

### Die Anwendung von Bisphosphonaten beim Multiplen Myelom – Empfehlungen einer Expertengruppe im Auftrag des Europäischen Myelom-Netzwerks\*

Prof. Dr. Orhan Sezer, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Tel.: 040-7410 54315, Fax: 040-7410 56784 E-Mail: [o.sezer@uke.de](mailto:o.sezer@uke.de)

\* European Myeloma Network (EMN) [[www.myeloma-europe.org](http://www.myeloma-europe.org)] wurde im Jahr 2003 gegründet. Im EMN sind zurzeit 27 europäische Forschungseinrichtungen und 14 Studiengruppen vernetzt, die sich zum Ziel gesetzt haben, die Entwicklung neuer Therapien und diagnostischer Methoden beim Multiplen Myelom/Plasmozytom zu unterstützen.

Beim Multiplen Myelom kommt es sehr häufig (d.h. in ca. 80-95 % der Fälle) zu einer Knochenbeteiligung, ca. 60% der Patienten erleiden sog. Skelett-ereignisse. Diese umfassen pathologische Frakturen (Knochenbrüche, die unter normalen Umständen nicht auftreten würden), eine Kompression des Rückenmarks, die Notwendigkeit einer Bestrahlung oder Operation des Knochens und eine Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut. Die durch die Knochenbeteiligung bedingten Schmerzen können die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Bisphosphonate können myelombedingten Knochenkomplikationen vorbeugen bzw. sie reduzieren oder verzögern. Intravenöses Pamidronat [Aredia<sup>®</sup>], Zoledronat [Zometa<sup>®</sup>] sowie Clodronat zur Einnahme als Kapsel bzw. Tablette [Bonefos<sup>®</sup>, Ostac<sup>®</sup>] sind beim Multiplen Myelom zugelassen. In den letzten Jahren werden allerdings zunehmend Sicherheitsaspekte diskutiert, insbesondere in Hinblick auf Osteonekrosen des Kiefers [Knochenuntergang im Kieferknochen]. Vor diesem Hintergrund hat sich eine interdisziplinäre Expertengruppe europäischer Myelom-Spezialisten getroffen, um über wesentliche Aspekte der Bisphosphonattherapie zu diskutieren und Empfehlungen zusammenzutragen, die dem momentanen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Diese Ergebnisse wurden in diesem Jahr in der Zeitschrift *Annals of Oncology* publiziert und beinhalten Empfehlungen, die im Folgenden zusammengefasst wurden.

Bisphosphonate sollten bei Vorliegen von Osteolyse[n] [Knochenherden mit Abbau von Knochensubstanz] zur Anwendung kommen. Außerdem ist die Verabreichung von Bisphosphonaten bei Vorliegen einer myelombedingten erheblichen Verminderung der Knochensubstanz sinnvoll, die wie eine „Osteoporose“ imponieren kann. Bisphosphonate werden nicht zur Behandlung der „Monoklonalen Gammopathie Unbestimmter Signifikanz“ (MGUS)

oder des asymptomatischen Multiplen Myeloms empfohlen.

Bisphosphonate sollten zwei Jahre lang gegeben werden, danach sollte der behandelnde Arzt über eine Fortsetzung bei den Patienten individuell entscheiden. Hierbei spielt u.a. die erreichte Krankheitskontrolle und das Ausmaß der Knochenbeteiligung eine Rolle. Bei einer Krankheitszunahme im Knochenbereich sollte die Bisphosphonattherapie wieder begonnen werden.

Röntgenaufnahmen stellen weiterhin den Standard zur Diagnostik des Knochenbefalls dar. Zur Darstellung des Skelettsystems ist die Ganzkörper-CT ohne Kontrastmittelgabe eine Alternative. Des Weiteren kann überlegt werden, eine Kernspintomographie (MRT) der Wirbelsäule durchzuführen. Die MRT ergänzt die erstgenannten Untersuchungen, ersetzt sie jedoch nicht.

Zoledronat, Pamidronat und Clodronat sind bei der Kontrolle der myelombedingten Knochen-schmerzen nützlich, allerdings sollte zusätzlich zur Bisphosphonat-Behandlung eine Schmerzbehandlung nach dem WHO-Stufenschema durchgeführt werden [Begonnen wird hierbei mit nicht-opioidhaltigen Schmerzmitteln. Wenn diese Mittel nicht ausreichen, werden milde opioidhaltige Schmerzmittel verabreicht und schließlich, wenn auch diese Mittel nicht ausreichen, kommen starke opioidhaltige Schmerzmittel zum Einsatz. Auf allen Stufen werden ggf. Begleitmedikamente gegeben].

Eine intravenöse Bisphosphonattherapie wird in Europa zur Behandlung des Multiplen Myeloms am häufigsten eingesetzt. Eine Bisphosphonattherapie in Tablettenform kann unter anderem bei den Patienten in Frage kommen, die für die Bisphosphonattherapie nicht in ein Krankenhaus bzw. ein Versorgungszentrum gehen können. Bei der Verabreichung von Bisphosphonaten als Ta-

blatte oder Kapsel sollten Patienten auf besondere Vorgaben zur Vermeidung von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt wie Durchfall, Übelkeit und Bauchschmerzen achten [Einnahme auf nüchternen Magen eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen mit Wasser – nicht mit Milch!]. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass es für den Erfolg der Therapie notwendig ist, das Bisphosphonat wie vorgegeben einzunehmen. Bei Problemen mit der Einhaltung dieser Therapieempfehlungen ist die intravenöse Gabe vorzuziehen.

erneut begonnen werden kann, muss auf individueller Basis erfolgen.

Vorübergehende, so genannte Akute-Phase-Reaktionen, d.h. Entzündungsreaktionen mit grippeähnlichen Symptomen, wie Fieber, Übelkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, können mit Paracetamol behandelt werden und sind kein Grund, mit der Therapie aufzuhören. Bei einer Bisphosphonattherapie kommt die begleitende Einnahme von Kalzium und Vitamin D in Betracht, um einem Ungleichgewicht bei den Elektrolyten [Blutsalze wie Kalzium] vorzubeugen. Bei allen Patienten sollten die Nierenfunktionswerte, die Elektrolyte und das Albumin regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit Nierenschädigung sollte das Bisphosphonat ggf. niedriger dosiert und – im Falle einer intravenösen Anwendung – langsamer infundiert werden. Bei Patienten mit Nierenkomplikationen wird empfohlen, ein Bisphosphonat auszuwählen, das optimal von der Niere vertragen wird.

Patienten sollten vor Beginn einer Bisphosphonattherapie umfassend zahnärztlich untersucht und in optimaler Zahn- und Mundhygiene unterwiesen werden. Auffällige Befunde sollten zahnärztlich behandelt werden, bevor mit der Bisphosphonattherapie begonnen wird. Nach Beginn der Bisphosphonattherapie sollten invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen möglichst vermieden werden, und mindestens jährlich sollte eine zahnärztliche Kontrolle erfolgen. Wenn zahnärztliche Eingriffe notwendig werden, sollte möglichst zahnerhaltend vorgegangen werden. Wichtig ist auch die Kommunikation zwischen dem behandelnden Zahnarzt und dem Onkologen. Wenn invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen unumgänglich sind, sollte vorher die Bisphosphonattherapie unterbrochen werden. Die Bisphosphonattherapie wird dann erst nach Abschluss der Wundheilung erneut aufgenommen. Es wurde gezeigt, dass diese einfachen Maßnahmen die Rate der Kieferosteonekrosen auf ein Viertel senken.

Bei Auftreten von Kieferosteonekrosen sollten diese möglichst schonend von erfahrenen Zahnärzten und/oder Kieferchirurgen behandelt werden (wie u.a. mit Antibiotika und Mundspülungen, gegebenenfalls mit schonenden Operationstechniken). Die Bisphosphonattherapie sollte in diesem Fall bis zur Abheilung unterbrochen werden. Die Entscheidung, ob mit einer Bisphosphonattherapie