

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Knochenstoffwechsel bei malignen
Erkrankungen**

Keck A-V, Pecherstorfer M

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2003; 10 (2), 6-11

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Knochenstoffwechsel bei malignen Erkrankungen

A.-V. Keck, M. Pecherstorfer

Bei malignen Erkrankungen, wie dem Mammakarzinom, dem Prostatakarzinom, dem Bronchialkarzinom oder dem multiplen Myelom ist der Knochen eines der am häufigsten von Metastasen betroffenen Organe. Das klinische Beschwerdebild ist durch das Auftreten pathologischer Frakturen, Schmerzen und Hyperkalzämien gekennzeichnet. Eine erhöhte Knochenresorptionsrate und Verlust an Knochenmasse im Sinne von osteoporoseartigen Veränderungen bedingt durch eine inadäquat überschießende Osteoklastendifferenzierung und -aktivierung sind ursächlich dafür verantwortlich. Durch jüngst publizierte Ergebnisse diverser Studien und Untersuchungen konnten die genauen Mechanismen der Rekrutierung und Aktivierung von Osteoklasten weiter aufgeklärt werden. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), ein Mitglied der Tumor necrosis factor (TNF) Superfamilie konnte als entscheidender Faktor in der Osteoklastengnese identifiziert werden. Die Interaktion von RANKL mit seinem Rezeptor RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) induziert die Entwicklung der osteoklastären Reihe aus dem hämatopoetischen Kompartiment und fördert weiters die Differenzierung zu Osteoklastenvorstufen und die Aktivierung reifer Osteoklasten, ebenso wird eine verzögert einsetzende Apoptose bewirkt. Neben RANK und RANKL ist Osteoprotegerin (OPG) als dritte Komponente in der Regulation der Knochenresorption involviert. Als Mitglied der TNF-Superfamilie bindet OPG an RANKL und blockiert somit alle stimulierenden Effekte von RANK auf die Osteoklastenentwicklung und neutralisiert so alle biologischen Effekte von RANKL. Diverse Hormone und Zytokine üben durch die Modifikation der Ratio von RANKL zu OPG einen regulatorischen Effekt auf die Knochenresorption aus. Diese ist bei osteolytischen Knochenmetastasen, beim multiplen Myelom und bei der malignen Hyperkalzämie erhöht. Das Gleichgewicht knochenbauender wie -abbauender Mechanismen scheint somit durch die Ratio von RANKL zu OPG bestimmt zu sein. Mit der Entdeckung des RANKL / RANK / OPG-Zytokin-Netzwerks konnte ein zentrales und essentielles Zytokinsystem identifiziert werden, das entscheidende Schritte der Tumor-Knocheninteraktion reguliert. Die Kenntnis und die Aufklärung der molekularen und zellulären Grundlagen der Osteoklastengnese ist unumgänglich für das Verständnis der Pathogenese maligner Skelettmanifestationen und trägt wesentlich zur Entwicklung neuer innovativer Therapieansätze bei.

Bone is a highly hospitable environment for colonization and growth of metastatic tumors, and some of the most common human malignancies, like breast cancer and prostate cancer show a strong propensity to produce skeletal metastases. The clinical signs and symptoms of secondary bone tumors are pathological fractures, pain and hypercalcaemia. They are caused by enhanced bone resorption and bone loss due to inappropriate osteoclast differentiation and activation. The exact mechanism by which recruitment and activation of osteoclasts is regulated has been elucidated only recently. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), which is a member of the tumor necrosis factor (TNF) superfamily, has been identified as the main osteoclast differentiation and activation factor. The interaction of RANKL with its receptor RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) is pivotal for the commitment of myeloid progenitor cells to the osteoclast lineage, promoting differentiation and fusion of osteoclast precursors, activating mature osteoclasts and delaying their apoptosis. Besides RANK and RANKL, a third component is involved in the regulation of bone resorption. Osteoprotegerin (OPG), also a member of the TNF-superfamily, acts as a decoy „receptor“ for RANKL. Thus, the stimulating effects of RANK on the osteoclast lineage are blocked and consequently all biological effects of RANKL are neutralized. Several hormones and cytokines exert their regulating effect on bone resorption by modifying the ratio of RANKL to OPG, which is elevated in osteolytic bone metastases, multiple myeloma and hypercalcaemia of malignancy. The balance of bone resorption seems to be determined by the ratio of RANKL to OPG. With the identification and characterization of the RANKL / RANK / OPG cytokine system, several studies have implicated RANKL and osteoprotegerin as the essential cytokine system that regulates tumor-bone interactions and onto which many other cytokine systems converge. The knowledge of the molecular and cellular basis of osteoclast biology is essential in understanding the pathogenesis of skeletal malignancies and for devising innovative therapeutic avenues.

J Miner Stoffwech 2003; 10 (2): 6–11.

Der Knochen ist eines der am häufigsten von Metastasen betroffenen Organe bei malignen Erkrankungen. Nach Lymphknoten, Lunge und Leber stellt der Knochen die vierthäufigste Lokalisation einer Metastasierung dar. Metastasen im Knochen sind häufig symptomatisch und beeinträchtigen den Patienten bei einer im Verhältnis langen Lebenserwartung in seiner Lebensqualität. Das klinische Beschwerdebild ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Schmerzen, pathologischen Frakturen, spinalen Kompressionssyndromen und Hyperkalzämien.

Der Knochenschmerz, die häufigste Schmerzform bei malignen Erkrankungen, wird meist als gut lokalisierbar und tief bohrend beschrieben, wobei eine Besserung in Ruhe nicht eintritt. Er entspricht dem somatischen Typ im Gegensatz zum viszeralen Schmerztyp, der im Rahmen einer ossären Metastasierung selten beobachtet wird. Als neurale Grundlage für die Schmerzempfindung finden sich myelinisierte (A δ) und nicht-myelinisierte (C) Nervenfasern, die die Blutgefäße in das Knochenmark begleiten. Darüber hinaus besteht ein dichtes Nervengeflecht im Bereich des Periosts. Die Schmerzintensität scheint mit dem Ausmaß des Knochenabbaus zu korrelieren [1]. Als Komplikation ausgeprägter Osteolysen treten pathologische Frakturen auf, wobei Frakturen der Wirbelkörper und der langen Röhrenknochen besondere klinische Probleme be-

reiten und häufig Grund chirurgischer Interventionen bei Knochenmetastasen sind. Nicht nur im Rahmen von Wirbelkörperkompressionsfrakturen, sondern insbesondere auch bei osteoblastischen Metastasen treten durch Kompression von Nervenwurzeln, des Rückenmarks bzw. Conus medullaris oder der Cauda equina spinale Kompressionssyndrome auf, die je nach Lokalisation zu motorischen Ausfällen der oberen wie der unteren Extremitäten sowie zu Blasen- und Darmfunktionsstörungen führen.

Meist spät im Krankheitsverlauf treten maligne Hyperkalzämien auf. Vor allem bei Patienten mit soliden Tumoren unterscheidet man zwei Arten von maligner Hyperkalzämie: eine humorale Variante, gleichsam als paraneoplastisches Syndrom mit erhöhten Serumkalziumspiegeln bei Fehlen von Knochenmetastasen und eine lokal osteolytische Form. Diese kommt bei ausgedehnter neoplastischer Knochendestruktion vor. PTHrP (parathyroid hormone-related peptide), von Tumorzellen gebildet, scheint die Hyperkalzämie bei malignen soliden Tumoren zu induzieren. Erhöhte Serumwerte können nachgewiesen werden. Allerdings findet man selten eine vermehrte Aktivität von PTHrP bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, diese dürfte auf dem Einfluß anderer Faktoren beruhen [2–4]. Das Mamma- und das Prostatakarzinom sind für etwa 80% aller Knochenmetastasen verantwortlich, während ossäre Manifestationen bei hämatologischen Erkrankungen mit Ausnahme des multiplen Myeloms und der adulten T-Zell-Leukämie selten sind. Auch sind sekundär neoplastische Veränderungen des Knochens wesentlich häufiger als primäre Tumoren des Knochens [5].

Korrespondenzadresse: Dr. Andrea-Vera Keck, 1. Medizinische Abteilung mit Onkologie, Wilhelminenspital, A-1171 Wien, Montleartstraße 37, E-mail: Andrea.Keck@wienkav.at

Grundsätzlich wird eine osteoblastische Knochenmetastasierung durch überschießende osteoblastäre Knochenneubildung von einer, durch aktivierte Osteoklasten induzierten, osteolytischen Metastasierung unterschieden. Mit Ausnahme des Prostatakarzinoms überwiegt bei den meisten Tumorerkrankungen die osteolytische Komponente (Tab. 1). Die Knochenmetastasierung basiert auf der wechselseitigen Stimulierung dreier Zellpopulationen: den Osteoblasten, den Osteoklasten und den Tumorzellen, wobei ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus die Aktivierung der Osteoklasten durch die Tumorzellen darstellt. In den letzten Jahren sind große Fortschritte in der Aufklärung und dem Verständnis der Pathophysiologie der Knochenmetastasierung gemacht worden. Mögliche neue Ansatzpunkte für Prävention und Therapie von Knochenmetastasen stehen damit zur Verfügung.

Remodelling des Knochens und dessen physiologische Regulation

Der Knochen besteht zu 65 % aus Hydroxyapatitkristallen und zu etwa 35 % aus einer organischen Matrix, die zu 90 % aus Kollagen Typ 1 aufgebaut ist und zu etwa 10 % aus diversen nicht-kollagenen Proteinen besteht. Zu diesen Proteoglykanen und Glykoproteinen zählen unter anderem Fibronectin, Osteocalcin, Osteopontin und das Bone-Sialoprotein. Deren Ausscheidung im Harn oder Serumspiegel werden zur Bestimmung des Knochenumsatzes herangezogen.

Gebildet wird die organische Matrix von aus mesenchymalen Vorläufern abstammenden Osteoblasten. Etwa 100–400 Zellen können pro BMU (basic multicellular unit) gefunden werden. Die von Osteoblasten gebildeten Zytokine werden teilweise in die Knochenmatrix eingebaut. Sind Osteoblasten gerade nicht aktiv, werden sie als ruhende Osteoblasten oder „lining cells“ bezeichnet. Sowohl aktive wie ruhende Osteoblasten formen eine Membran an der Oberfläche des Knochens, die eine Art „Blut-Knochen-Schranke“ darstellt. 10–20 % der Osteoblasten werden zu Osteozyten, die eingebettet im Knochen liegen, keine Matrix mehr synthetisieren und über „gap junctions“ in Kontakt mit anderen Osteozyten, aber auch mit sich an der Oberfläche befindlichen Osteoblasten stehen. Sie dürften eine große Rolle in der Umsetzung mechanischer Reize in knochenauf- wie -abbauende Mechanismen spielen. Osteoklasten entstammen dem hämatopoetischen Kompartiment und entwickeln sich unter dem Einfluß von GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) über frühe und späte Präosteoklastenformen zum reifen mehrkernigen Osteoklasten. Sie liegen in den sogenannten Howship'schen Lakunen, wobei 1–5 Zellen pro BMU gezählt werden. Über die Ausbildung spezieller Integrin-vermittelter Bindungszonen mit der Knochenmatrix induzieren sie den Abbau organischer Matrix über Protonenpumpen und diverse proteolytisch wirksame Enzyme, wie Kathepsine, Kollagenasen und Metalloproteinasen. Rekrutierung, Aktivität und Apoptose der Osteoklasten unterlie-

Tabelle 1: Auswirkungen verschiedener Tumorarten

Tumorart	Osteolytisch	Osteoblastisch
Mammakarzinom	+	+
Prostatakarzinom	(-)	+
Bronchialkarzinom	+	+
Nierenzellkarzinom	+	-
Schilddrüsenkarzinom	+	-
Multipl. Myelom	+	-

gen dem modulierenden Einfluß diverser, systemisch wie lokal wirksamer Hormone und Zytokine und befinden sich unter Kontrolle der Zellen osteoblastärer Reihen.

Die Mechanismen des Knochenab- wie -aufbaus sind durch dieses Hormon- bzw. Zytokinnetzwerk eng miteinander verknüpft (coupling) (Abb. 1). Der Abbau des Knochens steht physiologischerweise im Gleichgewicht mit den aufbauenden Mechanismen und wird als „remodelling“ bezeichnet. Dieser verläuft zyklisch und dauert etwa 3–5 Monate, wobei die Knochenresorption in einem sogenannten BRU (bone remodelling unit) 3 Wochen in Anspruch nimmt. Induziert wird der Prozeß des Remodellings durch die Rekrutierung neuer bzw. durch die Aktivierung reifer Osteoklasten. RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B), ein in den letzten Jahren entdecktes Mitglied der TNF (tumor necrosis factor) Superfamilie, dürfte eine entscheidende Rolle in der Differenzierung und Fusion von Osteoklastenvorläufern sowie in der Aktivierung und der verzögert einsetzenden Apoptose reifer Osteoklasten haben. 2–10 % der gesamten Skelettmasse pro Jahr werden durch diesen Prozeß umgesetzt. Parathormon, Thyroxin, Wachstumshormone und $1,25$ (OH) $_2$ Vitamin D scheinen einen fördernden Einfluß auf diese Knochenumsatzrate zu haben, während sich Kalzitinin, Östrogene und Glukokortikoide bremsend auswirken (Abb. 2) [6].

Remodelling-Imbalance und Tumorinvasion

Bei der Knochendestruktion im Rahmen von benignen Knochenerkrankungen wie der Osteoporose, des Morbus Paget, der rheumatoiden Arthritis oder des Hyperparathyreoidismus, aber auch bei malignen Knochenerkrankungen wie beim multiplen Myelom oder bei Knochenmetastasen kommt es zu einer Entkoppelung von Knochenresorption und Knochenbildung (uncoupling). Eine „Remodelling-Imbalance“ entsteht durch Verminderung oder Vermehrung osteoprotektiv bzw. osteodestruktiv wirksamer Substanzen. Über diverse Zytokine und Interleukine wird eine Osteo-

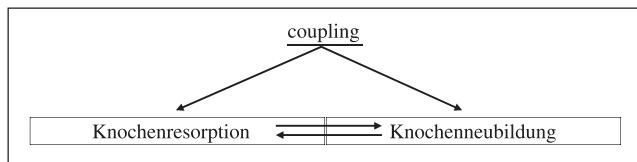


Abbildung 1: Koppelung von Knochenab- und -aufbau

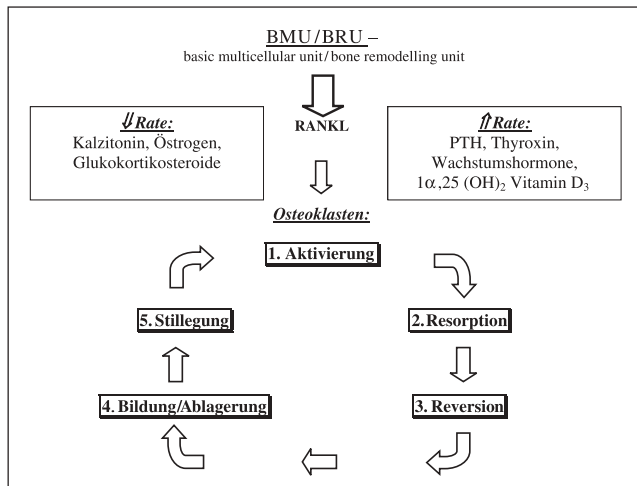


Abbildung 2: Remodelling-Zyklus

blasten- bzw. Osteoklasten-medierte Knochendestruktion initiiert. Zu den knochenresorbierenden Zytokinen und Interleukinen zählen unter anderem PTHrP, TGF α , TNF α und - β , IL-1 und IL-6. Tumorzellen dürften teilweise selbst die Fähigkeit haben, diese zu bilden, darüber hinaus scheinen sie andere Zellen des Knochenmark-Mikroenvironments zur Sekretion anregen zu können. Das kann entweder zu einem lokalen Knochenabbau (Osteolyse) oder einem generalisierten Knochenschwund führen (Tab. 2).

Die Entwicklung und Förderung des Tumorzellwachstums im Knochen ist ein komplexer und dynamischer Prozeß, der auf den biologischen Eigenschaften der Tumorzellen selbst, dem Knochen, dem Mikromilieu des Knochenmarks und einem Netzwerk aus Wachstumsfaktoren, Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und Metalloproteinasen beruht. Eine ausgeprägte Durchblutung, insbesondere des blutbildenden Knochenmarks, die Fenestrierung des Endothels und das Fehlen einer Basalmembran in den Sinusoiden des Knochenmarks sind begünstigende Faktoren einer bevorzugten Tumorinvasion in den Knochen bei vielen malignen Erkrankungen. PDGF, TGF- β und IL-6, teils von Osteoblasten gebildet und in die Matrix eingelagert, teils als autokrine Tumorwachstumsfaktoren von den Tumorzellen selbst gebildet, beeinflussen Proliferation und Motilität von Tumorzellen positiv. Über die Expressierung von Integrinen und Cadherinen wird die Adhäsion an die Knochenmatrix gefördert. Ein Gebiet intensiver Forschungsarbeit und lange Zeit unklar war, über welche Mediatoren und Zytokinleitwege Tumorzellen in der Lage sind, Knochenmatrix zu destruieren bzw. den Knochenabbau zu induzieren.

RANKL/ Osteoprotegerin/ RANK – und deren Regulation

Zytokine und Hormone, von Tumorzellen produziert, stimulieren die Knochenresorption und/oder die renale Kalziumreabsorption, was zu erhöhten Serumkalziumspiegeln führen kann. Tumorzellen resorbieren nicht direkt Knochenmatrix, vielmehr rekrutieren sie über parakrine Mechanismen Osteoklasten. Die Osteoklasten werden im Rahmen maligner Erkrankungen durch die selben Substanzen stimuliert, wie sie auch im Prozeß der normalen Knochenresorption involviert sind. Es scheint, daß solide Tumoren und Myelomzellen die Knochenresorption hauptsächlich über die Sekretion von PTHrP anregen, während bei hämatologischen Neoplasien $1,25$ -Dihydroxyvitamin D und Zytokine, wie IL-6 und TNF- β , im Vordergrund stehen. Erhöhte Werte von PTHrP werden hierbei nur sehr selten beobachtet. Die Stimulation der Osteoklasten-Aktivität beruht nicht auf einem direkten Effekt von PTHrP oder anderen, von Tumorzellen synthetisierten Zytokinen, sondern es scheint von der Interaktion von PTHrP und den Osteoblasten bzw. den Stromazellen des Knochenmarks abhängig zu sein, welche mit einer vermehrten Sezernierung bzw. einer erhöhten Expression von RANKL an deren Zelloberfläche reagieren, möglicherweise ebenso mit einer verminderten Produktion von Osteoprotegerin [7].

Tabelle 2: Knochendestruktion bei malignen Erkrankungen (modifiziert nach [6])

Tumor	⇒	Metastase (lokale Invasion)
		↓
		lokale Zytokine
		⇒ lokale Resorption
Tumor	⇒	systemische Zytokine
		⇒ generalisierte Resorption

Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), Osteoprotegerin (OPG) und Receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) sind drei jüngst entdeckte Mitglieder der Tumor necrosis factor (TNF) Superfamilie. Mit der Identifikation des RANKL/OPG/RANK- Systems konnte ein essentielles Zytokinnetzwerk charakterisiert werden, das fähig ist, alle Aspekte der Osteoklastenfunktion, einschließlich Proliferation, Differenzierung, Fusion, Aktivierung und Apoptose zu regulieren, und somit die Tumor-Knocheninteraktion beeinflusst [8, 9]. RANKL wurde unabhängig voneinander von vier Gruppen als der osteoklastenaktivierende Faktor entdeckt [10–13]. Es werden drei verschiedene Varianten unterschieden: 1. eine zellmembranegebundene Form, 2. eine primär lösliche und somit sezernierte Form und 3. eine erst sekundär lösliche Variante, die posttranslational durch eine TNF- α converting enzyme-like protease (TACE) generiert wird. RANKL kommt in vielen verschiedenen Geweben (Herzmuskel, Skelettmuskel, Lunge, Schilddrüse) in niedriger Konzentration vor. Im Knochen (Knochenmark und trabekulärer Knochen) und im Lymphgewebe (Lymphknoten, Thymus, Milz, fetale Leber, Payer'sche Plaques) wurde RANKL allerdings in höherer Konzentration nachgewiesen. Die membrangebundene Form wird hauptsächlich von Osteoblasten und Stromazellen des Knochenmarks exprimiert, im Gegensatz dazu sezernieren aktivierte T-Lymphozyten RANKL. RANKL dürfte auch eine wichtige Rolle in der Entwicklung und der Funktion des Immunsystems spielen und einen entscheidenden Mediator der Immunantwort darstellen [14, 15]. Der humane Genlocus für RANKL wurde am Chromosom 13q14 gefunden [12, 13]. Es konnte gezeigt werden, daß auch manche Tumorzellen die Fähigkeit besitzen, RANKL als membrangebundene Form zu exprimieren (z. B. multiples Myelom) [16] oder freien RANKL zu produzieren (z. B. Prostatakarzinom, adulte T-Zell-Leukämie) [17, 18].

Bindet nun RANKL an seinen Rezeptor RANK, führt das über die Aktivierung von TNFR (tumor necrosis factor receptor) assoziierten Faktoren (TRAF1-6), von Nuclear factor (NF)- κ B und der Stimulierung der Proteinkinase c-Jun N-terminalen Kinase (JNK) zur Osteoklastogenese und

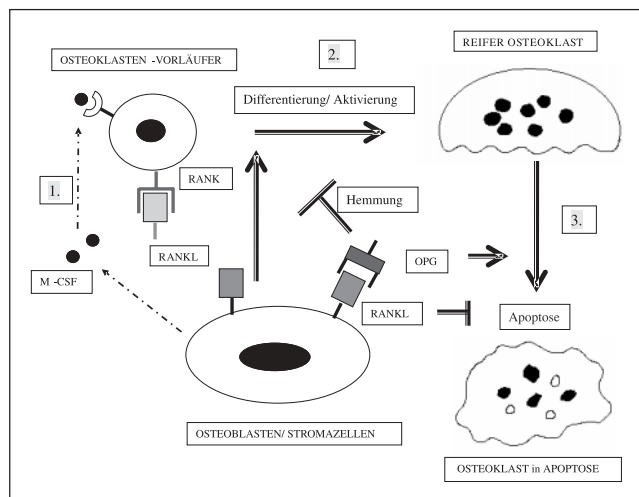


Abbildung 3: Regulation der Knochenresorption (modifiziert nach [8]):
 1. Über M-CSF werden Osteoklastenvorläuferzellen aus pluripotenten Knochenmarkstammzellen rekrutiert. Weiters scheint M-CSF einen positiven Einfluß auf die Expressierung von RANK an diesen Zellen zu haben.
 2. RANKL, von Osteoblasten gebildet, induziert über seinen Rezeptor RANK die Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten und hemmt gleichzeitig deren vorzeitige Apoptose.
 3. Osteoprotegerin (OPG) blockiert alle biologischen Effekte von RANKL und führt zur Apoptose reifer Osteoklasten.

Inhibierung der Apoptose. Spezielle Integrin-vermittelte Bindungszonen mit der Knochenmatrix werden ausgebildet und über die Produktion diverser Kollagenasen und Metalloproteinasen wird die Knochenresorption eingeleitet [19–21]. RANK ist ein transmembranöser Rezeptor der TNFR-Superfamilie und wird von Osteoklastenvorläufern sowie reifen Osteoklasten exprimiert. Unter anderem wird die Bildung von RANK durch M-CSF induziert. Ebenso findet sich RANK an der Oberfläche dendritischer Zellen. Das RANK-kodierende Gen ist am Chromosom 18q22 lokalisiert [13, 22–23].

Neben RANKL und RANK ist Osteoprotegerin (OPG) als dritte Komponente in die Regulation der Knochenresorption involviert. Das von Osteoblasten gebildete OPG bindet an RANKL und neutralisiert so die biologischen Effekte aller drei Formen des RANK-Liganden. Ebenso agiert es als schwacher Rezeptor für den TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) [24]. OPG kann auch in diversen anderen Gewebetypen nachgewiesen werden, so scheint es eine zentrale Rolle in der frühen Entwicklung und Aktivität von B- und T-Lymphozyten zu spielen. Unabhängig voneinander wurde 1997 OPG von zwei Gruppen als Mitglied der TNFR-Superfamilie entdeckt [9, 25] (Abb. 3). Di-

Tabelle 3: Effekt von Hormonen und Zytokinen auf die Knochenresorption (nach [26])

	Expression auf Stromazellen bzw. Osteoblasten		
Multiples Myelom	—————→ (PTHrP), IL-1, IL-6, TNF- β	RANKL OPG	Osteolytische Knochendestruktion
Mammakarzinom	—————→ PTHrP	RANKL OPG	Osteolytische Knochendestruktion
Prostatakarzinom	—————→ TGF- β , Endothelin	RANKL OPG	Osteoblastische Knochendestruktion

Tabelle 4: Stimulation von RANKL und Osteoprotegerin (modifiziert nach [27])

	RANKL	Osteoprotegerin
Stimulation	TNF- α IL-1 β PTH PTHrP Glukokortikoide 1 α 25 (OH) $_2$ D $_3$ PGE $_2$ IL-11	IL-1 α und IL-1 β TNF- α und TNF- β 17 β -Östradiol TGF- β 1 α 25 (OH) $_2$ D $_3$
Hemmung	TGF- β 17 β -Östradiol	PTH PTHrP PGE $_2$ Glukokortikoide

Tabelle 5: Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

Knochenbildung	Knochenresorption
Alkalische Phosphatase	Hydroxyprolin
Knochenspezifische alkalische Phosphatase	Pyridinolin
Osteocalcin	Deoxyipyridinolin
N-Telopeptid des Prokollagens Typ 1 (P1NP)	N-Telopeptid des Kollagens Typ 1 (NTx)
C-Telopeptid des Prokollagens Typ 1 (P1CP)	C-Telopeptid des Kollagens Typ 1 (CTx)
	Bone-Sialoprotein
	Kalziumausscheidung
	→ Osteoprotegerin

verse Hormone und Zytokine üben ihren regulatorischen Effekt auf die Knochenresorption durch die Modifikation der Ratio von RANKL zu Osteoprotegerin aus, wobei beide Substanzen von Osteoblasten gebildet werden. Das Verhältnis von RANKL zu OPG determiniert den Grad der Knochendestruktion [8]. Normale Stromazellen bzw. Osteoblasten produzieren eine stabile RANKL/OPG-Ratio, die für einen ausgewogenen Knochenumsatz (remodelling) verantwortlich ist. Myelomzellen und die meisten Mammakarzinomzellen bilden PTHrP (parathyroid hormone-related peptide), welches die Exprimierung von RANKL induziert, während die Sekretion von OPG gehemmt wird. Dies führt zu einem erhöhten Verhältnis von RANKL zu OPG. Im Rahmen des Knochenumbaus überwiegen hierbei die abbauenden Prozesse, was zur Ausbildung ausgedehnter Osteolysen und maligner Hyperkalzämien führt. Im Gegensatz dazu ermöglicht beim Prostatakarzinom eine verminderte RANKL-Produktion die Entstehung eines osteoblastischen Tumorzellwachstums (Tab. 3). Unter dem Einfluß von PTH, PTHrP, Kalzitriol, Eikosanoiden und Kortikosteroiden kommt es zu einer Erhöhung von RANKL und Verringerung von OPG, während sich Östrogene positiv auf die Bildung von Osteoprotegerin auswirken (Tab. 4).

Die Skelettveränderungen im Rahmen des multiplen Myeloms beruhen auf der Interaktion von Knochenmarkstromazellen, Myelomzellen und Osteoklasten. Diese wird durch Zytokine, die von Myelomzellen gebildet werden, wie IL-6 und PTHrP, mediiert. IL-6 und PTHrP induzieren die Bildung von RANKL und hemmen gleichzeitig die Produktion von Osteoprotegerin in Osteoblasten. Allerdings konnte in humanen Myelomzellen RANKL-mRNA nachgewiesen werden. Myelomzellen dürften ebenso die Fähigkeit besitzen, den RANK-Liganden zu bilden und zu exprimieren. Auf diesem Weg scheinen sie direkt in die Osteoklastengnese eingreifen zu können [28, 29]. Syndecan-1, ein Heparansulfat-Proteoglykan an der Oberfläche von Myelomzellen, besteht aus einem transmembranös angelegten Proteinanteil sowie Glukosaminoglykan-Seitenketten. Teile davon können als lösliches Syndecan-1 abgespalten werden. Syndecan-1 scheint Osteoprotegerin inaktivieren zu können. Dies begünstigt ebenso ein erhöhtes Verhältnis von RANKL zu OPG [30] (Abb. 4).

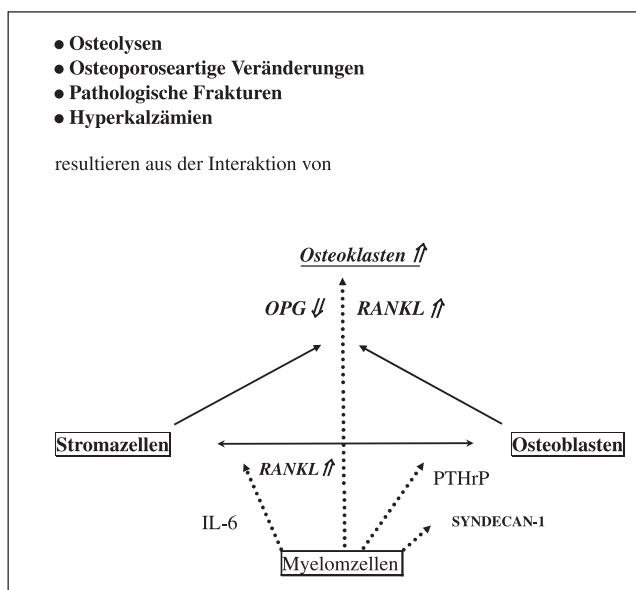


Abbildung 4: Multiples Myelom

Diagnostische und therapeutische Aspekte

Neben den bildgebenden Verfahren haben sich in den letzten Jahren vielfach auch biochemische Marker zur Beurteilung und Verlaufskontrolle bei benignen wie malignen osteodestruktiven Prozessen bewährt. Teilweise konnte auch eine prognostische Bedeutung im Rahmen maligner Erkrankungen dargestellt werden. Es handelt sich dabei meist um Spalt- bzw. Abbauprodukte von Typ 1-Kollagen sowie dessen Vorstufen und um diverse nicht-kollagene Proteine, die im Harn und/oder Serum des Patienten gemessen werden können. Zu den bekannten und oft bereits routinemäßig eingesetzten Markern des Knochenmetabolismus zählen unter anderem die alkalische Phosphatase und ihr knochenspezifisches Isoenzym, Osteocalcin, Hydroxyprolin und die Kalziumausscheidung im Urin. Bei den biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels wird im allgemeinen zwischen Markern der Knochenneubildung und Markern der Knochenresorption unterschieden. Neuere Entwicklungen der letzten Zeit sind das amino-(P1NP)- wie carboxyterminale (P1CP) Extensionsprotein von Prokollagen Typ 1 als Marker des Knochenaufbaus und Pyridinolin und Deoxypyridinolin sowie die amino- und carboxyterminalen Telopeptide des Typ 1-Kollagen (NTx, CTx) als Parameter des Knochenabbaus. Das Bone-Sialoprotein stellt eine nicht-kollagene Komponente der organischen Matrix des Knochens dar. Von Osteoklasten wie Osteoblasten produziert, wird es zu den Markern des Knochenabbaus gerechnet. Im Serum nachgewiesen werden kann auch der von Osteoblasten gebildete lösliche Rezeptor Osteoprotegerin. Vielversprechend dürften erste Ergebnisse bei Patienten mit malignen osteodestruktiven Prozessen unter Bisphosphonattherapie sein (Tab. 5). Weiters konnte in nunmehr zahlreichen Untersuchungen im Tiermodell durch therapeutisch eingesetztes rekombinantes Osteoprotegerin eine hemmende Wirkung auf die osteoklasteninduzierte Knochenresorption nachgewiesen werden. Osteoprotegerin scheint sowohl in vitro wie in vivo die Aktivierung und Differenzierung zu reifen Osteoklasten zu unterbinden, andererseits zu einer frühzeitigen Apoptose reifer Osteoklasten zu führen.

Mit Osteoprotegerin könnte in einigen Jahren neben den Bisphosphonaten ein äußerst potentes Therapeutikum im Einsatz gegen osteodestruktive Prozesse, sowohl bei benignen Knochenkrankungen wie der Osteoporose als auch bei Knochenmetastasen und multiplem Myelom, zur Verfügung stehen.

Literatur:

1. Pecherstorfer M, Keck AV. Cancerous bone pain – pathophysiology and quantification. *Osteologie* 1999; 8: 75–80.
2. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E et al. Parathyroid hormone related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1268–70.
3. Pecherstorfer M, Zimmer-Roth I, Schilling T et al. The diagnostic value of urinary pyridinium cross-links of collagen, serum total alkaline phosphatase, and urinary calcium excretion in neoplastic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 97–103.
4. Kremer R, Shustik C, Tabak T et al. Parathyroid hormone-related peptide in hematologic malignancies. *Am J Med* 1996; 100: 406–11.
5. Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer* 1997; 80: 1557–63.
6. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease – from the laboratory to the patient. Fourth edition. Academic Press 2000.
7. Goltzmann D. Osteolysis and cancer. *J Clin Investig* 2001; 107: 1219–20.
8. Aubin JE, Bonnely E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int* 2000; 11: 905–13.
9. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by

- which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 1329–37.
10. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
 11. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/ RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597–602.
 12. Wong BR, Rho J, Arron J et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-jun N-terminal kinase in T-cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 25190–4.
 13. Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175–9.
 14. Bachmann MF, Wong BR, Li HL et al. TRANCE, a tumor necrosis factor family member critical for CD 40 ligand-independent T helper cell activation. *J Exp Med* 1999; 189: 1025–31.
 15. Wong BR, Josien R, Lee SY et al. TRANCE (Tumor necrosis factor (TNF)-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific-survival factor. *J Exp Med* 1997; 186: 2075–80.
 16. Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J et al. Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 3534–40.
 17. Zhang J, Dai J, Qi Y et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest* 2001; 107: 1235–44.
 18. Nosaka K, Miyamoto T, Sakai T et al. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: overexpression of receptor activator of nuclear factor κ B ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* 2002; 99: 634–40.
 19. Darnay BG, Ni J, Moore PA et al. Activation of NF- κ B by RANK requires tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 6 and NF- κ B-inducing kinase. Identification of a novel TRAF 6 interaction motif. *J Biol Chem* 1999; 274: 7724–31.
 20. Wong BR, Josien R, Young LS et al. The TRAF family of signal transducers mediates NF- κ B activation by TRANCE receptor. *J Biol Chem* 1998; 273: 28355–9.
 21. Wong BR, Besser D, Kim N et al. TRANCE, a TNF family member, activates Akt/PKB through a signaling complex involving TRAF 6 and c-Src. *Mol Cell* 1999; 4: 1041–9.
 22. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3540–5.
 23. Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K et al. RANK is the essential signalling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253: 395–400.
 24. Emery JG, McDonnell P, Brigham BM et al. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem* 1998; 273: 14363–7.
 25. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
 26. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin. *Cancer* 2001; 92: 460–70.
 27. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR et al. The role of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2–12.
 28. Roodman GR. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer* 1997; 80: 1557–63.
 29. Westin JS, Ljunghall S, Nilsson K et al. Human multiple myeloma cells express mRNA for osteoclast differentiation factor. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (suppl): F063.
 30. Tricot G. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet* 2000; 355: 248–50.

Fachinformation zu S. 2:

Fachkurzinformation FOSAMAX® 70 mg – einmal wöchentlich Tabletten

Z. Nr.: 1-24092 **Pharmazeutisches Unternehmen:** Merck Sharp Dohme G.m.b.H., Wien. **Zusammensetzung** (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede Tablette enthält 91,37 mg Natrium-Alendronat-Trihydrat entsprechend 70 mg Alendronsäure. **Anwendungsgebiete:** Therapie der postmenopausalen Osteoporose. FOSAMAX® reduziert das Risiko von Wirbel- und Hüftfrakturen. **Gegenanzeigen:** ■ Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie. ■ Unvermögen, 30 Minuten lang zu stehen oder aufrecht zu sitzen. ■ Überempfindlichkeit gegenüber Alendronat oder einem der Bestandteile. ■ Hypokalzämie (siehe „4.4“). **Schwangerschaft und Stillzeit:** Es gibt keine geeigneten Daten über die Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien weisen auf keine direkte schädigende Wirkung hinsichtlich Schwangerschaft, embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung hin. Die Verabreichung von Alendronat an trächtige Ratten verursachte eine Dystokie aufgrund einer Hypokalzämie (siehe „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Unter Berücksichtigung der Indikation soll Alendronat während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Es ist nicht bekannt, ob Alendronat in die Muttermilch übergeht. Angesichts der Indikation soll Alendronat nicht während der Stillzeit eingenommen werden. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung und pharmakologischen Eigenschaften sind der „Austria-Codex-Fachinformation“ zu entnehmen.**

Fachinformation zu S. 4:

Actonel® einmal wöchentlich 35 mg-Filmtabletten

Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Eine Filmtablette enthält 35 mg Natrium-Risedronat, entsprechend 32,5 mg Risedronsäure. **Hilfsstoffe:** *Tablettenkern:* Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Dri-Klear (Hypromellose, Macrogol 400, Hydroxypropylcellulose, Macrogol 8000 und Siliciumdioxid) und Chroma-Tone weiß DDB-7536 W (Titanoxid (E171), Hypromellose) sowie Eisenoxid gelb und rot (E172). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, um das Risiko vertebraler Frakturen zu minimieren. Zur Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, um das Risiko von Hüftfrakturen zu minimieren. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Risedronat oder einen anderen Bestandteil. Hypokalzämie. Schwangerschaft und Stillzeit. Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min). **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Aventis Pharma GmbH, Altmannsdorfer Straße 104, 1121 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** Bisphosphonate; ATC-Code: M05 BA07. Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der „Austria-Codex-Fachinformation“ zu entnehmen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)