

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen beim Multiplen Myelom -
eine retrospektive unizentrische Analyse**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Regina Hetterich

aus Marktsteft

Würzburg, Januar 2021

Referent: Professor Dr. med. Hermann Einsele

Korreferent: Professor Dr. med. Constantin Lapa

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2021

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Multiples Myelom.....	1
1.2	Osteosupportive Therapie beim Multiplen Myelom	4
1.3	Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose	7
1.4	Ziel dieser Arbeit	13
2	Material und Methoden.....	14
2.1	Datenerhebung.....	14
2.2	Patientenkollektiv	15
2.3	Datenauswertung und Definitionen	15
3	Ergebnisse	24
3.1	Patientencharakteristik	24
3.2	Osteosupportive Therapie	29
3.2.1	Ossäre Manifestation	29
3.2.2	Anti-resorptive Therapie	35
3.2.3	Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose	42
3.3	Myelomtherapie.....	44
3.4	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	48
4	Diskussion.....	52
5	Zusammenfassung	72
6	Anhang	74
6.1	Glossar	74
6.2	Tabellenverzeichnis.....	77
6.3	Abbildungsverzeichnis.....	79
7	Literaturverzeichnis.....	80

1 Einleitung

1.1 Multiples Myelom

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne, hämatologische Erkrankung und gehört zu den Plasmazeldyskrasien. Nach WHO-Klassifikation zählt es zu den B-Zell-Erkrankungen. Bei betroffenen Patienten kommt es zur klonalen Expansion neoplastischer Plasmazellen, welche übermäßig monoklonales Eiweiß, wie Immunglobuline (Ig), produzieren können. Diese monoklonalen Bestandteile sind meist nicht funktionell und können dem menschlichen Organismus schaden [1].

Epidemiologie

Weltweit erkranken 6 - 7 von 100.000 Einwohnern jährlich am MM [2]. Das MM macht weltweit circa 1 % aller neudiagnostizierter maligner Tumore [3] und 10 - 15 % aller hämatologischen Neoplasien [4] aus. Im Median sind die Patienten bei Diagnosestellung 65 Jahre alt. Männer sind 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist nach einer Studie der Mayo Clinic aus dem Jahr 2012 deutlich gestiegen: bis 1996 lag diese bei 37 %, bis 2006 bei 52 % und bis 2010 bei 66 % [5, 6]. Im Durchschnitt lebt ein Myelompatient nach Diagnosestellung mit Symptomen 6 Jahre. 3,3 von 100.000 Einwohnern sterben pro Jahr am MM [7].

Pathogenese

Bei der Entstehung des MMs wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Die Genallele der Igs unterliegen physiologisch und bedingt durch die Evolution einem aufwändigen genetischen Rearrangement. Hypermutationen können zu numerischen und strukturellen chromosomalen Aberrationen führen. Bei numerischen Aberrationen werden zwei Subtypen des MMs unterschieden. Es gibt eine hyperdiploide Gruppe (vorhandene Trisomien) und eine hypodiploide Gruppe (vorhandene Monosomien) [8]. Bei den strukturellen chromosomalen Aberrationen werden besonders häufig Veränderungen auf dem Chromosom 1 und

14 (IgH-Lokus, Chromosom 14 langer Arm Region 32, 14q32) gefunden. Das Partner-Chromosom der 14q32-Translokation stellt in 30 % der Fälle das Chromosom 11 dar. Es handelt sich auf Chromosom 11 um den Genlocus, der für das Cyclin D1 Protein codiert. Dieses Fusionsprotein inaktiviert das Tumorsuppressorgen Retinoblastom-Protein und ist für die Immortalisierung der Myelomzelle von zentraler Bedeutung. In der Regel wird ein Myelomklon mit zunehmender maligner Transformation und Therapie nach dem Modell der „klonalen Evolution“ aggressiver. Daraus erklärt sich die große Heterogenität. Diese besteht sowohl inter- als auch intrapersonell [9].

Klinik

Die International Myeloma Working Group (IMWG) hat Diagnosekriterien festgelegt. Bis 2014 wurde die Entscheidung zur Therapiebedürftigkeit abhängig von den CRAB-Kriterien getroffen. Diese definieren eine Endorganschädigung. Im Jahr 2014 hat die IMWG die CRAB-Kriterien um die neuen Biomarker (SLiM) erweitert. Beide werden zu den sogenannten SLiM-CRAB-Kriterien zusammengefasst [10], welche in Tabelle 1 erläutert werden.

Tabelle 1: SLiM-CRAB-Kriterien [10]

Therapiebedarf bei	
<ul style="list-style-type: none"> • 10 % monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark und/oder klonalem Plasmozytom • einem CRAB-Kriterium (Endorganschädigung) oder einem SLiM-Kriterium (biologisch aktive Myelomerkrankung) 	
CRAB-Kriterien	
C (Calcium elevation): Hyperkalzämie	Serumcalcium > 0,25 mmol/l über dem Normwert
R (Renal impairment): Niereninsuffizienz	Creatinin > 2 mg/dl oder Creatinin-Clearance < 40 ml/min
A (Anemia): Anämie	Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert
B (Bone disease): Knochenerkrankung	Osteolysen und/oder Osteoporose im Skelettröntgen, in der CT oder PET-CT
SLiM-Kriterien	
S (Sixty percent bone marrow plasma cells)	≥ 60 % monoklonale Plasmazellen im Knochenmark
Li (Light chain ratio)	≥ 100 mg/l der betroffenen Leichtkette und Verhältnis der betroffenen zur nicht betroffenen Leichtkette von ≥ 100 (jeweils im Serum)
M (Magnetic resonance imaging)	> eine fokale Läsion in der MRT

2019 veröffentlichte die IMWG ein Risikostratifizierungsmodell für das asymptomatische Myelom (Synonym: Smoldering Myelom). Patienten, die innerhalb der nächsten 2 Jahre mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % einen Progress erleiden, sollen identifiziert werden [11]. Von einem solitären Plasmozytom wird gesprochen, wenn sich lediglich ein einzelner abgegrenzter Tumor aus Plasmazellen im Körper befindet. Diese Form der Erkrankung wird mit einer lokal begrenzten primären Bestrahlung kurativ therapiert [12]. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem paramedullären Befall kommen. Die Myelomzellen infiltrieren das den Knochen umgebende paramedulläre Weichgewebe. Ein extramedullärer Befall ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. In diesem Fall hatten die Myelomzellen durch Blut- oder Lymphbahnen das Weichgewebe erreicht [13].

Trotz erfolgversprechender neuer Substanzen und Therapiefortschritte in den letzten Jahren gibt es beim symptomatischen neudiagnostizierten MM (NDMM) bislang nur möglicherweise heilende Therapieansätze. Durch eine konventionelle Chemoimmuntherapie soll eine rasche Beschwerdefreiheit und Krankheitskontrolle erreicht werden. Eine intensive Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) hat eine komplette Remission im Sinne einer Heilung zum Ziel [14]. Prinzipiell besteht auch die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT). Ein kleiner Anteil allogenen transplantierten Patienten ist über einen Zeitraum von über 15 Jahren erkrankungsfrei [15]. Immunmodulatoren (IMiD) wie Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid wurden ab 1999 (Thalidomid) in die systemische Myelomtherapie eingeführt. Mit den Proteasominhibitoren (PI) wie Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib wurden seit 2003 (Bortezomib) die Therapiemöglichkeiten erweitert. Sowohl die IMiD als auch die PIs sind mittlerweile in der Erstlinientherapie zugelassen und in den Standardprotokollen enthalten [2]. Der monoklonale Antikörper CD38 Daratumumab gilt in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason derzeit als eine der besten Behandlungsoptionen beim rezidivierten oder refraktären Myelom (RRMM) [16].

1.2 Osteosupportive Therapie beim Multiplen Myelom

Bei Patienten mit MM werden osteolytische Prozesse im Knochen ausgelöst. Der MM-Klon breitet sich expansiv im Knochenmark aus und produziert übermäßig viel Paraprotein. Dabei wirkt der Klon destruktiv auf den Knochen. Myelomzellen lösen eine Entkopplung des Wechselspiels zwischen Osteoklasten und Osteoblasten aus. Die Osteoklasten-stimulierenden Faktoren, sogenannte Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B (RANK) Liganden (RANKL), werden überexprimiert und die Osteoblasten-hemmenden Faktoren wie Osteoprotegerin (OPG) unterexprimiert. Das physiologische Gleichgewicht dieser beiden Proteine verschiebt sich und die Osteoklastenaktivität steigt [17]. Es kommt zur Minderung der Knochenmineralisation und daraus resultierender Hyperkalzämie im Skelett.

Um die Folgen der Osteolysen greifbarer zu machen, werden diese mit skelettbezogenen Ereignissen (engl.: Skeletal-Related Event, SRE) quantifiziert. Zu diesen zählen folgende Komplikationen: pathologische Frakturen, Rückenmarkskompressionen, Hyperkalzämie, Notwendigkeit einer Strahlentherapie und Notwendigkeit einer Operation. Das Risiko des Eintreffens dieser Ereignisse steigt mit der Anzahl osteolytischer Läsionen. Eine effektive osteosupportive Therapie beim MM ist essentiell für die durch Osteolysen ausgelöste Schmerzen und eine Reduzierung der SREs [18].

Therapiemöglichkeiten

Als anti-resorptive Therapie (AR-Therapie) kommen Bisphosphonate (BP) oder der monoklonale Antikörper Denosumab, ein RANKL-Inhibitor, in Frage. Gemeinsames Wirkprinzip ist eine Hemmung der Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption mit dem Ziel einer positiven Gewebebilanz im Knochen [18].

Eine Übersicht über die beim MM eingesetzten Anti-Resorptiva (AR) gibt Tabelle 2. Die Potenz der Substanzen wird im relativen Vergleich zum ersten therapeutisch eingesetzten BP Etidronat mit der Potenz 1 berechnet. Die Dosierung muss gegebenenfalls individuell an die Nierenfunktion des Patienten angepasst werden [19].

Tabelle 2: Zugelassene ARs [20-26]

	Substanz	Handelsname	Potenz	Dosierung	
				oral	intravenös
BPs ohne Stickstoffatom	Clodronat	Ostac® Bonefos®	10	1.600 mg/d	300 mg über 7 Tage
BPs mit Stickstoffatom	Pamidronat	Aredia® Pamifos®	100	-	90 mg/ 4 Wochen
	Alendronat	Fosamax®	1.000	70 mg/ Woche	-
BPs am Stickstoff substituiert	Ibandronat	Bondronat® Bonviva®	10.000	50 mg/d	2 - 6 mg/ 4 Wochen
	Zoledronat	Zometa®	> 10.000	-	4 mg/ 4 Wochen
RANKL-Inhibitor	Denosumab	XGEVA® Prolia®	-	120 mg/4 Wochen subkutan	

Falls frakturgefährdete Läsionen auftreten, sollte eine lokale Bestrahlung in Erwägung gezogen werden. Die Strahlensensibilität von proliferierenden Myelommanifestationen ist bei solitärem Plasmozytom durch Radiatio bewiesen [12]. Bei pathologischen Frakturen ist zum Teil auch ein operatives Vorgehen nötig [18].

Einige Autoren sprechen sich zusätzlich für eine Vitamin-D- und Calcium-Supplementierung aus [26, 27]. Badros et al. empfehlen 1.000 IU pro Tag für MM-Patienten, im Vergleich zu 400 IU für gesunde Erwachsene [27]. Die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels steigt parallel zum International Staging System (ISS) des MMs [28]. Außerdem werden für den Zugewinn an Knochenmineralisation Calcium und Phosphat benötigt. Innerhalb der verschiedenen oralen BP-Präparaten zur Osteoporoseprophylaxe gibt es auch ein Kombinationspräparat mit Calciumanteil (500 mg pro Tag) [19].

Weiterhin ist eine nicht-medikamentöse Therapie im Sinne von sportlicher Aktivität wichtig. Durch die mechanische Beanspruchung kommt es zur essentiellen Zugbelastung des Knochens, wodurch der Knochenumbau angeregt wird. Es

muss individuell abgewogen werden, in welchem Umfang eine körperliche Betätigung möglich und sinnvoll ist. Bei Patienten mit unbehandelten instabilen Knochenläsionen kann sportliche Aktivität kontraproduktiv wirken [29].

Wirkungsweise im Knochenmilieu

BPs greifen in den Mevalonat-Stoffwechsel der Osteoklasten ein und beeinträchtigen enzymatische Reaktionen. Dies führt letztlich zur Apoptose der Osteoklasten. Die Osteoklastenhemmung steigert die Aktivität der Osteoblasten und führt zu einer erhöhten Knochendichte und Stabilisierung. BPs sind ein besonders effektiver Weg dem Knochenabbau entgegenzuwirken, da Osteoklasten bei Patienten mit MM besonders aktiv sind. Darüber hinaus stören BPs bestimmte Signalwege in Endothel- und Tumorzellen. Amino-BPs haben also nicht nur einen anti-resorptiven, sondern auch einen anti-angiogenen und tumortoxischen Effekt [19].

Der monoklonale Antikörper Denosumab hat einen anderen Wirkungsmechanismus. Auf der Oberfläche von Präosteoklasten wird der Rezeptor RANK exprimiert. Osteoblasten sezernieren den Liganden des RANK Rezeptors. Bei RANK/RANKL-Komplexbildung werden die Präosteoklasten zur Differenzierung zu Osteoklasten angeregt. Denosumab bindet an RANKL, sendet bei der Bindung jedoch nicht das Signal zu Differenzierung. Als Folge gibt es weniger ausdifferenzierte Osteoklasten, wodurch der Knochenabbau gehemmt wird [30].

1.3 Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose

Eine stark diskutierte Nebenwirkung der AR-Therapien ist die Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (engl.: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ). Das Krankheitsbild wurde erstmals 2003 von Marx beschrieben [31]. Eine MRONJ ist wie folgt definiert [32]:

- mehr als 8 Wochen intraoral freiliegender Knochen ohne Selbstheilung
- anti-resorptive Medikamente in der Anamnese
- keine kraniofaziale Bestrahlung in der medizinischen Historie
- keine Knochenmetastasen im Kiefer

Der lange Zeit gebräuchliche Begriff „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose“ (engl.: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ) ist im engeren Sinne nicht mehr zeitgemäß. Es wird heute von einer MRONJ gesprochen [32]. Neben BPs und Denosumab stehen weitere Medikamente im Verdacht, Kiefernekrosen auszulösen. Es handelt sich um das bei rheumatischen Patienten eingesetzte Methotrexat [33], bestimmte Thyrosinkinasehemmer wie Sunitinib und Angiogenesehemmer wie Bevacizumab. Vor allem bei gemeinsamer Gabe mit BPs oder Denosumab steigt das Risiko einer Osteonekrose [34]. Die Unterscheidung zu einer kraniofazialen Bestrahlung ist wichtig. Die nach Radiatio entwickelten Kiefernekrosen zeigen ein divergierendes klinisches Bild und erfordern eine andere Prävention und Therapie. In diesem Zusammenhang wird von einer infizierten Osteoradionekrose (engl.: Infected Osteoradionecrosis, IORN) gesprochen [35].

Epidemiologie

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Kiefernekrose bei Krebspatienten ohne AR-Exposition beträgt 0 % bis 0,019 % [32]. Das Risiko für Patienten mit AR-Therapie ist 50 bis 100-mal höher [32]. Die Inzidenz speziell für Patienten mit MM wird auf 6,9 % geschätzt [36]. Das Risiko eine Kiefernekrose unter Denosumab zu entwickeln, ist vergleichbar mit dem Risiko unter Zoledronat [37].

Pathogenese

Die Pathogenese der MRONJ ist nicht vollständig geklärt. Es gibt viele verschiedene Erklärungsansätze [19, 32, 38, 39]. Einer dieser Ansätze beruht auf dem Wechselspiel der Osteoklasten und Osteoblasten. Durch die anfangs verminderte Osteoklastenaktivität steigt zunächst die Osteoblastenaktivität relativ an, sodass der Knochen zunehmend mineralisiert wird. Diese Sklerosierung erzielt nicht nur den gewünschten stabilisierenden Effekt, sondern schränkt auch die nötige Vaskularisation des Knochens ein. Zudem lösen BPs in Endothelzellen selbst einen anti-proliferativen Effekt aus [19]. Dies hat eine erwünschte und eine unerwünschte Wirkung zur Folge. Der anti-angiogene Effekt gegen den Tumor ist erwünscht. Im gesunden Gewebe ist der Effekt nicht erwünscht. Es resultiert eine gestörte Wundheilung mit potentiell Gewebsuntergang. Der Knochen wird schlechter mit Nährstoffen aus dem Blut versorgt. Im Verlauf sinkt durch die eingeschränkte Nährstoffversorgung die Osteoblastenaktivität [32, 38]. Dies hat zur Folge, dass der gesamte Knochenstoffwechsel reduziert wird und damit der Wundheilungsprozess verzögert wird [40]. Naidu et al. fanden 2007 in einer *in-vitro*-Studie heraus, dass hohe BP-Konzentrationen einen direkten zytotoxischen Einfluss auf Osteoblasten haben. Sie empfehlen, niedrigere BP-Dosierungen auf ihren therapeutischen Nutzen zu prüfen [41]. Ein weiterer Grund für die Entstehung einer Kiefernekrose ist, dass BPs sehr lange im Knochen verbleiben. BPs können nicht hydrolysiert werden. Diese Eigenschaft resultiert in einer sehr langen Halbwertszeit im Knochen von *in vivo* über 10 Jahren. Allerdings wird noch diskutiert, ob in den Knochen eingebaute BPs überhaupt pharmakologisch aktiv sind [19].

Der Grund, warum speziell im Kieferknochen Osteonekrosen auftreten, ist nicht abschließend geklärt [32, 39]. Ein Faktor könnte sein, dass der Kieferknochen einer erhöhten Belastung unterliegt. Es resultiert ein vermehrter Knochenumbau. Diese Beanspruchung zieht eine erhöhte Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität und somit einen vermehrten BP-Einbau nach sich. Zudem ist bei hoher Knochenumbaurate eine suffiziente Sauerstoffversorgung erforderlich. Diese kann aufgrund der Inhibition endothelialer Wachstumsfaktoren durch die BPs nicht sichergestellt werden [32]. Eine Wunde ist meist die Voraussetzung für eine

Nekrose. Intraoral besteht ein erhöhtes Wundrisiko. Das Mundhöhlenmilieu weist ein sehr vielfältiges biologisches Mikrovonment auf. Durch lokale Faktoren wie mechanische, chemische oder physikalische Irritation sowie schlechte Mundhygiene oder Nikotinabusus erhöht sich das Infektionsrisiko. Der Abstand zwischen Zahn und Knochen beträgt selten mehr als 2mm. Die epitheliale Integrität ist in diesem Bereich durchbrochen. Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens von Bakterien aus der Mundhöhle in den Knochen erhöht sich [39].

Woo et al. berichten, dass bei 60 % der Patienten mit MRONJ Eingriffe an den Zähnen oder am Kiefer durchgeführt worden waren. Die übrigen 40 % der Kiefernekrosen entstanden wahrscheinlich in Folge einer Infektion, einem Zahntrauma oder einem anderen Trauma [39]. Zudem ist die Weichteilschicht vergleichsweise dünn, vor allem an der Prädilektionsstelle des Seitenzahnbereichs der Mandibula [19, 39].

Klinik

Je nach Krankheitsstadium besteht eine große Symptomvarianz. Von asymptomatischen Varianten bis hin zu starken Schmerzen mit freiliegendem, nekrotischem Knochen sind alle Ausprägungen möglich. Zu den Leitsymptomen zählen darüber hinaus nicht heilende Extraktionsalveolen, ein starker *Foetor ex ore*, Zahnlockerungen, Fisteln und Schwellungen [32]. In frühen Stadien der MRONJ ist das Vincent-Syndrom charakteristisch. Es beschreibt eine Hypästhesie oder Anästhesie der Unterlippe [42]. Eine Früherkennung der MRONJ mittels radiologischer Verfahren ist sehr schwer. Das Ausmaß der MRONJ ist lediglich nach klinischer Diagnosestellung zu erkennen [43].

Es gibt Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit einer MRONJ erhöhen. Eine Übersicht der Risikofaktoren ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Risikoprofil MRONJ modifiziert nach Woo et al., Otto et al., Schiegnitz et al., Sarasquete et al. und Zervas et al. [39, 42, 44-46]

		Niedrig (Prävalenz 0,0 - 0,5 %)	Mittel (Prävalenz 1 %)	Hoch (Prävalenz 1 - 21 %)
Grunderkrankung		primäre Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> • therapieinduzierte Osteoporose • Tumor ohne Knochenmetastasen • Therapieindikation zur Vermeidung von SREs 	<ul style="list-style-type: none"> • MM • maligner Tumor • Knochenmetastase
AR	Struktur	stickstofffreies BP		stickstoffhaltiges BP
	Applikation	<ul style="list-style-type: none"> • oral • i.v. alle 12 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • i.v. alle 6 Monate • i.v. alle 12 Monate oder oral bei gleichzeitiger Medikation mit IMiDen 	<ul style="list-style-type: none"> • i.v. alle 4 Wochen • Dosis höher als Standarddosis • nichtreduzierte Dosis länger als 2 Jahre
Komedikation				<ul style="list-style-type: none"> • Angiogenesehemmer • Tyrosinkinasehemmer • Bestrahlung, v.a. Kopf/Hals-Bereich • Chemotherapie • Kortikoidtherapie • Thalidomid
Komorbidity			Erkrankung mit negativer Wundheilungs- oder Immunbeeinflussung (zum Beispiel Diabetes, Anämie)	<ul style="list-style-type: none"> • Nikotinabusus • Alkoholabusus • hohes Alter • Adipositas
Patientenspezifisch intraoral				<ul style="list-style-type: none"> • zahnärztliche Eingriffe, insbesondere Extraktionen • schlechte Mundhygiene • Zahn- oder Parodontalerkrankungen, insbesondere Zahntraumata • Prothesendruckstellen

Die Prävention der MRONJ wird in zwei zeitliche Abschnitte eingeteilt: die Primärprophylaxe vor der AR-Therapie und die Sekundärprophylaxe während der AR-Therapie.

In der Primärprophylaxe ist es wichtig, den Patienten umfassend über die AR-Therapie aufzuklären. Ein Zahnarzt muss den Gebisszustand des Patienten beurteilen und eine umfassende Sanierung durchführen. Im Gegensatz zur Sanierung vor Radiatio ist vor AR-Therapie der Parodontalzustand und nicht die kariöse Läsion entscheidend. Deshalb ist in jedem Fall eine systematische Parodontalbehandlung in Erwägung zu ziehen. Genauso wichtig ist die Entfernung von Prothesendruckstellen. In der Sekundärprophylaxe gibt es einige Faktoren, die eine MRONJ begünstigen, welche der Patient selbst beeinflussen kann. Dazu gehören eine sehr gute Mundhygiene und ein regelmäßiger zahnärztlicher Kontrollbesuch. Bei intravenöser AR-Therapie sollte mindestens halbjährlich ein Kontrolltermin wahrgenommen werden. Der Patient muss auf entsprechende Symptome (zum Beispiel Prothesendruckstellen) sensibilisiert werden. Zahnärzte sollten die Indikation für einen Eingriff streng prüfen und möglichst konservativ vorgehen. Im Falle einer unumgänglichen Zahnextraktion ist eine prolongierte, perioperative, systematische Antibiotikaprophylaxe obligatorisch. Der Eingriff sollte atraumatisch durchgeführt werden. Nach der Extraktion muss der Knochen geglättet und primär plastisch mit einer spannungsfreien Naht gedeckt werden [44]. Im Falle von zahnärztlichen Eingriffen wird die Notwendigkeit des Absetzens der ARs kontrovers diskutiert. Marx et al. bezweifeln den Sinn des Absetzens, da BPs eine sehr lange Halbwertszeit haben und erst eine Langzeitunterbrechung der Therapie Sinn geben würde. In der Regel hat zwar die Grunderkrankung, weswegen die ARs gegeben werden, Priorität [47], jedoch sollte in Erwägung gezogen werden, die AR-Therapie bei einem invasiven zahnärztlichen Eingriff zu pausieren [26].

Die MRONJ erfordert eine Therapie. In der Literatur werden konservative oder chirurgische Maßnahmen sowie Kombinationen aus beiden Möglichkeiten in Betracht gezogen [32]. Laut Grötz et al. findet sich bei rein konservativer Therapie eine Erfolgsrate von 23 %, gegenüber einem operativen Eingriff mit einer Erfolgsrate von circa 90 % [48]. Marx et al. berichten, dass eine chirurgische Herangehensweise kontraproduktiv sei. Beim Entfernen von nekrotischem Gewebe und Sequestern werde gesunder Knochen freigelegt. Die Symptome könnten sich verschlimmern und das Risiko für pathologische Frakturen erhöhen

[47]. Die „American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons“ (AAOMS) empfiehlt, die Entscheidung abhängig vom Stadium der MRONJ zu treffen [32]. Im Falle einer chirurgischen Intervention soll ein vorsichtiges, lokal begrenztes Débridement und keine großzügige Exzision des Knochens durchgeführt werden. Es muss eine gut vaskularisierte plastische Deckung sichergestellt werden [39]. Unabhängig von der Haupttherapie ist eine antibiotische Abschirmung obligatorisch [48]. Fakultativ ist nach operativem Vorgehen eine Ernährungssonde zur Umgehung der oralen Nahrungspassage [47, 48].

1.4 Ziel dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die AR-Therapie und deren Auswirkungen bei MM-Patienten zu analysieren. Aus 2.398 Patienten mit MM-Erkrankung wurden 50 Patienten erfasst, welche die Einschlusskriterien erfüllten und eine MRONJ entwickelt hatten. In einem umfangreichen Propensity Score Matching Prozess wurden 50 Patienten mit möglichst ähnlichen Kriterien, aber ohne Entwicklung einer MRONJ, zur Kontrolle bestimmt. Mittels eines Vergleichs der beiden Gruppen wurden Unterschiede und Gemeinsamkeiten spezifiziert, um Zusammenhänge zu ermitteln. Das Augenmerk lag auf den SREs und der Art und Weise der AR-Therapie (Präparat, Dosierung, Intervall, Dauer) liegen. Die Analyse erarbeitete Ergebnisse und Schlussfolgerungen über die möglicherweise bessere Behandlungsstrategie der AR-Therapie. Das Ziel war es, für Patienten mit MM den Nutzen der AR-Therapie gegenüber dem Risiko einer MRONJ besser abwägen zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

In der Gesamtheit von 2.398 Patienten (Stand 31. März 2019) mit MM-Erkrankung am Universitätsklinikum Würzburg (UKW) wurden 52 Patienten mit einer MRONJ identifiziert. Bei 50 Patienten (MRONJ-Gruppe) lag das Einschlusskriterium vor, dass ausreichende Daten im klinischen Informationssystem des UKW verfügbar waren. Für eine aussagekräftige Vergleichbarkeit wurde aus der Gesamtheit jedem MRONJ-Patienten ein Kontroll(KTRL-)patient zugeordnet. In diesem Matching Prozess, dem Propensity Score Matching, wurde eine KTRL-Gruppe mit möglichst ähnlicher Charakteristik ausgewählt. Alle Patienten waren an einem MM erkrankt und erhielten eine supportive AR-Therapie. Für die Anwendung des Propensity Score Matchings wurden eine abhängige und mehrere unabhängige Variablen definiert. Die abhängige Variable war das Ereignis einer MRONJ. Nach Priorität geordnet wurden folgende unabhängige Variablen festgelegt:

- Patientenalter bei Erstdiagnose
- Jahr der Erstdiagnose
- Patientengeschlecht
- Zytogenetikkrisiko bei Erstdiagnose
- ISS-Stadium
- Revised-ISS-Stadium (R-ISS)
- MM-Subtyp
- MM-Leichtkettentyp

Die Daten und Befunde der insgesamt 100 Patienten wurden dem klinischen Informationssystem des UKW entnommen und in einer browserbasierten SQL Datenbanksoftware (Onkostar, IT-Choice Software, Karlsruhe, Deutschland) dokumentiert. Die künstliche Intelligenz "A Rule-based Information Extraction System" (ARIES) unterstützte die Datensammlung mittels eines Systems der natürlichen Sprachverarbeitung [49]. Von allen Patienten stand eine möglichst

vollständige Papierakte oder digitale Krankenakte zur Verfügung. Die zuletzt verfügbare Information entsprach demnach dem Datum der letzten Eintragung in der Akte. Patienten mit unvollständigen Informationen wurden ausgeschlossen. Die Krankengeschichte wurde durch Befragung der Patienten selbst, der Angehörigen und der externen behandelnden Ärzte komplettiert. Es wurden nur Parameter als vorhanden gewertet, die in den Quelldaten oder in der Nachverfolgung ermittelt werden konnten. Die Daten konnten zu circa 90 % vollständig aus dem klinischen Informationssystem extrahiert werden. Nach der retrospektiven Erfassung wurden die Daten frühestmöglich anonymisiert. Die geltenden Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Das Ende des Beobachtungszeitraumes und damit der Datenaufnahmeschluss wurde auf den 31. März 2019 festgelegt. Alle ethischen rechtlichen Vorgaben wurden bei der Durchführung dieser Arbeit eingehalten. Das Vorhaben wurde durch die zuständige Ethikkommission beraten und genehmigt (Nr.: 20200129 02).

2.2 Patientenkollektiv

Das untersuchte Kollektiv umfasste 100 Patienten, die im Zeitraum von 1993 bis 2017 eine Myelomdiagnose erhielten. Alle Patienten wurden mit ARs therapiert. Die 50 Patienten der MRONJ-Gruppe entwickelten eine MRONJ. Die gleichgroße KTRL-Gruppe, mit möglichst ähnlicher Charakteristik, entwickelte keine MRONJ. Das mediane Alter betrug im gesamten Patientenkollektiv 66 Jahre, von 40 bis 86 Jahren. Die Patienten beider Gruppen erhielten im Median 3 Therapielinien, mindestens eine und höchstens 12 Linien.

2.3 Datenauswertung und Definitionen

Zur Auswertung der Daten wurden die Programme Microsoft Excel® für Mac Version 16.31 (Redmond, Washington, U.S.A.) sowie das Programm SPSS® von IBM® für Mac Version 1.0.0.1347 (Armonk, New York, U.S.A.) verwendet.

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Es wurden der Median- bzw. der Mittelwert aufgeführt, das Minimum und das Maximum im Anschluss daran in Klammern. Für den Vergleich dichotomer Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson gewählt. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurden metrische und ordinal skalierte Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen der MRONJ-Gruppe und der KTRL-Gruppe untersucht. Dieser Rangsummentest ermöglichte es, zwei unabhängige Stichproben mit einzelnen Variablen gegebenenfalls unterschiedlichen Umfangs zu vergleichen. Ein möglicher Zusammenhang zwischen metrischen oder ordinal skalierten Parametern wurde durch den Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman oder Pearson beurteilt. Eine Überlebensstatistik wurde nach Kaplan-Meier durchgeführt. Zum Vergleich der Überlebensraten von Gruppen wurde der log-rank Test berechnet. Alle Tests wurden zweiseitig gewählt. Das Signifikanzniveau zur Ablehnung der Nullhypothese wurde so festgelegt, dass ein p -Wert $< 0,05$ als signifikant beurteilt wurde. Nicht signifikante Ergebnisse wurden nicht durchgehend mit dem entsprechenden p -Wert gekennzeichnet. Das Konfidenzniveau für das Konfidenzintervall (KI) wurde bei 95 % festgelegt.

In dieser Arbeit wurden die AR-Therapie mit BPs und die AR-Therapie mit Denosumab gemeinsam unter dem Begriff AR-Therapie geführt. Für Patienten, deren AR-Therapie beim Datenaufnahmeschluss (31. März 2019) nicht beendet war, wurde die AR-Therapiedauer bis zu selbigem Datum berechnet.

Die MRONJ-Gruppe wurde durchgehend in Rot und die KTRL-Gruppe durchgehend in Blau dargestellt, um einen besseren Vergleich und eine schnellere Auffassung der Abbildungen zu ermöglichen. Im Fließtext werden bei einem direkten Vergleich der beiden Gruppe in Klammern immer zuerst der Wert der MRONJ-Gruppe und danach der Wert der KTRL-Gruppe aufgeführt.

Die Autorin berechnete die statistische Auswertung persönlich.

Definitionen

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben (engl.: Overall Survival, OS) war definiert als Zeitspanne vom Datum der Erstdiagnose des MM bis zum Tod des Patienten. Patienten, die beim Datenaufnahmeschluss (31. März 2019) noch am Leben waren, wurden zensiert. Bei einem Patienten der MRONJ-Gruppe konnte bis zum Datenaufnahmeschluss kein Vitalstatus ermittelt werden. Dieser wurde aus den Berechnungen zum OS ausgeschlossen.

Für Korrelationen wurde mit der mittleren Beobachtungszeit gerechnet. Diese war definiert als die Zeitspanne vom Datum der Erstdiagnose des MM bis zum Tod des Patienten. Für Patienten, die zum Datenaufnahmeschluss noch am Leben waren, wurde der 31. März 2019 als zensierter Endpunkt festgelegt.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (engl.: Progression-Free Survival, PFS) war definiert als Zeitspanne vom Datum der Erstdiagnose des MM bis zum Zeitpunkt des ersten Progresses (PFS1), bzw. des zweiten Progresses (PFS2) bzw. bis zum Tod des Patienten. Patienten, deren Therapie beim Datenaufnahmeschluss (31. März 2019) noch nicht beendet war und Patienten, für die bis zu selbigem Datum kein Rezidiv erfasst wurde, wurden mit Datum 31. März 2019 zensiert.

Weitere Zeitintervalle

Die Zeitspanne vom Datum der Myelomerstdiagnose bis zum Start der ersten Therapielinie (L1) wurde als "Time from Diagnosis to Treatment start" (TDT) definiert. Die Zeitspanne vom Datum Myelomerstdiagnose bis zum Start der zweiten Therapielinie (L2) wurde als „Time to First Subsequent Therapy“ (TFST) definiert.

Remissionsstatus

Die Remissionskriterien und die Definition eines Nicht-Ansprechens auf eine Therapie wurden analog der gültigen Empfehlungen der IMWG definiert [50]. Tabelle 4 zeigt die Einteilung dieser Remissionskriterien. Das Gesamtansprechen (engl.: Overall Response Rate, ORR) galt für alle Patienten, die eine stringente komplette Remission (engl.: stringent Complete Remission, sCR), eine komplette Remission (engl.: Complete Remission, CR), eine sehr gute partielle Remission (engl.: Very Good Partial Remission, VGPR) oder eine partielle Remission (engl.: Partial Remission, PR) erreichten. Bei einer minimalen Remission (engl.: Minimal Remission, MR), einer stabilen Erkrankung (engl.: Stable Disease, SD) oder einem Progress (engl.: Progressive Disease, PD) wurde kein Ansprechen erreicht.

Die Dauer des besten Ansprechens (engl.: Duration Of best Response, DOR) wurde als Zeit nach Erreichen des besten Ansprechens (mindestens SD) bis zum Progress oder Tod des Patienten definiert.

Tabelle 4: Remissionskriterien [50]

	M-Protein		Immuno- fixation	Freie Leichtket- ten im Serum	Weich- teil- Manifes- tation	Plasma- zellen im Knochen- mark
	Elektrophorese					
	Serum	Urin				
sCR (alle Krite- rien erfüllt)	negativ		negativ	und normali- siert	und nicht nachweis- bar	und keine klonalen Plasmazel- len nachweis- bar
CR (alle Krite- rien erfüllt)	negativ		negativ	oder normali- siert, falls M- Protein nicht bestimmbar	und nicht nachweis- bar	und ≤ 5 %
VGPR (alle Krite- rien erfüllt)	≥ 90 % Re- duktion	und < 100 mg/d	positiv	oder > 90 % Reduktion, falls M-Pro- tein nicht bestimmbar		
PR	≥ 50 % Re- duktion	und ≥ 90 % Reduk- tion oder ab- solut < 200 mg/d	positiv	oder ≥ 50 % Reduktion, falls M-Pro- tein nicht bestimmbar	und > 50 % Re- duktion, falls aus- gangs vorhanden	oder > 50 % Reduktion, falls Anteil vor Thera- pie > 30 % und falls M- Protein und FLC nicht bestimmbar
MR (gültig bei re- fraktärer Erkrankung)	25 - 49 % Reduktion	und 50 - 89 % Re- duktion und ab- solut ≥ 200 mg/d	positiv		und 25 - 49 % Reduktion, falls aus- gangs vorhanden und keine Zunahme der Osteo- lysen	
SD	weder Kriterien für sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt					
PD (mind. ein Kriterium er- füllt oder neue Symp- tome i.S. SLiM-CRAB- Kriterien)	≥ 25 % An- stieg vom tiefsten Wert und absolut ≥ 0,5 g/dl o- der ≥ 1 g/dl, wenn tiefs- ter Wert ≥ 5 g/dl	oder ≥ 25 % Anstieg oder ab- solut ≥ 200 mg/d	positiv	oder ≥ 25 % Anstieg vom tiefsten Wert und absolut > 10 mg/dl, falls M-Pro- tein nicht bestimmbar	oder ≥ 50 % Zu- nahme oder Neu- auftreten von Osteo- lysen oder Weichteil- manifesta- tion	oder ≥ 25 % Anstieg vom tiefsten Wert und absolut ≥ 10 %, falls M-Protein und FLC nicht be- stimmbar
Refraktär	Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende					

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Myeloms zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfolgte analog des ISS und des R-ISS. Außerdem erfolgte eine Klassifikation auf Basis der nicht mehr geläufigen Einteilung nach Durie und Salmon. Eine Übersicht zeigen Tabelle 5 (ISS), Tabelle 6 (R-ISS) und Tabelle 7 (Salmon und Durie).

Tabelle 5: ISS-Stadieneinteilung [51]

	β2-Mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/dl)
Stadium I (beide Kriterien erfüllt)	< 3,5	≥ 3,5
Stadium II	weder I noch III	
Stadium III (beide Kriterien erfüllt)	≥ 5,5	< 3,5

Tabelle 6: R-ISS-Stadieneinteilung [52]

	ISS-Stadium	Zytogenetikkrisiko	LDH	
Stadium I (alle Kriterien erfüllt)	I	Standardrisiko	normwertig	
Stadium II	weder I noch III			
Stadium III	III	Hochrisiko	oder	erhöht

Tabelle 7: Stadieneinteilung nach Salmon und Durie [53]

		Stadium I (alle Kriterien erfüllt)	Stadium II	Stadium III (mind. ein Kriterium erfüllt)
Hämoglobin (g/dl)		> 10	weder I noch II	< 8,5
Serumcalcium (mmol/l)		< 2,6		> 3
Paraprotein	Serum	IgG < 5.000 mg/dl IgA < 3.000 mg/dl		IgG > 7.000 mg/dl IgA > 5.000 mg/dl
	Urin	Leichtketten < 4 g/d		Leichtketten > 12 g/d
Osteolytische Läsion		höchstens eine solitäre Osteolyse		fortgeschrittene lytische Knochenläsion
Nierenfunktion Zusatzbezeichnung		A	B	
Serumcreatinin		< 2	≥ 2	

Zytogenetikkrisiko

Die Risikostratifizierung der Zytogenetik erfolgte analog Tabelle 8. Die wenigen Patienten ohne auffindbaren Zytogenetikbefund aber langer Überlebenszeit wurden retrospektiv der Standardrisikogruppe zugeordnet.

Tabelle 8: Zytogenetik Risikostratifizierung modifiziert nach Chng et al. und Walker et al. [54, 55]

	Standardrisiko	Hochrisiko	Ultrahochrisiko
Parameter	<ul style="list-style-type: none"> • t(11;14) • t(6;16) • hyperdiploider Karyotyp • Trisomien • andere als Hochrisiko-aberrationen 	<ul style="list-style-type: none"> • del(17/17p13) • del(1p22/1p32) • t(4;14) • t(14;16) • t(14;20) 	<ul style="list-style-type: none"> • Double-Hit Myeloma: ≥ 2 Hochrisiko-aberrationen • gain1q21 (≥ 4 Kopien) bei ISS III

Laborwerte

Es handelte sich bei allen Laborwerten um Angaben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Beim Myelom vom Kappa-Leichtkettentyp wurde der Kappa/Lambda-Quotient im Serum (K/L-Quotient) berechnet, beim Myelom vom Lambda-Leichtkettentyp der Lambda/Kappa-Quotient (L/K-Quotient). Im Sammelurin wurde der

Wert der betroffenen Leichtkette als quantifiziertes Bence-Jones-Protein gemessen. Das Auftreten dieser Proteine im Urin wurde als Bence-Jones-Proteinurie (B-J-P) bezeichnet. Alle Normwerte wurden entsprechend der Richtlinien des Zentrallabors des Uniklinikums Würzburg angegeben (siehe Tabelle 11 im Anhang).

Nierenfunktion

Verschiedene Parameter wurden zur Erhebung der Nierenfunktion analysiert. Bei Vorliegen einer der folgenden fünf Zustände wurde eine Niereninsuffizienz definiert: mindestens eine diagnostizierte Nierenbegleiterkrankung, eine Cast-Nephropathie, eine Albuminurie im Stadium A2 oder A3, eine Niereninsuffizienz abhängig von der glomerulären Filtrationsrate, berechnet nach der „Modification of Diet in Renal Disease-Formel“ (MDRD-Formel) im Stadium G3, G4 oder G5, oder eine relevante Proteinurie (> 150 mg/d).

Stadium der MRONJ

Die Beurteilung des Schweregrads der MRONJ erfolgte analog der Empfehlung der AAOMS (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Stadieneinteilung MRONJ [32]

Stadium	Definition
gefährdet	<ul style="list-style-type: none"> • Patient, der ARs einnimmt oder eingenommen hat
0	<ul style="list-style-type: none"> • kein klinischer Nachweis einer Nekrose • unspezifische klinische und radiologische Veränderungen
1	<ul style="list-style-type: none"> • freiliegender und nekrotischer Knochen oder Fistel • asymptomatisch • keine Infektionsanzeichen
2	<ul style="list-style-type: none"> • freiliegender und nekrotischer Knochen oder Fistel • Schmerzen bei Sondierung • Infektionsanzeichen • mit oder ohne Sequesterbildung
3	<ul style="list-style-type: none"> • freiliegender und nekrotischer Knochen oder Fistel • Schmerzen bei Sondierung • Infektionsanzeichen • ein weiteres Merkmal: <ul style="list-style-type: none"> • freiliegender oder nekrotischer Knochen oder Fistel über die Alveolarknochenregion hinaus • pathologische Fraktur • extraorale Fistel • Fistel mit Verbindung zur Kieferhöhle (Mund-Antrum-Verbindung) oder der Nase • Osteolyse, die sich bis zum Unterrand der Mandibula oder bis zum Sinusboden erstreckt

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestanden aus 2 Gruppen. Es wurden 50 Patienten mit MRONJ (MRONJ-Gruppe) mit 50 Kontrollpatienten ohne MRONJ (KTRL-Gruppe) verglichen.

3.1 Patientencharakteristik

Die Patienten der MRONJ-Gruppe erhielten die Myelomdiagnose zwischen 1993 und 2017. In der KTRL-Gruppe wurde die Diagnose später, im Zeitraum von 2001 bis 2017 festgestellt.

In der MRONJ-Gruppe betrug das mediane Alter bei Erstdiagnose 64 Jahre, von 40 bis 82 Jahren. In der KTRL-Gruppe betrug das mediane Alter bei Erstdiagnose 66 Jahre, von 42 bis 86 Jahren. Die Patienten der MRONJ-Gruppe waren im Durchschnitt 2 Jahre jünger als die Patienten der KTRL-Gruppe.

In der MRONJ-Gruppe waren 35 Patienten (70 %) männlichen und 15 Patienten (30 %) weiblichen Geschlechts. In der KTRL-Gruppe waren 38 Patienten (76 %) männlich und 12 Patienten (24 %) weiblich. Der Verteilungsunterschied der Geschlechtsausprägung zwischen der MRONJ-Gruppe und der KTRL-Gruppe ergab keinen signifikanten Unterschied. In beiden Gruppen war der Männeranteil leicht erhöht gegenüber der bekannten Geschlechtsverteilung beim MM (circa 60 %).

Die Analyse der relevanten Begleiterkrankungen ergab folgende Ergebnisse. Unter einer Knochen- oder Gelenkerkrankungen litten in der MRONJ-Gruppe 12 %, in der KTRL-Gruppe 8 %. Eine Erkrankung mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko hatten in der MRONJ-Gruppe 82 %, in der KTRL-Gruppe 66 %. Die Diagnose Zweittumorerkrankung hatten in der MRONJ-Gruppe 20 % und in der KTRL-Gruppe 16 % erhalten. Bei allen genannten Begleiterkrankungsgruppen war die MRONJ-Gruppe häufiger als die KTRL-Gruppe betroffen. Der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand bei den Erkrankungen mit

erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Der Unterschied war in dieser Gruppengröße nicht statistisch signifikant, jedoch deutete sich eine Tendenz an.

In der MRONJ-Gruppe wiesen 20 Patienten (40 %) eine eingeschränkte Nierenfunktion auf. In der KTRL-Gruppe war dies bei 28 Patienten (56 %) der Fall. Die MRONJ-Gruppe befand sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einer besseren Ausgangslage bezüglich der Nierenfunktion als die KTRL-Gruppe. Die MRONJ-Gruppe hatte seltener eine Begleiterkrankung der Nieren (28 % versus (vs.) 30 %) und seltener eine Cast-Nephropathie (2 % vs. 4 %). Das Stadium der Albuminurie war seltener im höhergradigen Stadium A2 oder A3 (12 % vs. 28 %) und das Niereninsuffizienzstadium seltener bei G3, G4 oder G5 (10 % vs. 24 %). Die Proteinurie lag in der MRONJ-Gruppe signifikant seltener im pathologischen Bereich als in der KTRL-Gruppe (14 % vs. 34 %). Die MRONJ-Gruppe schnitt konsequent in allen fünf die Niere betreffenden Parametern besser ab als die KTRL-Gruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Proteinurie ($p = 0,041$).

Der Wert der Eastern-Cooperative Oncology Group (ECOG) lag in beiden Gruppen im Durchschnitt bei 1. Der Allgemeinzustand der Patienten bei Diagnosestellung war vergleichbar.

Die Patientencharakteristik der Myelombasisparameter beider Gruppen ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Patientencharakteristik der MRONJ-Gruppe und der KTRL-Gruppe

		MRONJ-Gruppe	KTRL-Gruppe	Gesamt
Patientenalter bei Erstdiagnose		64 (40 - 82)	66 (42 - 86)	66 (40 - 86)
Therapielinien		4 (1 - 12)	3 (1- 8)	3 (1 - 12)
		n (%)	n (%)	n (%)
Subtyp bei Erstdiagnose	IgG	28 (56)	32 (64)	60 (60)
	IgA	15 (30)	10 (20)	25 (25)
	LK-Myelom	7 (14)	8 (16)	15 (15)
Leichtkettentyp bei Erstdiagnose	Kappa	36 (72)	39 (78)	75 (75)
	Lambda	14 (28)	11 (22)	25 (25)
Biklonales Myelom bei Erstdiagnose	Ja	2 (4)	0 (0)	2 (2)
	Nein	48 (96)	50 (100)	98 (98)
asymptomatisches Myelom z. Zt. der Datenerfassung	Ja	2 (4)	0 (0)	3 (3)
	Nein	48 (96)	50 (100)	97 (97)
asymptomatisches Myelom vor Erstdiagnose	Ja	7 (14)	7 (14)	14 (14)
	Nein	43 (86)	43 (86)	86 (86)
Salmon & Durie bei Erstdiagnose	IA	6 (12)	2 (4)	8 (8)
	IB	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	IIA	7 (14)	11 (11)	18 (18)
	IIB	3 (6)	1 (2)	4 (4)
	IIIA	28 (56)	30 (60)	58 (58)
	IIIB	2 (4)	5 (10)	7 (7)
	unbekannt	4 (8)	1 (2)	5 (5)
ISS-Stadium bei Erstdiagnose	I	20 (40)	18 (36)	38 (38)
	II	18 (36)	18 (36)	36 (36)
	III	12 (24)	14 (28)	26 (26)
R-ISS-Stadium bei Erstdiagnose	I	12 (24)	10 (20)	22 (22)
	II	29 (58)	29 (58)	58 (58)
	III	9 (18)	11 (22)	20 (20)
Zytogenetikkrisiko bei Erstdiagnose	Standardrisiko	31 (62)	32 (64)	63 (63)
	Hochrisiko	19 (38)	18 (36)	37 (37)
Zytogenetik bei Erstdiagnose Vorliegen der folgenden chromosomalen Aberrationen	del(17p)	4 (8)	9 (18)	13 (13)
	t(4;14)	3 (6)	7 (14)	10 (10)
	t(14;16)	1 (2)	1 (2)	2 (2)
	t(14;20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	gain(1q21) (≥ 4 Kopien)	10 (20)	8 (16)	18 (18)
Zytogenetikkrisiko zu späterem Zeitpunkt	Standardrisiko	27 (54)	29 (58)	56 (56)
	Hochrisiko	23 (46)	21 (42)	44 (44)

Das R-ISS-Stadium zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. LDH-Wert war in der MRONJ-Gruppe (Mittelwert 203 U/l) etwas höher als in der KTRL-Gruppe (Mittelwert 188 U/l). Bezüglich des β 2-Mikroglobulins und des Albumins im Serum hatte die MRONJ-Gruppe hingegen eine etwas bessere Ausgangslage. Der mittlere β 2-Mikroglobulinwert war in der MRONJ-Gruppe (4,3 mg/l) etwas niedriger als in der KTRL-Gruppe (5,7 mg/l). Der mittlere Albuminwert war in der MRONJ-Gruppe (7,5 g/dl) etwas höher als in der KTRL-Gruppe (4,8 g/dl).

Unter einer Anämie litten in der MRONJ-Gruppe 25 Patienten (50 %), in der KTRL-Gruppe 32 Patienten (64 %). Einen physiologischen Hämoglobinwert hatten in der MRONJ-Gruppe 8 Patienten (16 %) und in der KTRL-Gruppe 5 Patienten (10 %). Die Angabe fehlte bei 17 (34 %) vs. 13 (26 %) Patienten. Die Behandlungsindikation aufgrund einer Anämie wurde in der KTRL-Gruppe häufiger gestellt, der Unterschied war nicht signifikant.

Der mittlere prozentuale Anteil der Knochenmarksinfiltration durch Myelomzellen lag sowohl in der MRONJ-Gruppe als auch in der KTRL-Gruppe bei 50 (10 - 90) %.

Ein solitäres Plasmozytom vor der MM-Erstdiagnose hatten sowohl in der MRONJ-Gruppe ein Patient (2 %) als auch in der KTRL-Gruppe ein Patient (2 %).

In der MRONJ-Gruppe hatten 28 Patienten (56 %) ein IgG Myelom, der mittlere IgG-Wert lag bei 4.000 (1.070 - 8.320) mg/dl. Bei den betreffenden 32 Patienten (64 %) der KTRL-Gruppe lag der Wert etwas höher bei 4.710 (1.430 - 10.140) mg/dl. Beim IgA-Wert zeigte sich eine umgekehrte Verteilung. Der IgA-Wert war in der MRONJ-Gruppe etwas höher als in der KTRL-Gruppe. In der MRONJ-Gruppe (n = 15; 30 %) lag der Mittelwert bei 3.590 (270 - 6.830) mg/dl, in der KTRL-Gruppe (n = 10; 20 %) lag er bei 2.500 (300 - 6.440) mg/dl. Weder der IgG -noch der IgA-Wert im Serum der Patienten zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Der M-Gradient war in der MRONJ-Gruppe etwas niedriger als in der KTRL-Gruppe. In der MRONJ-Gruppe lag er im Mittel bei 19 (0 - 60) g/l und in der

KTRL-Gruppe bei 30 (0 - 86) g/l. Die Patienten mit Leichtkettenmyelom, in der MRONJ-Gruppe 7 Patienten (14 %) und in der KTRL-Gruppe 8 Patienten (16 %), hatten keinen nachweisbaren M-Gradienten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.

Die Menge der freien Kappa-Leichtketten (Kappa-LK) im Serum lag in der MRONJ-Gruppe im Mittel bei 1.000 (5 - 10.250) mg/l, in der KTRL-Gruppe etwas höher bei 18.30 (2 - 29.280) mg/l. Die Menge der freien Lambda-Leichtketten (Lambda-LK) lag in der MRONJ-Gruppe bei 800 (1 - 13.000) mg/l, in der KTRL-Gruppe bei 390 (1 - 4.700) mg/l. Angesichts der großen Spannweite beider Werte in beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Sowohl der K/L-Quotient als auch der L/K-Quotient waren in der MRONJ-Gruppe niedriger als in der KTRL-Gruppe. Der mittlere K/L-Quotient lag in der MRONJ-Gruppe bei 260 (1 - 1.240), der mittlere L/K-Quotient bei 18 (0 - 54). In der KTRL-Gruppe lag der mittlere K/L-Quotient bei 490 (4 - 5.248) und der mittlere L/K-Quotient bei 110 (0 - 235). Obwohl die Differenz zwischen den beiden Gruppen für den K/L-Quotient bei 200 und für den L/K-Quotient bei 100 liegt, konnte aufgrund der breiten Streuung und geringen Fallzahl kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Alle beschriebenen Verlaufsparemeter des MMs zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der MRONJ-Gruppe und der KTRL-Gruppe. Die Myelomverlaufsparemeter waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vergleichbar.

Die Menge der Kappa-LK im Urin lag in der MRONJ-Gruppe im Mittel bei 540 (6,9 - 5.200) mg/l, in der KTRL-Gruppe vergleichbar bei 420 (6,9 - 1.590) mg/l. Die Menge der Lambda-LK zeigte eine größere Differenz zwischen den beiden Gruppen. In der MRONJ-Gruppe lag der Mittelwert bei 9 (3,9 - 14) mg/l und in der KTRL-Gruppe bei 920 (28 - 3.900) mg/l. Der Unterschied bezüglich der Lambda-LK zwischen den beiden Gruppen war signifikant

($p = 0,041$). Auf eine Interpretation der Signifikanz wurde verzichtet, da die Gruppengröße der MRONJ-Gruppe aus lediglich 3 (6 %) bekannten Werten und die der KTRL-Gruppe aus 7 (14 %) bekannten Werten bestand.

Eine B-J-P wurde in der MRONJ-Gruppe seltener gefunden als in der KTRL-Gruppe. In der MRONJ-Gruppe war dies bei 17 Patienten (34 %) der Fall, gegenüber 12 Patienten (24 %) ohne B-J-P. In der KTRL-Gruppe waren es 27 Patienten (54 %) mit B-J-P gegenüber 6 Patienten (12 %) ohne B-J-P. Die Angabe fehlte bei 31 (62 %) vs. 17 (34 %) Patienten. Eine B-J-P war in der MRONJ-Gruppe knapp signifikant seltener ($p = 0,045$). Ebenso lag die Proteinurie in der MRONJ-Gruppe signifikant seltener im pathologischen Bereich als in der KTRL-Gruppe (14 % vs. 34 %, $p = 0,041$).

3.2 Osteosupportive Therapie

3.2.1 Ossäre Manifestation

Die ossäre Beteiligung (Abbildung 1) wurde zu zwei Zeitpunkten beurteilt. Sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch zum Zeitpunkt des AR-Therapiestarts war die ossäre Beteiligung zwischen den beiden Gruppen ähnlich verteilt.

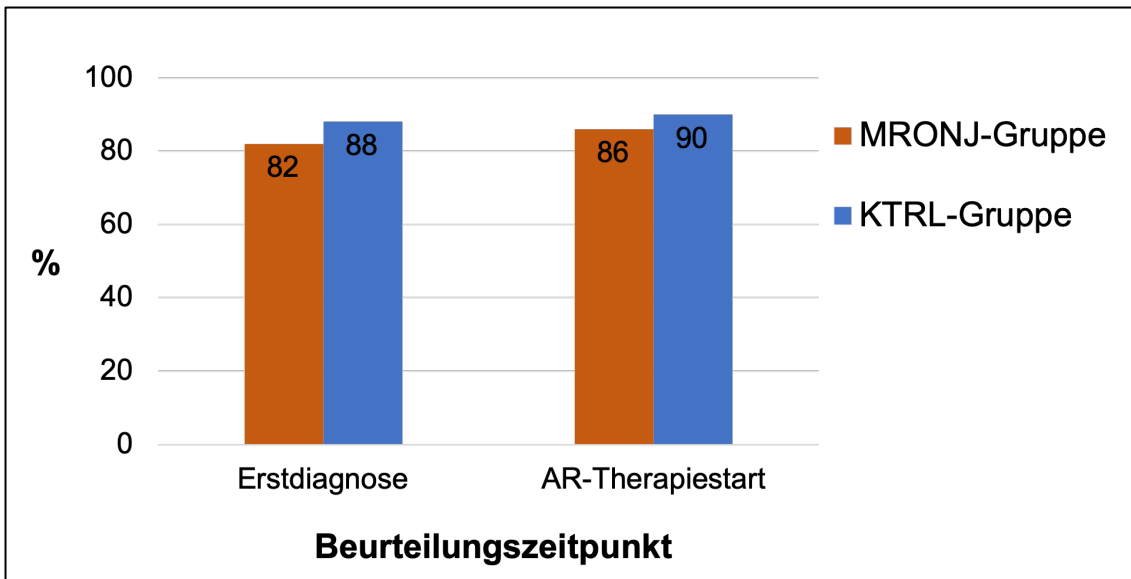


Abbildung 1: Ossäre Beteiligung im Verlauf (MRONJ-Gruppe und KTRL-Gruppe)

Eine ossäre Beteiligung wurde als mindestens eine Osteolyse von mindestens 5 mm Größe definiert. Zu zwei sequentiellen Zeitpunkten wurde beurteilt, ob eine ossäre Beteiligung vorlag: zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (MRONJ-Gruppe 82 % vs. KTRL-Gruppe 88 %) und zum Zeitpunkt des Starts der AR-Therapie (86 % vs. 90 %). Zu beiden Zeitpunkten waren in der MRONJ-Gruppe weniger Patienten von einer ossären Beteiligung betroffen als in der KTRL-Gruppe. Das Verhältnis zwischen den beiden Gruppen blieb zu den verschiedenen Zeitpunkten vergleichbar. Der Unterschied war nicht signifikant.

In der MRONJ-Gruppe wurde bei 41 Patienten (82 %) bei Erstdiagnose mindestens eine Osteolyse radiologisch nachgewiesen, in der KTRL-Gruppe bei 44 Patienten (88 %). Beide Gruppen hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine vergleichbare Knochenbeteiligung. Zum Zeitpunkt des Starts der AR-Therapie wurde in der MRONJ-Gruppe bei 43 Patienten (86 %) eine Knochenbeteiligung festgestellt. In der KTRL-Gruppe waren es mit 45 Patienten (90 %) ähnlich viele. Im gesamten Patientenkollektiv hatten 88 % der Patienten bei AR-Therapiebeginn ein MM mit ossärer Beteiligung. Die MRONJ-Gruppe war stets etwas weniger häufig von Osteolysen betroffen als die KTRL-Gruppe. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf einem ähnlichen Niveau wie zum AR-Therapiestart.

Die Sinnhaftigkeit einer prophylaktischen AR-Therapie wurde hinterfragt. Dazu wurde die Subgruppe herangezogen, die bei Erstdiagnose keinen pathologischen Knochenbefund aufwies und trotzdem mit ARs therapiert wurde. Dies war

bei 5 Patienten (10 %) der MRONJ-Gruppe und bei 2 Patienten (4 %) der KTRL-Gruppe der Fall. Bei allen MRONJ-Patienten dieser Subgruppe und bei einem der beiden KTRL-Patienten dieser Subgruppe wurde die AR-Therapie spätestens 6 Monate nach Erstdiagnose eingeleitet. Der zweite Patient der KTRL-Gruppe startete die prophylaktische AR-Therapie erst 3 Jahre nach Erstdiagnose. Sowohl dieser als auch alle 5 Patienten der MRONJ-Gruppe blieben osteolysefrei. Lediglich ein Patient der KTRL-Gruppe entwickelte eine Osteolyse. 3 weitere Patienten (6 %) der MRONJ-Gruppe und 2 weitere (4 %) der KTRL-Gruppe hatten bei Erstdiagnose keinen pathologischen Knochenbefund. Diese erhielten keine prophylaktische AR-Therapie, sondern erst nachdem sie Osteolysen entwickelt hatten. Bei einem Patienten (2 %) der MRONJ-Gruppe und 2 Patienten (4 %) der KTRL-Gruppe war nicht bekannt, zu welchem Zeitpunkt und ob prophylaktisch oder therapeutisch die AR-Therapie begonnen wurde. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (n = 100) bedeutet dies, dass 7 Patienten (7 %) prophylaktisch mit ARs therapiert wurden und davon 6 Patienten (6 %) bis Beobachtungsende keine Osteolysen aufwiesen.

Abbildung 2 zeigt den Verlauf der Größe der einzelnen Osteolysen und der Gesamtzahl der Osteolysen im Skelettsystem. Die Patienten der MRONJ-Gruppe waren etwas häufiger von zunehmenden Osteolysen betroffen als die Patienten der KTRL-Gruppe.

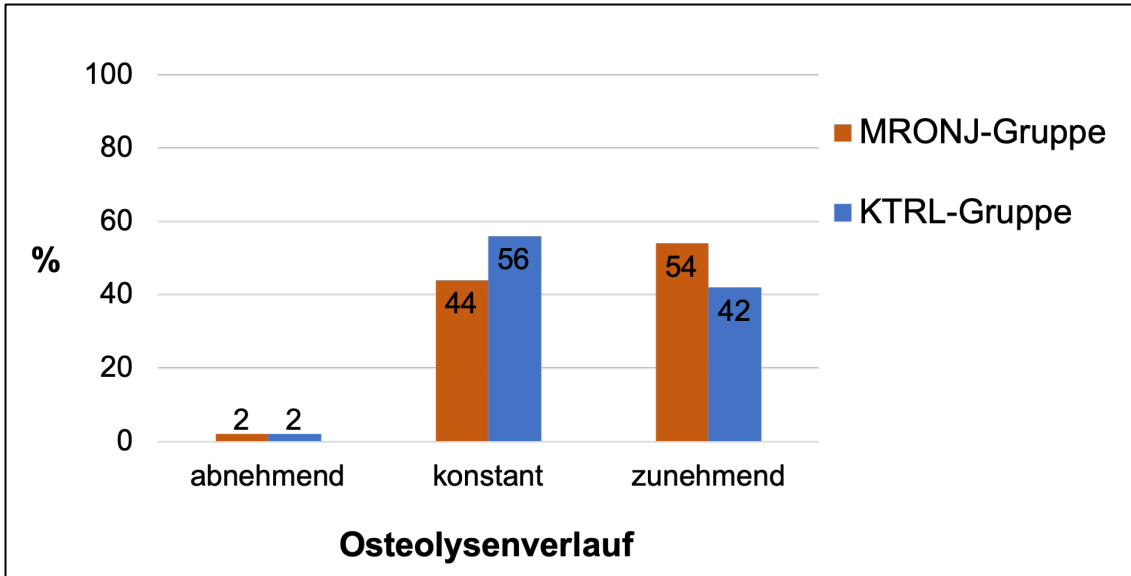


Abbildung 2: Osteolysen im Verlauf (MRONJ-Gruppe und KTRL-Gruppe)

Die Änderungen der ossären Beteiligung jedes einzelnen Patienten wurden im Verlauf der Erkrankung betrachtet. Die erste Befunderhebung der Osteolysen fand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose statt. Die zweite Erhebung wurde retrospektiv zum Zeitpunkt des Datenaufnahmeschlusses ausgewertet. Die Größe der einzelnen Osteolysen und die Gesamtzahl der Osteolysen im Skelettsystem wurden entweder als abnehmend (MRONJ-Gruppe 2 % vs. KTRL-Gruppe 2 %), als konstant bleibend (44 % vs. 56 %) oder als zunehmend (54 % vs. 42 %) bewertet. In der MRONJ-Gruppe nahm die Größe der einzelnen Osteolysen im Verlauf bei mehr Patienten zu als in der KTRL-Gruppe. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Für diese Abbildung wurden nur Patienten betrachtet, welche eine ossäre Manifestation aufwiesen.

Sowohl in der MRONJ-Gruppe als auch in der KTRL-Gruppe wurde bei einem Patienten (2 %) der Verlauf der Osteolysen als abnehmend beurteilt. Als konstant wurde der Verlauf in der MRONJ-Gruppe bei 22 Patienten (44 %) und in der KTRL-Gruppe bei 28 Patienten (56 %) bewertet, als zunehmend bei 27 Patienten (54 %) vs. 21 Patienten (48 %). In der MRONJ-Gruppe waren die Größe der einzelnen Osteolysen und die Gesamtzahl der Osteolysen in weniger Patientenfällen konstant und in mehr Fällen zunehmend als in der KTRL-Gruppe. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Eine paramedulläre Weichteilbeteiligung bei Erstdiagnose lag in der MRONJ-Gruppe bei 6 Patienten (12 %) und in der KTRL-Gruppe bei 15 Patienten (30 %) vor. Zu einem späteren Zeitpunkt waren in der MRONJ-Gruppe 15 Patienten (30 %) und in der KTRL-Gruppe 21 Patienten (42 %) von einer paramedullären Weichteilerkrankung betroffen. Ein extramedullärer Befall bei Erstdiagnose lag in

der MRONJ-Gruppe bei einem Patienten (2 %) und in der KTRL-Gruppe bei 2 Patienten (4 %) vor. Zu einem späteren Zeitpunkt waren in der MRONJ-Gruppe 5 Patienten (10 %) und in der KTRL-Gruppe 7 Patienten (14 %) von einer extramedullären Weichteilbeteiligung betroffen. Bezüglich paramedullärer oder extramedullärer Weichteilbeteiligung war die MRONJ-Gruppe absolut gesehen weniger häufig betroffen. Der Anteil der betroffenen Patienten stieg bis zu einem späteren Zeitpunkt in der MRONJ-Gruppe stärker an als in der KTRL-Gruppe.

Die SREs wurden in beiden Gruppen sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch zum Zeitpunkt des Starts der AR-Therapie erfasst.

Der Patientenanteil mit Hyperkalzämie bei Erstdiagnose war in beiden Gruppen ähnlich hoch. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten in der MRONJ-Gruppe 6 Patienten (12 %) eine Hyperkalzämie, in der KTRL-Gruppe waren es 4 Patienten (8 %). Bei 18 Patienten (36 %) in der MRONJ-Gruppe und bei 16 (32 %) in der KTRL-Gruppe war kein Calciumwert bei Erstdiagnose bekannt. Zum Start der AR-Therapie wurde eine Hyperkalzämie in der MRONJ-Gruppe bei 5 Patienten (10 %) und in der KTRL-Gruppe bei 4 Patienten (8 %) diagnostiziert. Der Calciumwert war bei 26 Patienten (52 %) vs. 5 Patienten (10 %) unbekannt. Bei Erstdiagnose waren in beiden Gruppen ähnlich viele Patienten mit Hyperkalzämie. Zum Start der AR-Therapie war der Patientenanteil mit Hyperkalzämie in Anbetracht der unbekannt Fälle in der MRONJ-Gruppe deutlich höher (21 % vs. 9 %).

Auch pathologische Frakturen und Rückenmarkskompressionen wurden in beiden Gruppen ähnlich häufig festgestellt. In der MRONJ-Gruppe wurde bei 19 Patienten (38 %) bei Erstdiagnose eine pathologische Fraktur nachgewiesen. In der KTRL-Gruppe waren es 21 Patienten (42 %). Zu einem späteren Zeitpunkt waren es sowohl in der MRONJ-Gruppe als auch in der KTRL-Gruppe 25 Patienten (50 %). In der MRONJ-Gruppe litten 6 Patienten (12 %) bei Erstdiagnose an einer Rückenmarkskompression. In der KTRL-Gruppe waren es 9 Patienten (18 %). Zu einem späteren Zeitpunkt waren es in der MRONJ-Gruppe 2 Patienten (4 %) und in der KTRL-Gruppe ein Patient (2 %). Eine pathologische Fraktur

hatten bei Erstdiagnose in der MRONJ-Gruppe weniger Patienten als in der KTRL-Gruppe, im Laufe der Erkrankung wurden gleich viele weitere pathologische Frakturen festgestellt. Der Nachweis von Rückenmarkskompressionen war in beiden Gruppen rückläufig, in der MRONJ-Gruppe jedoch weniger ausgeprägt als in der KTRL-Gruppe (von 12 % auf 4 % vs. von 18 % auf 2 %).

Knochenoperationen und -bestrahlungen wurden sowohl bei Erstdiagnose als auch zu einem späteren Zeitpunkt vergleichbar häufig in den beiden Gruppen durchgeführt. In der MRONJ-Gruppe wurde bei 8 Patienten (16 %) kurz nach Diagnosestellung eine Knochenoperation durchgeführt. In der KTRL-Gruppe waren es 11 Patienten (22 %). Zu einem späteren Zeitpunkt wurden in der MRONJ-Gruppe 9 Patienten (18 %) und in der KTRL-Gruppe 4 Patienten (8 %) am Knochen operiert. Eine Knochenbestrahlung wurde in der MRONJ-Gruppe bei 17 Patienten (34 %) kurz nach der Diagnosestellung durchgeführt. In der KTRL-Gruppe waren es 18 Patienten (36 %). Zu einem späteren Zeitpunkt wurden in der MRONJ-Gruppe nochmal 17 Patienten (34 %) und in der KTRL-Gruppe 16 Patienten (32 %) am Knochen operiert. Bei Erstdiagnose wurden etwas weniger Patienten in der MRONJ-Gruppe operiert bzw. bestrahlt als in der KTRL-Gruppe. Zu einem späteren Zeitpunkt kehrte sich das Verhältnis leicht um. Es wurden in der MRONJ-Gruppe insgesamt mehr Operationen und Bestrahlungen durchgeführt.

Der absolute Anteil der Patienten mit ossärer Beteiligung lag in der MRONJ-Gruppe unter dem in der KTRL-Gruppe. Dies war sowohl bei Erstdiagnose als auch im Krankheitsverlauf zu beobachten. Bei Betrachtung dieses von Osteolyse betroffenen Patientenanteils fiel auf, dass in der MRONJ-Gruppe die ossäre Beteiligung stärker voranschritt. Diese Beurteilung ließ sich anhand der zunehmenden Größe und Anzahl der Osteolysen treffen. Zudem waren alle definierten SREs bei Erstdiagnose sehr ähnlich verteilt. Insgesamt wurde in der MRONJ-Gruppe bei 30 Patienten (60 %) und in der KTRL-Gruppe bei 31 Patienten (62 %) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein SRE diagnostiziert. Im Verlauf wurden in der

MRONJ-Gruppe verhältnismäßig häufiger Hyperkalzämien, pathologische Frakturen und Rückenmarkskompressionen diagnostiziert. Auch Knochenoperationen und -bestrahlungen waren in der MRONJ-Gruppe verhältnismäßig häufiger nötig als in der KTRL-Gruppe. Es konnte zwischen den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, es bestand hingegen die erwähnte Verhältnisumkehrung bei allen betreffenden Osteolyseparametern.

3.2.2 Anti-resorptive Therapie

Sowohl alle Patienten der MRONJ-Gruppe als auch alle Patienten der KTRL-Gruppe erhielten eine AR-Therapie. Die Patienten der MRONJ-Gruppe erhielten die AR-Therapie im Mittel länger als die Patienten der KTRL-Gruppe. 39 Patienten (78 %) der MRONJ-Gruppe erhielten die AR-Therapie länger als 24 Monate, in der KTRL-Gruppe 21 Patienten (42 %). Unbekannt war der Zeitraum bei einem Patienten in der MRONJ-Gruppe (2 %) vs. 9 Patienten in der KTRL-Gruppe (18 %). In der MRONJ-Gruppe erhielten signifikant mehr Patienten eine längere AR-Therapie (länger als 24 Monate) im Vergleich zur KTRL-Gruppe ($p = 0,004$). Die exakte AR-Therapiedauer in Monaten in den beiden Gruppen ist in Abbildung 3 dargestellt.

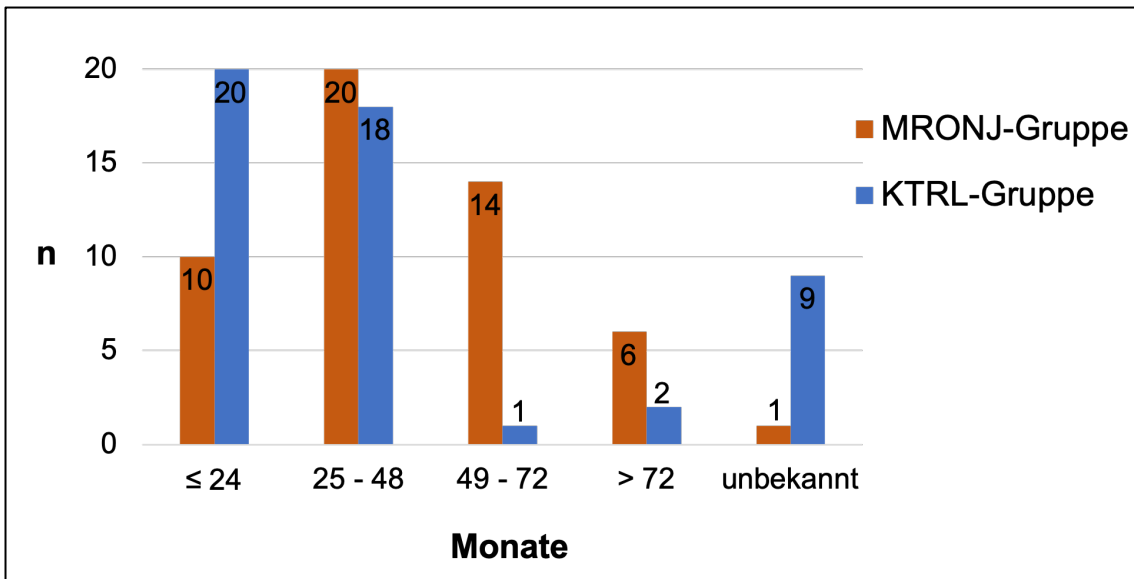


Abbildung 3: AR-Therapiedauer (MRONJ-Gruppe und KTRL-Gruppe)

Die Dauer der AR-Therapie wurde für jeden Patienten in Therapiemonaten erhoben. Für einen Vergleich der beiden Gruppen wurde die Dauer in verschiedene Zeitspannen gegliedert. Höchstens 24 Monate dauerte die AR-Therapie in der MRONJ-Gruppe bei 10 Patienten (20 %) und in der KTRL-Gruppe bei 20 Patienten (40 %). 25 bis 48 Monate dauerte die AR-Therapie bei 20 MRONJ-Patienten (40 %) vs. 18 KTRL-Patienten (36 %), 49 bis 72 Monate bei 14 MRONJ-Patienten (28 %) vs. einem KTRL-Patienten (2 %), länger als 72 Monate bei 6 MRONJ-Patienten (12 %) vs. 2 KTRL-Patienten (4 %). Bei einem MRONJ-Patienten vs. 9 KTRL-Patienten war nicht bekannt, wie lange die AR-Therapie dauerte. Die Patienten der MRONJ-Gruppe wurden im Durchschnitt über einen längeren Zeitraum mit ARs therapiert als die KTRL-Gruppe.

Die Patienten der MRONJ-Gruppe wurden im Mittel 45 (KI: 37 - 53) Monate mit ARs therapiert, die Patienten der KTRL-Gruppe 29 (KI: 23 - 36) Monate. Dies entspricht in der MRONJ-Gruppe einem mittleren Wert von knapp 4 Jahren und in der KTRL-Gruppe von 2,5 Jahren. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,001$).

Es wurden die Intervalle der AR-Medikation von Zoledronat und Pamidronat betrachtet. In der MRONJ-Gruppe wurde das AR häufiger im kürzest möglichen Zeitintervall von 4 Wochen und seltener in langen Intervallen appliziert als in der KTRL-Gruppe (siehe Abbildung 4 für die MRONJ-Gruppe und Abbildung 5 für die KTRL-Gruppe).

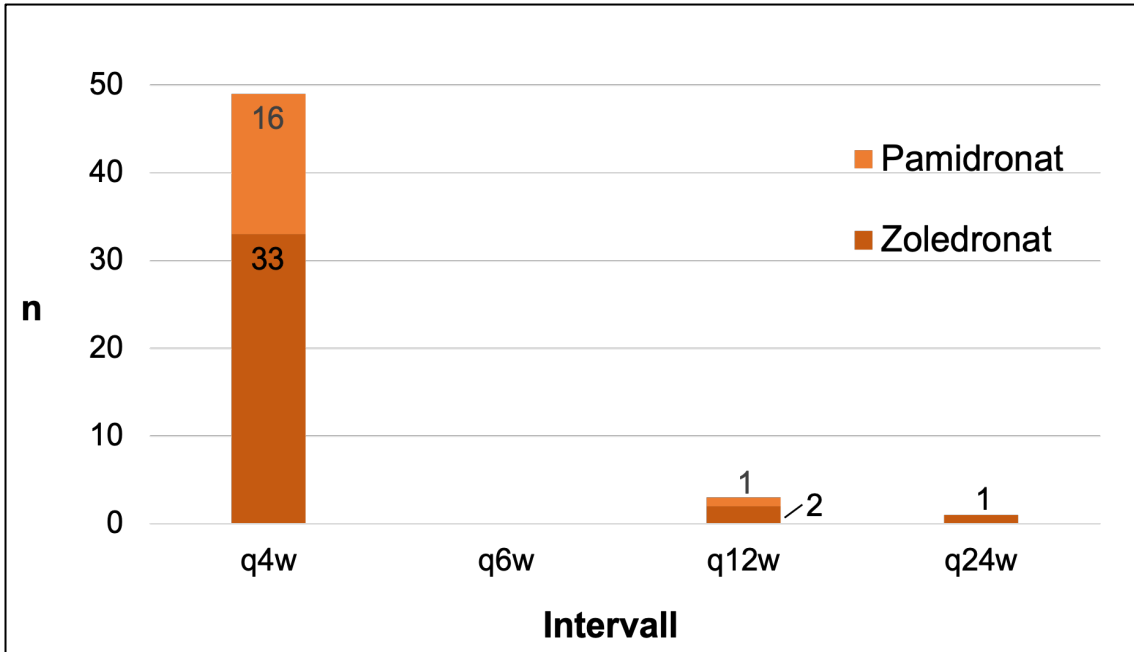


Abbildung 4: AR-Intervall (MRONJ-Gruppe)

Das Intervall der AR-Therapie wurde bei allen Fällen der MRONJ-Gruppe für Zoledronat oder Pamidronat analysiert. In der MRONJ-Gruppe war dies 53-mal der Fall. Es gab Patienten, die mit Zoledronat und Pamidronat in Sequenz in unterschiedlichen Intervallen therapiert wurden. Diese Patienten wurden für diese Analyse mehrfach erfasst. Die Anzahl der Patienten, die ein anderes AR-Präparat erhielten, war zu gering, um aussagekräftige Unterschiede bezüglich des Intervalls zu ermitteln. In der MRONJ-Gruppe wurde in 49 Fällen im 4-wöchentlichen Intervall mit Zoledronat (n = 33) oder Pamidronat (n = 16) therapiert, in keinem Fall im 6-wöchentlichen Intervall, in 3 Fällen im 12-wöchentlichen Intervall (Zoledronat: n = 2, Pamidronat: n = 1) und in einem Fall im 24-wöchentlichen Intervall mit Zoledronat. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle wurde in der MRONJ-Gruppe im kürzest möglichen Zeitintervall von 4 Wochen mit ARs therapiert. In einem Intervall mit längeren therapiefreien Zeitspannen fand die AR-Therapie in weniger Fällen als in der KTRL-Gruppe (siehe Abbildung 5) statt.

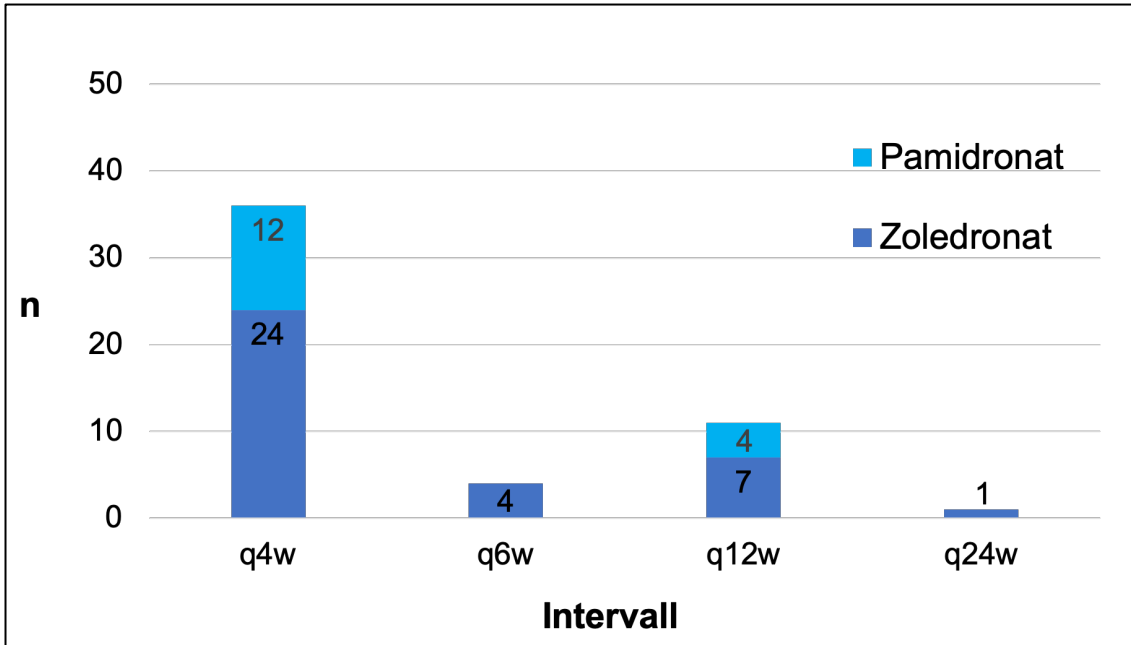


Abbildung 5: AR-Intervall (KTRL-Gruppe)

Das Intervall der AR-Therapie wurde bei allen Fällen der KTRL-Gruppe für Zoledronat oder Pamidronat analysiert. In der KTRL-Gruppe war dies 52-mal der Fall. Es gab Patienten, die mit Zoledronat und Pamidronat in Sequenz in unterschiedlichen Intervallen therapiert wurden. Diese Patienten wurden für diese Analyse mehrfach erfasst. Die Anzahl der Patienten, die ein anderes AR-Präparat erhielten, war zu gering, um aussagekräftige Unterschiede bezüglich des Intervalls zu ermitteln. In der KTRL-Gruppe wurde in 36 Fällen im 4-wöchentlichen Intervall mit Zoledronat (n = 24) oder Pamidronat (n = 12) therapiert, in 4 Fällen im 6-wöchentlichen Intervall mit Zoledronat, in 11 Fällen im 12-wöchentlichen Intervall (Zoledronat: n = 7, Pamidronat: n = 4) und in einem Fall im 24-wöchentlichen Intervall mit Zoledronat. Die AR-Therapie fand in der KTRL-Gruppe genauso wie in der MRONJ-Gruppe am häufigsten im Zeitintervall von 4 Wochen statt. Im Vergleich zur MRONJ-Gruppe (siehe Abbildung 4) wurde in mehr Fällen in einem Intervall mit längeren therapiefreien Zeitspannen mit ARs therapiert.

In der MRONJ-Gruppe wurde insgesamt 53-mal Zoledronat oder Pamidronat verabreicht. Das bedeutet es gab Patienten, die mit Zoledronat und Pamidronat in unterschiedlichen Intervallen therapiert wurden. Diese wurden für diese Analyse doppelt erfasst. Die Anzahl der Patienten, die ein anderes AR-Präparat erhielten, war zu gering, um aussagekräftige Unterschiede bezüglich des Intervalls zu ermitteln. In der MRONJ-Gruppe wurde 49-mal im 4-wöchentlichen Intervall (q4w) die AR-Therapie appliziert. In der KTRL-Gruppe wurde insgesamt 52-mal Pamidronat oder Zoledronat verabreicht, davon 36-mal im 4-wöchentlichen Intervall. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,003$). In längeren Intervallen (6-wöchentlich (q6w), 3-monatlich (q12w) oder 6-monatlich (q24w)) wurde in der

MRONJ-Gruppe in 3 Fällen die AR-Therapie verabreicht, in der KTRL-Gruppe 5-mal häufiger, in 16 Fällen.

Es wurde analysiert, wie häufig das 4-wöchentliche Intervall nach 2 Jahren Therapiezeit auf ein längeres Intervall umgestellt wurde. Von 49 Fällen in der MRONJ-Gruppe, in denen Zoledronat oder Pamidronat im 4-wöchentlichen Intervall verabreicht wurde, fand nur in 8 Fällen innerhalb von 2 Jahren ein Wechsel zu einem längeren Intervall oder ein Wechsel zu einem anderen AR-Präparat (Clodronat, Alendronat oder Ibandronat) statt. In 9 Fällen wurde die AR-Therapie innerhalb von 2 Jahren beendet. In 32 Fällen erhielten die MRONJ-Patienten die AR-Therapie länger als 2 Jahre im 4-wöchentlichen Intervall. In der KTRL-Gruppe fand in 13 von insgesamt 36 Fällen ein Intervall- oder AR-Wechsel statt. In 12 Fällen wurde die AR-Therapie innerhalb von 2 Jahren beendet. In 7 Fällen erhielten die KTRL-Patienten die AR-Therapie länger als 2 Jahre im 4-wöchentlichen Intervall. In der MRONJ-Gruppe wurde in 32 von 49 Fällen und in der KTRL-Gruppe in 7 von 36 Fällen länger als 2 Jahre im 4-wöchentlichen Intervall mit ARs therapiert. Insgesamt betrachtet wurde in der MRONJ-Gruppe deutlich seltener nach 2 Jahren auf ein längeres Intervall umgestellt.

Sowohl in der MRONJ-Gruppe als auch in der KTRL-Gruppe wurde insgesamt 61-mal eine AR-Therapie begonnen. In der MRONJ-Gruppe wurde diese 50-mal unter- oder abgebrochen. Grund war in allen Fällen die MRONJ. In der KTRL-Gruppe wurde die AR-Therapie bis zum Datenaufnahmeschluss 16-mal unterbrochen oder abgebrochen. Der Grund war 4-mal eine unerwünschte Nebenwirkung, 8-mal der Tod des Patienten, und 4-mal eine geplante Zahnextraktion. Von den 50 Patienten, die eine MRONJ erlitten, erhielten 11 (22 %) im Anschluss an dieses Ereignis erneut eine AR-Therapie. 4 dieser 11 Patienten entwickelten daraufhin eine zweite MRONJ. Dies entsprach 36 % der Patienten, die eine erneute AR-Therapie erhalten hatten.

Die angewendeten AR-Präparate waren gleichmäßig zwischen den beiden Gruppen verteilt. Abbildung 6 zeigt die Verteilung für die MRONJ-Gruppe und Abbildung 7 für die KTRL-Gruppe.

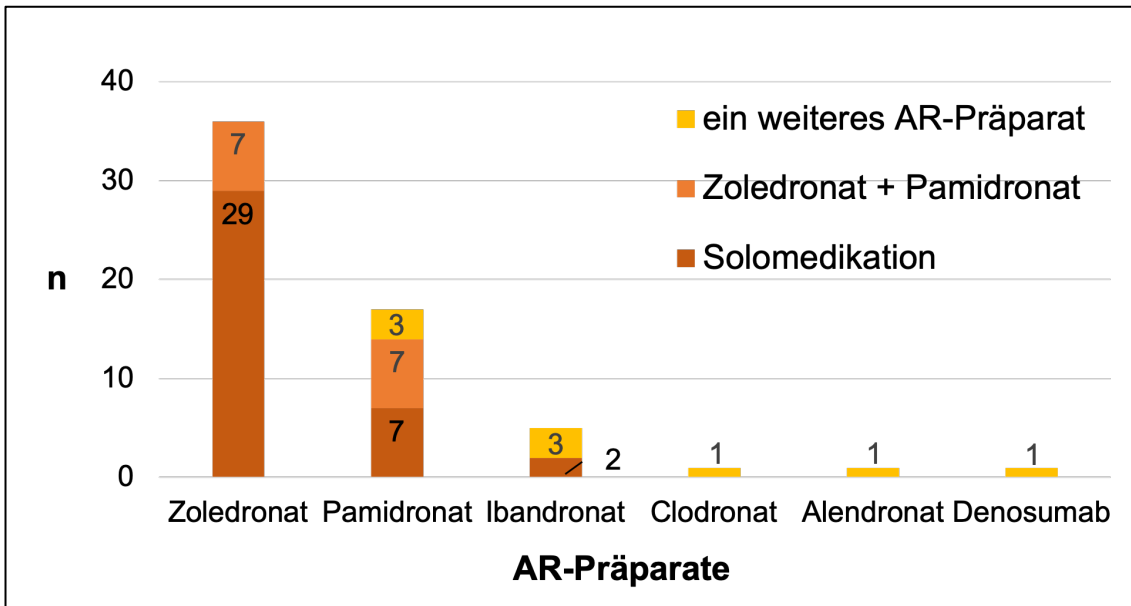


Abbildung 6: AR-Präparate (MRONJ-Gruppe)

In der osteosupportiven Therapie der Patienten der MRONJ-Gruppe wurden verschiedene ARs eingesetzt. Insgesamt wurde bei 50 Patienten 61-mal eine AR-Therapie begonnen. Es gab Patienten, die sequentiell mit mehr als einem AR-Präparat therapiert wurden. Diese Patienten wurden für diese Analyse mehrfach erfasst. In 36 Fällen wurde in der MRONJ-Gruppe Zoledronat verabreicht, davon in 29 Fällen als Solomedikation und in 7 Fällen sequentiell vor oder nach Pamidronat. Pamidronat erhielten Patienten der MRONJ-Gruppe in 17 Fällen, davon in 7 Fällen als Solomedikation, in 7 Fällen vor oder nach Zoledronat und in 3 Fällen vor oder nach einem weiteren AR-Präparat. Mit Ibandronat wurde als Solomedikation in 2 Fällen und in 3 Fällen vor oder nach einem weiteren AR-Präparat therapiert. Clodronat, Alendronat und Denosumab wurden jeweils in einem Fall und sequentiell mit einem weiteren AR-Präparat verabreicht. Die verabreichten AR-Präparate in der MRONJ-Gruppe waren insgesamt sehr ähnlich verteilt wie in der KTRL-Gruppe (siehe Abbildung 7).

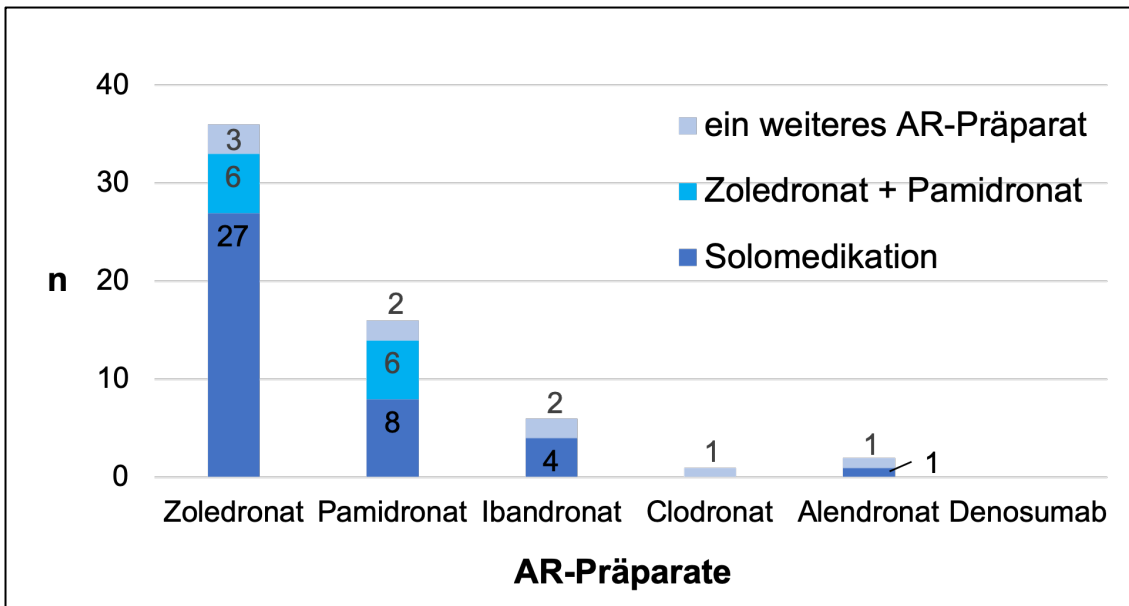


Abbildung 7: AR-Präparate (KTRL-Gruppe)

In der osteosupportiven Therapie der Patienten der KTRL-Gruppe wurden verschiedene ARs eingesetzt. Kein Patient der KTRL-Gruppe erhielt den monoklonalen Antikörper Denosumab. Insgesamt wurde bei 50 Patienten 61-mal eine AR-Therapie begonnen. Es gab Patienten, die sequentiell mit mehr als einem AR-Präparat therapiert wurden. Diese Patienten wurden für diese Analyse mehrfach erfasst. In 36 Fällen wurde in der KTRL-Gruppe Zoledronat verabreicht, davon in 27 Fällen als Solomedikation, in 6 Fällen sequentiell vor oder nach Pamidronat und in 3 Fällen vor oder nach einem weiteren AR-Präparat. Pamidronat erhielten Patienten der KTRL-Gruppe in 16 Fällen, davon in 8 Fällen als Solomedikation, in 6 Fällen vor oder nach Zoledronat und in 2 Fällen vor oder nach einem weiteren AR-Präparat. Mit Ibandronat wurde als Solomedikation in 4 Fällen und in 2 Fällen vor oder nach einem weiteren AR-Präparat therapiert. Clodronat wurde in einem Fall vor oder nach einem weiteren AR-Präparat verabreicht, Alendronat in einem Fall als Solomedikation und in einem weiteren Fall vor oder nach einem weiteren Präparat. Die verabreichten AR-Präparate in der KTRL-Gruppe waren insgesamt sehr ähnlich verteilt wie in der MRONJ-Gruppe (siehe Abbildung 6).

In beiden Gruppen wurde jeweils 61-mal eine AR-Therapie gestartet. Es gab in beiden Gruppen Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf mit mehr als einem AR-Präparat sequentiell therapiert wurden. Sowohl in der MRONJ-Gruppe als auch der KTRL-Gruppe wurde insgesamt 36-mal Zoledronat verabreicht. In der MRONJ-Gruppe wurde davon in 7 Fällen zudem sequentiell Pamidronat verabreicht. In der KTRL-Gruppe waren es 6 Fälle. In weiteren 3 Fällen fand in der KTRL-Gruppe ein Wechsel zu einem anderen AR-Präparat statt. Mit Pamidronat wurde insgesamt 17-mal in der MRONJ-Gruppe und 16-mal in der KTRL-Gruppe therapiert. In der Therapiesequenz wurde in der MRONJ-Gruppe in 10 Fällen und in der KTRL-Gruppe in 8 Fällen auf Zoledronat oder auf ein anderes AR-Präparat

umgestellt. Ein Patient der MRONJ-Gruppe wurde mit dem RANKL-Inhibitor Denosumab therapiert. In der KTRL-Gruppe wurde Denosumab nicht eingesetzt. Insgesamt waren die unterschiedlichen zur Verfügung stehenden AR-Präparate sehr gleichmäßig zwischen den beiden Gruppen verteilt.

In der mit Zoledronat behandelten Patientengruppe belief sich die kumulative Dosis in der MRONJ-Gruppe (n = 36) im Mittel auf 1.750 (KI: 1.470 - 2.030) mg. In der KTRL-Gruppe (n = 36) war der Mittelwert mit 896 (686 - 1.105) mg beinahe halb so groß wie in der MRONJ-Gruppe. Der Unterschied der mittleren kumulativen Zoledronatdosis zwischen den beiden Gruppen war signifikant ($p < 0,001$). Die mittlere kumulative Pamidronatdosis war nicht statistisch relevant unterschiedlich, auch wenn diese in der MRONJ-Gruppe (n = 17) mit 38.960 (KI: 12.580 - 65.334) mg über dem Wert der KTRL-Gruppe (n = 16) mit 22.700 (KI: 10.971 - 34.412) mg lag.

3.2.3 Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose

Dieser Abschnitt bezieht sich auf die MRONJ betreffenden Parameter und somit ausschließlich auf die MRONJ-Gruppe.

In der Gesamtheit von 2.398 Patienten mit MM-Erkrankung wurden 52 Patienten mit einer MRONJ gefunden. Alle Patienten erhielten die Diagnose MM und MRONJ in einem Zeitraum von 26 Jahren, zwischen dem 15. Oktober 1993 und dem Datenaufnahmeschluss am 31. März 2019. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 2,17 %.

50 der 52 Patienten konnten in diese Analyse eingeschlossen werden. Im Mittel dauerte die AR-Therapie der MRONJ-Patienten 45 Monate, bis sie eine MRONJ entwickelten. Der kürzeste Zeitraum betrug 3 Monate, wobei nicht ausgeschlossen werden konnte, dass dieser Patient vor der myelomspezifischen AR-Therapie schon ARs zur Osteoporoseprophylaxe erhielt. 3 Patienten erhielten länger als 8 Jahre ARs, bis sie eine MRONJ entwickelten.

Die AR-Therapiedauer bis zur MRONJ korrelierte signifikant mit dem OS der MRONJ-Patienten. Die mittlere AR-Therapiedauer betrug in der MRONJ-Gruppe 43 (KI: 40 - 57) Monate, das mittlere OS lag bei 103 (KI: 86 - 121) Monaten. Je später im Krankheitsverlauf die Patienten eine MRONJ entwickelten, desto länger lebten sie ($p < 0,001$, $r = 0,590$).

Die retrospektive Beurteilung des Stadiums der MRONJ erfolgte gemäß den Richtlinien der AAOMS. Es wurde bei 9 Patienten (18 %) Stadium 1, bei 34 Patienten (68 %) Stadium 2, und bei 7 Patienten (14 %) Stadium 3 festgestellt.

Bei 25 Patienten (50 %) war die Mandibula von der MRONJ betroffen. Bei 14 Patienten (28 %) war es die Maxilla und bei 2 Patienten (4 %) waren beide Kiefer betroffen. Die Lokalisation wurde bei 9 Patienten (18 %) nicht dokumentiert.

Bei Betrachtung der bekannten Lokalisationen war die Mandibula im Vergleich zur Maxilla nahezu im Verhältnis 2:1 betroffen (61 % vs. 34 %). Abbildung 8 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der Lokalisation und dem Stadium der MRONJ.

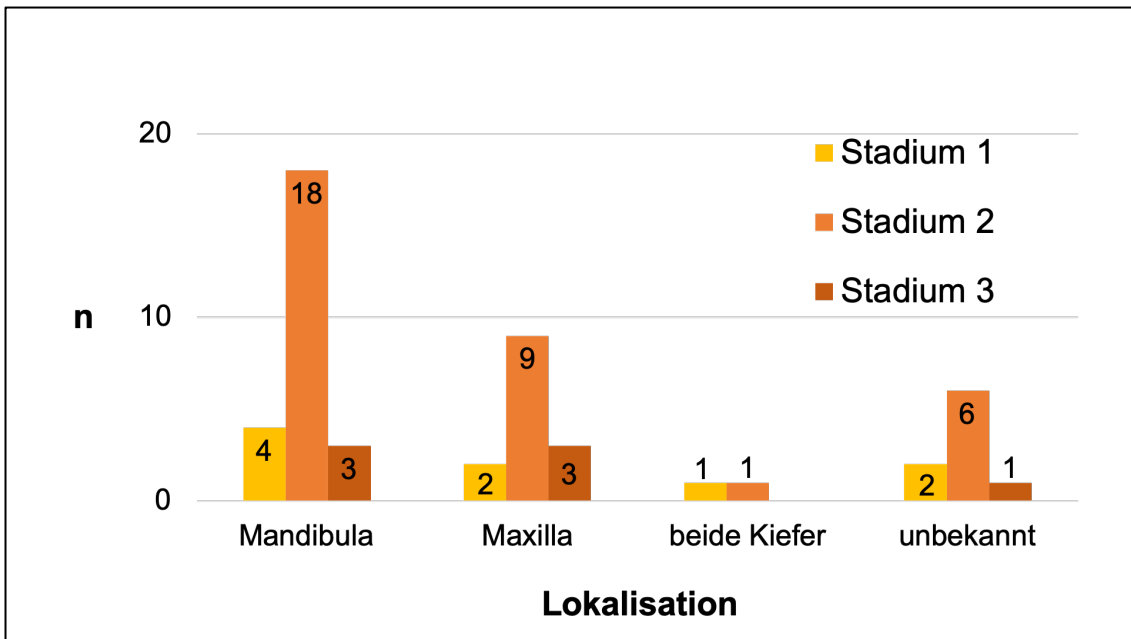


Abbildung 8: Korrelation zwischen Lokalisation und Stadium der MRONJ

Innerhalb der MRONJ-Gruppe wurden die Lokalisation und das Stadium der MRONJ retrospektiv zum Zeitpunkt des Datenaufnahmeschlusses erfasst. Bei der Lokalisation wurde zwischen Mandibula, Maxilla oder zeitgleich beide Kiefer differenziert. Das Stadium wurde gemäß den Richtlinien der AAOMS eingeteilt. Die Mandibula war 4-mal in Stadium 1, 18-mal in Stadium 2 und 3-mal in Stadium 3 betroffen. Die Maxilla war 2-mal in Stadium 1, 9-mal in Stadium 2 und 3-mal in Stadium 3 betroffen. Beide Kiefer gleichzeitig waren einmal in Stadium 1 und einmal in Stadium 2 betroffen. Bei 9 Patienten war die Lokalisation der MRONJ unbekannt. Die Mandibula war insgesamt häufiger betroffen als die Maxilla, in Stadium 3 waren beide Kiefer gleich häufig betroffen.

Die Mandibula war bei Stadium 1 und 2 gemäß der Gesamtverteilung doppelt so häufig betroffen wie die Maxilla. Bei Betrachtung der schwerwiegenden Verläufe (Stadium 3) fiel auf, dass die Mandibula und die Maxilla zu gleichen Teilen betroffen waren. Bei jeweils 3 Patienten wurde Stadium 3 diagnostiziert.

Bei 40 Patienten war das Therapievorgehen bekannt. Bei 10 Patienten (20 %) handelte es sich um ein konservatives Vorgehen, bei 30 Patienten (60 %) wurde ein operatives Vorgehen angewandt.

3.3 Myelomtherapie

Die MRONJ-Gruppe wurde im Median mit 4 (1 - 12) Linien, die KTRL-Gruppe mit 3 (1 - 8) Linien therapiert. Der Medianwert war vergleichbar, die Extrema lagen in der MRONJ-Gruppe weiter auseinander als in der KTRL-Gruppe.

Die TDT war in den beiden Gruppen vergleichbar lange. Diese betrug sowohl in der MRONJ-Gruppe als auch in der KTRL-Gruppe im Mittel 1 (KI: 0,5 - 1,3) Monat. In beiden Gruppen wurde zeitnah nach Diagnosestellung mit der Therapie begonnen. Die TFST war ebenfalls vergleichbar mit im Mittel 36 (KI: 29 - 43) Monaten in der MRONJ-Gruppe und 33 (KI: 24 - 43) Monaten in der KTRL-Gruppe. Bei beiden Zeitspannen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Mit einer autoSZT wurden in der MRONJ-Gruppe 27 Patienten (54 %) therapiert. 16 Patienten (32 %) unterzogen sich einer zweiten autoSZT innerhalb von 6 Monaten (Tandemkonzept). 3 Patienten (6 %) erhielten eine verzögerte Tandem autoSZT, der Zeitraum zwischen den Transplantationen war länger als 6 Monate. 8 Patienten (16 %) erhielten ausschließlich eine autoSZT (single autoSZT). Einer dritten autoSZT unterzogen sich in der MRONJ-Gruppe 5 Patienten (10 %). Diese 5 Patienten entsprachen 26 % der Patienten, die 2-mal eine autoSZT erhielten. Allogen transplantiert wurden in der MRONJ-Gruppe 3 Patienten (6 %). In der KTRL-Gruppe wurden 32 Patienten (64 %) mit einer autoSZT therapiert. 25 Patienten (50 %) unterzogen sich einem Tandemkonzept, 2 Patienten (4 %) erhielten eine verzögerte Tandem autoSZT und 5 Patienten (10 %) eine autoSZT (single autoSZT). Eine dritte autoSZT erhielten in der KTRL-Gruppe genau wie in der MRONJ-Gruppe 5 Patienten, das waren 18 % der Patienten, die 2-mal eine autoSZT erhielten. Allogen transplantiert wurden in der KTRL-Gruppe 7 Patienten (14 %). Insgesamt unterzogen sich in der MRONJ-Gruppe 5 Patienten (10 %) weniger einer SZT. Insgesamt wurde die KTRL-Gruppe häufiger autolog transplantiert und hat im Durchschnitt mehr Hochdosistherapien und Transplantationen erhalten.

Ein Frührezidiv innerhalb von 18 Monaten nach autoSZT erlitten in der MRONJ-Gruppe 10 Patienten (20 %), in der KTRL-Gruppe 15 Patienten (30 %). Keine Aussage diesbezüglich konnte in 6 (12 %) vs. 16 (32 %) Fällen getroffen werden. Die MRONJ-Gruppe erlitt signifikant seltener ein Frührezidiv nach autoSZT als die KTRL-Gruppe ($p = 0,045$).

IMiD-refraktär im Krankheitsverlauf wurden in der MRONJ-Gruppe 14 Patienten (28 %), in der KTRL-Gruppe wurden es 21 Patienten (42 %). PI-refraktär wurden

in der MRONJ-Gruppe 7 Patienten (14 %), in der KTRL-Gruppe waren es 15 Patienten (30 %). Die Angaben fehlten in der MRONJ-Gruppe bei 6 Patienten (12 %) und in der KTRL-Gruppe bei 16 Patienten (32 %). Bezüglich beider Substanzgruppen trat in der MRONJ-Gruppe deutlich seltener eine refraktäre Erkrankungssituation ein als in der KTRL-Gruppe. Sowohl bezüglich der Substanzgruppe der IMiDe war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$) als auch bezüglich der PIs ($p = 0,008$).

Abbildung 9 zeigt die Verteilung des Therapieansprechens in L1 und L2 im Verhältnis zur zugehörigen Gruppe. In L1 erzielte die MRONJ-Gruppe eine geringere ORR als die KTRL-Gruppe. In L2 kehrte sich das Verhältnis um.

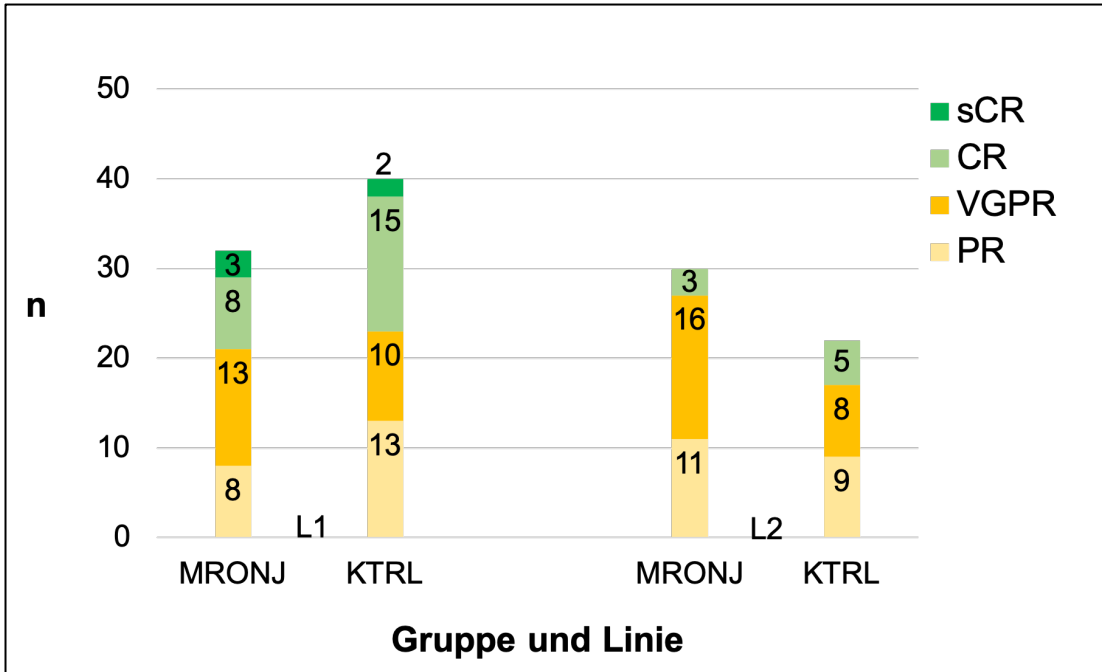


Abbildung 9: Remissionsstatus in L1 und L2 (MRONJ-Gruppe und KTRL-Gruppe)

Der Remissionsstatus wurde für alle Patienten der MRONJ-Gruppe und der KTRL-Gruppe in den Therapielinien L1 und L2 nach den IMWG-Kriterien erfasst. Im Diagramm ist die ORR aller Patienten in L1 bzw. in L2 abgebildet. In L1 erreichten eine sCR in der MRONJ-Gruppe 3 Patienten und in der KTRL-Gruppe 2 Patienten, eine CR 8 vs. 15 Patienten, eine VGPR 13 vs. 10 Patienten, eine PR 8 vs. 13 Patienten. In L2 kehrte sich das Verhältnis wie folgt um: Eine sCR erreichte in beiden Gruppen kein Patient, eine CR in der MRONJ-Gruppe 3 Patienten und in der KTRL-Gruppe 5 Patienten, eine VGPR 16 vs. 8 Patienten, eine PR 11 vs. 9 Patienten. In beiden Gruppen wurde in L1 eine höhere ORR erreicht als in L2. Der Vergleich der beiden Gruppen zeigte, dass die MRONJ-Gruppe in L1 eine geringere und in L2 eine höhere ORR erzielte als die KTRL-Gruppe (L1: 68 % vs. 80 %, L2: 72 % vs. 56 %).

Die MRONJ-Gruppe erreichte in L1 eine ORR von 68 %. 8 Patienten der MRONJ-Gruppe erreichten eine PR, 13 Patienten eine VGPR und 12 Patienten mindestens eine CR. In der KTRL-Gruppe lag die ORR in L1 bei 80 %. 13 Patienten erzielten eine PR, 10 eine VGPR, 17 mindestens eine CR. Einer L2 unterzogen sich nach dem ersten Progress in der MRONJ-Gruppe 42 Patienten und in der KTRL-Gruppe 39 Patienten. Innerhalb dieser Subgruppen lag die ORR in L2 in der MRONJ-Gruppe bei 72 %, in der KTRL-Gruppe fiel die ORR stärker ab auf 56 %. In L1 zeigte die MRONJ-Gruppe eine geringere ORR als die KTRL-Gruppe. Die ORR in L2 zeigte ein umgekehrtes Verhältnis, sie war in der MRONJ-Gruppe höher als in der KTRL-Gruppe.

Die Zeitspanne der DOR war umso größer, je länger die Patienten ARs erhielten. Die Patienten dieser Arbeit wurden im Mittel 38 (KI: 32 - 44) Monate mit ARs therapiert. Die ORR hielt in L1 im Mittel 31 (KI: 24 - 39) Monate und in L2 16 (KI: 11 - 21) Monate an. Die DOR korrelierte signifikant mit der Länge der AR-Therapie. In L1 betrug der p-Wert 0,001 ($r = 0,378$) und in L2 0,021 ($r = 0,303$).

3.4 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Es sollte der Zusammenhang zwischen dem PFS und der Gruppenzugehörigkeit analysiert werden. Hierfür wurde das PFS in der MRONJ-Gruppe und der KTRL-Gruppe getrennt voneinander betrachtet. Das mediane PFS1 lag nach Kaplan-Meier in der MRONJ-Gruppe bei 35 (KI: 27 - 43) Monaten. In der KTRL-Gruppe waren es 27 (KI: 21 - 33) Monate. Die MRONJ-Gruppe hatte ein längeres PFS1, der Unterschied war nicht signifikant. Das mediane PFS2 lag in der MRONJ-Gruppe ($n = 42$) bei 66 (KI: 49 - 83) Monaten, in der KTRL-Gruppe ($n = 39$) bei 46 (KI: 38 - 54) Monaten. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.

Das PFS wurde außerdem in Abhängigkeit von der AR-Therapiedauer betrachtet. Die Subgruppe, deren AR-Therapie länger als 24 Monate dauerte, hatte ein medianes PFS1 von 38 (KI: 28 - 48) Monaten. Die Subgruppe mit der kürzeren AR-Therapie hatte ein medianes PFS1 von 24 (KI: 15 - 33) Monaten, der Unterschied war signifikant ($p = 0,005$). Das mediane PFS2 der Subgruppe mit längerer AR-Therapie war fast doppelt so lange wie das in der Subgruppe mit kürzerer AR-Therapie. Im Median lag es in der Subgruppe mit längerer AR-Therapie bei 73 (KI: 47 - 99) Monaten und in der mit kürzerer AR-Therapie bei 37 (KI: 20 - 54) Monaten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Abbildung 10 zeigt die Überlebenskurve für die MRONJ-Gruppe und die KTRL-Gruppe. In der vorliegenden Arbeit konnte für die MRONJ-Gruppe ein deutlich längeres Überleben als für die KTRL-Gruppe gezeigt werden.

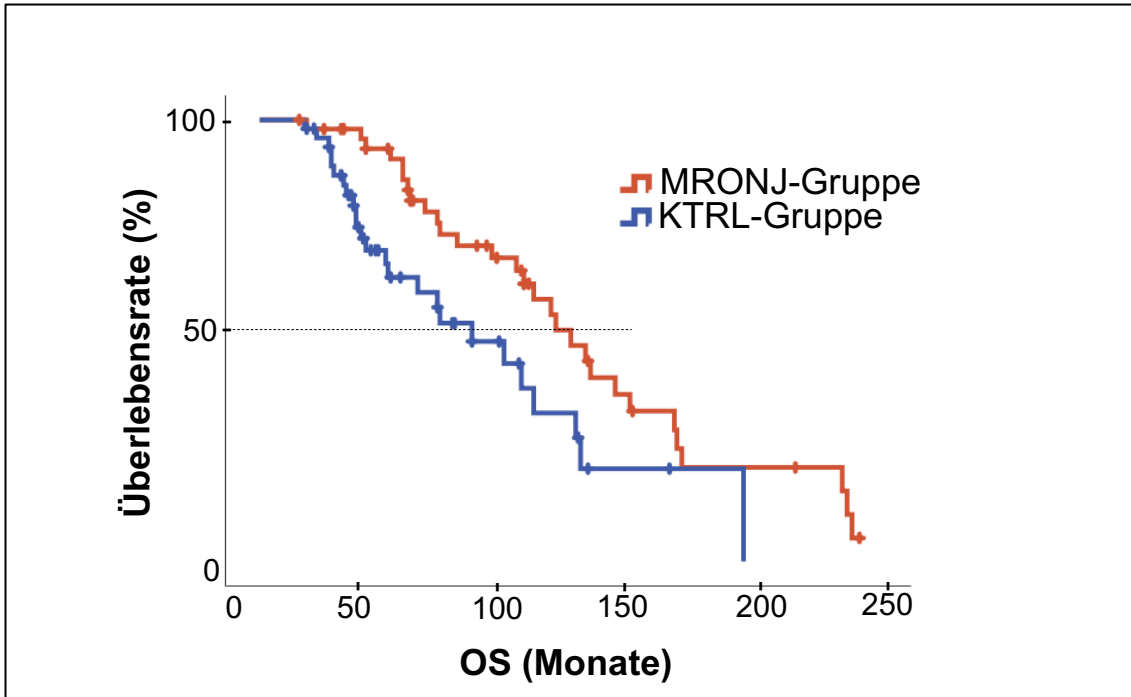


Abbildung 10: OS abhängig von Gruppenzugehörigkeit (MRONJ-Gruppe vs. KTRL-Gruppe)

Die Überlebensrate der MRONJ-Gruppe und der KTRL-Gruppe wurde nach Kaplan-Meier berechnet und dargestellt. Die Patienten der MRONJ-Gruppe lebten im Median 126 (KI: 107 - 145) Monate. Die Patienten der KTRL-Gruppe hatten ein medianes OS von 86 (KI: 50 - 122) Monaten. Das OS der Patienten der MRONJ-Gruppe war im Median 40 Monate länger als das der KTRL-Gruppe. Es konnte in dieser Arbeit ein relevanter Überlebensvorteil für die MRONJ-Gruppe gezeigt werden ($p = 0,013$).

Im gesamten Patientenkollektiv lag das mediane OS bei 111 Monaten. Die Patienten der MRONJ-Gruppe lebten im Median 126 (KI: 107 - 145) Monate. Das OS der KTRL-Gruppe lag im Median bei 86 (KI: 50 - 122) Monaten. Das mediane OS in MRONJ-Gruppe lag statistisch signifikant über dem der KTRL-Gruppe ($p = 0,013$).

In Abhängigkeit von der AR-Therapiedauer zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil für die Subgruppe, die länger als 24 Monate mit ARs therapiert wurde im Vergleich zu der Subgruppe, die höchstens 24 Monate mit ARs therapiert wurde. Abbildung 11 zeigt die zugehörige Überlebenskurve.

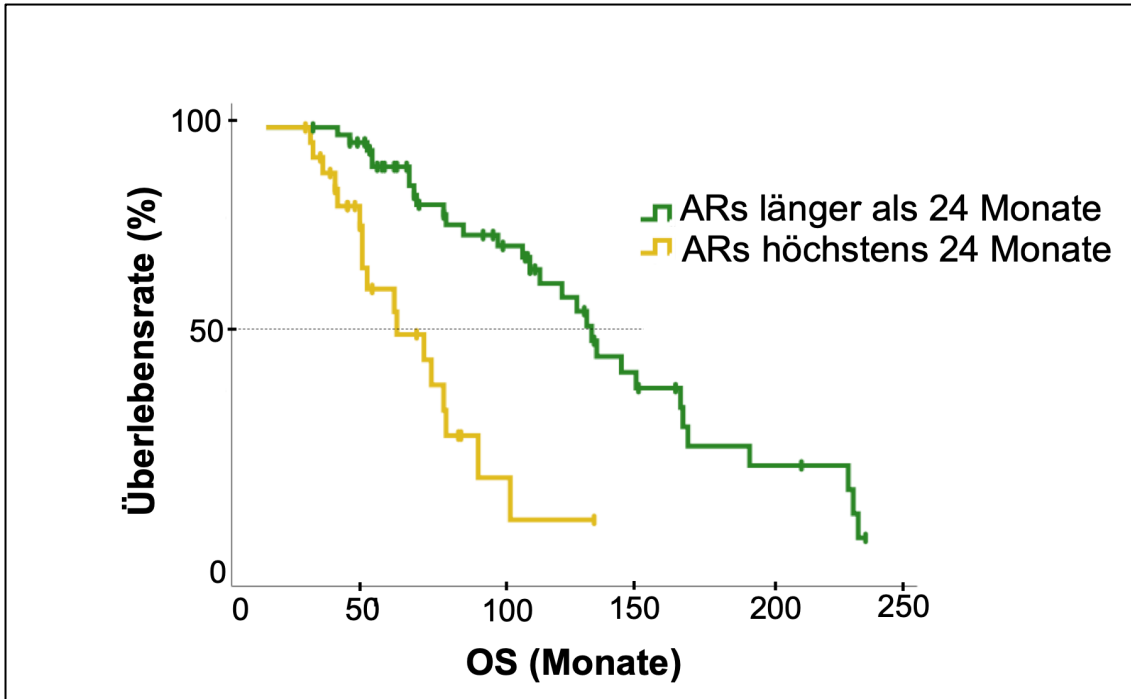


Abbildung 11: OS abhängig von AR-Therapiedauer

Die Überlebensrate in Abhängigkeit von der AR-Therapiedauer wurde nach Kaplan-Meier berechnet. Die Subgruppe aller Patienten dieser Arbeit, die länger als 24 Monate mit ARs therapiert wurde, lebte im Median 134 (KI: 113-155) Monate. Die Subgruppe, die höchstens 24 Monate mit ARs therapiert wurde, hatte ein medianes OS von 64 (KI: 45 - 83) Monaten. Die kürzer mit ARs therapierte Subgruppe lebte im Median 70 Monate kürzer. Der Überlebensvorteil für die länger als 24 Monate mit ARs therapierte Subgruppe war signifikant ($p < 0,001$).

Eine AR-Therapiedauer länger als 24 Monate war mit einem längeren Überleben verknüpft, verglichen zu einer AR-Therapie kürzer oder gleich 24 Monate. Das mediane OS der Subgruppe, deren AR-Therapie höchstens 24 Monate andauerte, lag bei 64 (KI: 45 - 83) Monaten. In der Subgruppe, welche die AR-Therapie länger als 24 Monate erhielt, lag es bei 134 (KI: 113 - 155) Monaten. Die länger mit ARs therapierte Subgruppe lebte somit signifikant länger ($p < 0,001$).

Insgesamt erhielten 60 Patienten die AR-Therapie länger als 24 Monate. Der Anteil an dieser Subgruppe war in der MRONJ-Gruppe mit 39 Patienten höher als in der KTRL-Gruppe mit 21 Patienten. Bei 30 Patienten insgesamt dauerte die AR-Therapie kürzer als 24 Monate (10 MRONJ-Patienten vs. 20 KTRL-Patienten). Bei 10 Patienten war der Zeitraum der AR-Therapie unbekannt (ein MRONJ-Patient vs. 9 KTRL-Patienten)

Das OS korrelierte außerdem signifikant mit der kumulativen Zoledronatdosis. Beide Gruppen zusammengefasst wurde in 72 Fällen mit Zoledronat therapiert. Im gesamten untersuchten Patientenkollektiv lag das mittlere OS bei 83 (KI: 72 - 94) Monaten, die mittlere kumulative Zoledronatdosis bei 1.368 (KI: 1.156 - 1.578) mg. Je höher die kumulative Zoledronatdosis war, desto länger war das OS ($p < 0,001$, $r = 0,557$).

Keine signifikante Korrelation zeigte sich beim OS in Abhängigkeit von der kumulativen Pamidronatdosis, wobei mit Pamidronat ($n = 33$) in beiden Gruppen zusammengefasst auch weniger Patienten therapiert wurden als mit Zoledronat ($n = 72$). Die mittlere kumulative Pamidronatdosis lag bei 32.180 (KI: 16.655 - 47.705) mg. Auch wenn die Korrelation nicht signifikant war, korrelierte das OS schwach mit der kumulativen Pamidronatdosis ($p = 0,095$, $r = 0,348$).

Ein Vergleich des OS der Subgruppen mit jeweils unterschiedlichem AR-Präparat ergibt folgendes: Die Subgruppe, die ausschließlich mit Pamidronat behandelt wurde (Pamidronatgruppe), lebte im Median 130 (KI: 37 - 222) Monate. Die Subgruppe, die kein Pamidronat, sondern ausschließlich Zoledronat oder ein weiteres AR-Präparat erhielt (Zoledronatgruppe), lebte im Median 111 (KI: 95 - 126) Monate. Die Überlebenskurven zeigten keinen signifikanten Unterschied. Auch der Vergleich der Patienten, die mit Pamidronat oder mit Zoledronat behandelt wurden, zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die mit Zoledronat Behandelten lebten im Median 126 (KI: 94 - 158) Monate.

4 Diskussion

Diese Arbeit befasst sich retrospektiv mit am MM erkrankten Patienten unter AR-Therapie. Der Schwerpunkt wurde im Rahmen der AR-Therapie auf die Entwicklung des Krankheitsbildes der MRONJ gelegt.

Für die Vergleichbarkeit der MRONJ-Gruppe mit einer KTRL-Gruppe wurde das Propensity Score Matching angewandt, um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu analysieren. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit waren die myelomspezifischen Ausgangswerte nicht beeinflussbar. Das Propensity Score Matching erhöht die Aussagekraft in Richtung von randomisierten kontrollierten Studien. Die Randomisierung stellt eine symmetrische Verteilung aller bekannten und unbekannt Patientmerkmale sicher. Die Randomisierung gewährleistet interne Validität. Aus Zeit- und Kostengründen ist es nicht möglich, allen medizinischen Fragestellungen mittels randomisierter, kontrollierter Studien nachzugehen. Das Propensity Score Matching bietet den Vorteil einer retrospektiven und einer leichter durchführbaren Analyse bei annähernder Vergleichbarkeit der bekannten Patientmerkmale. Außerdem haben die Ergebnisse der jeweiligen Studie, aufgrund des nicht explizit für diese Studie ausgewählten Patientenkollektivs, Gültigkeit über die Studie hinaus. Es ist eine externe Validität gegeben. Unbekannte Daten sind ein ernstzunehmendes Problem, wenn diese ausschließlich eine der beiden analysierten Gruppen betreffen [56]. Der Grund für fehlende Daten in dieser Arbeit lag an dem breit gestreuten Kollektiv der MRONJ-Gruppe. Aufgenommen wurden alle Patienten, die seit 1993 am Zentrum in Würzburg vorstellig waren und die Diagnose MM-Erkrankung und MRONJ erhielten. Informationen von Patienten, deren Erstlinientherapie nicht am UKW stattfand, wurden zum Teil nicht von den externen Zentren übermittelt. Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Arbeit dieser Größenordnung, welche das Auftreten einer MRONJ beim MM untersucht und dafür eine Experimentalgruppe und ihre im Verhältnis homogene KTRL-Gruppe mittels des Propensity Score Matchings betrachtet.

Zur Inzidenz der MRONJ speziell bei Patienten mit MM sind verschiedene Ergebnisse in der Literatur zu finden. In dieser Arbeit lag eine Inzidenzrate von 2,17 % über einen Zeitraum von 26 Jahren vor. Kos et al. ermittelten 2008 in ihrer Metaanalyse eine Inzidenz von 3,8 % [40], Bamias et al. 2005 (n = 111) hingegen auf 9,9 % in ihrer prospektiven Studie [57]. Walter et al. schätzten 2010 in ihrer retrospektiven Studie (n = 81) die Inzidenz auf 4,9 % [58]. Eine aktuelle retrospektive Studie von Auzina et al. aus dem Jahr 2019 (n = 126) zeigte eine Inzidenz von 6,8 % [36]. Der Grund für die nach oben abweichenden Werte in der Literatur im Vergleich zu dieser Arbeit, könnte an dem größeren und weiter zurückliegenden Zeitraum dieser Arbeit liegen. Die Erstbeschreibung der MRONJ fand im Jahr 2003 durch Marx statt [31]. Die Befunderhebung der Patienten dieser Arbeit begann schon 10 Jahre zuvor im Jahr 1993. Damit verbunden ist ein anderer Wissensstand und möglicherweise ein geringeres Bewusstsein der Ärzte für das Krankheitsbild der MRONJ. Dennoch wurden in Würzburg, als eines der deutschen Referenzzentren für das MM, bis Anfang 2019 nur 52 Fälle einer MRONJ gefunden bei fast 2.400 MM-Patienten. Möglicherweise spielt die Behandlung an einem spezialisierten Zentrum eine Rolle.

Die kontinuierliche Betreuung durch einen erfahrenen Zahnarzt ist bei der Entwicklung einer MRONJ von großer Bedeutung. Bei Analyse des Stellenwerts der zahnärztlichen Kontrollen in der vorliegenden Arbeit fällt ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen auf. Ausschließlich in der KTRL-Gruppe wurden AR-Therapien aufgrund einer zahnärztlichen Behandlung unterbrochen. 4-mal fand eine geplante Zahnextraktion statt. Zuvor wurde die AR-Therapie unterbrochen. Keiner der 4 Patienten entwickelte im Verlauf eine MRONJ. Man kann davon ausgehen, dass auch bei Patienten der MRONJ-Gruppe während der AR-Therapie Zahnextraktionen stattfanden. Jedoch wurde die AR-Therapie trotz Zahnextraktion nicht nachweisbar unterbrochen. Durie et al. und Dimopoulos beschrieben, dass durch regelmäßig stattfindende zahnärztliche Kontrolle das Risiko einer MRONJ sinkt [59, 60]. Dimopoulos et al. konnten 2009 nachweisen, dass Patienten mit vorheriger präventiver zahnärztlicher Kontrolle signifikant seltener (7 % vs. 26 %) und später im Verlauf (34 vs. 30 Monate) eine MRONJ entwickelten als Patienten ohne präventive Maßnahmen. Das Risiko einer

MRONJ sank von 21 % auf 2 % [60]. Es ist daher in der klinischen Praxis inzwischen Standard, alle Patienten mit geplanter AR-Therapie vorab zahnärztlich vorzustellen. Alle relevanten enorale Läsionen sollten vollständig aufgearbeitet sein, um das Risiko einer MRONJ zu senken. Zudem sollten kontinuierliche Verlaufskontrollen unter AR-Therapie erfolgen [44].

Die Verlaufskontrollen sollten dabei über die gesamte Therapiedauer begleitend durchgeführt. Die mittlere AR-Therapiedauer bis zur Entstehung einer MRONJ lag in dieser Arbeit bei 45 Monaten. Dieser Wert liegt leicht über dem von Bamias et al. 2005 angegeben 39 Monaten [57]. Dimopoulos et al. ermittelten 2009 sogar nur 33 Monate [60]. Ein Erklärungsansatz für diese Diskrepanz könnte der Zeitpunkt der MM-Diagnose sein. Er lag in der MRONJ-Gruppe zwischen 1993 und 2017. Dementsprechend wurde die MRONJ-Diagnose in ungefähr diesem Zeitraum gestellt. Das Krankheitsbild der MRONJ ist allerdings erst seit 2003 wissenschaftlich beschrieben. Die MRONJ-Ereignisse in dieser Arbeit liegen daher teilweise in einer Zeit, in der die MRONJ nicht bekannt genug war, als dass den Patienten präventive Zahnarztbesuche empfohlen wurden.

Zusätzlich zur Therapiedauer ist die Lokalisation zu betrachten. Die Auswertung der MRONJ-Lokalisation ergab eine ungleiche Verteilung zwischen der Mandibula und der Maxilla. Bei den MRONJ-Patienten dieser Arbeit befiel die MRONJ die Mandibula häufiger als die Maxilla. Das Verhältnis lag bei 2:1. Ruggiero et al., Auzina et al. und Choi et al. bestätigten, dass die Mandibula häufiger von der MRONJ betroffen ist [32, 36, 61]. Es wird vermutet, dass die vergleichsweise schlechtere Blutversorgung der Mandibula die Ursache ist. Im Gegensatz zur Maxilla läuft in der Mandibula nur ein Hauptgefäßstammast (A. alveolaris inferior). Die dicke Kompakta bedingt, dass sich weniger Gefäße im Knochen befinden. Die Mandibula wird schlechter mit Nährstoffen versorgt. Die höhere mechanische Belastung durch Kaukräfte der Mandibula im Vergleich zur Maxilla führt zusätzlich zu Mikroschädigungen. Die Maxilla besitzt eine spongiosere Struktur und multiple Gefäßversorgung, sodass sie gegenüber einer MRONJ möglicherweise weniger anfällig ist [62, 63]. Weder die genaue Pathogenese der MRONJ noch die Gründe für die ausschließliche Entstehung der MRONJ im Kieferknochen sind abschließend geklärt [32, 39]. Eine wichtige Rolle spielt die

erhöhte Beanspruchung des Kieferknochens und die daraus resultierende hohe Knochenumbaurate. Dies zieht einen vermehrten Einbau von BPs nach sich. Diese mindern indirekt die Vaskularisation. Zudem besteht intraoral ein erhöhtes Wundrisiko und zusätzlich ein breites Bakterienspektrum. Die entstandene Wunde heilt durch das verengte Kapillarnetzwerk eingeschränkt. Die Entstehung einer Nekrose wird begünstigt [19, 32, 38, 63]. BPs hemmen nicht nur Endothelzellen, sondern auch Keratinozyten. Die Integrität der oralen Mukosa wird gestört [64].

Abhängig von dem Ausprägungsgrad der MRONJ werden verschiedene Stadien unterschieden. Analog den Richtlinien der AAOMS war die MRONJ bei 18 % der MRONJ-Patienten im Stadium 1, bei 68 % im Stadium 2 und bei 14 % im Stadium 3. Diese Verteilung des Schweregrades in dieser Arbeit ist ähnlich der in der Literatur angegebenen. Choi et al. ermittelten 2017 eine ähnliche Verteilung (22 %, 55 % und 11 %) [61]. Gemäß des 2:1 Verhältnisses von Mandibula zu Maxilla waren die MRONJ-Ereignisse in dieser Arbeit in Stadium 1 und 2 aufgeteilt. In Stadium 3 war die Mandibula und die Maxilla gleich häufig betroffen (jeweils 3-mal).

Der Schweregrad der MRONJ bestimmt das Therapievorgehen. Als Therapieoptionen kommen eine konservative oder eine operative Variante in Frage. In der vorliegenden Arbeit wurden 20 % der MRONJ-Patienten konservativ therapiert und 60 % operiert. Die AAOMS empfiehlt eine Therapieentscheidung in Abhängigkeit vom Stadium der MRONJ. Ein konservatives Vorgehen wird bei Stadium 1 und 2 bevorzugt, ein operatives bei Stadium 3 [32]. Grötz et al. berichten bei konservativem Vorgehen von einer Erfolgsrate von 23 %, bei operativer Herangehensweise von einem Deckungserfolg von circa 90 % [48]. Trotz einer Stadiengerechten Therapie kamen Choi et al. hingegen zu der Erkenntnis, dass bei allen Patienten ihrer Studie ein Rest an freiliegendem Knochen übrig blieb [61]. Auch Marx et al. halten einen chirurgischen Eingriff für kontraproduktiv. Neben der Entfernung von nekrotischem Gewebe werde unvermeidbar gesunder Knochen freigelegt [47]. Aufgrund dieser leicht widersprüchlichen Datenlage in der Literatur ist von einer Therapieresistenz der MRONJ auszugehen. Eine ausreichende Prävention ist von großer Bedeutung [61, 65]. Über den jeweiligen konkreten

Therapieerfolg der getroffenen Maßnahme konnte in dieser Arbeit mangels Informationen in der Patientenakte keine Aussage getroffen werden.

Nach dem Auftreten einer MRONJ stellt sich auch die Frage nach dem Therapieprozedere der AR-Therapie. In der MRONJ-Gruppe gab es 11 Patienten (22 %), die im Anschluss an die MRONJ erneut mit ARs therapiert wurden. Bei 4 dieser 11 Patienten (36 %) wurde später eine zweite MRONJ diagnostiziert. Der Grund für die Wiederaufnahme der AR-Therapie ist wahrscheinlich, dass zum damaligen Zeitpunkt das Risiko einer MRONJ geringer eingeschätzt wurde. Dennoch bleibt in dieser Auswertung unklar, warum eine erneute AR-Therapie begonnen wurde. Es kann an der dringenden Notwendigkeit einer AR-Therapie im Bezug zur ossären Situation liegen oder an dem damaligen Wissensstand zur Diagnose MRONJ. Der Patientenanteil in der MRONJ-Gruppe, welcher nach der MRONJ erneut mit ARs therapiert wurde und daraufhin eine zweite MRONJ entwickelte, war verhältnismäßig hoch. Es waren 36 % des Patientenanteils mit erneuter AR-Therapie von einer zweiten MRONJ betroffen. Dies ist ein Indiz dafür, dass der Nutzen einer erneuten AR-Therapie nach einer MRONJ fragwürdig ist und sehr sorgfältig abgewogen werden muss. Nach Terpos et al. soll die AR-Therapie bei einem MRONJ-Ereignis auf jeden Fall pausiert werden, bis eine Heilung eingetreten ist. Die Fortführung der AR-Therapie soll nur in Erwägung gezogen werden, wenn sich das MM progredient zeigt und eine aktive zunehmende Knochenbeteiligung nachzuweisen ist. Ein kurzzeitiger, positiver Effekt sei aufgrund der langen Halbwertszeit der BPs nicht gesichert. Jedoch könne das Fortschreiten der MRONJ durch den Wegfall der anti-angiogenen Effekte verhindert werden [26, 39].

Unabhängig vom Wiederbeginn einer AR-Therapie ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Zahnärzten wichtig zu betonen. Diese ist zur Vermeidung einer zukünftigen MRONJ unabdingbar. Es ist anzunehmen, dass es weiterhin viele MM-Patienten und Malignompatienten mit AR-Therapie geben wird. Ausschlaggebend dafür ist die steigende Lebenserwartung in unserer Gesellschaft. Die Therapie der malignen Grunderkrankung wird dabei stets im Vordergrund stehen. Zunehmend wichtiger werden bei allen Tumorerkrankungen die unterstützenden Maßnahmen und Therapien. Beim MM betreffen diese

beispielsweise das kardiovaskuläre Risiko oder die osteosupportiven Maßnahmen. Die MRONJ als gravierende Nebenwirkung der osteosupportiven Therapie nimmt hier eine bedeutende Rolle ein. Die MRONJ ist mit einer deutlichen Einschränkung der erhobenen Lebensqualität verbunden [66]. In der Onkologie wird diese Lebensqualität derzeit unter dem Begriff „patientenberichtete Outcomes“ (engl.: Patient-Reported Outcomes, PRO) erforscht [67]. Von höchster Relevanz zur Vermeidung der MRONJ ist eine regelmäßige, engmaschige Untersuchung des stomatognathen Systems. Ebenfalls ist eine regelmäßige Evaluierung der Sinnhaftigkeit der Fortführung der AR-Therapie notwendig. Ein Abwägen der richtigen Art und Weise der AR-Therapie bezüglich Dauer, Intervall und Dosis ist von großer Bedeutung. Es unterstreicht den hohen Stellenwert der Durchführung von Arbeiten wie dieser für das MM. Vor allem vor dem Hintergrund, dass eine sinnvoll durchgeführte AR-Therapie die Lebensqualität und die Lebenserwartung der MM-Patienten steigern kann.

Für die Abwägung der AR-Therapie wurden die MM-bezogenen Erstdiagnosedaten in beiden Gruppen einem Matching unterzogen, gegenübergestellt und analysiert. Wichtig im Vergleich der beiden Gruppen war das Tumorstadium. Dieses war bei Erstdiagnose nach dem Matching ähnlich zwischen den beiden Gruppen verteilt. Das R-ISS-Stadium I wurde in der MRONJ-Gruppe etwas häufiger festgestellt, Stadium II gleich häufig (58 %) und Stadium III in der MRONJ-Gruppe etwas seltener. Die Übereinstimmung wird dem Anspruch ähnlicher Ausgangswerte hinreichend gerecht.

Neben der Stadieneinteilung sind beim MM die Behandlungskriterien entscheidend. Von dem CRAB-Kriterium der Hyperkalzämie waren in der MRONJ-Gruppe mehr Patienten als in der KTRL-Gruppe betroffen (12 % vs. 8 %). Der Patientenanteil mit Hyperkalzämie in dieser Arbeit ist vergleichbar mit den von Kyle et al. bzw. von Rajkumar et al. ermittelten Werten (13 % [68] bzw. 15 % [69]). Gegebenenfalls ist das Risiko für eine MRONJ höher, wenn initial eine Hyperkalzämie bestand. Aus unseren Daten mit einer jeweils kleinen Gruppengröße lässt sich diese Hypothese allerdings weder bestätigen noch falsifizieren. Von

anderen CRAB-Kriterien wie Nierenfunktionsstörung, Anämie und Osteolysen waren die MRONJ-Patienten hingegen seltener betroffen. Unter einer eingeschränkten Nierenfunktion litten bei Erstdiagnose in der MRONJ-Gruppe 40 % und in der KTRL-Gruppe 56 %. Die hier festgestellten Prozentangaben liegen über denen, die in der Literatur für Patienten mit Niereninsuffizienz zu finden sind. Kyle et al. gaben 2003 (n = 1.027) einen Wert von 19 % an [68]. In der Studie von Talamo et al. aus dem Jahr 2010 (n = 170) waren es 17 % [70]. Der Unterschied könnte durch die jeweilige Definition einer Niereninsuffizienz begründet sein. Üblicherweise wird das CRAB-Kriterium bezüglich des Nierenstadiums ausschließlich anhand der berechneten Creatinin-Clearance nach der MDRD-Formel festgelegt. In der vorliegenden Arbeit wurden hingegen auch Patienten mit einem der folgenden weiteren Kriterien in die Kategorie der Niereninsuffizienz eingeordnet: mindestens eine diagnostizierte Nierenbegleiterkrankung, eine Cast-Nephropathie, eine Albuminurie im Stadium A2 oder A3, oder eine relevante Proteinurie. Der Grund für diese Entscheidung war, dass für die Dosierung und das Intervall der AR-Therapie nicht nur die errechnete geschätzte Creatinin-Clearance, sondern weitere Nierenparameter ausschlaggebend sind. Auffällig waren in dieser Arbeit die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei zwei Nierenparametern. Dies war sowohl bei der Proteinurie als auch bei der B-J-P der Fall. Erstere lag in der MRONJ-Gruppe signifikant seltener im pathologischen Bereich als in der KTRL-Gruppe (14 % vs. 34 %, p = 0,041). Eine B-J-P wurde ebenfalls in der MRONJ-Gruppe signifikant seltener gefunden als in der KTRL-Gruppe (34 % vs. 54 %, p = 0,045). Eine Anämie stellte in der MRONJ-Gruppe bei 50 % und in der KTRL-Gruppe bei 64 % der Patienten eine Behandlungsindikation dar. Im Vergleich zur Analyse von Rajkumar et al. aus dem Jahr 2016 hatten in dieser Arbeit weniger Patienten bei Diagnosestellung eine Anämie. Rajkumar et al. gaben einen Wert von 75 % für eine Anämie bei MM-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an [69]. Bezüglich des Knochenbefundes hatte ebenfalls die MRONJ-Gruppe eine bessere Ausgangslage. Bei nur 82 % der MRONJ-Patienten vs. 88 % der KTRL-Patienten wurde bei Erstdiagnose mindestens eine Osteolyse diagnostiziert. Diese Prozentwerte liegen leicht

über den von Rajkumar et al. publizierten Werten (80 %), sind jedoch vergleichbar [69]. Eine Behandlungsindikation aufgrund eines CRAB-Kriteriums hatten in der MRONJ-Gruppe zusammengefasst weniger Patienten als in der KTRL-Gruppe. Ein Grund könnte sein, dass die Patienten der MRONJ-Gruppe ihre Diagnose im Mittel 6 Jahre (2006) vor den Patienten der KTRL-Gruppe (2012) erhielten. Die diagnostischen Verfahren entwickelten sich zwischen 2006 und 2012 stark weiter. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MRONJ-Patienten waren Labor, Bildgebung und weitere Verfahren weniger umfangreich und sensitiv. Dies ist ein möglicher Faktor für die geringere Anzahl an MRONJ-Patienten in dieser Arbeit mit Anämie, Nierenfunktionsstörung oder Osteolysen im Vergleich zur KTRL-Gruppe. Die CRAB-Kriterien der MRONJ-Gruppe und der KTRL-Gruppe waren dennoch vergleichbar. Aufgrund des großen Patientenpools des Zentrums in Würzburg und des angewandten Propensity Score Matchings sind die Gruppenkonstellationen trotz der geringen Unterschiede für eine Analyse geeignet.

Das CRAB-Kriterium der Osteolysen wurde für eine Analyse der ossären Beteiligung und der osteosupportiven Therapie genauer betrachtet. In beiden Gruppen wurden weitere Daten ausgewertet, die Informationen zur ossären Manifestation der Patienten enthalten. Bei Erstdiagnose wurde bei 82 % der MRONJ-Gruppe und bei 88 % der KTRL-Gruppe eine Osteolyse radiologisch nachgewiesen. Kyle et al. fanden 2003 in ihrer Studie mit 1.027 MM-Patienten heraus, dass 67 % dieser Patienten bei Erstdiagnose eine osteolytische Läsion im konventionellen Röntgen aufwies [68]. Rajkumar et al. ermittelten 2016 einen Wert von 80 % [69]. Die in dieser Arbeit erhobenen Werte für den Patientenanteil mit Osteolysen liegen über denen von Kyle et al. aus dem Jahr 2003. Die Werte stimmen aber mit denen von Rajkumar et al. aus dem Jahr 2016 überein. Zu Zeitpunkt des AR-Therapiestarts hatten 86 % MRONJ-Patienten 90 % der KTRL-Patienten eine Osteolyse entwickelt. In der MRONJ-Gruppe war das ein Anstieg um 4 Prozentpunkte im Vergleich zum Beginn der Behandlung. In der KTRL-Gruppe waren es 2 Prozentpunkte. Laut Kyle et al. entwickelten insgesamt 84 % der Patienten im Verlauf ihrer Myelomkrankung osteolytische Läsionen [68]. Dimopoulos et al. stellten 2009 einen höheren Wert von bis zu 90 % fest [71]. Die in dieser Arbeit

ermittelten Werte sind höher als die aus dem Jahr 2003 von Kyle et al. und ähnlich hoch wie die von Dimopoulos et al. aus dem Jahr 2009. Die Auswertung der ossären Manifestation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des AR-Therapiestarts ergab zusammengefasst folgende Verteilung: Zu beiden Zeitpunkten waren in der MRONJ-Gruppe insgesamt weniger Patienten von einer ossären Beteiligung betroffen als in der KTRL-Gruppe. Bei Betrachtung des Verlaufs der Osteolysen eines jeweils individuellen Patienten fiel jedoch ein gegensätzliches Bild auf. Der Verlauf der ossären Manifestation eines individuellen, von Osteolysen betroffenen MRONJ-Patienten wurde häufiger als zunehmend beurteilt als bei Patienten der KTRL-Gruppe (54 % vs. 42 %). Die Weiterentwicklung radiologischer Möglichkeiten in den letzten Jahren könnte erklären, warum die MRONJ-Gruppe einen stärkeren Osteolysenprogress aufwies als die KTRL-Gruppe. Unterstützend für diese Vermutung ist, dass in der Studie von Kyle et al. aus dem Jahr 2003 ein geringerer Prozentwert angegeben wurde als in der Studie von Dimopoulos et al. aus dem Jahr 2009. Ebenso sind die Werte aus dem Jahr 2003 niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Außerdem kann eine unterschiedliche Beurteilung durch Radiologen diesen Divergenzen zu Grunde liegen. Es ist tumorbiologisch nicht davon auszugehen, dass Patienten heute häufiger als früher Osteolysen aufweisen.

Die ossäre Beteiligung wird über SREs quantifiziert. In der MRONJ-Gruppe hatten 60 % und in der KTRL-Gruppe 62 % zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein SRE erlebt. Bei Erstdiagnose war in der vorliegenden Arbeit die Verteilung der SREs in den beiden Gruppen sehr ähnlich. Terpos et al. ermittelten in ihrer Studie im Jahr 2013 einen Wert von 42 % für Patienten mit SREs bei Diagnosestellung. Allerdings definierten Terpos et al. SREs im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit ohne Einschluss der Hyperkalzämie [72]. Dies könnte ein Grund für die niedrigere Prozentzahl im Vergleich zur vorliegenden Arbeit sein. Im weiteren Verlauf des MMs ereigneten sich in der MRONJ-Gruppe verhältnismäßig häufiger SREs. Unter einer Hyperkalzämie litten bei Start der AR-Therapie mehr MRONJ-Patienten als KTRL-Patienten (36 % vs. 32 %). Der Anteil an Patienten, welche im Verlauf eine pathologische Fraktur aufwiesen, stieg in der MRONJ-Gruppe stärker an als

in der KTRL-Gruppe (von 38 % auf 50 % vs. von 42 % auf 50 %). Eine Rückenmarkskompression war in der MRONJ-Gruppe etwas weniger stark rückläufig als in der KTRL-Gruppe (von 12 % auf 4 % vs. von 18 % auf 2 %). Am Knochen operiert wurden im Krankheitsverlauf mehr Patienten der MRONJ-Gruppe (18 % vs. 8 %). Auch Knochenbestrahlungen fanden im Verlauf häufiger in der MRONJ-Gruppe statt (34 % vs. 32 %). Bei Betrachtung dieser Ergebnisse ist anzumerken, dass die MRONJ-Patienten im Schnitt eine intensivere AR-Therapie erhielten als die KTRL-Patienten. Sie wurden mit höher dosierten und über einen längeren Zeitraum applizierten ARs therapiert. Die stärker zunehmenden SREs der MRONJ-Gruppe könnten ein Indiz für die nachlassende Knochenstabilität und Knochenmineralisierung der Patienten der MRONJ-Gruppe sein. Diese Instabilität des Knochens ist eine mögliche Ursache für die Entstehung einer MRONJ. Einige Studien bewiesen bereits, dass alle zugelassenen ARs die SREs und Knochenschmerzen reduzieren [30, 73-76]. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist es allerdings nicht zweckmäßig, höher und länger dosierte ARs zu verabreichen, um weitere SREs zu vermeiden. Der Grund für diese Hypothese ist, dass die Patienten der MRONJ-Gruppe signifikant höher und länger dosierte ARs erhielten und trotzdem im Durchschnitt an stärker zunehmenden SREs litten als die Patienten der KTRL-Gruppe. Wie sich die SREs ohne ARs entwickelt hätten, kann in dieser Arbeit nicht beurteilt werden, da alle Patienten ARs erhielten.

Der sehr große Anteil an Patienten in dieser Arbeit, der von Osteolysen betroffen war, verdeutlicht die Wichtigkeit der Anwendung neuer diagnostischer bildgebender Verfahren. Bei Beginn der AR-Therapie hatten 88 % des gesamten Patientenkollektivs ein MM mit ossärer Beteiligung. 2009 empfahlen Dimopoulos et al. noch das konventionelle Röntgen nach Pariser Schema als Goldstandard. Sie rieten eine Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. eine Computertomographie (CT) vorrangig bei Patienten mit unauffälligem, konventionellem Röntgen durchzuführen [71]. Spätestens 2018 fand die „low-dose“ Ganzkörper-CT als Osteo-CT Eingang in die Standarddiagnostik des MM. Bei einer Weichteilbeteiligung, neurologischer Symptomatik oder einem asymptomatischen Myelom wird zusätzlich eine MRT oder eine kombinierte

Positronenemissions-CT (PET/CT) befürwortet. Diese bietet den Vorteil der funktionellen Bildgebung und somit Analyse von metabolisch aktivem und inaktivem Gewebe [77, 78]. Diese neuen Techniken haben eine höhere Sensitivität als das konventionelle Röntgen, da diese bis zu 80 % mehr osteolytische Läsionen detektieren [79]. Die Dual-Energy CT (DECT) erweitert die Diagnosemöglichkeiten darüber hinaus. Mithilfe der DECT unter Anwendung der virtuellen noncalcium (VNCa) Technik ist es möglich, nicht-osteolytische Knochenmarksläsionen zu erkennen [80].

Neben der Detektion von Osteolysen ist eine effektive osteosupportive Therapie beim MM essentiell für ausgelöste Schmerzen und eine Reduzierung der SREs. Die durch radiologische Diagnostik gewonnenen Daten sind bezüglich des Beginns einer prophylaktischen AR-Therapie wertvoll. In der vorliegenden Arbeit wurden 5 Patienten (10 %) der MRONJ-Gruppe und 2 Patienten (4 %) der KTRL-Gruppe prophylaktisch mit ARs therapiert. Es blieben alle 5 Patienten (10 %) der MRONJ-Gruppe und ein Patient (2 %) der KTRL-Gruppe osteolysefrei. Insgesamt wurden weitere 5 Patienten (5 %) des gesamten Patientenkollektivs erst bei Osteolyseentwicklung mit ARs therapiert. Es kann kein Vergleich zwischen diesen und ebenfalls bei Erstdiagnose osteolysefreien, jedoch nie mit ARs therapierten Patienten, gezogen werden. Der Grund ist, dass in dieser Arbeit ausschließlich mit ARs therapierte Patienten analysiert wurden. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit 6 von 7 prophylaktisch mit ARs therapierten Patienten (86 %) osteolysefrei blieben, unterstreicht den Nutzen einer prophylaktischen AR-Therapie. Dennoch muss einem Umstand Beachtung geschenkt werden. Die 5 prophylaktisch therapierten Patienten der MRONJ-Gruppe entwickelten zwar keine Osteolyse, jedoch eine MRONJ. Offen bleibt, ob diese Patienten ohne ARs ebenfalls keine Osteolyse entwickelt hätten. In diesem Fall wären sie von einer MRONJ verschont geblieben. Am Zentrum in Würzburg wird bisher grundsätzlich jedem MM-Patienten eine AR-Therapie angeraten. Diese wird unabhängig von der ossären Beteiligung oder eines asymptomatischen Myeloms empfohlen. Unter den Experten herrscht allerdings nach wie vor keine Einigkeit über die prophylaktische AR-Therapie. Es ist nicht sichergestellt, ob

ARs in diesem Fall einen Vorteil bieten [18]. Die IMWG empfahl 2007 noch keine AR-Therapie bei asymptomatischem Myelom [59]. Inzwischen besteht jedoch der Konsens, dass ARs bei allen Patienten unabhängig von Osteolysen zumindest in Betracht gezogen werden sollen [18]. Vor diesem Hintergrund ist die frühzeitige Detektion von osteolytischen oder nicht-osteolytischen Läsionen umso wichtiger.

Bei MM-Patienten besteht allerdings möglicherweise ein erhöhtes Risiko einer durch ARs ausgelösten MRONJ. Für die erhöhte Inzidenz der MRONJ beim MM ist eventuell die intensivere AR-Therapie zu sehen [40, 57]. Die AR-Therapie wird bei MM-Patienten in der Regel langfristig intravenös verabreicht. Bei nur 22 % der MRONJ-Gruppe dauerte die AR-Therapie höchstens 24 Monate. Der überwiegende Großteil der MRONJ-Gruppe hingegen erhielt die AR-Therapie länger als 24 Monate. In der KTRL-Gruppe waren es hingegen 58 % der Patienten, deren AR-Therapie höchstens 24 Monate dauerte. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,004$). Die Tatsache, dass die MRONJ-Gruppe eine signifikant längere AR-Therapie erhielt, legt einen Zusammenhang zwischen der AR-Therapiedauer und der Entstehung einer MRONJ nahe. Ein positiver Effekt einer langandauernden AR-Therapie verdeutlicht sich im OS. Es nahmen 60 % aller Patienten dieser Arbeit die ARs länger als 24 Monate ein. Dieser Anteil lebte signifikant länger als die Patienten mit einer AR-Therapiedauer von weniger als 24 Monaten (134 vs. 64 Monate, $p < 0,001$).

Wichtig ist zudem, nicht nur die absolute Dauer der AR-Therapie zu betrachten, sondern auch wie häufig in dieser Zeit das AR verabreicht wurde. Die Intervalle, in denen Zoledronat oder Pamidronat verabreicht wurde, waren in den beiden Gruppen unterschiedlich häufig vertreten. Die Patienten der MRONJ-Gruppe erhielten in 92 % der Fälle Zoledronat oder Pamidronat im 4-wöchentlichen Intervall. In der KTRL-Gruppe wurden diese ARs nur in 70 % der Fälle in der gleichen Häufigkeit verabreicht. Die Verteilung der Intervalle war signifikant unterschiedlich ($p = 0,003$). In der MRONJ-Gruppe gab es im Umkehrschluss deutlich weniger Patienten als in der KTRL-Gruppe, welche die AR-Therapie in größeren Abständen (q6w, q12w und q24w) erhielten.

Zudem wurde in der MRONJ-Gruppe in deutlich weniger Fällen innerhalb von 2 Jahren auf ein längeres Intervall umgestellt oder zu einem anderen AR-Präparat gewechselt als in der KTRL-Gruppe (8 von 48 Fällen vs. 13 von 36 Fällen). Die unterschiedliche Anzahl der Patienten mit Hyperkalzämie bzw. eingeschränkter Nierenfunktion in der jeweiligen Gruppe, wie oben beschrieben, ist möglicherweise eine zugrundeliegende Erklärung für die Unterschiede in der AR-Therapie zwischen den Gruppen. Die MRONJ-Gruppe erhielt im Schnitt eine sowohl längere als auch gleichzeitig in kürzeren Intervallen verabreichte AR-Therapie. Interessant diesbezüglich ist, dass in dieser Arbeit ausgerechnet bei dem CRAB-Kriterium der Hyperkalzämie eine andere Verteilung als bei den übrigen Kriterien vorlag. Eine Therapie aufgrund einer Hyperkalzämie war in der MRONJ-Gruppe häufiger indiziert als in der KTRL-Gruppe (12 % vs. 8 %). Eine Niereninsuffizienz, eine Anämie oder eine Osteolyse stellte hingegen in der KTRL-Gruppe *vice versa* häufiger eine Therapieindikation dar.

Von einer eingeschränkten Nierenfunktion waren in der MRONJ-Gruppe bei Diagnosestellung des MMs deutlich weniger Patienten betroffen als in der KTRL-Gruppe (40 % vs. 56 %). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss abgewogen werden, ob eine entsprechende Dosis- und Infusionsgeschwindigkeitsanpassung erfolgt [19]. BPs bilden unlösliche Komplexe. Diese lagern sich genauso wie die übermäßig produzierten Leichtketten in den Glomeruli der Nieren ab. Myelompatienten sind daher besonders anfällig für eine Niereninsuffizienz [19]. Insbesondere bei einer langjährigen AR-Therapie wird das regelmäßige Monitoring der Nierenfunktionswerte empfohlen [59]. Hingegen wird Patienten mit Hyperkalzämie in jedem Fall eine AR-Therapie empfohlen. ARs fördern den Einbau von Calcium in den Knochen und somit den Abbau aus dem Blut. Dies führt zu einer Normalisierung des Calciumwertes bei Patienten mit Hyperkalzämie [81]. Das bedeutet, dass den Patienten der MRONJ-Gruppe aufgrund der besseren Nierenparameter im Vergleich zur KTRL-Gruppe möglicherweise tendenziell mit weniger Vorsicht die AR-Therapie verabreicht wurde. In der KTRL-Gruppe muss die Überlegung in Betracht gezogen werden, dass die bei 56 % der Patienten eingeschränkte Nierenfunktion eine niedrig dosierte AR-

Therapie zur Folge hatte. Des Weiteren könnte mit dieser eingeschränkten Nierenfunktion ein früherer Tod und in der gesamten KTRL-Gruppe eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer MRONJ zusammenhängen.

Der Wirkstoff selbst könnte eine Rolle bei der Entwicklung einer MRONJ spielen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Unterschied im Risiko einer Entwicklung einer MRONJ bezüglich der beiden AR-Präparate Zoledronat und Pamidronat. Zoledronat wurde in beiden Gruppen genau gleich häufig verabreicht (in beiden Gruppen $n = 36$). Bezüglich der Monotherapie ($n = 29$ vs. $n = 27$) und sequentieller Therapie ($n = 7$ vs. $n = 9$) war nur ein marginaler Unterschied festzustellen. Pamidronat wurde fast gleich häufig verabreicht ($n = 17$ vs. $n = 16$, in Monotherapie: $n = 7$ vs. $n = 8$, in sequentieller Therapie: $n = 10$ vs. $n = 8$). Die insgesamt seltener vertretenen Präparate Ibandronat ($n = 5$ vs. $n = 6$), Clodronat (in beiden Gruppen $n = 1$) und Alendronat ($n = 1$ vs. $n = 2$) waren gleichmäßig in den beiden Gruppen vertreten. Ein Patient der MRONJ-Gruppe erhielt den RANKL-Inhibitor Denosumab, allerdings erst nachdem dieser zuvor mit Alendronat therapiert wurde. Die Aussagekraft bezüglich Denosumab war somit eingeschränkt in dieser Arbeit. Bamias et al. publizierten 2005 Ergebnisse, wonach Patienten unter Zoledronat mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit eine MRONJ entwickelten als unter Pamidronat. Bamias et al. gaben an, dass bei einer Behandlung mit Zoledronat das kumulative Risiko einer MRONJ nach 3 Jahren bei 21 % lag, wohingegen es bei Pamidronat alleine oder sequentiell mit Zoledronat nur bei 4 % lag [57]. Laut Zervas et al. war das Risiko einer MRONJ unter Zoledronattherapie 9,5-mal höher als unter alleiniger Pamidronattherapie [46]. Durie et al. bevorzugten 2007 in der Behandlung des MM aus diesem Grund Pamidronat gegenüber Zoledronat. Pamidronat habe bei gleicher Wirksamkeit ein günstigeres Toxizitätsprofil. Sie erwähnten jedoch, dass 13 % der Experten Zoledronat als erste Wahl sehen. Als Argument gaben diese die verkürzte Infusionszeit und das erhöhte OS an [59]. In dieser Arbeit waren die verabreichten Medikamente gleichmäßig zwischen den beiden Gruppen verteilt. Es lässt sich keine höhere Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer MRONJ auf Basis der Medikamentenwahl ableiten.

Der Zusammenhang zwischen der AR-Therapiedauer und dem Intervall äußert sich in der kumulativen Dosis der ARs. Die MRONJ-Patienten erhielten im Mittel eine signifikant längere AR-Therapie als die KTRL-Patienten (45 vs. 29 Monate, $p < 0,001$). Außerdem wurde den MRONJ-Patienten das AR häufiger in einem kürzeren Intervall verabreicht (q4w: 92 % vs. 70 %). Daraus folgt, dass die MRONJ-Patienten höhere kumulative AR-Dosen als die KTRL-Patienten erhielten. Die mittlere kumulative Zoledronatdosis pro Patienten betrug in der MRONJ-Gruppe 1.750 mg. Diese war signifikant höher als in der KTRL-Gruppe (896 mg, $p < 0,001$). Die mittlere kumulative Pamidronatdosis pro Patienten zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied (38.960 mg vs. 22.700 mg). Das OS korrelierte signifikant mit der kumulativen Zoledronatdosis ($p < 0,001$, $r = 0,557$). Das OS stieg zwar auch mit der kumulativen Pamidronatdosis, jedoch nicht signifikant ($p = 0,095$, $r = 0,348$). Das bedeutet, dass die MRONJ-Gruppe im Vergleich zur KTRL-Gruppe eine deutlich höhere kumulative Zoledronatdosis erhielt und dies ein möglicher Grund für das längere OS der MRONJ-Gruppe sein könnte. Die kumulative Pamidronatdosis hingegen war in der MRONJ-Gruppe nicht signifikant höher als in der KTRL-Gruppe. Die Pamidronatdosis war gleichmäßig zwischen den beiden Gruppen verteilt. Das OS zeigte sich nicht signifikant korrelierend mit einer höheren kumulativen Pamidronatdosis. Auch wenn die geringere Potenz von Pamidronat im Vergleich zu Zoledronat mit einer höheren Standarddosis ausgeglichen wurde, hatte dies in der vorliegenden Arbeit keinen nachweisbaren Einfluss auf das OS. Ein längeres OS für Zoledronat wurde in mehreren Studien bewiesen [18, 59], für Pamidronat hingegen nicht [18]. Nach dem MRC Myeloma IX 2010 verbesserte Zoledronat im Vergleich zu Clodronat signifikant das OS. Die Cochrane Library kam 2017 in einer Metaanalyse zu selbigem Schluss für Zoledronat im Vergleich zu Placebo und Etidronat [73]. Raje et al. gaben 2018 für Denosumab kein signifikant unterschiedliches OS im Vergleich zu Zoledronat an [30]. Laut Terpos et al. hat Denosumab bei Patienten mit PI-basierter Erstlinientherapie möglicherweise sogar einen signifikanten Vorteil gegenüber Zoledronat bezüglich des PFS (40 vs. 35 Monate, $p = 0,019$) [82]. Laut dem aktuellen Wissenstand in der Literatur scheint es gesichert zu sein,

dass Zoledronat und Denosumab einen Überlebensvorteil bieten. Für Pamidronat hingegen ist dieser Vorteil nicht bewiesen.

Es wurden zwei Subgruppen in dieser Arbeit analysiert, um diesen Unterschied zwischen Zoledronat und Pamidronat zu verifizieren. Die Subgruppe, die Pamidronat erhielt, wurde mit der Subgruppe, die Zoledronat erhielt, verglichen. Ziel war es, eine Ursache für das divergierende OS je nach AR-Präparat zu finden. Bei erhöhter kumulativer Zoledronatdosis stieg das OS, auf den Daten dieser Arbeit basierend, im Gegensatz zu erhöhter kumulativer Pamidronatdosis signifikant an. Weder bezüglich der relevanten Begleiterkrankungen noch sonstiger Bedingungen bei Erstdiagnose, wie dem R-ISS-Stadium oder der Zytogenetikanalyse, war die mit Zoledronat behandelte Subgruppe prognostisch günstiger betroffen. Für eine aussagekräftigere Analyse wurden weitere Subgruppen verglichen. Eine Subgruppe erhielt ausschließlich Pamidronat. Die andere wurde mit Zoledronat oder zusätzlich einem weiteren AR-Präparat therapiert. Die Pamidronatgruppe hatte in diesem Fall ein längeres OS als die Gruppe, die kein Pamidronat erhielt. Der Unterschied war nicht signifikant (130 vs. 111 Monate). Es ergab sich ein ähnliches Bild bei Vergleich der Pamidronatgruppe und der Patienten, die ausschließlich mit Zoledronat therapiert wurden. Das mediane Gesamtüberleben war fast identisch. Die Patienten, die ausschließlich Zoledronat erhielten, lebten im Median sogar 4 Monate kürzer als die Patienten der Pamidronatgruppe (126 vs. 130 Monate). Das OS war nicht signifikant niedriger. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit können zwei Aspekte bezüglich Pamidronat geschlussfolgert werden. Pamidronat hat keinen negativen Einfluss auf das OS. Allerdings steigt das OS der Pamidronatgruppe im Gegensatz zum OS von mit Zoledronat therapierten Patienten nicht mit einer höheren kumulativen Dosis.

Das Therapieansprechen ist wahrscheinlich nicht direkt von einer MRONJ oder der osteosupportiven Therapie determiniert, war in den untersuchten MRONJ-Patienten im Vergleich zu den KTRL-Patienten jedoch leicht unterschiedlich. Um den Vergleich zu ermöglichen, wurde die ORR ausgewertet. Die ORR in L1 und

L2 war nicht gleichmäßig zwischen den Gruppen verteilt. Die ORR war in L1 in der MRONJ-Gruppe niedriger als in der KTRL-Gruppe (68 % vs. 80 %). In L2 war die ORR in der MRONJ-Gruppe höher als in der KTRL-Gruppe (72 % vs. 56 %). Keiner der Myelomverlaufparameter zeigte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen signifikanten Unterschied zwischen der MRONJ-Gruppe und der KTRL-Gruppe. Das Propensity Score Matching gewährleistete eine homogene Verteilung. Der Grund für die unterschiedliche ORR in L1 kann daher eher nicht in unterschiedlichen biologischen Ausgangsbedingungen gefunden werden. Die ORR war in L1 in der MRONJ-Gruppe am ehesten niedriger aufgrund der im zeitlichen Verlauf 6 Jahre früheren Diagnosestellung der MRONJ-Gruppe (2006 (1993 - 2017) vs. 2012 (2001 - 2017)). Die Myelomtherapie hatte in diesem Zeitraum große Erfolge zu verzeichnen. Die Einführung der immunmodulierenden Substanz Lenalidomid (Revlimid®) leitete 2007 einen Paradigmenwechsel ein. Auch die klinische Einführung der PI-Inhibitoren mit dem Wirkstoff Bortezomib (Velcade®) lag in diesem Zeitraum. In der MRONJ-Gruppe wurden deutlich weniger Patienten autolog transplantiert als in der KTRL-Gruppe (54 % vs. 64 %). Die MRONJ-Gruppe erzielte in L2 eine höhere ORR als die KTRL-Gruppe. Es liegt die Vermutung nahe, dass das umgekehrte Verhältnis in L2 auf die zu diesem Zeitpunkt inzwischen zugelassenen, neuen Substanzen zurückgeht. Möglicherweise spielen auch die unterschiedlich lang andauernde AR-Therapie und das Vergabe-Intervall der ARs eine Rolle.

Das Therapieansprechen beeinflusste die Überlebenskurve der beiden Patientengruppen. Die MRONJ-Gruppe lebte signifikant länger als die KTRL-Gruppe (126 vs. 86 Monate, $p = 0,013$). Dieses Ergebnis ist interessant und unerwartet. Das mediane OS des gesamten Patientenkollektivs lag bei 111 Monaten. Die leicht divergierende Ausgangslage zwischen den Gruppen bezüglich des Tumorstadiums und der CRAB-Kriterien könnte eine Ursache für das signifikant längere OS der MRONJ-Gruppe sein. Auf der Suche nach einem beeinflussenden Bias hatte vor allem bei den die Niere betreffenden Parametern die MRONJ-Gruppe eine bessere Ausgangslage bei Erstdiagnose als die KTRL-Gruppe. In der MRONJ-Gruppe hatten 40 % eine eingeschränkte Nierenfunktion, in der

KTRL-Gruppe hingegen 56 %. Die Unterschiede in diesen Einteilungen waren jedoch nur gering, so dass diese nicht als hauptsächliche Ursache für das deutlich längere Überleben der MRONJ-Gruppe gesehen werden können. Ebenso waren in der MRONJ-Gruppe sowohl bei Erstdiagnose als auch bei AR-Therapiestart weniger Patienten von einer ossären Beteiligung betroffen als in der KTRL-Gruppe. Auch bezüglich der paramedullären (12 % vs. 30 %) oder extramedullären (2 % vs. 4 %) Weichteilbeteiligung hatte die MRONJ-Gruppe eine leicht prognostisch bessere Ausgangslage. Jedoch stieg der Anteil der von Weichteilbeteiligung betroffenen Patienten im Laufe der MM-Erkrankung in der MRONJ-Gruppe stärker an. Daher wird der unterschiedlich ausgeprägte Grad der Weichteilbeteiligung nicht als ausschlaggebend für das längere OS der MRONJ-Gruppe gesehen. Zudem hatten in der MRONJ-Gruppe hingegen mehr Patienten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung bei Erstdiagnose als in der KTRL-Gruppe (82 % vs. 66 %). Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen werden bei gut behandelter Krebserkrankung heute als maßgeblich Lebenszeit-determinierend angesehen. Die MRONJ-Gruppe hatte einen größeren Malus. Bei allen anderen erfassten Begleiterkrankungen war die MRONJ-Gruppe häufiger als die KTRL-Gruppe betroffen. Weiterhin wurden in der MRONJ-Gruppe deutlich weniger Patienten mit der prognostisch günstigen autoSZT therapiert als in der KTRL-Gruppe (54 % vs. 64 %). Dies hängt am ehesten mit dem früheren Erstdiagnosedatum der MRONJ-Gruppe und den damit einhergehenden Therapiekonzepten zusammen. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der AR-Präparate und in der Applikationsart der AR-Therapie zwischen den Gruppen. Deutlich signifikante Unterschiede zeigten sich in der AR-Therapiedauer und im Vergabe-Intervall sowie in der daraus resultierenden kumulativen Gesamtdosis. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass das längere OS mit diesen Therapiefaktoren zumindest assoziiert ist. Diese Tatsache muss aus zwei verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden. Auf der einen Seite bedingt die längere und in derselben Zeit häufiger verabreichte AR-Therapie ein längeres OS. Auf der anderen Seite ist es die Grundlage für die Entwicklung der MRONJ. Gleichzeitig muss beachtet werden, dass SREs, wie weiter oben gezeigt, in der MRONJ-Gruppe im Laufe der Krankengeschichte nicht seltener

auftraten als in der KTRL-Gruppe. Die im Median längere AR-Therapie der MRONJ-Gruppe scheint keinen Einfluss auf eine Reduzierung der SREs zu haben, obwohl der individuelle Knochenstatus hierbei unberücksichtigt bleibt. Unter Umständen war die Knochendichte in der MRONJ-Gruppe relevant niedriger. Letztlich bleibt die gewünschte Wirkung der ARs in Bezug auf die Reduzierung der SREs zumindest aus den vorliegenden Daten dieser Arbeit fraglich. Das Ereignis einer MRONJ senkt wie dargestellt anscheinend nicht das OS der betroffenen Patientengruppe. Allerdings ist die mit einer MRONJ verbundene Einschränkung der Lebensqualität deutlich. Die resultierende Frage ist, ab welchem Zeitpunkt die AR-Therapie das OS nicht mehr signifikant beeinflusst, sondern gegebenenfalls nur noch die Wahrscheinlichkeit einer MRONJ steigert und die Lebensqualität senkt. Eine solche landmark Analyse war mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Bei zukünftigen prospektiven Untersuchungen sollte auch die PRO unbedingt miterfasst werden, auch um eine solche landmark Analyse gegebenenfalls durchführen zu können.

Weitere Studien sind notwendig, um den pathologischen Prozess der MRONJ zu klären. Es könnte beispielsweise eine retrospektive Studie wie diese durchgeführt werden mit einer weiteren Experimentalgruppe, welche keine ARs erhielt und dementsprechend auch keine MRONJ entwickelte. In der Regel erhalten heute alle MM-Patienten eine AR-Therapie, jedoch ist es möglich, den Krankheitsverlauf von MM-Patienten ohne AR-Therapie aus vergangenen Jahren in die vorgeschlagene Studie einzubeziehen. Möglich wären weiterhin Studien, in denen die Matching-Parameter um weitere Krankheits-bestimmende Marker ergänzt werden. Beispielsweise könnte ein ähnlicher ossärer Ausgangsbefund, eine ähnliche Nierenfunktion oder eine ähnliche Weichteilbeteiligung des MMs bei Erstdiagnose interessant sein. Ein Vergleich von Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, einer durchgeführten AR-Therapie und einer entwickelten MRONJ ist Wert, durchgeführt zu werden. Eventuell unterscheidet sich die Häufigkeit der MRONJ je nach Tumorerkrankung. Relevant ist zudem die Erforschung oraler AR-Präparate im Vergleich zu intravenös verabreichten AR-Präparaten, um den Ressourcenaufwand im Gesundheitssystem zu reduzieren.

Im besten Fall sind prospektive Studien möglich, die neue Infusionszeiten, Intervalle und Dosierungen untersuchen, neben PRO und weiteren Patientenzentrierten Merkmalen. Weitere Arbeiten können dazu beitragen das individuelle Risiko einer MRONJ besser zu erkennen, sowie das Überleben und die Lebensqualität unserer Tumorpatienten zu verbessern.

5 Zusammenfassung

Für Patienten mit Multiplem Myelom ist eine effektive osteosupportive Therapie essentiell. Bisphosphonate und der monoklonale Antikörper Denosumab finden in der anti-resorptiven Therapie (AR-Therapie) Anwendung. Eine ernstzunehmende Nebenwirkung dieser Therapie ist das Krankheitsbild der Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose. Für die vorliegende Arbeit wurden 50 Patienten mit Medikamenten-assoziiierter Kiefernekrose (MRONJ-Gruppe) einer gleich großen Kontrollgruppe ohne Medikamenten-assoziiierter Kiefernekrose (KTRL-Gruppe) gegenübergestellt.

Die Analyse zeigt Unterschiede in der AR-Therapie auf. In der MRONJ-Gruppe dauerte die AR-Therapie signifikant länger als in der KTRL-Gruppe ($p < 0,001$). Die MRONJ-Patienten erhielten die AR-Therapie im Schnitt knapp 4 Jahre, die KTRL-Patienten 2,5 Jahre. Zudem wurde den MRONJ-Patienten die AR-Therapie signifikant häufiger im 4-wöchentlichen Intervall verabreicht als den KTRL-Patienten ($n = 49$ vs. $n = 36$, $p = 0,003$). Die angewendeten AR-Präparate waren sehr gleichmäßig zwischen den beiden Gruppen verteilt. Die mittlere kumulative Zoledronatdosis zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (1.750 mg vs. 896 mg, $p < 0,001$).

Das MM-Therapieansprechen in L1 war in der MRONJ-Gruppe niedriger als in der KTRL-Gruppe (68 % vs. 80 %). In L2 erzielte die MRONJ-Gruppe eine bessere ORR als die KTRL-Gruppe (72 % vs. 56 %). Der Grund für die Verhältnismkehrung liegt am ehesten in der früheren Diagnosestellung der MRONJ-Gruppe und dem damit verbundenen Paradigmenwechsel mit Lenalidomid in der Myelomtherapie im Jahr 2007. Die längere und zugleich in kürzeren Intervallen verabreichte AR-Therapie könnte darüber hinaus eine Rolle gespielt haben.

Das mediane Gesamtüberleben der MRONJ-Gruppe lag signifikant über dem Gesamtüberleben der KTRL-Gruppe (126 vs. 86 Monate, $p = 0,013$). Das mediane Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs lag bei 111 Monaten. In Abhängigkeit von der Dauer der AR-Therapie war das Gesamtüberleben signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Die Patientensubgruppe, die länger als 24

Monate eine AR-Therapie erhielt, lebte im Median 134 Monate. Die Subgruppe, die höchstens 24 Monate eine AR-Therapie erhielt, lebte im Median 64 Monate. Zudem korrelierte das Gesamtüberleben aller Patienten dieser Arbeit signifikant mit der kumulativen Zoledronatdosis ($p < 0,001$, $r = 0,557$). Die Stadieneinteilung und die CRAB-Kriterien zeigten bei Erstdiagnose keine signifikanten Unterschiede zwischen der MRONJ-Gruppe und der KTRL-Gruppe. Die Gründe für das längere Gesamtüberleben der MRONJ-Gruppe können auf die Unterschiede in der AR-Therapie zurückgeführt werden. Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Therapiedauer, dem verabreichten Intervall und der kumulativen Zoledronatdosis zwischen den beiden Gruppen.

Diese Unterschiede bedingen auf der einen Seite ein längeres Gesamtüberleben der MRONJ-Gruppe als der KTRL-Gruppe. Auf der anderen Seite sind diese Unterschiede unter Umständen die Ursache für die Entwicklung einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose. Die resultierende Frage ist, ab welchem Zeitpunkt die AR-Therapie die skelettbezogenen Ereignisse nicht mehr senkt und das Gesamtüberleben nicht mehr signifikant erhöht, sondern nur noch die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer MRONJ steigt. Die Sinnhaftigkeit der Fortführung der AR-Therapie muss regelmäßig evaluiert werden und eine engmaschige Untersuchung des stomatognathen Systems ist von höchster Relevanz, um ein längeres Überleben bei guter Lebensqualität zu ermöglichen.

6 Anhang

6.1 Glossar

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
alloSZT	allogene StammZellTransplantation
AR	Anti-Resorptivum
ARIES	A Rule-based Information Extraction System
AR-Therapie	Anti-Resorptive Therapie
autoSZT	autologe StammZellTransplantation
B-J-P	Bence-Jones-Proteinurie
BP	BisPhosphonat
BRONJ	Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (engl.: Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw)
CR	komplette Remission (engl.: Complete Remission)
CRAB	C(alcium Elevation) - R(enal impairment) - A(nemia) - B(one disease)
CT	ComputerTomographie
DECT	Dual-Energy ComputerTomographie
DOR	Dauer des besten Ansprechens (engl.: Duration Of best Response)
Ig	Immunglobulin
IMiD	Immunmodulatoren (engl.: IMmunomodulatory imide Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IORN	infizierte Osteoradionekrose (engl.: Infected OsteoRadioNecrosis)
ISS	International Staging System

K/L-Quotient	Kappa/Lambda-Quotient
Kappa-LK	Kappa-Leichtketten
KI	Konfidenzintervall
KTRL-	Kontroll-
L/K-Quotient	Lambda/Kappa-Quotient
L1	Erste Therapielinie
L2	Zweite Therapielinie
Lambda-LK	Lambda-Leichtketten
MDRD-Formel	Modification of Diet in Renal Disease-Formel
MM	Multiples Myelom
MR	minimale Remission (engl.: Minimal Remission)
MRONJ	Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (engl.: Medication-Related OsteoNecrosis of the Jaw)
MRT	MagnetResonanzTomographie
NDMM	NeuDiagnostiziertes Multiples Myelom
ORR	Gesamtansprechen (engl.: Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (engl.: Overall Survival)
PD	Progress (engl.: Progressive Disease)
PET/CT	PositronenEmissionsComputerTomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: Progression-Free Survival)
PI	Proteasominhibitor (engl.: Proteasom Inhibitor)
PR	partielle Remission (engl.: Partial Remission)
PRO	patientenberichtete Outcomes (engl.: Patient-Reported Outcomes)
q4w	4-wöchentliches Intervall
q6w	6-wöchentliches Intervall

q12w	3-monatliches Intervall
q24w	6-monatliches Intervall
r	Korrelationskoeffizient
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand
R-ISS	Revised-ISS
RRMM	Rezidiertes oder Refraktäres Multiples Myelom
sCR	stringente komplette Remission (engl.: stringent Complete Remission)
SD	stabile Erkrankung (engl.: Stable Disease)
SLiM	S(ixty percent bone marrow plasma cells) - Li(ght chain ratio) - M(agnetic resonance imaging)
SRE	skelettbezogenes Ereignis (engl.: Skeletal-Related Event)
TDT	Zeit von Myelomerstdiagnose bis zum Start der ersten Therapielinie (engl.: Time from Diagnosis to Treatment start)
TFST	Zeit von Myelomerstdiagnose bis zum Start der zweiten Therapielinie (engl.: Time to First Subsequent Therapy)
UKW	UniversitätsKlinikum Würzburg
VGPR	sehr gute partielle Remission (engl.: Very Good Partial Remission)
VNCa	virtuelle NonCalcium Technik
vs.	versus

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	SLiM-CRAB-Kriterien [10].....	3
Tabelle 2:	Zugelassene ARs [20-26].....	6
Tabelle 3:	Risikoprofil MRONJ modifiziert nach Woo et al., Otto et al., Schiegnitz et al., Sarasquete et al. und Zervas et al. [39, 42, 44- 46].....	11
Tabelle 4:	Remissionskriterien [50]	19
Tabelle 5:	ISS-Stadieneinteilung [51]	20
Tabelle 6:	R-ISS-Stadieneinteilung [52]	20
Tabelle 7:	Stadieneinteilung nach Salmon und Durie [53]	21
Tabelle 8:	Zytogenetik Risikostratifizierung modifiziert nach Chng et al. und Walker et al. [54, 55].....	21
Tabelle 9:	Stadieneinteilung MRONJ [32]	23
Tabelle 10:	Patientencharakteristik der MRONJ-Gruppe und der KTRL- Gruppe.....	26
Tabelle 11:	Normwerte des Zentrallabors des UKW	78

Tabelle 11: Normwerte des Zentrallabors des UKW

	Wert	Einheit
LDH	120 - 200	U/l
β2-Mikroglobulin	0,8 - 2,4	mg/l
Albumin im Serum	3,5 - 55	g/dl
Hämoglobin	♀ 12 - 16 ♂ 14 - 18	g/dl
Calcium	2,2 - 2,6	mmol/l
Proteinurie	< 150	mg/d
IgG	700 - 1.600	mg/dl
IgA	70 - 400	mg/dl
M-Gradient	0	g/l
Freie Kappa-LK im Serum	3,3 - 19,4	mg/l
Freie Lambda-LK im Serum	5,7 - 26,3	mg/l
K/L-Quotient	0,3 - 1,7	-
L/K-Quotient	1,0 - 1,9	-
Kappa-LK im Urin	< 7,1	mg/l
Lambda-LK im Urin	< 3,9	mg/l

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ossäre Beteiligung im Verlauf (MRONJ-Gruppe und KTRL-Gruppe)	30
Abbildung 2: Osteolysen im Verlauf (MRONJ-Gruppe und KTRL-Gruppe)....	32
Abbildung 3: AR-Therapiedauer (MRONJ-Gruppe und KTRL-Gruppe)	36
Abbildung 4: AR-Intervall (MRONJ-Gruppe)	37
Abbildung 5: AR-Intervall (KTRL-Gruppe).....	38
Abbildung 6: AR-Präparate (MRONJ-Gruppe)	40
Abbildung 7: AR-Präparate (KTRL-Gruppe).....	41
Abbildung 8: Korrelation zwischen Lokalisation und Stadium der MRONJ	44
Abbildung 9: Remissionsstatus in L1 und L2 (MRONJ-Gruppe und KTRL-Gruppe)	47
Abbildung 10: OS abhängig von Gruppenzugehörigkeit (MRONJ-Gruppe vs. KTRL-Gruppe).....	49
Abbildung 11: OS abhängig von AR-Therapiedauer	50

7 Literaturverzeichnis

1. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kortüm M, Kröger N, Ludwig H, Mügge L, Naumann R, Pritzkuleit R, Röllig C, Scheid C, Taverna C, Weisel K, Weißinger F. Multiples Myelom. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. 2018, In: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff: Januar 2021.
2. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016, 113(27-28): 470-476.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2014, 136(5): e359-e386.
4. Goldschmidt H. Multiples Myelom. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram C. Die Onkologie (Aufl. 2). 2010, Springer, Berlin, Heidelberg: 1590-1607.
5. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008, 111(5): 2516-2520.
6. Kumar SK, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Zeldenrust SR, Russell S, Kapoor P, Lin Y, Hwa L, Larson D, Colby CL, Benson JT, Kyle RA, Rajkumar SV. Continued improvement in survival in multiple myeloma and the impact of novel agents. *Blood*. 2012, 120(21): 3972-3972.
7. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Myeloma. 2018, In: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>, letzter Zugriff: Januar 2021.
8. Prideaux SM, O'brien EC, Chevassut TJ. The genetic architecture of multiple myeloma (report). *Advances in Hematology*. 2014, 2014(6): 864058.

9. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer*. 2012, 12(5): 335-348.
10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, Kumar SK, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, Leleu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JFS. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014, 15(12): e538-e548.
11. San Miguel J, Mateos M, Gonzalez V, Dimopoulos MA, Kastiris E, Hajek R, Rodriguez CFD, Morgan G, Merlini G, Mangiacavalli S, Goldschmidt H, Cavo M, Kyriakou C, Qi M, Ukropec J, Weiss BM, Cameron C, Rajkumar SV, Durie BG, Kumar SK. Updated risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM) incorporating the revised IMWG diagnostic criteria. *Journal of Clinical Oncology*. 2019, 37(15): 8000.
12. Dimopoulos MA, Hamilos G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. *Current Treatment Options in Oncology*. 2002, 3(3): 255-259.
13. Batsukh K, Lee SE, Min GJ, Park SS, Jeon YW, Yoon JH, Cho BS, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Min WS, Min CK. Distinct clinical outcomes between paramedullary and extramedullary lesions in newly diagnosed multiple myeloma. *Immune Network*. 2017, 17(4): 250-260.
14. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood*. 2011, 118(12): 3205-3211.
15. Greil C, Engelhardt M, Ihorst G, Schoeller K, Bertz H, Marks R, Zeiser R, Duyster J, Einsele H, Finke J, Wäsch R. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. *Haematologica*. 2019, 104(2): 370-379.
16. Jelinek T, Mihalyova J, Hajek R. CD38 targeted treatment for multiple myeloma. *Vnitřní Lekarství*. 2018, 64(10): 939-948.

17. Barille-Nion S, Bataille R. New insights in myeloma-induced osteolysis. *Leukemia & Lymphoma*. 2003, 44(9): 1463-1467.
18. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, Sezer O, Garcia-Sanz R, Shimizu K, Turesson I, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BG, Roodman GD. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2013, 31(18): 2347-2357.
19. Bartl R, Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonat-Manual. 2006, Springer, Berlin, Heidelberg.
20. Europäische Arzneimittel-Agentur. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Zoledronsäure. 2001, In: <https://www.fachinfo.de/pdf/005116>, letzter Zugriff: Januar 2021.
21. Medac. Fachinformation Pamifos®. 2014, In: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/51664.pdf, letzter Zugriff: Januar 2021.
22. Europäische Arzneimittel-Agentur. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Denosumab. 2011, In: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff: Januar 2021.
23. Europäische Arzneimittel-Agentur. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Alendronsäure. 2005, In: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fosavance-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff: Januar 2021.
24. Europäische Arzneimittel-Agentur. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Ibandronsäure. 1996, In: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bondronat-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff: Januar 2021.
25. Bayer. Fachinformation Bonafos®. 2014, In: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/57862.pdf, letzter Zugriff: Januar 2021.

26. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, Ashcroft J, Blade J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos MA, Facon T, Macro M, Waage A, Sonneveld P. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Annals of Oncology*. 2009, 20(8): 1303-1317.
27. Badros A, Goloubeva O, Terpos E, Milliron T, Baer MR, Streeten E. Prevalence and significance of vitamin D deficiency in multiple myeloma patients. *British Journal of Haematology*. 2008, 142(3): 492-494.
28. Ng AC, Kumar SK, Rajkumar SV, Drake MT. Impact of vitamin D deficiency on the clinical presentation and prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *American Journal of Hematology*. 2009, 84(7): 397-400.
29. Altundag O, Altundag K, Silay YS, Gunduz M, Demircan K, Gullu I. Calcium and vitamin D supplementation during bisphosphonate administration may increase osteoclastic activity in patients with bone metastasis. *Medical Hypotheses*. 2004, 63(6): 1010-1013.
30. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, Garcia-Sanz R, Durie BG, Legiec W, Krejci M, Laribi K, Zhu L, Cheng P, Warner D, Roodman GD. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018, 19(3): 370-381.
31. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003, 61(9): 1115-1117.
32. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014, 72(10): 1938-1956.
33. Mupparapu M, Akintoye S. New groups of drugs suspected in the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Journal of Orofacial Sciences*. 2017, 9(2): 67-68.

34. Eguia A, Bagan L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2020, 25(1): e71.
35. Bagan JV, Jimenez Y, Hernandez S, Murillo J, Diaz JM, Poveda R, Carbonell E, Sanchis JM, Gavalda C, Scully C. Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2009, 14(12): e616-e619.
36. Auzina D, Slaidina A, Sevastjanova M, Erts R, Lejnieks A, Lejniece S. A population based study of multiple myeloma patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Stomatologija Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. 2019, 21(1): 13-17.
37. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, Von Moos R, W W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh HS. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011, 29(9): 1125-1132.
38. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, Hamlet S, Pop TS, Brinzaniuc K, Petcu EB, Miroiu RI. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vascular Cell*. 2013, 5(1): 1.
39. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine*. 2006, 144(10): 753-761.
40. Kos M, Łuczak K. Osteonecrosis of the jaws associated with administration of bisphosphonates. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2008, 17(5): 575-581.
41. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008, 106(1): 5-13.

42. Otto S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009, 67(3): 589-592.
43. Allen M, Pandya B, Ruggiero S. Lack of correlation between duration of osteonecrosis of the jaw and sequestra tissue morphology: what it tells us about the condition and what it means for future studies. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010, 68(11): 2730-2734.
44. Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S, Otto S, Pautke C, Ristwo O, Voss P, Grötz KA. S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). 2018, AWMF Registernummer: 007-091.
45. Sarasquete M, González M, San Miguel J, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Diseases*. 2009, 15(6): 382-387.
46. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. 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(6): 620-623.
47. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005, 63(11): 1567-1575.
48. Grötz KA, Piesold J, Al-Nawas B. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. *AWMF online*. 2012, 42012.
49. Loda S, Krebs J, Danhof S, Schreder M, Solimando AG, Strifler S, Rasche L, Kortüm M, Kerscher A, Knop S. Exploration of artificial intelligence use with ARIES in multiple myeloma research. *Journal of Clinical Medicine*. 2019, 8(7): 999.
50. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009, 23(1): 3-9.

51. Greipp PR, Miguel JS, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005, 23(15): 3412-3420.
52. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015, 33(26): 2863-2869.
53. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer Journal*. 1975, 36(3): 842-854.
54. Chng W, Dispenzieri A, Chim C, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel J, Sonneveld P. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014, 28(2): 269-277.
55. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, Rosenthal A, Wang H, Qu P, Hoering A. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019, 33(1): 159-170.
56. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: Eine alternative Methode zur Analyse von Therapieeffekten. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016, 113(35-36): 597-603.
57. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of Clinical Oncology*. 2005, 23(34): 8580-8587.
58. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head & Face Medicine*. 2010, 6(11): o.A.

59. Durie BG. Use of bisphosphonates in multiple myeloma: IMWG response to Mayo Clinic Consensus Statement. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007, 82(4): 516-517.
60. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of Oncology*. 2009, 20(1): 117-120.
61. Choi W-S, Lee J-I, Yoon H-J, Min C-K, Lee S-H. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary retrospective study of 130 patients with multiple myeloma. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*. 2017, 39(1): 1-7.
62. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clinical Oral Investigations*. 2010, 14(3): 271-284.
63. Berenson JR, Stopeck AT. Medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. 2018, In: https://www.uptodate.com/contents/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-in-patients-with-cancer?sectionName=Teriparatide&topicRef=8361&anchor=H2083102342&source=see_link, letzter Zugriff: Januar 2021.
64. Ravosa MJ, Ning J, Liu Y, Stack MS. Bisphosphonate effects on the behaviour of oral epithelial cells and oral fibroblasts. *Archives of Oral Biology*. 2011, 56(5): 491-498.
65. Terpos E, Dimopoulos MA, Sezer O. The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2007, 21(9): 1875-1884.
66. Svejda B, Muschitz C, Gruber R, Brandtner C, Svejda C, Gasser R, Santler G, Dimai H. Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ). *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2016, 166(1-2): 68-74.

67. Schlander M. PRO („patient-reported outcomes“) und Lebensqualität in der Onkologie. *Forum*. 2020, 1-9.
68. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*. 2003, 78(1): 21-33.
69. Rajkumar SV, Kumar SK. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016, 91(1): 101-119.
70. Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran Jr TP, Epler E. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2010, 10(6): 464-468.
71. Dimopoulos MA, Terpos E, Comenzo R, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar SK, Rajkumar SV, Niesvizky R, A. ML, Durie BG. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009, 23(9): 1545-1556.
72. Terpos E, Kanellias N, Moulopoulos LA, Christoulas D, Koureas A, Bagratuni T, Koutoulidis V, Kastritis E, Dimopoulos MA. Skeletal-related events in patients with multiple myeloma in the era of novel agents: low incidence of pathological fractures after treatment. *Blood*. 2013, 122(22): 3090.
73. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta - analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, (12): 3188.
74. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Child JA. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2010, 376(9757): 1989-1999.
75. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein M, Coleman RE, Reitsma DJ, Seaman JJ, Chen

- BL, Ambros Y. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer Journal*. 2001, 7(5): 377-387.
76. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches. *Blood*. 2019, 133(14): 1534-1539.
77. Kortüm M, Bittrich M, Schreder M. Moderne Diagnostik des Multiplen Myeloms. *Der Onkologe*. 2018, 24(8): 609-612.
78. Knop S, Bittrich M, Dölken E, Einsele H. Therapie des Multiplen Myeloms 2019 – Versuch einer aktuellen Standortbestimmung. *Onkologie Heute*. 2019, 5(1): 47-51.
79. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Heggelman BG, Nievelstein RJ, Otten RH, Zijlstra J, Arens A, De Rooy J, Hoekstra O, Raymakers R, Sonneveld P, Ostelo P, S. Z. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma - related bone disease: a systematic review. *British Journal of Haematology*. 2013, 162(1): 50-61.
80. Kosmala A, Weng AM, Krauss B, Knop S, Bley TA, Petritsch B. Dual-energy CT of the bone marrow in multiple myeloma: diagnostic accuracy for quantitative differentiation of infiltration patterns. *European Radiology*. 2018, 28(12): 5083-5090.
81. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen H, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2001, 19(2): 558-567.
82. Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Glennane A, Guan X, Niepel D, Raje N. Progression-free survival Subset Analysis - Denosumab vs Zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed Multiple Myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomized controlled phase 3 study. *Blood*. 2018, 132(Supplement 1): 1969-1969.

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit trug entscheidend Dr. med. Max Bittrich unter der Leitung von Professor Dr. med. Hermann Einsele von der Medizinischen Klinik Hämatologie/Onkologie der Universität Würzburg bei.

Herrn Dr. med. Max Bittrich bin ich äußerst dankbar für seine stets exzellente Betreuung diese Arbeit. Er stand mir jederzeit für konstruktive fachliche Gespräche zur Verfügung und führte mich bei jedem Treffen tiefer in die Komplexität des Multiplem Myeloms ein. Seinem unermüdlichen Vorantreiben aller unserer Ideen, seinem Einsatz und motivierendem Ehrgeiz verdankt diese Arbeit ihr Niveau.

Herrn Professor Dr. med. Hermann Einsele danke ich für die Leitung dieses äußerst interessanten Themas und Bereitstellung aller klinischen Daten. Mit Hilfe dieser medizinischen Fachangelegenheit war es mir als Zahnärztin möglich, Einsichten über den Tellerrand hinweg in andere medizinische Fachdisziplinen zu erhalten.

Ich danke außerdem Frau Jutta Zeihsel, Herrn Dr. Alexander Kerscher und Herrn Dr. Marbod Hopfner aus dem Tumorregister in Würzburg für die äußerst bereitwillige und unkomplizierte Schaffung eines Arbeitsplatzes zur Erhebung der klinischen Daten. Sie standen mir stets tatkräftig sowohl bei klinischen als auch programmiertechnischen Fragen zu Onkostar zur Seite.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Meinen Eltern danke ich für ihren unerschütterlichen Glauben in mich und über alle Grenzen hinausreichende Unterstützung auch in den nervenaufreibendsten Zeiten während des Studiums der Zahnmedizin. Meiner Schwester danke ich für ihre gefühlte Allwissenheit und ihren unermüdlichen Einsatz für mich und diese Arbeit unabhängig von ihrer eigenen Lebenslage. Meinem Bruder danke ich für die besten, konstruktivsten und zugleich witzigsten Diskussionen, die ich mir nur wünschen kann. Meinen Großeltern danke ich für ihren sehr liebevollen Rückhalt.

Lebenslauf

Persönliche Daten	
Name	Regina Hetterich
Geburtsdatum	03. August 1993
Beruflicher Werdegang	
seit 07/2019	angestellte Assistenz Zahnärztin
Bildungsweg	
08/2018 – 06/2021	Promotion als nebenberufliche wissenschaftliche Mitarbeiterin Universitätsklinikum Würzburg Hämatologie/Onkologie
10/2018	Staatsexamen (Note 1,6) und Approbation als Zahnärztin Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
10/2013 - 10/2018	Studium der Zahnmedizin Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
06/2012 - 09/2013	Au-Pair Tätigkeit in den USA
09/2004 - 06/2012	Allgemeine Hochschulreife (Note 1,4) Gymnasium Marktbreit