

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Therapie der Paget'schen

Knochenerkrankung

Bernecker PM

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2012; 19 (2), 74-76

Homepage:

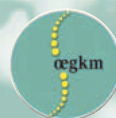
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**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 & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

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

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Therapie der Paget'schen Knochenerkrankung

P. M. Bernecker

Kurzfassung: Die Therapie der Paget'schen Knochenerkrankung hat durch die Anwendung moderner, potenter Bisphosphonate an Wirksamkeit und Sicherheit deutlich gewonnen. In diesem Übersichtsartikel werden gegenwärtige Daten aus der Literatur im Hinblick auf Indikation, Anwendung und Sicherheit der therapeutischen Maßnahmen reflektiert und beschrieben.

Schlüsselwörter: Paget'sche Knochenerkrankung, Therapie, Bisphosphonate, Osteoklasten-inhibition, Standards, Übersichtsartikel

Abstract: Therapy of Paget's Disease of Bone. Therapy of Paget's disease of bone has become simple and effective by use of modern and potent

bisphosphonates. In this review current standards for intervention and treatment are described and related to data in the literature. **J Miner Stoffwechs** 2012; 19 (2): 74–6.

Key words: Paget's disease of bone, therapy, bisphosphonates, osteoclast inhibition, standards, review article

■ Einleitung

Obwohl beim Morbus Paget des Knochens (MPK) in den vergangenen Jahren ein stetiger Rückgang der Neuerkrankungen zu verzeichnen ist, sind doch noch immer Patienten von dieser Erkrankung betroffen. Die Entwicklung neuer Pharmaka zur Therapie der Osteoporose hat auch auf die Behandlung des MPK Auswirkungen, da es sich bei der Erkrankung um eine lokale Störung des Remodelling-Prozesses handelt mit konsekutiver massiver Steigerung des Knochenumbaus und dem Ersatz der lamellären Knochenstruktur durch ungeordnete, dem Geflechtknochen der Vögel ähnliche Strukturen, die jedoch mechanisch insuffizient sind und Schmerzen, Deformitäten und Frakturen als klinisches Korrelat zeigen.

Ausgehend von der pathophysiologischen Situation eines massiv gesteigerten Knochenumbaus ist es nicht verwunderlich, dass die in den vergangenen Jahrzehnten zur Therapie der Osteoporose entwickelten, antiresorptiv wirkenden Pharmaka auch zur Therapie des MPK mit großteils gutem Erfolg eingesetzt werden. Das therapeutische Ziel einer medikamentösen Behandlung des MPK gliedert sich in kurzfristig zu erreichende Effekte, wie Schmerzreduktion und Wiederherstellung der Funktionalität, und eine langfristige Remission des pathologischen Umbauprozesses.

■ Indikation zur Therapie

Der erhöhte Knochenumbau in den befallenen Skelettregionen führt zu klinischen Symptomen wie Schmerzen an der Läsionsstelle, kann aber auch durch die Volumszunahme des Knochens etwa zu Kompressionssyndromen nervaler Strukturen führen. Die hohe Anzahl an arteriell-venösen Shunts und die ausgeprägte Vaskularisation des Paget-Knochens kann ein Risiko bei bestehender Herzinsuffizienz und im Falle von Frakturen oder operativen Eingriffen auch zu erheblichen Blutungen führen. Eine erfolgreiche Behandlung sollte rasch die klinischen Symptome möglichst vollständig beseitigen und gesteigerten Knochenumbau wieder reduzieren, um dem Knochen zu ermögli-

chen, erneut lamelläre Strukturen zu bilden und damit Festigkeit und Stabilität zu erhöhen sowie eine dauernde Remission zu erreichen. Da beim MPK ein massiv gesteigerter Knochenumsatz vorliegt, liegt die Anwendung antiresorptiv wirkender Pharmaka nahe; die Anwendung dieser Präparate ist in der Indikation der Osteoporose gut studiert und das Sicherheitsprofil ist gut. Zudem ist die Effektivität der Therapie durch die Bestimmung der Serum-Alkalischen-Phosphatase (sALP) gut evaluierbar.

Wann aber behandelt man den MPK? Die hohe individuelle Variabilität im Verlauf der Erkrankung lässt einen generellen therapeutischen Zugang als nicht sinnvoll erscheinen; von der Paget-Foundation wurde daher im Jahr 2001 eine Art „Leitlinie“ zur Indikation für eine Therapie veröffentlicht [1], die im Wesentlichen auch heute Gültigkeit hat:

1. Bei Symptomen, die direkt mit einem metabolisch aktiven MPK in Verbindung zu bringen sind – also das Auftreten von Knochenschmerzen an Läsionsstellen bei gleichzeitig erhöhtem Knochenstoffwechsel (erhöhte ALP). Häufig bei Schädelbefall sind Kopfschmerzen, aber ebenso kann es durch die Vergrößerung des Knochens etwa in der Wirbelsäule zu Druck auf umgebende nervale Strukturen mit radikulärer Symptomatik kommen.
2. Bei Planung operativer Eingriffe im Bereich einer bekannten aktiven (ALP erhöht!), jedoch symptomlosen Paget-Läsion, da durch die massive Vaskularisation schwere Blutungskomplikationen zu erwarten sind.
3. Beim Auftreten einer Hyperkalzämie; diese tritt allerdings in der Regel nur selten auf und dann meist im Gefolge einer Immobilisation bei hoch aktivem polyostotischem MPK.
4. Bei Fehlen einer klinischen Symptomatik ist die Therapie eines aktiven MPK zur Verhinderung künftiger Komplikationen und der Progression der Erkrankung an kritischen Stellen des Skeletts – etwa Wirbelsäule, Schädelbasis, lange gewichttragende Röhrenknochen, gelenksnahe Läsionen femoro-tibial – ebenfalls indiziert. Diese Indikation wird zwar etwas kontrovers betrachtet, da keine konklusiven Daten vorliegen, dass eine Normalisierung des Knochenstoffwechsels spätere Komplikationen tatsächlich verhindern kann. Allerdings gibt es klare Daten, dass ein unbehandelter MPK zu einer Vergrößerung der osteolytischen Herde und zu einer Zunahme der Deformierungen führt [2, 3].

Kontraindikationen für eine antiresorptive Therapie des MPK wäre etwa eine geringere Lebenserwartung bei hohem Alter

Eingelangt und angenommen am 14. März 2012

Aus dem Geriatriezentrum Leopoldstadt, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. Peter M. Bernecker, Geriatriezentrum Leopoldstadt, A-1020 Wien, Engerthstraße 154; E-Mail: peter.bernecker@wienkav.at

oder Multimorbidität, vorausgesetzt, dass Komplikationen bzw. Symptome nicht vorliegen.

Ob das Therapieziel der Normalisierung der sALP allerdings wirklich sinnvoll ist, wurde kürzlich hinterfragt. In einer rezenten Publikation [4] wurden keine Vorteile einer therapeutischen Normalisierung der sALP gegenüber einer symptomatisch orientierten Therapie des MPK mit Bisphosphonaten gefunden. Allerdings stellt die sALP einen guten Verlaufsparemeter dar und eine therapeutische Entscheidung sollte ohnehin immer im Hinblick auf den Patienten und seine Beschwerden getroffen werden. Eine wesentliche Reduktion der sALP unter den Ausgangswert und Symptombefreiheit gehen außerdem häufig Hand in Hand.

■ Calcitonin

Das erste zur Behandlung des MPK eingesetzte Antiresorptivum war Calcitonin. Mitte der 1970er-Jahre zugelassen, stellte es auch die erste Möglichkeit einer Therapie des MPK überhaupt dar [5]. Calcitonin wurde als subkutane Injektion verabreicht, jedoch waren die zur Remission nötigen Dosen oft so hoch, dass aufgrund der Nebenwirkungen diese Therapie nicht gut tolerabel war. Auch waren die Langzeiteffekte dieser Therapie nicht suffizient; während eine Schmerzreduktion und eine klinische Besserung innerhalb weniger Wochen erreicht wurde, war eine Normalisierung der sALP als Ausdruck einer Stabilisierung des lokalen Umbaus selten zu erreichen. Calcitonin ist heute kein Mittel der ersten Wahl, kann aber immer noch bei Unverträglichkeiten gegen Bisphosphonate verwendet werden. Additiv gegeben zeigt sich aber auch heute noch vor allem beim polyostotischen juvenilen MPK eine gute und rasche schmerzlinde Wirkung.

■ Bisphosphonate

Die Affinität der Bisphosphonate zum Knochengewebe und deren antiresorptive Wirkung wurde bereits in den 1970er-Jahren entdeckt und während der folgenden 25 Jahre zur Standardtherapie der Osteoporose entwickelt.

Schon sehr früh jedoch wurde auch beim MPK die Anwendung von Bisphosphonaten in Erwägung gezogen und klinisch getestet [6]. Die erste verwendete Substanz war Etidronat, das oral verabreicht über einen längeren Zeitraum angewendet wurde (5mg/kg KG/d über maximal 6 Monate); allerdings war die antiresorptive Potenz gering, die ebenfalls starke Beeinträchtigung der Knochenformation und -mineralisation machte einerseits Behandlungspausen nötig und erlaubte wegen der Gefahr der fokalen Osteomalazie auch keine höhere Dosierung [7], sodass die therapeutische Effektivität, also die Erreichung normaler sALP-Spiegel, nicht optimal gegeben war. Dasselbe gilt für Tiludronat, das ebenfalls oral gegeben wurde und dessen Wirksamkeit ebenfalls nur in < 50 % der Patienten als ausreichend betrachtet werden konnte.

Die Verwendung potenterer Bisphosphonate mit besseren Nutzen-Risiko-Profilen und stärkerer Wirkung führte dazu, dass heute in den USA neben den oben erwähnten auch Pamidronat

(i. v.), Alendronat und Risedronat (oral) sowie seit Kürzerem auch Zoledronsäure (i. v.) zur Behandlung des MPK zugelassen sind. Für Neridronat liegen ebenfalls Daten zum Morbus Paget vor [8].

Alendronat und Risedronat, oral verabreicht, vermochten in etwa 60–70 % der Patienten die Aktivität des MPK so zu bremsen, dass eine Normalisierung der sALP erreicht werden konnte [9, 10]. Alendronat wurde in einer Dosis von 40 mg täglich für 6 Monate gegeben, während in der Risedronat-Studie die Dosis von 30 mg täglich für 2 Monate gegeben wurde. Im Falle eines Wiederanstiegs der sALP über 25 % vom erreichten Tiefpunkt oder über den oberen Grenzwert wird eine Wiederaufnahme der Therapie empfohlen. Die zu erwartenden Nebenwirkungen dieser oralen Dosen liegen im Bereich des oberen GI-Traktes und Ösophagus, insgesamt ist aber die Nebenwirkungsrate gering.

Pamidronat und Zoledronsäure werden intravenös verabreicht. Im Fall Pamidronat ist eine langsame Infusion über 2–3 Stunden und eine Dosis von 30–90 mg vorgesehen, wobei die Anzahl der Infusionen und die weitere Dosis an die individuelle Umbauaktivität des Patienten angepasst werden müssen. Ein praktikabler Weg etwa ist es, bei Patienten mit nur mild erhöhter sALP eine Einzeldosis von 60–90 mg zu verabreichen und bei Patienten mit hoher Aktivität mehrere 90-mg-Dosen vorzusehen [11]. Diese Infusionen können etwa im Wochenabstand bis zu einer Gesamtdosis von 180–360 mg gegeben werden. Mit einer maximalen Absenkung der sALP ist innert 1–3 Monaten zu rechnen, wobei die Remission mitunter jahrelang anhalten kann. Eine Normalisierung der sALP ist in etwa 50–60 % der behandelten Patienten zu erwarten.

Zoledronsäure als bislang potentestes Bisphosphonat wird in der gleichen Dosis wie zur Behandlung der Osteoporose angewendet; 5 mg werden in einer einzigen Kurzinfusion über 15 Minuten verabreicht. In der initialen Zulassungsstudie wurde die Wirksamkeit gegenüber Risedronat dokumentiert [12] und therapeutisches Ansprechen als Normalisierung oder eine > 75%ige Senkung der sALP definiert: Nach dieser Definition zeigten 98 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten auch nach 24 Monaten noch ein therapeutisches Ansprechen auf die Einzelinfusion, während bei 2-monatiger Risedronattherapie nur mehr 57 % der Patienten eine Remission zeigten [13]. Aufgrund dieser guten Wirksamkeit existieren auch keine Empfehlungen für eine Therapiewiederholung, jedoch stehen bei den Erfahrungen mit Zoledronsäure aus der Osteoporose- und der Tumorthherapie bei Nichtansprechen einer Wiederholung keine schwerwiegenden Bedenken entgegen. Im Prinzip kann die Therapie mit 5 mg Zoledronsäure als Single-shot heute als „Standard“ betrachtet werden, da das Wirkprofil hier am günstigsten erscheint.

Zu Neridronat existieren ebenfalls Studien: So zeigten in einer bereits oben erwähnten Crossover-Studie Patienten mit Nichtansprechen auf Pamidronat mit 200 mg Neridronat (100 mg i.v. an 2 aufeinanderfolgenden Tagen) ein ähnliches und prolongiertes Ansprechen wie in der Vergleichsgruppe, die mit Zoledronsäure behandelt wurde [8]. Auch ein weiteres Therapie-schemata mit einer intramuskulären Gabe von Neridronat (25 mg wöchentlich i.m. für 2 Monate) wurde beschrieben [14].

Allerdings ist Neridronat derzeit nicht international zugelassen.

Bei allen intravenös verabreichten Aminobisphosphonaten besteht vor allem bei Erstverabreichung (nur selten bei Wiederholung) die Möglichkeit des Auftretens eines so genannten Post-Infusionssyndroms, das im Wesentlichen eine Akutphasenreaktion darstellt und mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Muskelschmerzen oder Krankheitsgefühl einhergeht, was vom Patienten als äußerst unangenehm empfunden werden kann. Die gleichzeitige Anwendung von NSAR oder Paracetamol kann diese Nebenwirkungen deutlich lindern. Ebenfalls dokumentiert ist bei Bisphosphonatgabe das Auftreten einer Kieferosteonekrose und atypischer Femurfrakturen. Dies scheint aber im Zusammenhang mit lang dauernder Anwendung und hohen Dosen zu stehen und dürfte bei der Behandlung des Paget kaum eine Rolle spielen, da die potenten Bisphosphonate in wesentlich höherer Konzentration in die Paget-Läsionen als im restlichen Skelett eingebaut werden.

Ebenfalls zu beachten ist das Vorkommen von „Therapieversagern“, insbesondere unter Pamidronat, aber auch bei Etidronat. Während bei oral verabreichten Substanzen hier zumeist ein Resorptionsproblem vorliegt, ist der zugrunde liegende Mechanismus bei intravenös zu verwendenden Präparaten unklar. Es hat sich jedoch gezeigt, dass ein Wechsel auf ein anderes Bisphosphonat meist das Problem beseitigt [15].

■ Begleittherapie

Während der Studie mit Zoledronat sind vereinzelt Hypokalzämien aufgetreten, sodass im Falle der Verwendung eines potenten Bisphosphonats eine gleichzeitige Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation vorzusehen ist. Durchaus ist dabei eine prätherapeutische Bestimmung von PTH- und 25-(OH)-Vitamin-D₃-Spiegeln sinnvoll, um das Ausmaß eines Mangelzustandes abzuschätzen und eine Normalisierung vor der Therapie des MPK zu erreichen. Ebenso sind physikalische, physiotherapeutische und lokal wie systemisch schmerzlindernde Maßnahmen mitunter hilfreich. Eine Belastung des Knochens mit Paget-Läsionen sollte jedoch bis einige Zeit nach dem Ansprechen auf die Therapie hintangestellt bleiben.

■ Zukünftige Therapieaussichten

Ein weiteres potentes Antiresorptivum wird in der Behandlung der Osteoporose eingesetzt: Der RANK-Ligand-Antikörper Denosumab verhindert die Bildung reifer resorptionsfähiger Osteoklasten und bietet damit einen alternativen Zugang gegenüber den Bisphosphonaten. Allerdings liegen derzeit keine klinischen Daten oder Dosisfindungsstudien vor.

Das bessere Verständnis der molekularen Mechanismen des MPK könnte in der weiteren Zukunft zu neuen Therapieansätzen führen. Im Fokus des Interesses steht dabei – ähnlich wie bei Denosumab und seiner Wirkung auf den NF-κB-Signal-Pathway – der Osteoblast als zentrale Steuerungszelle des

Knochens. Rezente wurde in Osteoblasten aus Paget-Knochen eine erhöhte Expressionen von IL-6 gefunden [16]. IL-6 spielt dabei eine zentrale Rolle in der Entwicklung des abnormalen Phänotyps des Paget-Osteoklasten [17]. Tocilizumab, ein IL-6-Rezeptor-Inhibitor, ist derzeit für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen – inwieweit beim MPK eine Wirkung über diesen Signalweg gegeben sein könnte, bedarf allerdings noch der Klärung.

Ein potenzielles weiteres Ziel der Intervention könnte der Wnt/β-Katenin-Pathway darstellen. Dickkopf-1, ein natürlicher Antagonist dieses Signalweges, wird in Paget-Osteoblasten vermehrt exprimiert und ist auch im Serum von Patienten mit MPK erhöht [18]. Ein therapeutischer Ansatz über diesen Mechanismus wird auch beim multiplen Myelom, bei der rheumatoiden Arthritis und beim Osteosarkom diskutiert und wird vielleicht auch bei MPK Effekte zeigen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt folgende mögliche Interessenkonflikte an: Sprecherhonorar von den Firmen Amgen, Novartis und Sinapharm; Beraterhonorar von der Firma Amgen; Reisekostenzuschuss von den Firmen Amgen, Roche und Novartis.

Literatur:

1. Lyles KW, Siris ES, Singer FR, et al. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1379–87.
2. Siris ES, Feldman F. Natural history of untreated Paget's disease of the tibia. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 691–2.
3. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336: 558–66.
4. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, et al.; PRISM Trial Group. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 20–31.
5. Singer FR, Melvin KE, Mills BG. Acute effects of calcitonin on osteoclasts in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5 (Suppl): 333S–340S.
6. Khairi MR, Johnston CC Jr, Altman RD, et al. Treatment of Paget disease of bone (Osteitis deformans). Results of a one-year study with sodium etidronate. *JAMA* 1974; 230: 562–7.
7. Canfield R, Rosner W, Skinner J, et al. Diphosphonate therapy of paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 96–106.
8. Merlotti D, Gennari L, Martini G, et al. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1510–7.
9. Siris E, Weinstein RS, Altman R, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 961–7.
10. Miller PD, Brown JP, Siris ES, et al. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Rise-dronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999; 106: 513–20.
11. Siris ES. Perspectives: a practical guide to the use of pamidronate in the treatment of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 303–4.
12. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 898–908.
13. Hosking D, Lyles K, Brown JP, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 142–8.
14. Merlotti D, Rendina D, Gennari L, et al. Comparison of intravenous and intramuscular neridronate regimens for the treatment of Paget disease of bone. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 512–8.
15. Gutteridge DH, Ward LC, Stewart GO, et al. Paget's disease: acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Suppl 2): 79–84.
16. Naot D, Bava U, Matthews B, et al. Differential gene expression in cultured osteoblasts and bone marrow stromal cells from patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 298–309.
17. Ehrlich LA, Roodman GD. The role of immune cells and inflammatory cytokines in Paget's disease and multiple myeloma. *Immunol Rev* 2005; 208: 252–66.
18. Marshall MJ, Evans SF, Sharp CA, et al. Increased circulating Dickkopf-1 in Paget's disease of bone. *Clin Biochem* 2009; 42: 965–9.

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](#)