



Symposium des SFB Transregio 79

„Werkstoffe für die Geweberegeneration im systemisch erkrankten Knochen“ am 26./27. April 2013 in Heidelberg

Im Rahmen des 4th Heidelberg Myeloma Workshops am 26. und 27. April 2013 fand ein Symposium des Sonderforschungsbereiches/Transregio 79 statt. Aufgabe des seit Juli 2010 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten SFB/TRR 79 ist es, die Behandlung von Frakturen und Defekten im systemisch erkrankten Hartgewebe des Knochens zu verbessern.

Das langfristige Ziel des Forschungsvorhabens ist die Entwicklung eines materialwissenschaftlichen Konzepts, auf dessen Grundlage ätiologiebasierte Knochenersatzmaterialien und Implantatwerkstoffe für den systemisch erkrankten Knochen erarbeitet werden. Die Forschung richtet sich insbesondere auf die Verbesserung der Knochenstabilität bei der Osteoporose



Prof. Dr. med. H. GOLDSCHMIDT

und die Optimierung der Behandlungsergebnisse von Knochendefekten bei der Tumorerkrankung Multiples Myelom.

Beide Krankheiten haben eine hohe Bedeutung für die Gesellschaft. An der Osteoporose leiden in Deutschland annähernd 8 Millionen Menschen. Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass jede zweite Frau und jeder

achte Mann über 50 Jahre im Laufe seines Lebens eine osteoporotische Fraktur erleiden wird. Die reduzierte mechanische Widerstandsfähigkeit des an Osteoporose erkrankten Knochens zusammen mit einer erhöhten Sturzgefahr im höheren Lebensalter erklären die hohe Frakturrate. Die Behandlung der osteoporotisch bedingten Fraktur wird aufgrund der demographischen Veränderungen mit Zunahme des Anteils von älteren Menschen zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Beim Multiplen Myelom, einer malignen Erkrankung des Knochenmarks,



kommt es zu einem diffusen als auch lokalen Befall des Knochens. Die lokale Zerstörung des Knochens wird mit dem Wort Osteolyse beschrieben. Frakturen, Osteolysen oder osteoporotische Veränderungen treten bei 80 % der Myelompatienten im Erkrankungsverlauf auf. Die uncharakteristischen Symptome des Multiplen Myeloms wie Knochenschmerzen, Anämie und Leistungsminderung, führen oft zu einer späten Diagnose. So besteht zwischen den ersten Symptomen des Multiplen Myeloms und der Diagnosesicherung in der Regel ein mittlerer Zeitraum von drei Monaten. Oft sind in diesem Zeitraum die Knochenstrukturen bereits weit fortgeschritten und operative oder radiotherapeutische Eingriffe sind notwendig. Ein zweites zentrales Ziel der Forschungsarbeiten innerhalb des SFB/TRR 79 ist die Entwicklung von neuartigen Knochenersatzstoffen für das Krankheitsbild Multiples Myelom (als Vertreter der malignen Erkrankungen des Knochens).

Schwerpunktmäßig werden neue Materialien für den SFB/TRR 79 in Dresden entwickelt. **Herr Professor Gelinsky** gab in seinem Vortrag einen Überblick über die verschiedenen Knochenersatz-

stoffe und die Zielstellung der materialwissenschaftlichen Teilprojekte. In den Forschungsschwerpunkten M1 bis M7 werden verschiedene Knochenersatzmaterialien erzeugt. Im Forschungsprojekt M8 wird ein mathematisches „Modelling“ vorgenommen, um die Einwirkung der Materialien auf den osteoporotischen oder myelombedingt zerstörten Knochen zu prädictieren. Es ist möglich, zu den Materialien verschiedene Wirksubstanzen mit lokaler und teilweise systemischer Wirkung hinzuzugeben. Für die Osteoporose zeigen sich insbesondere Strontium und die Bisphosphonate (Ibrandonat, Pamidronat, Zoledronat) in der Zellkultur erfolgversprechend. Strontium kann beim Multiplen Myelom nicht eingesetzt werden, da diese Substanz auch die Myelomzellen stimuliert. Bortezomib, eine Substanz, welche bereits zur medikamentösen Therapie des Multiplen Myeloms umfassend genutzt wird, ist für die lokale Osteoporosebehandlung mit hoher Wirksamkeit von langfristigem Interesse.

Herr Dr. Hose präsentierte die pathophysiologischen Grundlagen, welche ursächlich für die Knochenzerstörung beim Multiplen Myelom sind. Hier-

bei zeigte er eigene Vorarbeiten, insbesondere hinsichtlich der Beeinflussung von Myelomzellen durch Zytokine und Wachstumsfaktoren. Es besteht eine enge Interaktion der Myelomzellen mit dem Knochenmarkmikromilieu. So beeinflusst die Knochenmarkmikroumgebung Plasma- und Myelomzellen und ist für deren Überleben entscheidend. Die Myelomzellen andererseits stimulieren die Osteoklasten und sind gleichzeitig aktiv bei der Inhibition von Osteoblasten. Dieses Wirkbeispiel gilt es zu durchbrechen. Neben der systemischen Therapie mit Zytostatika und neuen Medikamenten zur Therapie des Multiplen Myeloms, wie dem Proteasomen-Inhibitor Bortezomib oder dem IMiD Lenalidomid sind diese Regelkreisläufe u. a. durch die direkte Abtötung der Myelomzellen aufzuheben. Eine weitere Gruppe von Medikamenten zur Therapie der osteoporotischen Begleiterkrankung stellen die Bisphosphonate dar. Diese können durch Hemmung der Osteoklasten den Knochen stabilisieren. Zudem konnte in Studien neben der Knochenstabilisierung ein Gewinn an progressionsfreier und Gesamt-Überlebenszeit durch die konsequente Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat gezeigt werden.

Innerhalb des SFB/TRR79 wird über neuartige Knochenersatzmaterialien gezielt Einfluss auf das erkrankte Knochengewebe genommen. Ziel einer lokalen Therapie muss neben der angepassten Stabilität des Knochenersatzstoffes die lokale Stimulation des Knochenaufbaus sein. Sowohl bei der Osteoporose als auch bei der Therapie des Multiplen Myeloms sind verschiedene Substanzen in die Knochenersatzmaterialien einzuschließen und systematisch freizusetzen. Beim Multiplen Myelom haben sich in bisherigen Untersuchungen Proteasomen-Inhibitor (Bortezomib) freisetzende Calciumphosphat-Zemente bzw. zweiphasige Verbundwerkstoffe als prinzipiell geeignet erwiesen. Bortezomib hemmt die Osteoklasten und stimuliert die Osteoblasten, so dass neben der Antitumorwirkung ein äußerst günstiges Knochenmarkmikromilieu für die Knochenregeneration erreicht wird. Dies begünstigt eine Heilung des Knochenstoffwechselsdefektes und ermöglicht zusätzlich die lokale Kontrolle der minimalen Resterkrankung.

Ziel der Vernetzung der Aktivitäten von Materialentwicklung, zellbiologischen Untersuchungen sowie der Testung in Zellkultur und Tiermodell ist es auch, das Wachstumsverhalten von Osteoblasten, Osteoklasten und Myelomzellen bei verschiedenen Konzentrationen des Bortezomibs zu untersuchen. Um die freizusetzenden Wirkstoffmengen definieren zu können, ist es notwendig, die Sensitivität von Myelomzellen, Osteoblasten, Osteoklasten sowie deren Vorläuferzellen hinsichtlich ihrer Lebensfähigkeit und Proliferation in vitro zu untersuchen und den Effekt auf die Differenzierung zu charakterisieren. Mit sehr sensitiven pharmakologischen Nachweismethoden ist es möglich, die Konzentration des Bortezomibs in Zellkulturmedien zu bestimmen. Mittels der Verkapselung des Bortezomibs in den Materialien soll eine optimale Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Material in das angrenzende Gewebe erreicht werden.

Professor Heiß von der Universität Gießen berichtete über die klinischen Herausforderungen an die Frakturheilung bei Patienten mit altersbedingter und postmenopausaler Osteoporose sowie Patienten, die im Verlauf von Tumorerkrankungen, wie dem Multiplen Myelom, Frakturen und knöchernen Defekte entwickeln. Beide Krankheitsbilder sind durch eine Verschlechterung der Fraktur-

und Knochendefektheilung sowie durch Implantatversagen gekennzeichnet.

Aufgabe des Forschungsverbundes wird es deshalb sein, Knochenersatzstoffe und neuartige Implantate zu entwickeln, die trotz der gestörten Architektur und Umbauprozesse im Knochengewebe die lokale Bildung eines langzeitstabilen Gewebeersatzes ermöglichen. Die neuartigen Werkstoffe sollen durch ihre Eigenschaften die Krankheitsursachen lokal kompensieren und werden in geeigneten Zellkultur- und Tiermodellen auf ihre Effektivität und Biokompatibilität überprüft.

In Giessen ist zur Erprobung der Materialien eine große Erfahrung hinsichtlich der systematischen Untersuchung von Tieren, welche an Osteoporose/Osteopenie erkrankt sind, vorhanden. Mittels Operationen im Kleintiermodell (Ratte) und im Großtiermodell (Schaf) werden Knochendefekte erzeugt, welche durch die neuen Knochenersatzstoffe überbrückt bzw. ausgefüllt werden. Es konnte erfolgreich ein neues Knochendefektmodell im osteoporotischen Knochen der Ratte etabliert werden, das eine standardisierte Untersuchung von Biomaterialien im Verlauf erlaubt.

Erfreulicherweise können wir innerhalb des SFB Transregio 79 umfassende Methoden zur Beurteilung der Einheilung der Knochenersatzstoffe nutzen. Sowohl das MRT als auch das PET-CT sind für die Abbildung des Heilungsvorgangs des systemisch erkrankten Knochens im Tiermodell etablierte Methoden. Die histologischen Aufarbeitungen zeigen, dass die Knochenersatzstoffe gut einheilen und lokal die Knochenfestigkeit erhöhen können.

Seit 1. Juli 2010 arbeiten die drei Universitäten Gießen, Dresden und Heidelberg gemeinsam im SFB/TRR 79 mit dem Titel „Werkstoffe für die Hartgeweberegeneration im systemisch erkrankten Knochen“ zusammen. Im Mittelpunkt des auf insgesamt 12 Jahre angelegten Forschungsvorhabens stehen die zwei Erkrankungen, Osteoporose und Multiples Myelom, die jeweils ein deutlich erhöhtes Knochenbruchrisiko mit sich bringen. Im Dezember dieses Jahres wird der interdisziplinäre Forschungsverbund von der Deutschen Forschungsgemeinschaft hinsichtlich einer zweiten Förderperiode von vier Jahren begutachtet. Langfristig sollen die im Rahmen des SFB/TRR 79 erzielten vielversprechenden Ergebnisse

und innovativen Ansätze bei der Entwicklung von Knochenersatzmaterialien und Implantatwerkstoffe am Menschen im Rahmen einer klinischen Studie eingesetzt werden. Dies ist in der dritten Förderperiode geplant.

• **Autoren**

- ■ Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg
- ■ Prof. Dr. rer. nat. Michael Gelinsky, Zentrum für Translationale Knochen-, Gelenk- und Weichgewebeforschung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und Technische Universität Dresden
- ■ Dr. med. Dipl. phys. Dirk Hose, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg
- ■ Prof. Dr. med. Christian Heiß, Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg

• **Informationen**

- ■ Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt
- Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universitätsklinikum Heidelberg
- Im Neuenheimer Feld 410
- 69120 Heidelberg
- Tel. 06221.56-8003
- ■ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
- Im Neuenheimer Feld 460
- 69120 Heidelberg

• **Literaturempfehlung**

- ■ Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt:
- „Das Multiple Myelom (Plasmozytom) – Diagnose und Therapie“, UNI-MED Verlag AG

