

BEHANDLUNG DER KNOCHENERKRANKUNG BEI MULTIPLEM MYELOM

Univ.Prof. Dr. Martin Pecherstorfer
Hämatologisch-onkologischer Dienst des Landeskrankenhauses Krems



1. Normaler Zyklus der Knochenerneuerung

Im Körper jedes Menschen findet ständig eine Erneuerung des Knochens statt. Man nimmt an, dass bis zu 10% der Gesamtknochenmasse in einem Jahr erneuert wird. Zuerst treten große mehrkernige Zellen auf, die den Knochen resorbieren. Diese Zellen heißen Osteoklasten. In weiterer Folge entsteht dadurch ein Loch im Bereich des Knochenbälchchens. Dieses Loch wird als Howshipsche Lakune bezeichnet. Dann lösen sich die Osteoklasten ab und es treten einkernige Zellen in den Vordergrund, die neue Knochengrundsubstanz, die sogenannte Knochenmatrix synthetisieren. In weiterer Folge werden diese Zellen teilweise durch die von ihnen gebildete Knochenmatrix eingemauert und wandeln sich in ruhende Osteozyten um. Die knochenneubildenden Zellen nennt man Osteoblasten. Einige Osteoblasten verbleiben an der Knochenoberfläche als ruhende Zellen und werden dort als sogenannte Bone Lining Cells bezeichnet. Die eingemauerten Osteozyten stehen mit den Bone Lining Cells an der Oberfläche des Knochenbälchchens in Verbindung und signalisieren die mechanische Qualität des Knochens an die Oberfläche. Der Zyklus von Knochenabbau und Erneuerung wird als gekoppelte Knochenresorption bezeichnet.

2. Zusammenhang von Osteoporose und tumorösem Knochenverlust bei Multiplem Myelom

In beiden Fällen kommt es zu einem stärkeren Knochenabbau als Knochenanbau. Es entsteht damit eine negative Bilanz, und der Knochen wird brüchig. Bei der Osteoporose kommt diese Brüchigkeit dadurch zustande, dass die Osteoklasten durch den Wegfall der hemmenden Sexualhormone im Alter eine vermehrte Aktivität ausweisen und im ganzen Körper vermehrt Knochen abbauen. Beim Multiplen Myelom finden sich im Knochenmark zahlreiche Tumorzellen, die über Botensubstanzen die Osteoklasten stimulieren und so zu einem vermehrten Knochenabbau führt. Beim Multiplen Myelom zeigen sich im Röntgen in den meisten Fällen ausgestanzte lochartige Defekte, die sogenannten Osteolysen. Nur in 10% der Fälle beim Myelom liegt eine sogenannte „osteoporoseartige Knochenkrankung“ vor, bei der es zu einem diffusen Knochenschwund, aber nicht zum Auftreten von umschriebenen Löchern im Knochen kommt. Der Zusammenhang von echter Osteoporose und Multiplem Myelom besteht also darin, dass bei beiden Krankheiten der Knochen durch eine Aktivierung der körpereigenen Knochen-abbauenden Zellen der Osteoklasten zerstört wird.

3. Konsequenzen der Knochenkrankung beim multiplen Myelom

Patienten, die Myelomzellen im Knochen aufweisen, leiden meistens unter Schmerzen, die wahrscheinlich ebenfalls in Zusammenhang mit der gesteigerten Aktivität der Osteoklasten stehen. Im Knochenmark verläuft ein dichtes Geflecht an sensiblen Nervenfasern, die auf die Freisetzung von verschiedenen Botensubstanzen durch die Tumorzellen bzw. auf die Produktion von Wasserstoffionen durch die Osteoklasten mit der Entstehung von Schmerz reagieren. In weiterer Folge kommt es durch den Knochenabbau zu einer Instabilität des

Knochens. Im fortgeschrittenen Fall kann es zum Abbrechen von langen Röhrenknochen bzw. zum Einbrechen von Wirbelkörpern kommen. Diese Veränderungen sind wiederum mit starken Schmerzen verbunden. Heute nur mehr von untergeordneter Bedeutung ist das Auftreten einer Hyperkalzämie. Es handelt sich hierbei um eine Erhöhung des Serumkalziums über den oberen Normbereich von 2,6 mmol/l. Dadurch kommt es u.a. zu einem vermehrten Durstgefühl, vermehrten Harndrang und bei hohen Serumkalziumkonzentrationen auch zu Bewusstseinstörungen, die bis zum Koma führen können.

4. Behandlung der Knochenerkrankungen beim multiplen Myelom

Die Behandlung der Knochenerkrankung beim multiplen Myelom kann entweder dadurch erfolgen, dass die Tumorzellen im Knochen ausgeschaltet werden oder dass die Osteoklasten, die unter dem Kommando der Tumorzellen stehen, zerstört werden. In beiden Fällen bewirkt die Behandlung einen verminderten Knochenabbau. Behandlungen, die zu einer Zerstörung der Tumorzellen führen, sind 1. die *Chemotherapie*, die Behandlung mit dem Proteasomeninhibitor *Bortezomib* (Velcade), mit den immunmodulierenden Substanzen *Lenalidomid* und *Thalidomid*, *Corticosteroide* und natürlich die *Strahlentherapie*. Die Behandlung mit ionisierenden Strahlen stellt noch immer eine der wirksamsten Methoden zur raschen Schmerzbekämpfung dar. Allerdings ist diese Behandlung nur in einem umschriebenen Feld wirksam. Wenn mehrere Knochen betroffen sind, müssen daher mehrere Strahlenfelder appliziert werden, wobei hier dann die Gefahr besteht, dass es zu einer zu starken Beeinträchtigung des normalen Knochenmarks kommt. Neben der Zerstörung der Tumorzellen ist auch die Ausschaltung der körpereigenen Osteoklasten eine Behandlungsmöglichkeit der Knochenerkrankung beim multiplen Myelom. Die Behandlung der Osteoklasten sollte aber immer in Kombination mit einer zytoreduktiven, also die Tumorzellen vermindern Therapie einhergehen. Im Vordergrund der osteoklastenhemmenden Therapien stehen heute die *Bisphosphonate*. Das wirksamste Bisphosphonat für die Behandlung des multiplen Myeloms ist derzeit Zolendronat (Zometa). Diese Substanz wird im Abstand von 4 Wochen intravenös über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten verabreicht. Durch die Behandlung mit Zolendronat kann man die Häufigkeit der auftretenden Brüche reduzieren und die Schmerzen vermindern. Durch die Behandlung mit dem Bisphosphonat Zolendronat sollte unmittelbar nach der Diagnose des multiplen Myeloms beginnen. Durch die regelmäßige Anwendung dieser Substanz sind Stoffwechsellstörungen wie die Tumorhyperkalzämie heute nur noch Seltenheit.

5. Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie

Wichtigste Nebenwirkung der Bisphosphonattherapie ist das Auftreten einer Nierenschädigung. Hierbei sind Patienten mit multipltem Myelom besonders gefährdet, weil die pathologische Eiweißproduktion durch die Tumorzellen schon von sich aus zu einer Schädigung der Niere führt. Aus diesem Grund muss Zometa immer nach der Kreatinin-Clearance (= Maß für die Nierenfunktion) verabreicht werden. Es gibt dafür einen Schieber, mit dem anhand des Alters, des Körpergewichts und des Serum-Kreatinins die richtige Dosis von Zometa verabreicht werden kann. Wenn diese Dosis an die Nierenfunktion angepasst ist, besteht eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit einer Nierenschädigung.

Die zweite wichtige Nebenwirkung ist das Auftreten einer Akutphasereaktion, die vor allem bei der ersten Verabreichung des Bisphosphonats zustande kommt. Diese Akutphasereaktion wird durch eine Aktivierung des Immunsystems, nämlich der Gamma-Delta-T-Zellen

hervorgerufen. Durch die Einnahme von fiebersenkenden Mitteln kann die wichtigste Manifestation dieser Akutphasereaktion, nämlich die vorübergehende Temperaturerhöhung und auch das grippeähnliche Gefühl verhindert werden. Bei wiederholter Infusion des Bisphosphonates treten diese Nebenwirkungen meist nicht mehr auf.

In letzter Zeit als Lanzeitnebenwirkung einer Bisphosphonattherapie in den Vordergrund getreten ist die Kiefernekrose. Dabei kommt es zu einem Absterben eines Abschnittes des Kiefers, meistens ist hier das Unterkiefer betroffen. Es ist bis heute ungeklärt, warum es zu dieser Kiefernekrose kommt und es ist auch bis heute nicht geklärt, wie viel Prozent aller mit einem Bisphosphonat behandelten Patienten eine solche Kiefernekrose entwickeln. Sicher ist, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer Kiefernekrose zu erkranken, mit zunehmender Dauer und Anzahl der Bisphosphonat-Infusionen ansteigt. Das heißt, dass kaum ein Patient eine Kiefernekrose bekommt, der nicht mehr als 24 Monate monatlich mit einem stickstoffhaltigen Bisphosphonat, wie z.B. Zolendronat behandelt worden ist. Bei seltenen Gaben von Bisphosphonaten, wie z.B. zur Behandlung der Osteoporose in 1x jährlichen Dosierungsintervallen oder alle 3 Monate treten diese Kiefernekrosen praktisch nicht auf. Die amerikanische Gesellschaft für Kieferchirurgie empfiehlt, Zähne vor der Einleitung einer Bisphosphonat-Therapie zu sanieren, da die meisten Fälle von Kiefernekrosen in Zusammenhang mit zahnärztlichen Eingriffen wie Zahnextraktionen aufgetreten sind. Eine Empfehlung der Mayo-Klinik zur Verhinderung von Kiefernekrosen lautet dahingehend, dass man bei Multiplem Myelom in den ersten 24 Monaten monatliche Infusionen mit Zometa geben kann, dass nach 24 Monaten das Intervall auf entweder 3 Monate verlängert wird oder eine Pause eingelegt wird. Kiefernekrosen sind nur in Ausnahmefällen operativ sanierbar und auch alle anderen Maßnahmen, wie z.B. die Gabe von Antibiotika oder die hyperbare Oxygenation haben praktisch keinen bessernden Einfluss. Es muss daher die Vermeidung der Kiefernekrosen durch eine ausreichende Zahnhygiene bzw. durch die Einschränkung der Bisphosphonat-Infusionen nach 2 Jahren im Vordergrund stehen.

6. Weitere Möglichkeiten der Therapie von der Knochenerkrankung bei multiplem Myelom

Bortezomib (Velcade) dürfte nicht nur einen hemmenden Infekt auf die Entstehung des Knochenverlustes beim Myelom durch die Zerstörung der Tumorzellen haben, sondern auch einen gewissen Einfluss auf die knochenneubildenden Zellen. In Tierversuchen und in Zellkulturen konnte gezeigt werden, dass Velcade die Osteoblasten stimuliert und auf diese Weise direkt zur Heilung der Myelomdefekte beiträgt.

Seit kurzer Zeit steht ein Antikörper gegen eine der wichtigsten Regulationsfaktoren des Knochenabbaus zur Verfügung stehen. Dieser Regulationsfaktor heißt RANKL und stimuliert die Osteoklastenentwicklung und Aktivität. Durch die Entwicklung eines Antikörpers (Denosumab) gegen RANKL wird die Osteoklastenentstehung und Aktivität direkt gehemmt. Denosumab wird von der Firma Amgen unter dem Namen Prolia® angeboten und ist seit kurzem für die Behandlung der Osteoporose und des Knochenschwundes als Folge einer Hormontherapie beim Prostatakarzinom zugelassen. Eine randomisierte Doppelblindstudie, in der Denosumab mit Zolendronat in der Behandlung von Patienten mit Multiplen Myelom verglichen wurde, zeigte eine Überlegenheit von Denosumab gegenüber dem Bisphosphonat: Skelettkomplikationen konnten durch Denosumab länger hinausgezögert werden, als dies

durch Zometa möglich war. Denosumab wird beim Multiplen Myelom in der Dosis von 120 mg 1x/Monat subcutan verabreicht. Es hat keinen negativen Einfluß auf die Nierenfunktion und kann daher auch bei Myelompatienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden. Leider kommt es auch unter Denosumab zum Auftreten von Kiefernekrosen. Die Häufigkeit dieser Komplikation dürfte annähernd gleich hoch wie unter einer Zoledronattherapie sein. Auch hier gilt: Je länger Denosumab in monatlichen Abständen und hoher Dosis (120 mg) gegeben, wird desto mehr steigt das Risiko eine Kiefernekrose zu erleiden. Bei der niedrigen Osteoporosedosierung (60mg Denosumab subcutan alle 6 Monate) treten praktisch keine Kiefernekrosen auf.

Wenn es zum Einbrechen von Wirbelkörpern gekommen ist, so ist durch die Einbringung eines Knochenzements (Methylmetakrylat) eine Stabilisierung des bereits eingebrochenen Knochens möglich. Wird der Wirbelkörper nur stabilisiert, so nennt man dies Vertebroplastie, wird er wieder mithilfe eines Ballonkatheters zuerst aufgerichtet und dann erst stabilisiert, so heißt diese Operation Kyphoplastie. Beide Vorgänge führen in fast allen Fällen zu einer sofortigen Schmerzfremheit in betroffenen Wirbelkörper. Das Problem dabei ist aber, dass der Wirbelkörper nun steinhart ist, und dadurch eine ungemein höhere Belastung für die umliegenden, nicht zementierten Wirbelkörper darstellt. Es kann daher in manchen Fällen zum Auftreten von weiteren Frakturen in den darunter bzw. darüber gelegenen Abschnitten kommen. Vertebroplastie und Kyphoplastie sind somit sicher wertvolle Verfahren, einerseits um eine sofortige Schmerzfremheit zu erzielen, andererseits auch um den Körpergrößenverlust durch Wirbelkörperleinbrüche zu verhindern. Vor oder nach diesen Eingriffen muss der vom Myelom befallene und eingebrochene Wirbelkörper allerdings unbedingt einer Strahlentherapie unterzogen werden.