</sup>. Bei Patient Nr.4 war anhand erster Symptome im Sinne schmerzhafter Schwellungen und Zahnfleischbluten ein Hinweis auf die BONJ gegeben, bei den beiden anderen Patienten war es ein Zufallsbefund.

Bezüglich der Lokalisation besteht eine Prädominanz für den Unterkiefer, dort entstehen doppelt so häufig wie im Oberkiefer BONJ. Bei den Betroffenen dieser Studie traten die Kiefernekrosen allesamt in der Mandibula auf, in einem Fall wiesen sowohl Ober- als auch Unterkiefer nekrotische Areale auf. Ein Vorherrschen der Nekrosen im Unterkiefer zeigen auch die Ergebnisse von Marx *et al.*: in 68,1% der Fälle war die Mandibula betroffen, während 27,7% eine Nekrose ausschließlich in der Maxilla entwickelten <sup>[23]</sup>. Ähnliches ergaben auch die Untersuchungen von Dimopoulos *et al.*, in deren Studie 13 Patienten Nekrosen in der Mandibula und 2 Patienten in der Maxilla

aufwiesen <sup>[100]</sup>. Innerhalb des Unterkiefers ist vor allem das posterior-linguale Areal im Bereich der Linea mylohyoidea betroffen. An dieser Stelle ist der Knochen von einer vergleichbar dünnen Schleimhautschicht bedeckt. Da Bisphosphonate nicht nur in den Stoffwechsel des Knochens, sondern in auch den der Keratinozyten eingreifen, verliert die Mukosa durch zunehmende Permeabilität für Bakterien ein Stück weit ihre Schutzfunktion. Wenn eine BONJ im Oberkiefer vorliegt, dann vor allem am Torus palatinus, wo die Schleimhaut ebenfalls sehr dünn ausgebildet ist <sup>[23,24,26]</sup>. Das steht im Einklang mit den Befunden der drei Patienten dieser Studie, alle zeigten BONJ im Unterkiefer, teils auch im Oberkiefer und an den oben genannten Prädilektionsstellen. Was die Therapie einer Kiefernekrose anbelangt, besteht derzeit noch keine einheitliche Meinung, es gibt lediglich Konzepte, die auf Erfahrungen und Präferenzen der Ärzte beruhen. Einige empfehlen das konservative, schonende Verfahren, in dem Antibiotika und Spüllösungen verschrieben werden. Bei der chirurgischen Methode wird ebenfalls eine Antibiotika-Abschirmung eingeleitet, zusätzlich wird nekrotisches Gewebe abgetragen, der darunter liegende Knochen geglättet und eine plastische Deckung vorgenommen. Kos *et al.* berichten allerdings, dass es bei zuletzt genannter Methode häufiger zu Rezidiven kommt und tendiert daher zu dem konservativen Weg <sup>[24]</sup>. Während die Patienten Nr.4 und Nr.38 operativ versorgt wurden, griff man bei Nr. 20 auf die konservative Therapie zurück. Welche Methode sich in dieser Studie als erfolgreicher und empfehlenswert erwies, kann nicht beurteilt werden, da die Befunde der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgischen Klinik nicht vorlagen.

Unter den 35 Patienten, die keine BONJ entwickelten, bestand bei 13 Patienten ebenfalls die Notwendigkeit einer zahnärztlichen Therapie, die eine Kiefernekrose hätte nach sich ziehen können. Basierend auf den Empfehlungen einer Expertengruppe, sollte einige Zeit vor dem Eingriff auf die Bisphosphonatgabe verzichtet werden, denn auf diese Weise könne die BONJ-Rate drastisch reduziert werden <sup>[2]</sup>. Bei den Patienten der Charité wurde diese präventive Maßnahme angewendet, die bei diesen 13 Patienten zum Erfolg geführt haben könnte. Ferner wurden bei zwei Patienten die Zoledronattherapien aus Sicherheitsaspekten gänzlich eingestellt, bei Nr.3) gaben rezidivierende Zahnprobleme und bei Nr.6) Wundheilungsstörungen den entscheidenden Ausschlag.

Ob bei einer bereits diagnostizierten BONJ die Bisphosphonattherapie abgebrochen werden sollte, ist stark umstritten. Befürworter stützen sich auf der Tatsache, dass durch den Wegfall der antiangiogenetischen Effekte bei der Mehrheit der Patienten ein

Fortschreiten der BONJ in ein höheres Stadium aufgehalten, die klinischen Symptome und der gesamte Verlauf verbessert würden <sup>[26]</sup>. Gegner argumentieren mit der hohen Halbwertszeit dieser Medikamente: einmal im Knochen akkumuliert, verharren sie dort über Jahre. Daher sei ein kurzfristiger, positiver Effekt eher unwahrscheinlich <sup>[24]</sup>.

Dass nun lediglich drei betroffen sind und nicht auch andere Patienten, die eigentlich prädestiniert für diese Nebenwirkung sind im Sinne einer langjährigen, isolierten Zoledronatgabe in Kombination mit zahnärztlichen Eingriffen sind, lässt sich eventuell auch durch die Theorie eines multifaktoriellen Geschehens bei der Entwicklung einer BONJ erklären.

Zunächst spielen ein intaktes Immunsystem und eine dentale Unversehrtheit eine große Rolle. Umstände wie offene Wunden, schlecht sitzende Prothesen, kariöse Läsionen, Verletzungen der Mundschleimhaut kombiniert mit vermindertem Blutfluss, Immunschutz oder reduzierter Zellaktivität können diese natürlichen Schutzbarrieren zerstören und einen Beitrag leisten <sup>[24]</sup>. Dass die Grunderkrankung und das Erkrankungsalter mit dem Auftreten dieser Nebenwirkung korrelieren, konnte mittels groß angelegter Studien hinreichend bewiesen werden. Demnach erleiden vor allem Krebspatienten BONJ und von diesen vermehrt die fortgeschrittenen Alters. Bisher konnten noch keine signifikanten Zusammenhänge hergestellt werden, aber es wird spekuliert, ob zum Einen Komorbiditäten und zum Anderen einige unerwünschte Wirkungen von Chemo- und Kortisontherapien ebenfalls Einfluss nehmen. Diese Vermutungen rühren daher, dass alle Faktoren, die die Abwehrlage der Mundhöhle und die Blut- und somit Sauerstoffversorgung eines Gewebes verschlechtern, zu der Entstehung einer BONJ beitragen können. Dazu zählen unter anderem Xerostomien, Anämien, Blutbildveränderungen und Stomatitiden. Inwiefern einzelne Medikamente oder Therapieschemata mit BONJ korrelieren, ist aufgrund der Diversität und der individuellen Ausrichtung der Therapien nicht zu entschlüsseln <sup>[24,68,88]</sup>.

Was hingegen einen sicheren Risikofaktor darstellt, ist der Nikotinkonsum. Karzinogene im Rauch verzögern die Wundheilung und verschlechtern periodontische Erkrankungen. Zudem fördern sie epitheliale Veränderungen, erhöhen die Vasokonstriktion im Knochen und können so insgesamt die Nekrotisierung eines Gewebes vorantreiben <sup>[88]</sup>.

## 4.6 Abbrüche der Bisphosphonattherapie

Die Bisphosphonatgabe wurde bei 18 Patienten (47,4%) dieser Studie teils gänzlich abgebrochen, teils für einen gewissen Zeitraum unterbrochen, bei vier dieser Patienten musste mehr als einmal interveniert werden.

Gründe für Therapieabbrüche waren durch auftretende Nebenwirkungen der Bisphosphonate gegeben.

Bei drei Patienten wurden nach langjährigen Zoledronattherapien Kiefernekrosen diagnostiziert und daraufhin die Bisphosphonatgabe eingestellt, was von vielen Autoren empfohlen wird. Zwar kann die Übersuppression des Knochenstoffwechsels auf kurze Zeit hin nicht durch das Absetzen der Bisphosphonate kompensiert, doch aber die Durchblutung des Knochengewebes verbessert werden, wodurch eine verbesserte Wundheilung zu erwarten ist. Denn Kyrgidis *et al.* vermuten eine durch Bisphosphonate verursachte, verminderte Signalübertragung zum Einen bei Osteoblasten und Osteoklasten, zum Anderen aber auch bei Fibroblasten und Keratinozyten, was eine Genesung der Mundschleimhaut und des Knochengewebes verzögert, teils auch verhindern kann<sup>[33]</sup>. Daher wird ihrerseits ein Sistieren der Therapie befürwortet und es konnten darunter bereits signifikant bessere Ergebnisse und Krankheitsverläufe bezüglich BONJ registriert werden<sup>[89]</sup>.

Inwiefern sich diese Maßnahme positiv auf den Verlauf der BONJ bei diesen Patienten auswirkte, kann an dieser Stelle nicht bewertet werden, da sie diesbezüglich in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie behandelt wurden und die Befunde zum Zeitpunkt der Datenerfassung nicht vorlagen.

Dennoch stellt BONJ lediglich eine Nebenwirkung dar, zwar eine sehr schmerzhaft und ernst zu nehmende, aber es sollte das Hauptaugenmerk weiterhin auf die Grunderkrankung gerichtet sein, die durch Bisphosphonate stabilisiert werden soll. Daher ist der Effekt des Absetzens auf das Multiple Myelom und die Osteolysen nicht außer Acht zu lassen, denn es ist unklar, wie lange die Knochenresorption während der Pause unterbunden werden kann. Lund *et al.* konnten herausfinden, dass die CTX-1-Konzentration im Serum (C-terminal telopeptide of collagen type 1), die sie als Maßstab für die Knochenresorption heranzogen, nach zwölf-monatiger Zoledronatgabe wesentlich schneller anstieg als bei Patienten, die Zoledronat nach 24 Monaten absetzten. Währenddessen blieb wider Erwarten die Konzentration der Knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase konstant. Daraus schlossen sie, dass

eine Unterbrechung der Bisphosphonattherapie mehr das Gleichgewicht zwischen Resorption und Knochenaufbau störe und somit das Risiko weiteren Knochenverlusts stiege, als dass es von großem Nutzen sei <sup>[90]</sup>. Lacy *et al.* empfehlen zwar ebenfalls, Bisphosphonate nach zweijähriger Gabe hinsichtlich des BONJ-Risikos abzusetzen, aber nur unter der Prämisse einer stabilen Grunderkrankung. Falls diese nicht gegeben ist, sollte die Therapie auf drei Jahre ausgeweitet werden, wobei jedoch die Applikations-Intervalle vergrößert würden <sup>[91]</sup>.

Bei allen drei Patienten erwiesen sich die Osteolysen über einen langen Zeitraum, bevor die BONJ diagnostiziert wurde, stabil und nach Therapieabbruch zeigten sich keine Progredienzen bezüglich der Knochenresorption. Die Myelomspezifischen Parameter blieben bei Nr.4 und Nr.38 stabil, sodass zuletzt keine Indikation zur Myelomspezifischen Therapie gegeben war, Nr. 20 wies nach Ende der Zoledronatgabe erhöhte Immunglobulinwerte auf, die Anlass zur Therapie gaben.

Ein unangenehmer Nebeneffekt der oral applizierten Bisphosphonate sind die Irritationen des Gastro-Intestinal-Trakts. Diese umfassen Übelkeit, Verdauungsprobleme, Schleimhautentzündungen und abdominelle Schmerzen, sodass aufgrund dessen die Therapie des Öfteren, wie auch bei einem Patienten dieser Studie, unterbrochen oder auf intravenöse Wirkstoffe umgestellt werden muss <sup>[14]</sup>. Aber nicht nur orale, auch intravenöse Bisphosphonate ziehen Nebenwirkungen mit sich. Neben den Langzeit-Nebenwirkungen, die vor allem BONJ einschließen, geben, wenn auch selten, Kurzzeit-Nebenwirkungen Anlass zum Therapieabbruch.

Ein Patient entwickelte unter Pamidronat Fieber und Übelkeit, die typische Symptome der Akute-Phase-Reaktion darstellen und bei der ersten Infusion nahezu jeden dritten Patienten tangieren. Allerdings lassen die Beschwerden in der Regel nach maximal 72 Stunden nach und treten bei der zweiten Infusion nur noch bei jedem 15. Patienten auf, bei der dritten Infusion ist nur noch jeder 35. betroffen. Der Patient dieser Studie wurde auf Zoledronat umgestellt, worunter diese Symptome ausblieben. Das Multiple Myelom inklusive der Osteolysen zeigte sich bei diesem Patienten stets progredient, sodass eine Korrelation zwischen der Therapieumstellung und dem Krankheitsverlauf nicht abzulesen ist.

Bei den bisher beschriebenen Änderungen der Therapiepläne gaben symptomatische Nebenwirkungen, die die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigten, den entsprechenden Ausschlag. Bei dem Großteil der Patienten wurde aus rein prophylaktischen Gründen gehandelt und hinsichtlich der Gefahr einer

Knochengewebsnekrose die Bisphosphonatgabe in 13 Fällen unterbrochen und in drei Fällen gänzlich eingestellt. Dabei wurde im Mittel für 6 Monate sistiert. In erster Linie handelte es sich um zahnärztlich invasive Maßnahmen, denen in der Literatur eine hohe Assoziation zu der Entwicklung von BONJ zugesprochen wird. Bei drei Patienten wurde die Therapie ebenfalls aufgrund zahnärztlicher Behandlungen unterbrochen, anschließend wieder aufgenommen, infolgedessen sich Wundheilungsstörungen ergaben und somit komplett -aus Sicherheitsgründen- auf Bisphosphonate verzichtet wurde. Sowohl im Zuge der Unterbrechung als auch des Abbruchs kam es bei diesen Patienten zu einem deutlichen Anstieg der Myelomspezifischen Parameter und einer deutlichen Progredienz der Osteolysen. Dieser Zusammenhang ließ sich auch bei anderen Patienten vermuten und unterstützt die Hypothese, dass Bisphosphonate antikanzerogenes Potential besitzen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Zoledronat -Pamidronat in ähnlicher Weise- die Entstehung von Knochenläsionen und die Tumorlast vermindern und in Kombination mit einer Myelomspezifischen Therapie die Knochenresorptionsmarker reduzieren können <sup>[73]</sup>.

In einem Fall wurde auch wegen einer Fußknochen-Operation auf die Zoledronat-Gabe für einige Monate verzichtet. Obwohl in der Literatur bezüglich Bisphosphonat-assoziiertes Nekrosen in anderen Skelettarealen als dem Kiefer keine konkreten Fälle beschrieben sind, ist neben zahnärztlichen Maßnahmen auch Vorsicht bei anderen invasiven Eingriffen geboten. Knochennekrosen allgemein können multifaktoriell bedingt sein, dabei gelten neben der Krebserkrankung und Bisphosphonateinnahme das fortgeschrittene Alter, Arthritis und entzündliche Prozesse, chronische körperliche Inaktivität sowie Steroid- und Östrogen-therapien als auslösende Faktoren. Bei der Patientin dieser Studie liegt neben der Krebserkrankung und in diesem Zusammenhang verabreichte Chemo-, und Bisphosphonattherapie eine rheumatoide Arthritis (RA) vor, eine chronisch entzündliche Erkrankung, die primär die peripheren Gelenke und das periartikuläre Gewebe betrifft <sup>[92]</sup>. Zur Behandlung einer RA wird -in geringer Dosierung- das Medikament Methotrexat eingesetzt, in höheren Dosen wird es auch als Chemotherapeutikum verwendet. Einer isolierten, niedrig-dosierten Methotrexatgabe konnten keine negativen Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel im Sinne einer Osteopathie oder -porose nachgewiesen werden wie es im Zusammenhang mit einer höher dosierten Therapie beobachtet wird. Doch Studien konnten zeigen, dass in Kombination mit einer Steroidtherapie auch niedrige Dosen Methotrexat zu einem



verstärkten Knochenverlust beitragen können, vor allem bei Patienten, die generell für Osteoporose prädestiniert sind <sup>[93]</sup>. Daher hätte in diesem Fall das Zusammenkommen der Risikofaktoren Bisphosphonate, Chemotherapeutika, Kortikosteroide, Methotrexat, das höhere Alter und der invasive Eingriff, der Bakterien einen Zugang zum Knochen ermöglicht, zu einer Nekrose des Fußknochens führen können, die dann allerdings nicht speziell als Bisphosphonat-assoziierte Nekrose zu bezeichnen gewesen wäre. Demnach ist das Sistieren bei dieser Patientin als sinnvoll und nicht übervorsichtig zu bewerten, vor allem vor dem Hintergrund, dass sich einige Zeit nach der Operation eine Wundheilungsstörung am Fußknochen ergeben hat. Die Osteolysen zeigten sich stets größenkonstant, sodass die Bisphosphonattherapie -wie auch bei drei anderen Patienten dieser Studie- bereits nach 1 ½ Jahren beendet wurde, um somit das Risiko einer BONJ gering zu halten.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer BONJ steigt mit der Therapiedauer, der Potenz des Bisphosphonats und zahnärztlich invasiven Maßnahmen. Am häufigsten wird der Wirkstoff Zoledronat mit dieser Nebenwirkung in Verbindung gebracht. Jeder Patient bringt individuelle Parameter in Form von Komorbiditäten und Begleitmedikationen mit sich, die ebenfalls Einfluss auf die Entstehung einer BONJ nehmen können. Daher ist es eine Herausforderung im Vorhinein abzuschätzen, wie hoch das Risiko dieser Nebenwirkung für den jeweiligen Patienten ist. Dennoch kann durch gezielte prophylaktische Maßnahmen die Wahrscheinlichkeit einer Kiefernekrose minimiert werden. Vor diesem Hintergrund sollten Bisphosphonate nicht länger als zwei Jahre verabreicht werden.

Da Bisphosphonate, insbesondere Zoledronat, positive Effekte hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der SRE erzielen kann, ist eine Fortführung der Therapie über zwei Jahre hinaus zu erwägen. Diese Entscheidung obliegt dem behandelnden Onkologen, wobei die potentiellen Nebenwirkungen und Komorbiditäten des Patienten berücksichtigt werden müssen.

Neben BONJ können Bisphosphonate zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen. In diesem Zusammenhang sind ebenfalls die Dauer und Dosierung der Therapie einflussnehmend auf den Schweregrad der renalen Komplikationen. Es gilt, einen Behandlungskompromiss zu erarbeiten, der sowohl die Osteolysen und das MM als auch die Niereninsuffizienz berücksichtigt. Dabei erwies sich Pamidronat als ein

geeignetes Medikament, das selbst in reduzierter Dosierung einen vergleichbaren Effekt auf die Lebensqualität aufweist und die Zeit bis zum Erscheinen von Osteolysen nicht verlängert. Daraus ergibt sich die Überlegung, ob eine verminderte Dosis von Beginn an bei allen Patienten zu demselben Behandlungserfolg führen kann, was in weiteren Studien näher untersucht werden sollte.

Ein antikanzerogenes Potential seitens der Bisphosphonate lässt sich in dieser Studie nur indirekt vermuten. Bei allen Patienten ist stets ein Zusammenspiel von Zytostatika und Bisphosphonaten gegeben und somit kann die reine Wirkung der Bisphosphonate nicht beurteilt werden. Ob es jemals möglich sein wird, eine antikanzerogene Wirkung klar herauszufiltern, ist zweifelhaft, denn den Einfluss von Chemotherapeutika und Begleitmedikationen wird es bei onkologischen Patienten auch in Zukunft geben. Dennoch kann anhand der Ergebnisse dieser Studie auf einen Myelomstabilisierenden Effekt der Bisphosphonate geschlossen werden.

Das prophylaktische Applizieren der Bisphosphonate kann bezüglich der Entstehung von Osteolysen und des Gesamtüberlebens aufgrund der geringen Patientenzahl nicht beurteilt werden. Es sind weitere Untersuchungen und prospektive Studien erforderlich, die die Notwendigkeit einer prophylaktischen Gabe anhand einer höheren Patientenzahl belegen als es in dieser Studie der Fall ist. Zudem sollten die Ergebnisse mit denen einer Kontrollgruppe verglichen werden, um den Nutzen und die Notwendigkeit der Bisphosphonate im Rahmen der Therapie des Multiplen Myeloms beurteilen zu können.

## 5 Literaturverzeichnis

- 1 Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S et al: Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:743-52.
- 2 Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J et al.: The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009; 20:1303-17.
- 3 Godinho M, Barbosa F, Andrade F et al: Torus palatinus Osteonecrosis related to bisphosphonates: a case report. *Case Rep Dermatol* 2013; 5:120-5.
- 4 Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, Hamlet S, Pop TS et al.. Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanism of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell* 2013; 5:1.
- 5 Menschutkin N. Über die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. *Justus Liebigs Ann Chem* 2006; 133: 317–20.
- 6 Fleisch H. The role of bisphosphonates in breast cancer: development of Bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4:30-34.
- 7 Russell RG: Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology & Musculoskeletal Sciences, Oxford NIHR Biomedical Research Unit, The Oxford University Institute of Musculoskeletal Sciences, The Botnar Research Centre, Headington, Oxford. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone* 2011; 49:2-19.
- 8 Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O et al. Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors. *J Clin Oncol* 2006; 24:945-52.
- 9 Carvalho A., Mendes R, Carvalho D, Carvalho JF. Osteonecrosis of the mandible induced by intravenous bisphosphonates in oncological patients. *Acta Med Port* 2008; 2:505-10.
- 10 Cavenagh JD, Croucher PI. Bone disease. In: Richardson PG, Anderson KC. *Multiple Myeloma*. Remedica Publishing 2004; S.121-46.
- 11 Agarwai P, Rao NN. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Indian J Dent Res* 2012; 23:107-11.
- 12 Grötz KA, Piesold P-U, Al-Nawas B. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. *AWMF* 2012; 007/091.
- 13 Hamdy RC: Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Dove Press Journal: Drug Design, Development and Therapy* 2010; 4:321-35.

- 14 Kennel KA, Drake MT. Adverse Effects of Bisphosphonates: Implications of Osteoporosis Management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:632-7.
- 15 Fleisch H, Russell RGG, Bisaz S., Casey P, Mühlbauer R. The influence of Pyrophosphate analogues (diphosphates) on the precipitation and dissolution of Calcium phosphate in vitro and in vivo. *Calcif Tissue Res* 1968; 2:10-10a.
- 16 Schmid und Possinger. Pharmakologie der Bisphosphonate. In: Schmid P (Hrsg.) *Supportive Therapie der Knochenmetastasen*. 2.Aufl. Bremen: UNI-MED Science, 2005: S.77-87.
- 17 Graham G., Russell. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics* 2007; 119:150-62.
- 18 Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Pro* 2008; 83:1032-45.
- 19 Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Bisphosphonate und ihre häufigsten Nebenwirkungen. *J Onkologie* 2005; 5:6-12.
- 20 Lichtenberger LM, Romero JJ, Gibson GW, Blank MA. Effect of bisphosphonates on surface hydrophobicity and phosphatidylcholine concentration of rodent gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1792-801.
- 21 Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)* 2009; 8: 96-110.
- 22 Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients-a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32:289-95.
- 23 Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567-75.
- 24 Kos M, Luczak K. Osteonecrosis of the Jaws associated with the Administration of Bisphosphonates. *Adv Clin Exp Med* 2008; 17:575-81.
- 25 Passeri LA, Bertolo M, Abuabara A. Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51:401-7.
- 26 Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 145:235.
- 27 Ruggiero S, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 35:119-30.
- 28 Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hurn JM, Toth B, + Damato K, und Valero V: Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2:7-14.

- 29 Piesold J.U, Al-Nawas B., Grotz K.A. Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006; 10:287-300.
- 30 Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:1055-61.
- 31 Santini D, Caraglia M, Vincenzi B, Holen I, Scarpa S, Budillon A, Tonini G. Mechanisms of disease: Preclinical reports of antineoplastic synergistic action of bisphosphonates. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:325-38.
- 32 Founier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombei M, Clézardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62:6538-44.
- 33 Kyrgidis A, Triardis St, Vahtsevanos K. New evidence on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws suggests dental referral prior to commencement of treatment. *Hippokratia* 2009; 13:64.
- 34 Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66:839–47.
- 35 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:369.
- 36 Katzel JA, Parameswaran H, Vesole DH. Multiples Myelom: Charging Toward a Bright Future. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57: 301-18.
- 37 Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar V, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1023 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo clin Proc.* 2003; 78:21-33.
- 38 Ebhardt H, Reichart P: Erkrankungen der Knochen. In: Ebhardt H, Reichart P (Hrsg.) *Spezielle Pathologie für Zahnmediziner.* 1.Aufl. Berlin: Quintessenz-Verlag 2009: S.155-180.
- 39 Hillengaß J, Goldschmidt H. Multiples Myelom: Epidemiologie und Stadieneinteilung. *Der Onkologe* 2010; 16:225.
- 40 Taverna C :Multiples Myelom – Erkennen und Behandeln. 1.Aufl. Bremen: UNI-MED Science, 2009.
- 41 Ludwig H, Durie B, Bolejack V, Turesson I, Kyle R, Blade J, Fonseca R, Dimopoulos M et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood J* 2008; 111: 4039-47.
- 42 Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *Blood* 2008; 111:2962-72.

- 43 Kyle RA et al: Newer Approaches to the Management of Multiple Myeloma. *Cancer* 1993; 72:3489-94.
- 44 Harousseau LJ, Dreyling. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 5: 155-7.
- 45 Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009, 1–15.
- 46 Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al.. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412-20.
- 47 Birgegard G. Managing anemia in lymphoma and multiple myeloma. *Ther Clin Risk Mang.* 2008; 4:527-39.
- 48 Sharma S, Nermeth E, Chen Y-H, Goodnough J, Huston A, Roodman GD, Ganz T, Lichtenstein A. Involvement of Hcpidin in the Anemia of Multiple Myeloma. *Clin Cancer* 2008; 14:3262-67.
- 49 Straka C, Dietzfelbinger H. Multiples Myelom. *Tumorzentrum München (Hrsg.). 3.Aufl. München. W. Zuckerschwerdt Verlag* 2009.
- 50 Dimopoulos MA, Terpos E. Renal Insufficiency and Failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:431-36.
- 51 Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Research* 2011; 17:1278-86.
- 52 Papadopoulou EC, Batzios SP, Dimitriadou M, Perifanis V and Garipidou V. Multiple Myeloma and bone disease: pathogenesis and current therapeutic Approaches. *Hippokratia* 2010; 14:76-81.
- 53 Mostoslavsky R, Alt F W, Rajewsky K et al. The Lingering Enigma of the Allelic Exclusion Mechanism. *Cell Press* 2004; 118:539-44.
- 54 Largo C, Saéz B, Alvarez S, Suela J, Ferreira B, Blesa D, Prosper F, Calasanz J, Cigudosa JC. Multiple myeloma primary cells show a highly Rearranged unbalanced genome with amplifications and homozygous Deletions irrespective of the presence of immunoglobulin-related chromosome Translocations. *Haematologica* 2007; 92:795-02.
- 55 Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, Davies FE, Drach J, Greipp PR, Kirsch IR, Kuehl WM, Hernandez JM, Minvielle S, Pilarski LM, Shaughnessy JD, Stewart AK, Avet-Loiseau H: Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma: A Workshop Report. *Cancer Res* 2004; 64:1546-58.
- 56 Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC: Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process. *Blood* 1998; 91:3-21.
- 57 Rasmussen T, Hudlebusch HR, Knudsen LM, Johnsen HE: FGFR3 dysregulation in multiple myeloma: frequency and prognostic relevance. *Br J Haematol* 2002; 117:626-8.

- 58 Königsberg R, Zojer N, Ackermann J et al.: Predictive Role of Interphase Cytogenetics for Survival of Patients With Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-812.
- 59 Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S et al.. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007; 109:3489-95.
- 60 Wee JC, Kumar S, VanWier S, Ahmann G, Price-Troska T, Henderson K, Chung T-H, Kim S, Mulligan G, Carpten J, Gertz M, Rajkumar SV, Lacy M, Dispenzieri A, Kyle R, Greipp P, Bergsagel PL, Fonseca R. Molecular Dissection of Hyperdiploid Multiple Myeloma by Gene Expression Profiling. *Cancer Res* 2007; 67:2982-89.
- 61 Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103:20-32.
- 62 Anderson KC, Kyle RA, Dalton WS, Landowski T, Shain K et al. Multiple Myeloma: New Insights and Therapeutic Approaches. *Hematology* 2000; 1:147-65
- 63 Schwartz RN, Vozniak M. Current and Emerging Treatment for Multiple Myeloma. *JMCP* 2008; 14:12-18.
- 64 Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D et al. Improved Survival in Multiple Myeloma and the Impact of Novel Therapies. *Blood* 2008; 5:2516-20.
- 65 Venon M-D, Roccaro AM, Gay J, Moreau A-S, Dulery R, Facon T. Front line treatment of elderly multiple myeloma in the era of novel agents. *Biologics: Targets & Therapy* 2009; 3:99-109.
- 66 Minnema MC, Van der Spek E, Van de Donk NWCJ, Lokhorst HM. New Developments in the treatment of patients with multiple myeloma. *Neth J Med* 2010; 68: 24-32.
- 67 Harousseau LJ, Shaughnessy Jr J, Richardson P: Multiple Myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:237-56.
- 68 Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J ClinOncol* 2005; 23:8580-87.
- 69 Durie BGM, Katz M, Crowley J: Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 34:120-23.
- 70 Gimsing, Carlson K, Turesson I, Fayers P et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:973-82.
- 71 Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple Myeloma. *Lancet* 2009; 374: 324-39.
- 72 Ural AU, Yilmaz MI, Avcu F, Pekel A, Zerman M, Nervruz O et al. The bisphosphonate zoledronic acid induces cytotoxicity in human myeloma cell lines with

enhancing effects of dexamethasone and thalidomide. *Int J Hematology* 2003; 78:443-9.

73 Ria R, Reale A, Moschetta M, Mangialardi G, Dammacco F, Vacca A. A retrospective study of skeletal and disease-free survival benefits of zoledronic acid therapy in patients with multiple myeloma treated with novel agents. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6:30-38.

74 Polascik TJ. Bisphosphonates in oncology. evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3:27-40.

75 Avilés A, Neri N, Huerta Guzmán, Nambo MJ. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Curr Oncol* 2013; 20:13-20.

76 Hanamura M, Iwamoto T, Soga N, Sugimura Y, Okuda M. Risk Factors Contributing to the Development of Hypocalcemia after Zoledronic Acid Administration in Patients with Bone Metastases of Solid Tumor. *Biol. Pharm. Bull.* 2010; 33:721-24.

77 Oyajobi BO. Multiple Myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9:S4.

78 Meienberg F, Siegenthaler J, Kränzlin M. Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperationen - Management des postoperativen Hypoparathyreoidismus. *Schweiz Med Forum* 2011;11:627-31

79 Zuradelli M, Masci G, Biancofiore G, Gullo G, Scorsetti M, Navarra P, Tancioni F et al.. High Incidence of Hypocalcemia and Serum Creatinine Increase in Patients with Bone Metastases Treated with Zoledronic Acid. *The Oncologist* 2009; 14:548-56.

80 Athlin L, Blind P-J, Eriksson S. The Value of Routine Biochemical Tests in Discriminating between Malignant and Benign Pancreatic Tumors. *HPB Surgery* 1991; 4:147-55.

81 Faiman B, Tariman JD, Mangan PA, Spong J. Renal complications in multiple myeloma and related disorders: Survivorship care plan of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs.* 2011; 15:66-76.

82 Body J-J, Pfister T, Bauss F. Preclinical Perspectives on Bisphosphonate Renal Safety. *The Oncologist* 2005; 10:3-7.

83 Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovanelli S, D'Amico R, Conte PF. Renal Safety and Efficacy of i.v. Bisphosphonates in Patients with Skeletal Related Metastases Treated for up to 10 Years. *Oncologist* 2005; 10:842-48.

84 Bujanda DA, Sarmiento UB, Suárez MAC, Morales JA. Assessment of Renal Toxicity and Osteonecrosis of the jaw in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Annals of Oncology* 2007; 18:556-60.

85 Bladé J, Fernández-Liama P, Bosch F, Montoliu J, Lens Xosé, Montoto S et al. Renal Failure in Multiple Myeloma: Presenting Features and Predictors of Outcome in 94 Patients from a Single Institution. *Arch Intern Med*: 1998; 158:1889-93.



86 King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving Intravenous or Oral Bisphosphonates. *Pharmacotherapy: The J of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2008; 28:667-77.

87 Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32:1123-28.

88 Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate and other risk factors associated with Osteonecrosis of the jaw in cancer patients: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:625-31.

89 Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero S. Outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - Importance of staging and management guidelines: A large single institutional update. *J Clin Oncol* 2008; 15:20526.

90 Lund T, Abildgaard N, Delaisse J-M, Plesner T. Effect of withdrawal of zoledronic acid treatment on bone remodeling markers in multiple myeloma. *Br J of Haem* 2010; 151:84-109.

91 Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:1047-53.

92 Walker-Bone K, Farrow S. Rheumatoid arthritis. *Clin Evid* 2007; pii:1124.

93 Cegiela U, Ćeliwiński L, Kaczmarczyk-Sedlak I, Folwarczna J. In vivo effects of high-dose methotrexate on bone remodeling in rats. *Pharmacol Rep* 2005; 57:504-14.

94 Morgan GJ. Can bisphosphonates improve outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011; 77:24-30.

95 Locke FL, Morgan GJ. What is the evidence for the use of bisphosphonate therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients lacking bone disease? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:350-3.

96 Katalinic A, Pritzkeleit R. Hochrechnung des Institut für Krebsregister für Krebs epidemiologie e.V. Lübeck für icd.10: C90 auf Basis der Daten der Krebsregister BY, BR, HB, HH, MV, NI, NW, SL, SN, SH (2005-2009) 2013.

97 Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood* 2012; 119:5374-83.

98 Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-7.

99 Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Onc* 2013; 18:2347-57.

100 Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006; 91:968-71.

101 Zervas K, Verrou E, Teleiodis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *British Journal of Haematology* 2006; 134:620-23.

## 6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne-Christine Eichelberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Bisphosphonate in der Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **7 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **8 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Keine Publikationen

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 9 Danksagung

Mein größter Dank gebührt meiner Betreuerin, Frau Prof. Dr. med. Gabriele Pecher von der Medizinischen Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, CCM, Charité-Universitätsmedizin Berlin. Ich danke für die Überlassung des Themas sowie für die nette, angenehme Zusammenarbeit und für die fachkundigen Ratschläge.

Herzlichen Dank an Dr. med. Silvia Lehenbauer-Dehm und Dr. med. Agata Mikolajewska sowie an die Mitarbeiterinnen des Archivs, die mich stets bei der Erfassung der Daten unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets aufgemuntert und liebevoll unterstützt haben.