

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Pathologie des Morbus Paget

I. Sulzbacher

Klinik und Diagnostik des Morbus Paget

P. Mikosch et al.

Therapie der Paget'schen Knochenerkrankung

P. M. Bernecker

RUBRIKEN

Mitteilungen der Gesellschaften

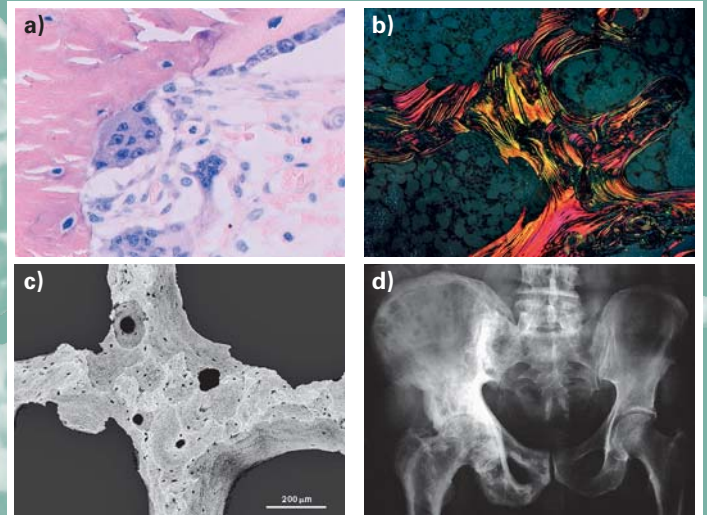
Aktuelles

Interview

News-Screen

Für Sie gelesen

Pharma-News



Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/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



Umfassende Wirksamkeit auf
Haut und Gelenke¹

HUMIRA®.
The **Power**
To Fight
Inside & Out

HUMIRA®
adalimumab

THE POWER TO FIGHT PsA

ZUSATZNUTZEN
AUF EXTRA
ARTIKULÄRE
MANIFESTATIONEN²

ATHUS120021-07032012

Fachkurzinformation siehe Seite 83

 **Abbott**
A Promise for Life

1) Mease P J et al., Ann Rheum Dis 2009;68:702-709. 2) gemäß veröffentlichter Fachinformation; Stand Jänner 2012.

Inhalt

Editorial P. Pietschmann	61
Pathologie des Morbus Paget I. Sulzbacher	63
Klinik und Diagnose des Morbus Paget P. Mikosch, E. Trifina, P. Roschger, J. Haller, K. Klaushofer	68
Therapie der Paget'schen Knochenerkrankung P. M. Bernecker	74
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Gesellschaften	78
Aktuelles	82
Interview	84
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	85
Osteologie – P. Mikosch	88
Für Sie gelesen	90
Pharma-News	95
Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten	99
Impressum	98

Titelbild: PD (Paget's Disease) dargestellt mit unterschiedlichen Methoden: **(a)** Histologie, Giemsa – gesteigerter Knochenabbau durch Riesenosteoklasten, typisch für PD; **(b)** Polarisationsmikroskopie – chaotische und nicht nach den physikalischen Belastungen ausgerichtete lamelläre Anordnung der Kollagenfibrillen; **(c)** qBEI-Trabekelstrukturen bei PD mit einer mosaikartigen, ungeordneten Struktur; **(d)** Röntgen-PD im rechten Os ileum zeigt den makroskopischen Eindruck bei PD mit einem verdickten, vergrößerten Knochen; Abb. 1 aus Mikosch P, Trifina E, Roschger P, Haller J, Klaushofer K: Klinik und Diagnose des Morbus Paget, S. 69

Herausgeber: H. Resch, Wien

Schriftleitung (Subject Editors):

Orthopädie

M. Friedrich, Wien
K. Knahr, Wien

Osteologie

P. Bernecker, Wien
H. P. Dimai, Graz
H. Dobnig, Graz
P. Pietschmann, Wien
E. Preisinger, Wien

Rheumatologie

M. Herold, Innsbruck

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Aringer, Dresden
H.-P. Brezinsek, Graz
J. Bröll, Wien
Th. Cermak, Wien
M. A. Dambacher, Zollikerberg
U. Dorn, Salzburg
A. Falkenbach, Bad Ischl
F. H. Fischl, Wien

R. W. Gasser, Innsbruck
S. Grampp, Wien
J. Hochreiter, Linz
O. Hoffmann, Wien
J. Kirchheimer, Villach
K. Klaushofer, Wien
G. Leeb, Graz
B. Leeb, Stockerau

W. Marktl, Wien
E. Mur, Innsbruck
M. Ogon, Wien
M. Peterlik, Wien
J. D. Ringe, Leverkusen
Th. Rustler, Wien
St. Scharla, Bad Reichenhall

M. Schirmer, Klagenfurt
M. Shechter, Tel Hashomer
R. Smetana, Wien
J. J. Stepan, Prag
J. Wendlova, Bratislava
J. Zazgornik, Baden
B. Zirm, Bad Radkersburg

**Die INNOVATION in der
Osteoporose-Therapie**



PROLIA® - Starker Frakturschutz im gesamten Skelett^{1,*}

**Osteoklasten stoppen, bevor sie
den Knochen abbauen^{2,3}**

9.000
Prolia®-Patientinnen
in Österreich
über 175.000
europaweit⁴

Gelbe Box
(RE1)

AMGEN®

gsk
GlaxoSmithKline



prolia®
denosumab

STARKER FRAKTURSCHUTZ

Editorial

Morbus Paget

1877 verfasste Sir James Paget die Erstbeschreibung der später nach ihm benannten Erkrankung. Vom Erstbeschreiber wurde die Erkrankung als „Osteitis deformans“ bezeichnet, als Ätiologie wurde eine chronische Entzündung der betroffenen Knochen angenommen [1]. Sir James Paget hatte die Osteitis deformans als seltene Knochenerkrankung bezeichnet; in den meisten heutigen Textbüchern gilt der Morbus Paget nach der Osteoporose als zweithäufigste metabolische Knochenerkrankung. Die Inzidenz der Erkrankung zeigt deutliche geographische Unterschiede; archäologische Untersuchungen sprechen dafür, dass die Erkrankung in Nordwesteuropa (Britische Inseln) entstanden ist und sich dann durch Migration in der Welt verbreitet hat [2].

Die Prävalenz des Morbus Paget lässt sich epidemiologisch gut anhand der Auswertung von Röntgenuntersuchungen des Abdomens oder des Beckens abschätzen. Radiologisch wurde ein Morbus Paget in einer Studie aus Neuseeland, welche bei über 64-Jährigen durchgeführt wurde, in 2,6 % aller Fälle festgestellt [3]. Eine Studie aus Süditalien berichtet, dass bei über 1000 konsekutiven Beckenröntgen, welche bei über 40-Jährigen durchgeführt wurden, ein Morbus Paget in 0,74 % diagnostiziert wurde [4]. Daten zur Prävalenz des Morbus Paget in Österreich fehlen, eine Studie aus unserem Nachbarland Ungarn ergab eine Prävalenz der Erkrankung von 0,3 % bei Abdomenröntgen von Personen, die 50 Jahre oder älter waren. In vielen epidemiologischen Studien wird eine Abnahme der Häufigkeit der Erkrankung beschrieben, die Gründe dafür sind weitgehend unklar [3, 5, 6].

Im vorliegenden Themenschwerpunkt „Morbus Paget“ des *Journals für Mineralstoffwechsel* beschreibt **Irene Sulzbacher** die Pathogenese und klinische Pathologie der Erkrankung. **Peter Mikosch et al.** stellen in ihrem Artikel die klinische Präsentation und die Diagnose bzw. Differenzialdiagnose der Erkrankung dar. Die Therapie der Paget'schen Knochenerkrankung wird in der Arbeit von **Peter Bernecker** beschrieben.

Ich möchte mich sehr bei den Autoren für ihre aktuellen und informativen Artikel bedanken und wünsche Ihnen eine anregende Lektüre!

Peter Pietschmann

Literatur:

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans* 1877; 60: 37–64.9.
2. Mays S. Archaeological skeletons support a northwest European origin for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1839–41.
3. Bastin S, Bird H, Gamble G, et al. Paget's disease – becoming a rarity? *Rheumatol* 2009; 48: 1232–5.
4. Rendinda D, Gianfrancesco F, De Filippo G, et al. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Paget's disease of bone in a rural area of Calabria, Southern Italy. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 519–25.
5. Poór G, Donath J, Fornet B, et al. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1545–9.
6. Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, et al. Update on the epidemiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21: P3–8.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann
Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung
Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie
Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: peter.pietschmann@meduniwien.ac.at



Jedes Quartal hat seine schönen Seiten!

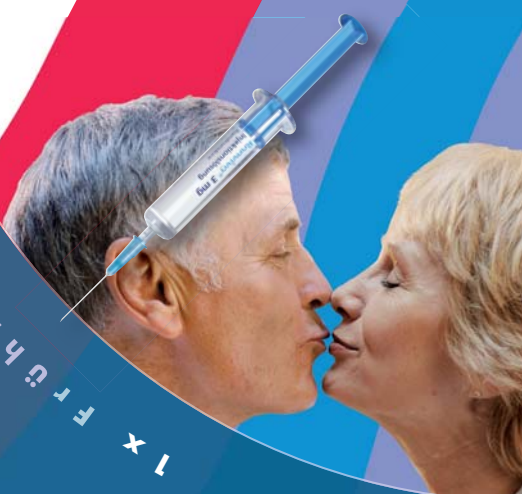
1 x Sommer



1 x Herbst



1 x Frühling



1 x Winter



Fachkurzinformation siehe Seite 86

Bei postmenopausaler Osteoporose

iv QUARTALSPRITZE
Bonviva[®]
IBANDRONSÄURE

Pathologie des Morbus Paget

I. Sulzbacher

Kurzfassung: Der Morbus Paget (MP) ist eine fortschreitende, mono- oder polyostotische Knochenkrankung mit pathologischem Remodeling, gekennzeichnet durch umschriebenen Knochenabbau mit Riesenosteoklasten und darauffolgendem unkoordiniertem Knochenaufbau. Die Erkrankung tritt generell nach dem 50. Lebensjahr auf und entspricht nach der Osteoporose der zweithäufigsten metabolischen Osteopathie. Im Mittelpunkt der heutigen ätiopathogenetischen Überlegungen stehen genetische Veränderungen, und zwar Mutationen, welche den osteoklastären RANK-NF- κ B-Signalweg beeinträchtigen, sowohl bei Patienten mit familiärem als auch sporadischem MP. Inwieweit diese Mutationen eine

kausale Rolle spielen oder lediglich zu einer gesteigerten bzw. abnormen Suszeptibilität gegenüber Umweltfaktoren wie Viren und anderen exogenen Noxen führen, bleibt jedoch weiter zu klären.

Schlüsselwörter: Osteoklast, Pathogenese, Mutation

Abstract: Pathology of Paget's Disease. Paget's disease of bone (PDB) is a mono- or polyostotic bone disease with pathological bone remodeling characterized by primary bone resorption with giant osteoclasts and followed

by exaggerated bone formation. The disease develops generally after the age of 50 and it presents the second most common bone disease after osteoporosis. Genetic factors are in the centre of the latest research, finding mutations which are linked to the RANK-NF- κ B signalling pathway in osteoclasts in patients with familial and sporadic PDB. However, it remains to be clarified if the mutations are of causal meaning in the pathogenesis or if they rather represent an abnormal susceptibility against environmental factors such as viruses or other exogenous noxa. **J Miner Stoffwechs 2012; 19 (2): 63–6.**

Key words: osteoclast, pathogenesis, mutation

■ Einleitung

Der Morbus Paget (MP), benannt nach seinem Erstbeschreiber Sir James Paget, wurde 1877 erstmals als Knochenkrankung definiert und vom Autor als „Osteitis deformans“ in der Literatur bezeichnet [1]. Aufgrund der Beobachtung über 2 Dekaden eines speziellen männlichen Patienten mit Knochenschmerzen der unteren Extremitäten sowie Deformierung der Beine und Zunahme des Schädelumfanges wurde von Sir Paget ein chronischer Entzündungsprozess des Knochens als Ätiopathogenese suspekt und somit die Erkrankung als „-itis“ deklariert. 135 Jahre später ist die Ätiopathogenese immer noch nicht klar, aber wissenschaftliche Ergebnisse der vergangenen Jahrzehnte eröffneten neue Einsichten und spannen einen weiten ursächlichen Bogen über Umwelteinflüsse und virale Infekte bis zu genetischen Faktoren, wobei letztere von zunehmender Bedeutung sind, schon in Hinblick auf Entwicklung und Anwendung neuer therapeutischer Strategien.

Heute wird der MP als progressive, mono- oder polyostotische metabolische Osteopathie definiert, mit massiver Knochenresorption durch Riesenosteoklasten gefolgt von unkoordinierter Knochenneubildung mit reduzierter biomechanischer Stabilität. Eine besondere Auffälligkeit ist das umschriebene Auftreten in einer oder mehreren Skelettregionen, ohne jemals zu generalisieren. Die Symptomatik geht mit Schmerzen in den betroffenen Skelettabschnitten und Deformitäten einher, die schließlich zu Frakturen, Osteoarthrose, Nervenkompressionen und Taubheit führen können. Die wohl meistgefürchtete Folge ist das Paget-Sarkom, welches nach Jahren der Krankheit als hochmalignes Osteosarkom entstehen kann [2]. Die maligne Transformation tritt bei ca. 0,3 % der Patienten auf [3]. Es ist jedoch hervorzuheben, dass bei einem Großteil der

Patienten die Krankheit symptomlos verläuft. Die monostotische Form befällt vorrangig Becken, Femur oder Tibia, während bei polyostotischem Auftreten Schädel, Wirbelsäule, Becken und Femur betroffen sein können. Der MP tritt selten vor dem 50. Lebensjahr auf und die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter. Es zeigt sich eine relativ gleichmäßige Geschlechtsverteilung mit geringer männlicher Prädominanz.

Die höchste Erkrankungsrate zeigt Großbritannien, gefolgt von Neuseeland, der USA und den Ländern Westeuropas, wobei der MP bei Afrikanern und Asiaten eine extreme Seltenheit darstellt. In Deutschland wird eine Prävalenz von 1,8–3 % angegeben. Somit ist der MP nach der Osteoporose die zweithäufigste metabolische Osteopathie [4].

■ Diagnostik des Morbus Paget

Die Diagnose des MP ist primär durch Radiologie und Laboruntersuchungen gegeben. Das herkömmliche Röntgen zeigt anfangs osteolytische Veränderungen mit V-förmigen Osteolysen im Bereich der medio-anterioren Diaphyse der langen Röhrenknochen und umschriebene Aufhellungszonen im Bereich des Schädels, bezeichnet als „Osteoporosis circumscripta“. Es folgen sklerosierende Veränderungen mit Knochenvergrößerung und Verbreiterung der Kortikalis. Eine Ganzkörper-Knochenszintigraphie kann für asymptomatische sowie für symptomatische Patienten herangezogen werden, um das Ausmaß der Erkrankung zu erfassen [5].

Noch immer ist in der täglichen Routine die Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum der beste Marker für Diagnose und Verlaufskontrolle der Erkrankung. Das Ausmaß des Anstieges spiegelt die erhöhte metabolische Aktivität und somit das Ausmaß der Erkrankung wider. Zuletzt erfolgt die histologische Sicherung der Diagnose durch eine Biopsie des befallenen Skelettabschnittes. Nach der Entnahme eines Knochenstanzzyinders erfolgt die Aufarbeitung im Labor, wobei das Knochengewebe unentkalkt darzustellen ist, um im herkömmlichen Lichtmikroskop noch den Unterschied

Eingelangt und angenommen am 19. August 2011

Aus dem Klinischen Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: a. o. Univ.-Prof. Dr. Irene Sulzbacher, Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: irene.sulzbacher@meduniwien.ac.at

zwischen mineralisiertem Knochen und Osteoid zu erkennen. Hierfür erfolgt die Einbettung des Knochens in Kunststoff mit langsamer Aushärtung. Mittels Spezialmikrotomen kann ein 3 µm dünner Schnitt hergestellt werden, welcher mit Goldner-Lösung gefärbt wird, wobei man mit dieser Färbung die klassische rot-grüne Darstellung des Knochens erhält (Abb. 1). Eine Entkalkung mit Chelatbildner (EDTA) und Paraffineinbettung mit Standard-Hämatoxylin-Eosin-Färbung lässt den Unterschied zwischen Osteoid und mineralisiertem Knochen nicht mehr erkennen, hat aber den Vorteil der besseren Zellmorphologie.

■ Histologie des Morbus Paget

Normaler Knochenumbau

Das Skelett eines Erwachsenen unterliegt einem stetigen Umbau, hervorgerufen durch das Zusammenspiel von Osteoklasten und Osteoblasten. Dieses Remodeling findet an kleinen Einheiten, so genannten „bone metabolic units“, statt, eingeleitet durch die Abbautätigkeit der Osteoklasten und gekoppelt an die darauffolgende Knochenmatrixproduktion durch Osteoblasten. Auf diese Weise erfährt das gesamte humane Skelett einen vollständigen Umbau binnen 2–4 Jahren [6].

Osteoklasten sind multinukleäre Zellen und entstehen durch Fusion aus mononukleären Vorläuferzellen des Makrophagensystems. Sie sind mobil und heften sich mit einer ringförmigen Außenzone am Knochengewebe an, um mithilfe eines zentral zum Knochen hin gelegenen Bürstensaumes Knochensubstanz abzubauen. Ein wesentlicher Faktor der Osteoklastenaktivierung ist RANKL („Receptor Activator of NF-κB Ligand“), ein Protein aus der Tumornekrosefaktor-Familie. Hormone wie Parathormon und 1,25-Dihydroxycholecalciferol oder auch Zytokine wie IL-1 und IL-11 bewirken indirekt eine Stimulierung der Osteoklasten durch Anbinden an Knochenmarkstromazellen bzw. Osteoblasten, was zu einer Expression von RANKL an deren Oberflächen führt. RANKL bindet schließlich an den Rezeptor des Präosteoklasten RANK. Intrazellulär kommt es jetzt zu einer Aktivierung einer Reihe von Signalwegen wie NF-κB, AKT, JNK, p38, MAPK und ERK. Jeder dieser Sig-

nalwege spielt eine Rolle für die Reifung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten [7]. Die große Bedeutung des RANKL-Proteins in der Osteoklastogenese wurde in zahlreichen Studien belegt. Das Ausschalten des RANKL-Signalweges bei Mäusen führt immer zu schwerer Osteopetrose, eine Erkrankung mit pathologischer Anhäufung von Knochenmatrix [8, 9]. Des Weiteren sind für die Funktion der Osteoklasten auch Signalwege über c-src und c-fos sowie Zytokine wie TNF und IL-1 von Bedeutung.

Sobald die Aktivität der Osteoklasten beendet ist, werden Präosteoblasten aus Knochenmarkstromazellen rekrutiert. Sie besiedeln den Boden der Resorptionslakune und differenzieren sich zu reifen Osteoblasten mit Knochenmatrixproduktion. Als Osteozyten verbleiben sie schließlich in kleinen Lakunen in den reifen mineralisierten Lamellenknochen eingemauert. Essenzielle Regulatoren der Osteoblastenreifung sind „bone morphogenetic protein“, „insulin-like growth factors“, „fibroblast growth factors“ und „platelet-derived growth factors“ sowie Transkriptionsfaktor RUNX-2. Bei letzterem konnte in einem Mäusemodell gezeigt werden, dass sich Knochen bei Fehlen dieses Proteins nicht entwickelt [10].

Pathologischer Knochenumbau bei Morbus Paget

Die primär pathologisch veränderte Zelle beim MP ist der Osteoklast. Es finden sich so genannte Riesenosteoklasten (Abb. 2) in hoher Zahl mit bis zu 100 Zellkernen. Im Vergleich dazu enthält ein regulärer Osteoklast 3–20 Zellkerne. Die Paget-Osteoklasten sind zur Knochendissection befähigt, auch eine Inkorporation von Knochenfragmenten in das Zytoplasma der Osteoklasten kann elektronenmikroskopisch gesehen werden. Ein weiteres Merkmal des Paget-Osteoklasten sind parakristalline Einschlüsse in den Zellkernen, welche viralen Nukleokapsiden sehr ähnlich sind [11]. Diese Einschlüsse sind nur in Paget-Osteoklasten und in keinen anderen Knochenzellen zu finden.

Auch Osteoklastenvorläufer aus dem Makrophagensystem zeigen beim MP abnormes Verhalten. *In-vitro*-Studien mit Knochenmarksproben aus befallenen Skelettabschnitten konnten deutliche Unterschiede zwischen Paget-Präosteoklasten und regulären Osteoklastenvorläufern aufzeigen. Der Paget-Präosteoklast reagiert hypersensibel auf wesentliche Osteoklasten-Stimulatoren

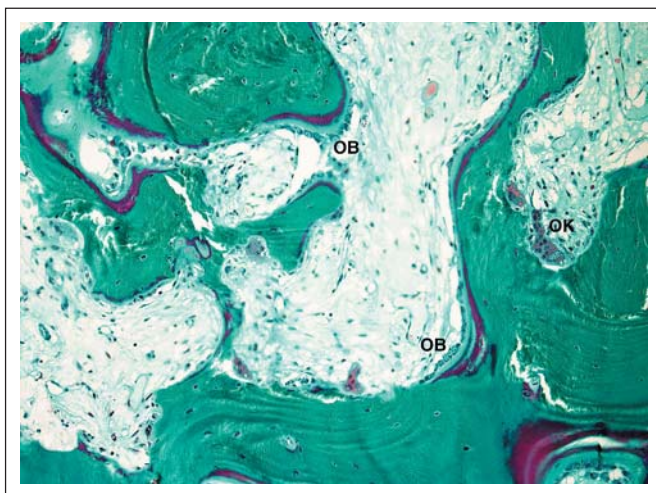


Abbildung 1: In der Goldner-Färbung am unentkalkten Knochenmaterial zeigt sich ein reifer Lamellenknochen grün und das von Osteoblasten (OB) in eine Lakune deponierte Osteoid rot. Zusätzlich typische Riesenosteoklasten (OK) in einer tiefen Lakune (Vergrößerung ×200).

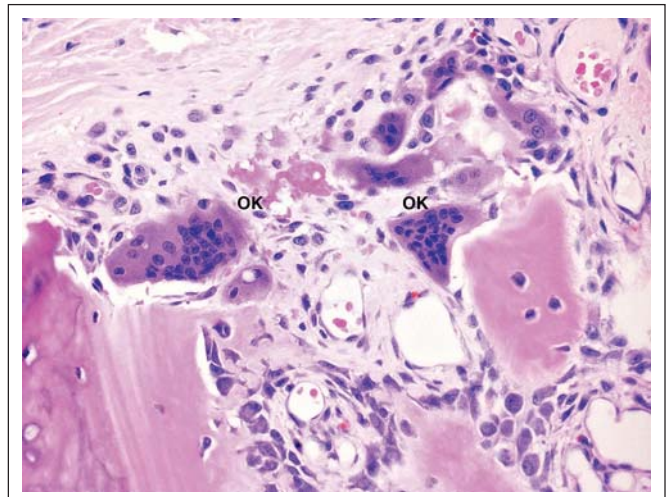


Abbildung 2: Riesenosteoklasten (OK) an der Balkchenoberfläche (H&E-Färbung nach Entkalkung, Vergrößerung ×400).

wie RANKL [12] oder $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ [13]. Präosteoklasten aus Paget-Herden reifen in Kultur zu Osteoklasten bei 10–100-fach niedrigerer Konzentration dieser Stimulatoren im Vergleich zu regulären Präosteoklasten. Des Weiteren zeigen Paget-Präosteoklasten einen erhöhten Spiegel an TAF $_{\text{II}}$ -17, ein Bestandteil des TAF $_{\text{II}}$ D-Transkriptionsfaktor-Komplexes, der den Vitamin-D-Rezeptor bindet, im Vergleich zu normalen Osteoklastenvorläufern. Der erhöhte TAF $_{\text{II}}$ -17-Spiegel könnte für die Hypersensitivität der Paget-Präosteoklasten gegenüber $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ verantwortlich sein [14].

Die initiale Phase der Erkrankung ist durch übermäßigen Knochenabbau in einer umschriebenen Region durch Riesenosteoklasten gekennzeichnet (Abb. 2). Diese Osteoklasten verursachen an den Bälkchenoberflächen tiefe Resorptionslakunen von schwalbenschwanzartiger Form. Es folgt darauf ein unregelmäßiger Knochenanbau mit vielen morphologisch regulären Osteoblasten (Abb. 1). Sie deponieren in die Lakunen übermäßig Osteoid, welches teils zu Geflechtknochen mineralisiert. Der resultierende Knochen zeigt somit ein mosaikähnliches Muster mit vielen girlandenartigen Kittlinien, welche die ehemaligen Abbauzonen markieren (Abb. 3). Der angrenzende Markraum ist deutlich faservermehrt mit einzelnen Lymphozyten. Die Mosaikstruktur ist ein uncharakteristischer morphologischer Befund, welcher auch bei vielen anderen stark gesteigerten Knochenumbauvorgängen zu sehen ist. Das diagnostische Kriterium ist somit der Riesenosteoklast, welcher mindestens 12 Kerne aufweisen muss. In einer rezenten Studie unter Verwendung des Hamburger Knochenregisters wurden histomorphometrische Vermessungen an Knochenbiopsien von über 200 Paget-Patienten durchgeführt und es konnte gezeigt werden, dass der massive Umbau mit erhöhter Osteoklasten- und Osteoblastentätigkeit schließlich zu einer deutlichen Erhöhung des Knochenvolumens in den befallenen Skelettabschnitten führt [15].

■ Pathogenese des Morbus Paget

Genetische Faktoren

Im Mittelpunkt der genetischen Veränderungen steht das SQSTM1-Gen, da Mutationen dieses Gens bei Patienten mit familiärem MP und auch bei sporadischen Fällen gefunden

werden, nicht aber bei gesunden Kontrollen. Den ersten Hinweis darauf lieferte eine Studie aus 2002 mit dem Nachweis einer Punktmutation (P392L) in SQSTM1, lokalisiert am Chromosom 5q35, in 2 französisch-kanadischen Familien und einigen sporadischen Fällen [16]. SQSTM1 kodiert für das p62-Protein, auch bekannt als Sequestosom1, welches als Ubiquitin-Bindungsprotein eine erhebliche Rolle bei den IL-1-, TNF- und RANKL-medierte Signalwegen hat. Das p62-Protein interagiert mit TRAF6 in Osteoklasten nach seiner Aktivierung durch RANKL [17] und daraus resultiert schließlich die Aktivierung von NF- κ B und NFATc1-Transkriptionsfaktor. Es folgte eine Reihe von Arbeiten, in denen weitere Mutationen betreffend p62 in Fällen mit familiärem und sporadischem MP entdeckt wurden [18, 19]. Auffällig ist, dass es sich bei den beschriebenen SQSTM1-Keimbahnmutationen um „missense“-Mutationen mit der Folge von Rumpfpfeilen handelt, welche die Bedeutung des NF- κ B-Signalweges hervorheben [20]. Sie finden sich entweder in der Nachbarschaft oder in der c-terminalen Region des SQSTM1/p62-Proteins entsprechend der Ubiquitin-assoziierten Domäne. Somit bedeutet eine Veränderung dieser Domäne einen Entwicklungsschritt in Richtung MP [18, 21] mit einem gestörtem RANK-NF- κ B-Signalweg [22]. Eine Überexpression des SQSTM1/p62-Proteins in Osteoklasten von Paget-Patienten induziert eine Störung der durch RANKL aktivierten Signalwege und resultiert in gesteigerter Osteoklastenaktivität.

Das p62-Protein spielt zusätzlich eine Rolle bei der Modulation von Effekten weiterer inflammatorischer Zytokine wie IL-1 oder TNF- α durch intrazelluläre Wechselwirkung mit p38 und der nukleären Translokation von β -Katenin [23].

Aufgrund der Annahme, dass der gestörte RANK-NF- κ B-Signalweg in Osteoklasten im Mittelpunkt der Pathogenese des MP steht, werden auch Mutationen des TNFRSF11A-Gens, welches für den Rezeptor RANK kodiert, mit der Entstehung des Morbus Paget in Zusammenhang gebracht. Die mutierten RANK-Formen sollen zu einer verstärkten Aktivierung des NF- κ B-Signalweges führen und damit zu einer erhöhten Resorptionsaktivität der Osteoklasten. Diese Überlegung ist jedoch bisher noch sehr vage, da beim klassischen MP Mutationen des RANK-Gens bisher nicht belegt sind. Dafür wurden aber für die mit variabler Penetranz autosomal dominant vererbten Erkrankungen „Familial Expansile Osteolysis“, „Expansile Skeletal Hyperplasia“ sowie „Early Onset Paget Disease“ Veränderungen in dem für die Signalsequenz kodierenden Abschnitten des RANK-Gens auf Chromosom 18q22 beschrieben [24, 25]. Diese Krankheitsbilder sind vom klinischen Bild und teils auch histologisch dem MP sehr ähnlich, sodass sicher noch weitere Untersuchungen des RANK-Gens beim MP zu erwarten sind.

Ein weiteres Gen von Interesse ist TNFRSF11B, welches für Osteoprotegerin kodiert. Dieses Protein dient als Rezeptor für RANKL und reduziert die Bildung von Osteoklasten, indem die Anbindung von RANKL an RANK-Rezeptor der Osteoklasten unterbunden wird. Mutationen im Gen für Osteoprotegerin sind für die autosomal rezessiv vererbte idiopathische Hyperphosphatasie als juvenile Form des Morbus Paget gefunden worden [26], wobei bislang jedoch noch keine Veränderungen dieses Gens beim herkömmlichen MP beschrieben worden sind.

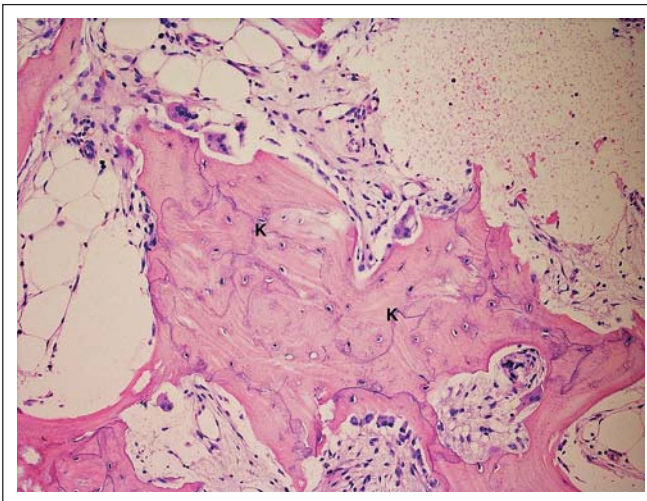


Abbildung 3: Der typische Mosaikknochen mit den dunklen Kittlinien (K) nach deutlichem Umbau (H&E-Färbung nach Entkalkung, Vergrößerung $\times 200$).

Die autosomal dominant erbliche „Einschlusskörper-Myopathie mit Paget-Erkrankung des Knochens und frontotemporaler Demenz“ ist eine sehr seltene Störung mit Knochenveränderungen, welche dem MP sehr ähnlich sind. Die dabei beschriebenen Mutationen betreffen das Gen, welches für das „Valosin-containing“-Protein (p97) kodiert, und in Mäusemodellen mit dieser Erkrankung konnte gezeigt werden, dass p97-mutierte Mäuse lytische Knochenveränderungen aufweisen [27].

Umweltfaktoren bzw. virale Faktoren

Eine virale Genese des MP wird schon lange diskutiert, die Daten sind jedoch sehr kontroversiell. Hinweise für eine virale Genese ergeben sich aus dem Nachweis von viralen Kerneinschlüssen in Osteoklasten. Masernvirus-Nukleokapsid-Sequenzen [28] und auch Hundestaupevirus-Nukleokapsid [29] konnten in Paget-Zellen gefunden werden. Gesunde humane Osteoklastenvorstufen, welche mit dem Masernvirus-Gen transfiziert oder auch mit Hundestaupevirus infiziert wurden, entwickeln einen pagetoiden Phänotyp [30, 31], sodass ein viraler Einfluss auf eine genetisch empfängliche Zelle wahrscheinlich scheint. Gegen die Bedeutung einer viralen Genese spricht die Tatsache, dass der MP in Regionen mit hoher Hundestaupebelastung selten ist, und schließlich auch der fehlende serologische Nachweis einer Infektion bei Paget-Patienten sowie der langsame Rückgang der Erkrankung schon vor Einführung der Masern- und Hundestaupeimpfung. Auch RT-PCR-Studien ergaben keinen sicheren Nachweis von Masern-Nukleokapsid in Paget-Zellen [32].

Weitere Umweltfaktoren in der Pathogenese des MP sind zwar immer wieder diskutiert worden, diese Überlegungen stehen allerdings nicht im Mittelpunkt der gegenwärtigen Forschung. So wurde in Studien aus Italien und Spanien ein erhöhtes Risiko für MP in der ländlichen Bevölkerung durch zoonotische Faktoren postuliert. Auch der Einfluss von Arsen wurde in einer britischen Studie in den Mittelpunkt gerückt [33]. Letztendlich fokussieren neueste Untersuchungen darauf, dass der MP durch genetische Veränderungen beeinflusst wird, wobei es nicht klar ist, inwiefern erbliche genetische Veränderungen oder spontane, durch Umweltfaktoren wie Viren bedingte somatische Mutationen die entscheidende Rolle spielen.

■ Relevanz für die Praxis

Obwohl der MP insgesamt eine seltene Erkrankung ist, stellt er die zweithäufigste Osteopathie im deutschsprachigen Raum dar. Die Erkrankung kann in sehr unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sein oder auch völlig symptomlos und daher unentdeckt verlaufen. Pathogenetisch stehen heute genetische Modelle im Mittelpunkt des Interesses, und hier vor allem Mutationen des SQSTM1-Gens und daraus folgende Dysregulationen der intrazellulären Signalwege in Osteoklasten, vor allem des RANK-NF- κ B-Signalweges. Schließlich sind auch Umweltfaktoren wie virale Einflüsse seit Längerem in Diskussion, sodass möglicherweise eine genetische Suszeptibilität der Grundstein ist und äußere Einflüsse als Trigger für die Manifestation des MP zum Tragen kommen könnten.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Roberts S. Sir James Paget – the Rise of Clinical Surgery. Royal Society of Medicine Services Ltd, London, 1989.
2. Delling G. Skelettsystem. In: Remmele W (Hrsg.). Pathologie Band 5. Springer Verlag, Berlin, 1997; 263–382.
3. Rousiere M, Michou L, Cornelis F, et al. Paget's disease of bone. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17: 1019–41.
4. Ringe JD. Epidemiologie der Osteitis deformans Paget. Münch Med Wschr 1984; 126: 683–9.
5. Josse RG, Hanley DA, Kendler D, et al. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. Clin Invest Med 2007; 30: E210–23.
6. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. Med Pediatr Oncol 2003; 41: 182–5.
7. Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. J Clin Invest 2005; 115: 200–8.
8. Naito A, Azuma S, Tanaka S, et al. Severe osteopetrosis, defective interleukin-1 signalling and lymph node organogenesis in TRAF6-deficient mice. Genes Cells 1999; 4: 353–62.
9. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature 1999; 397: 315–23.
10. Ducey P, Zhang R, Geoffroy V, et al. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. Cell 1995; 89: 747–54.
11. Rebel A, Basle M, Pouplard A, et al. Towards a viral etiology for Paget's disease of bone. Metab Bone Dis Relat Res 1981; 3: 235–8.
12. Menaa C, Reddy SV, Kurihara N, et al. Enhanced RANK ligand expression and responsiveness of bone marrow cells in Paget's disease of bone. J Clin Invest 2000; 105: 1833–8.
13. Menaa C, Barsony J, Reddy SV, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 sensitivity of osteoclast precursors from patients with Paget's disease. J Bone Miner Res 2000; 15: 228–36.
14. Kurihara N, Reddy SV, Araki N, et al. Role of TAFII-17, a VDR binding protein, in the increased osteoclast formation in Paget's disease. J Bone Miner Res 2004; 19: 1154–64.
15. Seitz S, Priemel M, Zustin J, et al. Paget's disease of bone: histologic analysis of 754 patients. J Bone Miner Res 2009; 24: 62–9.
16. Laurin N, Brown JP, Morissette J, et al. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. Am J Hum Genet 2002; 70: 1582–8.
17. Duran A, Serrano M, Leitges M, et al. The atypical PKC-interaction protein p62 is an important mediator of RANK-activated osteoclastogenesis. Dev Cell 2004; 303–9.
18. Najat D, Garner T, Hagen T, et al. Characterization of a non-UBA domain missense mutation of sequestosome 1 (SQSTM1) in Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 2009; 24: 632–42.
19. Merchant A, Smielewska M, Patel N, et al. Somatic mutations in SQSTM1 detected in affected tissue from patients with sporadic Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 2009; 24: 484–94.
20. Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: Mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 2006; 21 (Suppl 2): 38–44.
21. Cavey JR, Ralston SH, Sheppard PW, et al. Loss of ubiquitin binding is a unifying mechanism by which mutations of SQSTM1 cause Paget's disease of bone. Calcif Tissue Int 2006; 78: 271–7.
22. Layfield R. The molecular pathogenesis of Paget disease of bone. Expert Rev Mol Med 2007; 9: 1–13.
23. Roodman GD. Insights into the pathogenesis of Paget's disease. Ann NY Acad Sci 2010; 1192: 176–80.
24. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, et al. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. Nat Genet 2000; 24: 45–8.
25. Crockett JC, Helfrich M, Greenhorn J, et al. Disease-associated mutations in the signal peptide of RANK alter RANK localization and downstream activation of NF κ B. Calcif Tissue Int 2007; 81: 148.
26. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. N Engl J Med 2002; 347: 175–84.
27. Goode A, Layfield R. Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone. J Clin Pathol 2010; 63: 199–203.
28. Friedrichs WE, Reddy SV, Bruder JM, et al. Sequence analysis of measles virus nucleocapsid transcripts in patients with Paget's disease. J Bone Miner Res 2002; 17: 145–51.
29. Mee AP, Dixon JA, Hoyland JA, et al. Detection of canine distemper virus in 100 % of Paget's disease samples by in situ reverse transcriptase polymerase chain reaction. Bone 1998; 23: 171–5.
30. Kurihara N, Reddy SV, Menaa C, et al. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. J Clin Invest 2000; 105: 607–14.
31. Selby PL, Davies M, Mee AP, et al. Canine distemper virus induces human osteoclastogenesis through NF- κ B and sequestosome 1/p62 activation. J Bone Miner Res 2006; 21: 1750–6.
32. Ralston SH, Afzal MA, Helfrich MH, et al. Multicenter blinded analysis of RT-PCR detection methods for paramyxoviruses in relation to Paget's disease of Bone. J Bone Miner Res 2007; 22: 569–77.
33. Cundy T, Bolland M. Paget disease of bone. Trends Endocrinol Metab 2008; 93: 4373–80.



„MEIN KNOCHEN LEBT!“



PROTELOS®

Täglich an den Knochen denken

Fachkurzinformation siehe Seite 91



Klinik und Diagnose des Morbus Paget

P. Mikosch^{1,2}, E. Trifina¹, P. Roschger², J. Haller³, K. Klaushofer^{1,2}

Kurzfassung: Der Morbus Paget des Knochens (PD) ist eine mono- oder polyostotische, progrediente Skeletterkrankung auf dem Hintergrund einer genetischen Prädisposition bzw. möglichen viralen Genese. Episoden lokal erhöhter Osteoklastentätigkeit wechseln sich mit Phasen überschießender Osteoblastentätigkeit ab. Der Knochenabbau findet in der Regel subkortikal, der folgende Knochenanbau hingegen am Periost statt. Endergebnis ist ein Knochen mit gestörter Architektur und eingeschränkter Belastbarkeit. Klinisch ergeben sich chronische Schmerzen, lokale Überwärmung, Knochenverformungen, Frakturen sowie artikuläre, neurologische und kardiologische Komplikationen. Da nur ein geringer Prozentsatz aller Patienten mit PD klinisch manifeste Symptome entwickelt, werden viele Patienten mit PD nicht diagnostiziert bzw. deren Paget-Läsionen oftmals nur im Rahmen anderer Untersuchungen zufällig entdeckt. Die wichtigste bildgebende Untersuchung ist das native Röntgen, mit dem schon frühe osteolytische Läsionen erkannt werden können. In der Knochenszintigraphie können mit hoher Sensitivität die hypermetabolen Paget-Läsionen dargestellt werden. Die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie werden bei speziellen Fragestellungen ergänzend eingesetzt. Im Labor ist die alkalische Phosphatase regelmäßig erhöht; eine

isolierte Erhöhung sollte eine weiterführende Abklärung in Richtung PD bewirken. Bei unklaren Befunden der Bildgebung oder Verdacht auf eine mögliche maligne Entartung von Paget-Läsionen (Paget-Sarkom) sind Knochenbiopsien angezeigt.

Schlüsselwörter: Morbus Paget, Osteodystrophia deformans, Klinik, Diagnostik

Abstract: Paget's Disease of Bone – Clinical Presentation and Diagnosis. Paget disease of bone (PD) – initially described by Sir James Paget in 1876 – is a common benign bone disorder, which leads to the enlargement and deformity of bones due to a combination of abnormal bone resorption and abundant new bone formation. Genetic factors are important in the pathogenesis of PD and many families have been described where PD is inherited in an autosomal-dominant fashion. Several candidate loci for susceptibility to PD and related syndromes have been identified by genome-wide scans and recent evidence suggests that mutations in genes that encode components of the “receptor activator of nuclear factor- (NF-) κ B” (RANKL)/NF- κ B signalling pathway play an important role in the pathogenesis of this group of diseases. Furthermore, also a viral genesis has been elucidated causing PD. The clinical course of PD is characterized by

chronic pain, bone deformations, and locally increased temperature of affected sites due to an increased vascular perfusion. PD can lead to fractures, neurological symptoms by nerve compression, or cardiac complications. However, only a small percentage of all patients with PD develops clinical symptoms and thus many Paget lesions remain undiagnosed or will be only detected by chance in the course of imaging performed due to other symptoms primarily not related to PD. The most important imaging method is conventional X-ray, which is capable of detecting early osteolytic Paget lesions. Bone scintigraphy shows hypermetabolic Paget lesions with high sensitivity. Computed tomography and magnetic resonance imaging are used for special questions such as possible malignant transformation. The most important laboratory parameter in PD is alkaline phosphatase, which is frequently elevated. An isolated elevation should initiate imaging procedures for diagnosing or excluding PD. In cases with unclear imaging results or in cases of possible malignant transformation to Paget-sarcoma bone biopsies will be needed. **J Miner Stoffwechs** 2012; 19 (2): 68–73.

Key words: Paget's disease of bone, Osteodystrophia deformans, clinical presentation, diagnosis

■ Einleitung

Paget's disease of bone (PD; deutsch: Morbus Paget), auch als Osteodystrophia deformans bzw. Osteitis deformans bezeichnet, ist eine hyperostotische, mono- oder polyostotische Osteopathie, bei der es allmählich zu einer Verdickung einzelner oder mehrerer Knochen kommt. Es handelt sich um eine chronische, langsam fortschreitende Krankheit, an der hauptsächlich ältere Menschen leiden. Am Beginn der Krankheitsentwicklung steht eine gesteigerte Aktivität der Osteoklasten mit verstärktem Knochenabbau. Reaktiv folgen dann ungeordnete Anbauvorgänge, wobei die neue Knochenmasse verformt und brüchig ist. Die Erkrankung wurde erstmals 1877 vom englischen Pathologen und Chirurgen Sir James Paget beschrieben [1].

■ Ätiologie

Der Entstehungsmechanismus des PD ist nicht sicher bekannt; PD wurde primär als entzündliche Erkrankung des Knochens

aufgefasst [1]. Diese Ansicht wurde in den folgenden Jahrzehnten verlassen. Neuere Forschungsergebnisse weisen auf virale als auch genetische Ursachen hin [2–4].

Da man paramyxovirale RNA, Antigene und Nukleokapside (z. B. Masernviren und Hundestaupeviren) in Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten finden konnte, geht man zum einen von einer viralen Genese aus [5–8]. Ältestes Beispiel und Hinweis auf eine virale Genese der Erkrankung war der rezente Nachweis von PD an einem Wirbel eines 150 Millionen Jahre alten Dinosauriers (*Dysalotosaurus lettowvorbecki*). Indirekt folgt daraus, dass es Paramyxoviren, die potenziellen Auslöser von PD, somit bereits seit mindestens 150 Millionen Jahren geben muss [9]. In Osteoblasten und Osteoklasten fördern die Viren die Bildung des osteoklastenaktivierenden Zytokins Interleukin-6. Auch wird das c-fos-Onkogen exprimiert. Dies erklärt den gelegentlichen späteren Übergang in ein Osteosarkom.

Die familiären und geographischen Häufungen von PD sprechen zum anderen auch für genetische Einflüsse [4]. In vielen Familien konnte eine autosomal-dominant vererbte Form des PD belegt werden [4]. Verschiedene Kandidaten-Gene konnten als mögliche Auslöser für PD erhoben werden. So weisen Ashkenazi-Juden eine erhöhte Prävalenz von PD auf, wobei eine Assoziation zu HLA-DR2 erhebbare war [10–12]. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen aber insbesondere auf Mutationen in Genen hin, die Komponenten von „receptor activator of NF- κ B“ (RANK-) Signalkaskade kodieren [13, 14], wobei sich die häufigste Mutation auf Sequestosom 1 (SQSTM1)

Eingelangt am 30. Jänner 2012; angenommen am 31. Jänner 2012

Aus der ¹1. Medizinischen Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, dem ²Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, Wien, und dem ³Zentralröntgeninstitut, Hanusch-Krankenhaus, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch, 1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30; E-Mail: peter.mikosch@osteologie.at

bezieht [3, 15–17]. Mutationen dieses Gens liegen in 20–50 % von familiären und in 10–20 % von sporadischen Fällen von PD vor [2, 14]. Weiters dürften Polymorphismen von Osteoprotegerin ebenso eine mögliche Ursache von PD darstellen [13].

■ Pathophysiologie

Pathologische Riesenosteoklasten mit stark erhöhter Resorptionsaktivität bedingen einen erhöhten Knochenabbau (Abb. 1a). Gleichzeitig besteht eine kompensatorisch gesteigerte osteoblastäre Knochenformation. Damit verbunden ist eine gesteigerte Durchblutung und Vaskularisation des Paget-Knochens. Neben den großen Osteoklasten (Abb. 1a) prägen reichliche Resorptionslakunen, Osteoid und neugebildete Geflechtknochen mit lamellärer Ausreifung das histologische Bild. Infolge der gesteigerten, ungeordneten und nicht mehr nach statischen Prinzipien verlaufenden Umbauvorgänge finden sich zahlreiche ungerichtete Zement- und Kittlinien im sklerosierten Knochen, die zu einer charakteristischen Mosaikstruktur der verdickten Knochen trabekel führen (Abb. 1b, 1c). Der makroskopische Aspekt des Paget-Knochens (Abb. 1d) zeigt eine bimssteinartige Vergrößerung der Spongiosastruktur, besonders in der Kortikalis, am Schädelknochen und in den Wirbelkörpern. Diese Knochen sind trotz der Zunahme der Gesamtknochenmasse

infolge des ungeordneten Umbaus und der mosaikartigen Zusammensetzung weniger stabil und erleiden häufig Frakturen.

■ Epidemiologie

PD konnte schon bei Menschen aus dem Neolithikum (Jungsteinzeit) festgestellt werden [18]. Die Prävalenz des Morbus Paget des Knochens scheint in Populationen mit nordeuropäischen Vorfahren besonders hoch zu sein, wobei in einer rezenten archäologischen Studie 94 % der untersuchten Fälle aus England stammten [19]. Dies lässt den Ursprung der Erkrankung in Nord-Westeuropa vermuten [19]. PD tritt in Europa folglich insbesondere in England mit einer Prävalenz von 3–4 % relativ häufig auf, durch Auswanderung englischstämmiger Bevölkerung in die damaligen Kolonien des britischen Empires ist die Erkrankung auch regelmäßig in Ländern wie den USA, Australien, Neuseeland oder Südafrika anzutreffen. In Asien und Afrika (mit der Ausnahme von Südafrika) ist PD sehr selten. Männer sind häufiger von PD betroffen als Frauen. Die Erkrankung tritt sehr selten vor dem 40. Lebensjahr auf, der Altersgipfel liegt bei 60 Jahren.

Die Prävalenz des PD scheint sich jedoch in den vergangenen Jahrzehnten verändert zu haben. Eine radiologische Studie aus

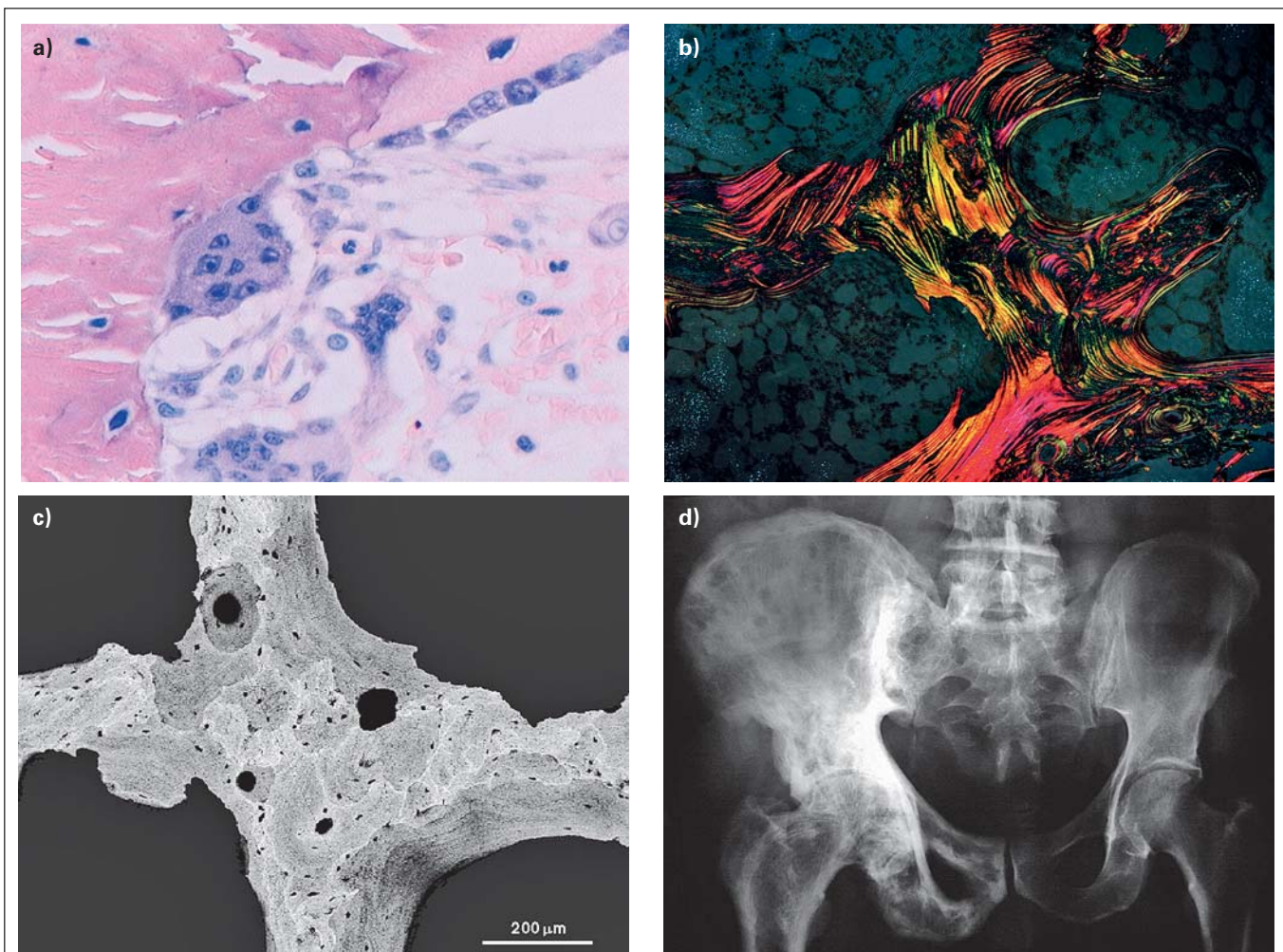


Abbildung 1: PD dargestellt mit unterschiedlichen Methoden: **(a)** Histologie, Giemsa – gesteigerter Knochenabbau durch Riesenosteoklasten, typisch für PD; **(b)** Polarisationsmikroskopie – chaotische und nicht nach den physikalischen Belastungen ausgerichtete lamelläre Anordnung der Kollagenfibrillen; **(c)** qBEI-Trabekelstrukturen bei PD mit einer mosaikartigen, ungeordneten Struktur; **(d)** Röntgen-PD im rechten Os ileum zeigt den makroskopischen Eindruck bei PD mit einem verdickten, vergrößerten Knochen.

Großbritannien aus den 1970er-Jahren zeigte, dass ca. 5,4 % der Bevölkerung mit einem Alter von > 55 Jahren Veränderungen im Sinne eines PD aufweisen [20]. Es gab eine ausgeprägte Altersabhängigkeit, indem die Prävalenz bei 85-Jährigen ca. 5× höher war als bei < 60-Jährigen. Eine ähnliche Studie aus den USA fand eine niedrigere Prävalenz des PD von ca. 2,3 % in der Bevölkerung im Alter von 65–74 Jahren [21]. Auch in dieser Studie war eine deutliche Zunahme der Prävalenz mit dem Alter erkennbar. Eine neuere Studie aus Großbritannien [22] weist nunmehr auf einen möglichen Rückgang der Prävalenz über die vergangenen 20 Jahre hin: Die geschätzte Prävalenz bei Patienten > 55 Jahre habe auf 2 % abgenommen. Ausgehend von dieser Studie wurde berechnet, dass ca. 118.000 Frauen und 144.000 Männer in England und Wales PD hätten. Die Zunahme der Inzidenz mit dem Alter zeigte sich auch in dieser Studie [22]. Eine Studie aus Neuseeland ließ auf einen vergleichbaren Rückgang der Prävalenz auch in diesem Land schließen [23]. Für Österreich liegen keine epidemiologischen Daten zu PD vor. Demgegenüber bestehen für das Nachbarland Deutschland einige Daten: Eine Sektionsstudie mit 4614 Autopsien nicht selektierter Personen (Alter > 40 Jahre) aus Dresden aus den 1930er-Jahren fand eine Prävalenz von 3 % [24]. Demgegenüber ergab eine Untersuchung von Röntgenbildern der Beckenregion aus Hamburg in den 1980er-Jahren eine Prävalenz von PD in der Beckenregion von 1,1 % [25]. Für das Gesamtskelett wurde bei > 40-jährigen Personen eine Prävalenz von 1,8 % errechnet [25]. Die Schwierigkeit, exakte epidemiologische Daten zu erheben, zeigten Ziegler et al. in einer ebenfalls in den 1980er-Jahren durchgeführten Erhebung unter 6751 Ärzten im Bundesland Baden-Württemberg auf [26]. Es wurden 325 Fälle von PD berichtet, von denen die Autoren aber annahmen, dass diese nur 0,25 % der geschätzten 120.000 Fälle (bei 4,03 Mio. Einwohnern der Altersgruppe) repräsentieren. Es ist also von einer erheblichen Anzahl nicht-diagnostizierter Patienten mit PD auszugehen [26]. Dies ist zum Teil damit zu erklären, dass nur etwa 10 % der Patienten mit PD Beschwerden im Sinne von lokalen Schmerzen in dem vom PD betroffenen Skelettareal aufweisen, während 90 % der Patienten mit einem PD über Jahre symptomlos bleiben. Häufig erfolgt die Diagnosestellung erst Jahre nach dem ersten Auftreten der lokalen Schmerzen, da die PD ohne Behandlung chronisch progredient in dem betroffenen Skelettareal fortschreitet.



Abbildung 2: Becken-Röntgen anterior-posterior: PD im rechten Os ileum mit sklerotischen und einzelnen lytischen Veränderungen (gemischtes Stadium).

Klinik

PD beginnt in einem oder mehreren Knochen, es sind jedoch nie alle Knochen befallen. Im Verlauf kann die Erkrankung in 3 Stadien gegliedert werden: (1) osteolytisches Stadium, (2) gemischtes Stadium und (3) sklerotisches Stadium. Prädilektionsstellen für PD sind Becken (30–75 % der Fälle) (Abb. 2), Wirbelsäule (30–75 %), der Schädelknochen (25–65 %) und die proximalen Röhrenknochen (25–30 %) (Abb. 2) [26]. Die Knochen der oberen Extremitäten sind seltener betroffen (Humerus 31 %, Skapula 24 %, Clavicula 11 %) [27]. Klinisch klagen die Patienten insbesondere über Knochenschmerzen. Über den betroffenen Knochen gelegene Hautareale weisen häufig auch eine Überwärmung auf. Im Verlauf entsteht eine dichte und unregelmäßige Sklerosierung des Knochens. Bei Befall der Schädelkalotte kann es zu einer Verdickung des Schädels mit Zunahme des Kopfumfags kommen (Hüte passen nicht mehr). Häufig finden sich auch Deformierungen, druckbedingte Verbiegungen und Auftreibungen der langen Röhrenknochen (besonders Femur und Tibia), der Beckenknochen und der Wirbelsäule (Abb. 3). Langfristige Folgeerscheinungen von PD stellen sich wie folgt im Detail dar.

Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen

Die verminderte mechanische Stabilität der Knochen führt, besonders in Bereichen statischer Belastung (Femur, Tibia), zu Deformierungen. Folgen sind:

- Vermehrter mechanischer Stress, schmerzhafte kortikale Fissuren und eventuell manifeste Frakturen
- Sekundärarthrosen der angrenzenden Gelenke
- Muskelfehlbelastungen mit Verkrampfungen und chronischen Muskelschmerzen

Überwärmung

Sie entsteht möglicherweise durch Hypervaskularisation, Gefäßerweiterung oder Inflammation. Auffällig ist die Überwärmung vor allem an Knochen, die direkt unter der Hautoberfläche liegen.

Nervenkompression

Neurologische Komplikationen dürften klinisch unterdiagnostiziert sein. In einem aktuellen Review nennen Rubin und Levin eine Rate von bis zu 76 % jeglicher Art von neurologischen Komplikationen bei Patienten mit PD [28]. Durch die Auftreibung des Paget-Knochens (z. B. Zunahme der Schädelgröße) droht besonders bei Befall von Wirbelkörpern und der Schädelbasis eine Einengung der Nervenkanäle und Durchtrittsstellen. Neben der mechanischen Nervenbedrängung kann es auch durch eine ischämische Myelitis zur Nervenschädigung kommen [28]. Durch Kompression von Seh- und Gehörnerven können auch Erblindung oder Hörverlust auftreten.

Schwerhörigkeit

Bei Schädelbefall tritt in 30–50 % eine Hypakusis auf. Ursache sind Schallempfindungsstörungen und seltener Schallleitungsstörungen durch ankylosierte Ohrknöchelchen oder eine Kompression des Hörnervs.

Nierensteine

Die übermäßige Ausscheidung von Kalzium kann zu Nierensteinen führen.

Kardiovaskuläre Komplikationen

Die zum Teil erheblich gesteigerte Knochendurchblutung des hypervaskularisierten Knochens bedeutet eine kardiale Volumenbelastung und begünstigt eine Herzinsuffizienz. Zudem gibt es Hinweise auf eine erhöhte Rate von Aortenstenosen und Blockierungen des Reizleitungssystems [29].

Maligne Entartung

Diese seltene Komplikation tritt bei deutlich $< 1\%$ der symptomatischen Fälle auf [30–32]. Nach einem Verlauf von 10–20 Jahren kommt es auf dem Boden der chronisch gesteigerten Proliferations- und Umbauvorgänge, möglicherweise aber auch im Zusammenhang mit der wahrscheinlichen viralen Infektion, zur malignen Entartung und zur Ausbildung eines Osteosarkoms, seltener auch eines Chondro- oder Fibrosarkoms („Paget-Sarkom“, zweiter Altersgipfel der Osteosarkome) [31]. Klinisch fällt eine plötzliche Zunahme des Beschwerdebildes auf, es zeigen sich rapid progrediente Osteolysen oder auch eine vermehrte Knochenformation, oft mit Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum. Befallen werden vor allem Becken, Femur und Humerus. Ältere Männer scheinen am häufigsten von einer malignen Entartung betroffen zu sein [31]. Bei polyostotischer PD scheint die maligne Entartung häufiger vorzukommen [30].

Zu betonen ist jedoch, dass ein Großteil der Fälle mit PD trotz chronischer Erkrankungsprogredienz über viele Jahre hinweg symptomlos verbleibt. Häufig wird die Erkrankung nur als Zufallsbefund bei einer Untersuchung oder beim Röntgen wegen anderer Beschwerden festgestellt.

■ Diagnose

Klinisch kann eine PD nur vermutet werden [4]. Zur Diagnoseerstellung eines PD können verschiedene bildgebende Verfahren (Röntgen, CT, Knochenszintigraphie), Laboruntersuchungen und die Biopsie betroffener Stellen mit Histologie verwendet werden [27, 33, 34].

Röntgen

Die Diagnose des Morbus Paget ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle radiologisch zu stellen. Schon im Frühstadium der Erkrankung können Osteolysen nachgewiesen werden. Dabei sollten jedoch nur knöcherne Areale mit Beschwerden, nicht aber ein „Ganzkörperröntgen“ durchgeführt werden [35–37].

Radiologisch kann die Erkrankung in 3 Stadien unterteilt werden: Die Frühmanifestationen (osteolytisches Stadium) sind von osteolytischen Veränderungen (z. B. Osteolysis circumscripta cranii, V-förmige Osteolyse im Bereich des medio-anterioren Schaftes von langen Röhrenknochen) geprägt. In der zweiten Phase (gemischt lytisch-sklerotisches Stadium) liegt ein Mischbild aus lytischen und sklerotischen Bezirken vor (Abb. 2). Das dritte Stadium (sklerotisches Stadium) ist vorwiegend durch Sklerosierungen gekennzeichnet mit Auftreibungen und Deformierungen der betroffenen Knochen (Abb. 3a). Die Kompakta der Konkavseite ist verdickt, die der Konvexseite aufgeblättert und streifig. Die Spongiosa zeigt sich verplumpt und vergrößert, in der Regel von einzelnen osteolytischen Herden durchsetzt. Auf der Konvexseite können quer

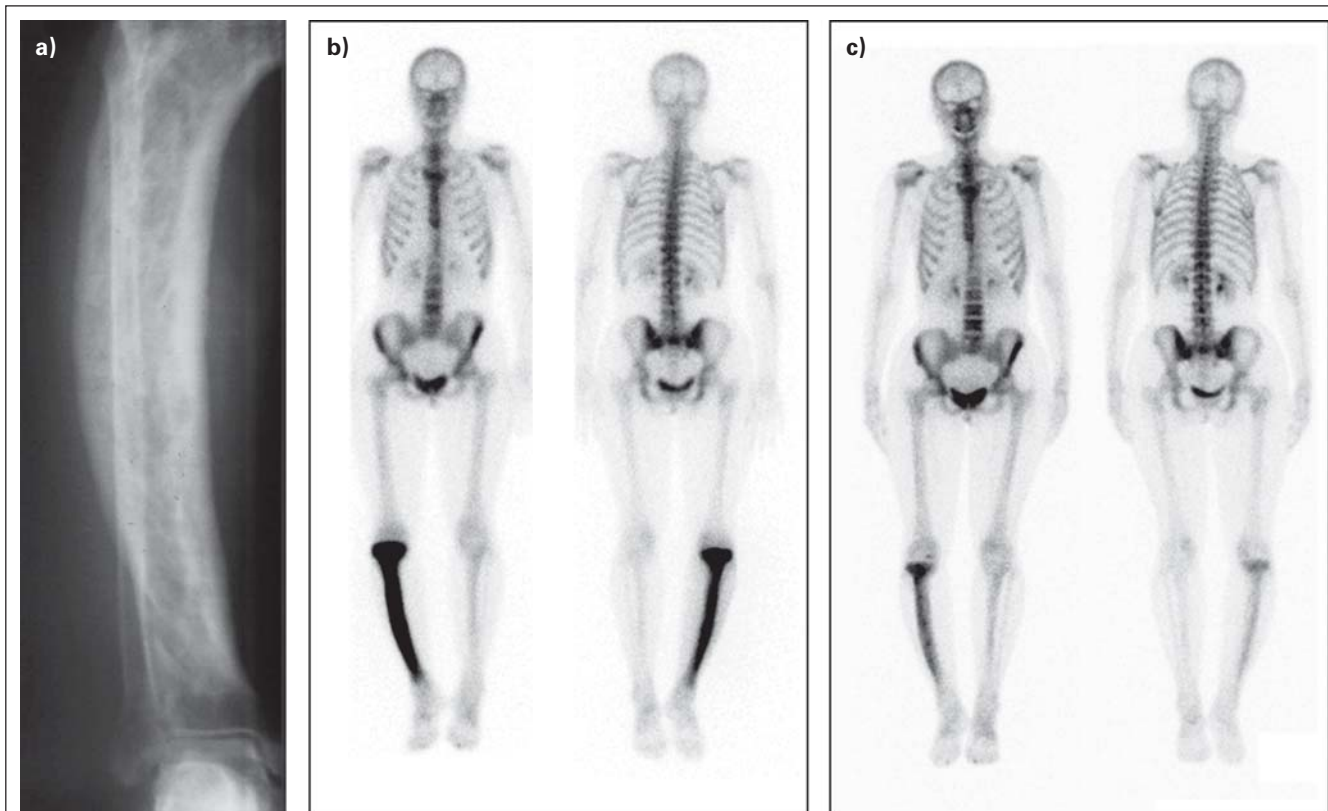


Abbildung 3: (a) Röntgen des rechten Unterschenkels mit PD der rechten Tibia: säbelförmige Verkrümmung und überwiegend sklerotische Veränderungen (sklerotisches Stadium). (b) In der initialen Knochenszintigraphie zeigt sich eine deutliche Mehrspeicherung in der rechten Tibia, weitere hypermetabole Herde im Ganzkörperszintigramm sind nicht darstellbar (monostotischer PD). (c) Nach Bisphosphonattherapie stellt sich eine deutliche verminderte Traceranreicherung in der Knochenszintigraphie dar. Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages Wien aus: [Mikosch P. Die Knochenszintigraphie in der Diagnostik metabolischer Knochenkrankungen. Wien Med Wochenschr 2004; 154: 119–26].

verlaufende Frakturen auftreten [28–30]. Alle 3 Erkrankungsstadien können auch gleichzeitig in unterschiedlichen Knochen vorhanden sein.

Szintigraphie

Bei jedem Patienten mit Morbus Paget sollte im Rahmen der Erstdiagnostik eine Szintigraphie mit einem radioaktiv markierten Bisphosphonat (99m-Technetium) zur Detektion aller Herde durchgeführt werden (Abb. 3b), da mit diesem Verfahren bis zu 50 % mehr befallene Areale entdeckt werden können als mit konventionellem Röntgen [38]. Betroffene Areale imponieren dann als fokale Mehrspeicherungen, wobei allerdings jede Mehrspeicherung röntgenologisch als Paget-Befall identifiziert werden muss. Bei Verlaufskontrollen nach einer Bisphosphonattherapie weisen Paget-Läsionen eine verminderte Traceranreicherung als Korrelat für den verminderten Knochenumbau auf (Abb. 3c).

Computertomographie oder Magnetresonanztomographie

Zur Abklärung spinaler oder neurologischer Komplikationen, bei unklarer Differenzialdiagnose, Verdacht auf mögliche maligne Entartung von PD-Läsionen und zum Ausschluss anderer Läsionen können CT oder MRT hilfreich sein [39].

Knochenbiopsie

Eine Biopsie aus dem betroffenen Areal wird in Zweifelsfällen empfohlen, um eine Diagnose zu sichern (z. B. Ausschluss ossärer Metastasen, Verdacht Paget-Sarkom).

Labor

Bedingt durch die vermehrte Aktivität der Osteoblasten ist im Blut ein Anstieg der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum zu verzeichnen, während die Kalziumwerte im Serum normal bleiben. Die Aktivität der AP hat den höchsten Stellenwert in Diagnose und Verlaufsbeobachtung und ist in > 85 % der Fälle mit unbehandeltem PD erhöht [40]. Zwischen dem szintigraphisch bestimmten Ausmaß der Erkrankung und der Höhe der AP gibt es bei unbehandelten Patienten eine gute Korrelation [41]. Die obere Grenze des statistischen Normbereichs (ca. 170 U/l nach der optimierten Standardmethode) kann für den einzelnen Patienten bereits eine deutliche Erhöhung der AP bedeuten, wenn seine individuelle AP vor Manifestation der Paget-Erkrankung nur bei 100 U/l lag. Sind nur sehr begrenzte Knochenareale vom Morbus Paget befallen, kann die AP auch bei aktiver Erkrankung noch im statistischen Normbereich liegen. Jede isolierte Erhöhung der AP sollte nach Ausschluss eines Vitamin-D-Mangels (Serumkalzium, Phosphat, PTH, 25-Hydroxy-Cholecalciferol) oder nach Persistenz trotz Vitamin-D-Behandlung mittels Knochenszintigraphie weiter abgeklärt werden. Bei gleichzeitig vorliegenden Lebererkrankungen wird zur Differenzierung zwischen Leber- und Knochen-AP-Erhöhung die Bestimmung der knochenspezifischen Isoform der AP empfohlen [42, 43]. Marker, die eine erhöhte Knochenresorption des Typ-1-Kollagens anzeigen, wie das C-terminale Telopeptid (CTX), können auch erhöht sein.

Zur Verlaufskontrolle unter Therapie (z. B. Bisphosphonate) wird eine Bestimmung der AP etwa 3 Monate nach Behandlungsbeginn zur Erfassung des dann erreichten tiefsten Wertes empfohlen. Danach sind Intervalle von 6 Monaten ausreichend.

Weitere Knochenmarker (z. B. Desoxypyridinoline) reagieren teilweise innerhalb von Tagen und können damit zusätzliche Informationen über das Ansprechen auf eine Therapie liefern, werden aber aufgrund geringer Reproduzierbarkeit im klinischen Alltag nicht routinemäßig empfohlen.

Histologie

Ist nach den oben angeführten Untersuchungen die Diagnose immer noch unklar oder soll ein sekundäres Sarkom ausgeschlossen werden, kann eine Knochenbiopsie durchgeführt werden.

Relevanz für die Praxis

PD ist eine relativ häufige hyperostotische Osteopathie mit mono- bzw. polyostotischer Manifestation. Obwohl die meisten betroffenen Patienten einen asymptomatischen Verlauf aufweisen, ist die Kenntnis von PD in seinen Ausprägungen in der Diagnostik von regelmäßigem Interesse, da die Erkrankung differenzialdiagnostisch gegenüber anderen osteologischen Veränderungen (Metastasen, Osteomyelitis, Osteodystrophia fibrosa generalisata, fibröse Dysplasie) abzugrenzen ist.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans* 1877; 60: 37–64.
2. Roodman GD. Insights into the pathogenesis of Paget's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1192: 176–80.
3. Goode A, Layfield R. Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone. *J Clin Pathol* 2010; 63: 199–203.
4. Klaushofer K. Osteodystrophia deformans (Morbus Paget). In: Thumb N, Bröll H, Czarda R, et al. (Hrsg.). *Praktische Rheumatologie*. 4. Aufl., Springer, Wien/New York, 2001; 393–7, 674–5.
5. Birch MA, Taylor W, Fraser WD, et al. Absence of paramyxovirus RNA in cultures of pagetic bone cells and in pagetic bone. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 11–6.
6. Basle MF, Chappard D, Rebel A. Viral origin of Paget's disease of bone? *Presse Med* 1996; 25: 113–8.
7. Mirra JM, Bauer FC, Grant TT. Giant cell tumor with viral-like intranuclear inclusions associated with Paget's disease. *Clin Orthop* 1981; 158: 243–51.
8. Singer FR. Update on the viral etiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Suppl 2): 29–33.
9. Witzmann F, Claeson KM, Hampe O, et al. Paget disease of bone in a Jurassic dinosaur. *Curr Biol* 2011; 21: R647–8.
10. Waggoner B, Kovach MJ, Winkelman M, et al. Heterogeneity in familial dominant Paget disease of bone and muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 2002; 108: 187–91.
11. Montagu M. Paget's disease (osteitis deformans) and heredity. *Am J Hum Genet* 1949; 12: 94–112.
12. Pande KC, Ashford RU, Dey A, et al. Atypical familial Paget's disease of bone. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 257–61.
13. Daroszewska A, Ralston SH. Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109: 257–63.
14. Laurin N, Brown JP, Morissette J, et al. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1582–8.
15. Kurihara N, Hiruma Y, Yamana K, et al. Contributions of the measles virus nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62(P392L) mutation to Paget's disease. *Cell Metab* 2011; 13: 23–34.
16. Cundy T, Naot D, Bava U, et al. Familial Paget disease and SQSTM1 mutations in New Zealand. *Calcif Tissue Int* 2011; 89: 258–64.
17. Gallone S, Di Stefano M, Rainiero I, et al. Detection of Exon 8 mutations in sqstm1/p62 gene by mutation-specific restriction enzyme digestion: a sensitive screening for Paget disease of bone. *Panminerva Med* 2011; 53: 71–2.
18. Roches E, Blondiaux J, Cotton A, et al. Microscopic evidence for Paget's disease in two osteoarchaeological samples from early northern France. *Int J Osteoarchaeol* 2002; 12: 229–34.
19. Mays S. Archaeological skeletons support a northwest European origin for

Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 2010; 25: 1839–41.

20. Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, et al. Paget's disease of bone in 14 British towns. Br Med J 1977; 1: 1181–3.

21. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, et al. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. J Bone Miner Res 2000; 15: 461–5.

22. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, et al. The epidemiology of Paget's disease in Britain. Is the prevalence decreasing? J Bone Miner Res 1999; 14: 192–7.

23. Cundy T, McAnulty K, Wattie D, et al. Evidence of secular change in Paget's disease. Bone 1997; 20: 69–71.

24. Schmorl G. Über Osteitis deformans Paget. Virchow Arch Path Anat 1932; 283: 694.

25. Ringe JD, Jend HH, Becker H. Epidemiologie der Osteitis deformans Paget. Münch Med Wschr 1984; 126: 683–6.

26. Ziegler R, Holz G, Rotzler B, et al. Paget's disease of bone in West Germany. Prevalence and distribution. Clin Orthop Relat Res 1985; 194: 199–204.

27. Smith SE, Murphey MD, Motamedi K, et al. From the archives of the AFIP. Radiologic spectrum of Paget disease of bone and its complications with pathologic correlation. Radiographics 2002; 22: 1191–216.

28. Rubin DJ, Levin RM. Neurologic complications of Paget disease of bone. Endocr Pract 2009; 15: 158–66.

29. Resnik C. Paget disease of bone: the uncomplicated and the complicated. Radiologist 1999; 6: 1–11.

30. Moore TE, King AR, Kathol MH, et al. Sarcoma in Paget disease of bone: clinical, radiologic, and pathologic features in 22 cases. AJR Am J Roentgenol 1991; 156: 1199–203.

31. Deyrup AT, Montag AG, Inwards CY, et al. Sarcomas arising in Paget's disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. Arch Pathol Lab Med 2007; 131: 942–6.

32. Scottish Bone Tumor Registry, Sharma H, Mehdi SA, MacDuff E, et al. Paget sarcoma of the spine: Scottish Bone Tumor Registry experience. Spine (Phila Pa 1976) 2006; 31: 1344–50.

33. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review. AJR Am J Roentgenol 2011; 196 (6 Suppl): S64–S75.

34. Dachverband Osteologie e. V. (DVO). S1 Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung des Morbus Paget des Knochens. Ähnliche Seiten <http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/Leitlinie%20Morbus%20Paget.pdf> [letzter Zugriff: Jänner 2012].

35. Khairi MR, Robb JA, Wellman HN, et al. Radiographs and scans in diagnosing symptomatic lesions of Paget's disease of bone (osteitis deformans). Geriatrics 1974; 29: 49–54.

36. Steinbach HL. Some roentgen features of Paget's disease of bone. Am J Radiol 1961; 86: 950–64.

37. Freyschmidt J. Osteitis deformans Paget. In: Freyschmidt J (Hrsg.). Röntgenatlas. Springer, Stuttgart/New York, 1990; 387–422.

38. Wellman HN, Schauwecker D, Robb JA, et al. Skeletal scintigraphy and radiogra-

phy in the diagnosis and management of Paget's disease. Clin Orthop Rel Res 1977; 127: 55–62.

39. Kaufman GA, Sundaram M, McDonald DJ. Magnetic resonance imaging in symptomatic Paget's disease. Skeletal Radiol 1991; 20: 413–8.

40. Eastell R. Biochemical markers of bone turnover in Paget's disease of bone. Bone 1999; 24 (Suppl 5): 49–50.

41. Meunier PJ, Salson C, Mathieu L, et al. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. Clin Orthop Res 1987; 217: 37–44.

42. Broyles DL, Nielsen RG, Bussett EM, et al. Analytical and clinical performance characteristics of Tandem-MP Ostase, a new immunoassay for serum bone alkaline phosphatase. Clin Chem 1998; 44: 2139–47.

43. Price CP, Milligan TP, Darte C. Direct comparison of performance characteristics of two immunoassays for bone isoform of alkaline phosphatase in serum. Clin Chem 1997; 43: 2052–7.

ENBREL®

Das Rundum-Versorgt-Paket

JAHRELANG. JAHREGUT.



☒ **WIRKSAMKEIT**
Kurze Halbwertszeit von ca. 3 Tagen¹

☒ **COMPLIANCE**
In 5 verschiedenen Darreichungsformen erhältlich¹

☒ **WIRKSAMKEIT**
Stabile Wirkung über mehr als 10 Jahre bei RA²



Working together for a healthier world™

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

Fachkurzinformation siehe Seite 95

1. Enbrel® Fachinformation Stand November 2011

2. Weinblatt ME et al., Arthritis Care Res 2011; 63: 373–383

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 Verlaufsparameter 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 Symptommfreiheit 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 schmerzlindernde 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-schema 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: Sprecherrhonorar 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 Risedronate/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.

PASST GENAU...

... ZUR OSTEOPOROSE THERAPIE



Fachkurzinformation siehe Seite 86

... ZUR ALENDRONSÄURE 70 mg

- **hochdosiertes** Vitamin D3 **1.000 I.E.***
- Calcium **500 mg**
- Tabletten zum **Schlucken** oder **Kauen**
- **nur 1x** täglich

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsident: Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
Sekretär: OA Dr. Christian Muschitz,
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien, II. Medizinische Abteilung,
A-1060 Wien, Stumpergasse 13, Tel.: 01/59988-2119, Fax: 01/59988-4041
E-Mail: christian.muschitz@bhs.at, Homepage: www.oegkm.at



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Wie immer darf ich Ihnen ein paar Neuigkeiten aus der Welt der österreichischen Osteologie mitteilen:

- Das 20. Osteoporoseforum von 10.–12. Mai 2012 in St. Wolfgang hat heuer thematisch sehr viele Bereiche abgedeckt. Neben speziellen Blickwinkeln auf die osteoporotische Fraktur wurde auch der Gerontologie, dem muskuloskelettalen System, der Niere, den Gefäßen, dem Dauerbrenner Vitamin D und Kalzium, der Physiotherapie und der Wirbelsäulenchirurgie ein großer Stellenwert eingeräumt. Die etablierte medikamentöse Therapie und auch neue zukunftsweisende therapeutische Optionen wurden in regem Maß vorgetragen und diskutiert. An dieser Stelle danke ich im Namen des Vorstandes Astrid Fahrleitner-Pammer und Michael Bernecker sowie dem bewährten Organisationsteam für die tolle Veranstaltung.
- Das Felix-Bronner-Dissertationsstipendium in der Höhe von € 25.000,– wurde an Frau Mag. Julia Höbaus vergeben. Der Titel des Siegerprojektes lautet: „Does CYP24A1 overexpression provide a growth advantage during colorectal tumor progression?“. Die ÖGKM gratuliert der Gewinnerin sehr herzlich und bedankt sich bei allen Bewerbern für die eingereichten hochkarätigen Projekte, die die Jury vor keine leichte Aufgabe gestellt haben.
- Das ÖGKM-Symposium auf der Osteologie 2012 im März in Basel/CH hatte drei Schwerpunkte: Knochen und Fettgewebe, Kardiologie und Osteologie sowie Teriparatid und antiresorptive Kombinationstherapien. Obwohl das Symposium sozusagen einer der letzten Programmpunkte des Kongresses war, war der Saal voll und die Diskussion zwischen den Vortragenden und dem Publikum bewegte sich auf sehr hohem Niveau.
- Die ÖGKM wird im September 2012 auf der Jahrestagung der ÖGIM in Graz wieder mit einem eigenen Symposium vertreten sein.
- Die „International Conference on Progress in Bone and Mineral Research 2012“ findet von 29. November bis 1. Dezember 2012 im Tech Gate Vienna statt. Im Rahmen dieses internationalen Kongresses werden auch die Herbsttagung der ÖGKM sowie ein Symposium zum „Calcium-Sensing Receptor“ stattfinden. Die Deadline für die Abstracts ist der 29. Juni 2012. Details finden Sie unter www.ausbmr.at oder auf unserer Homepage.
- Der Herbert-Czitober-Forschungspreis 2012 in der Höhe von € 3750,– wird heuer wieder ausgeschrieben. Die Einreichfrist ist der 5. Oktober 2012. Details zur Einreichung finden Sie auf unserer Homepage.

An dieser Stelle darf ich mich bei Ihnen allen nach zwei Jahren Tätigkeit als Sekretär der ÖGKM verabschieden. Es war eine spannende und interessante, aber auch lehrreiche Zeit für mich!

Meine Nachfolge wird Frau Univ.-Prof. Dr. Katharina Kersch-Schindl von der Medizinischen Universität Wien antreten. Ich wünsche ihr auf diesem Weg alles Gute!

Der neue Vorstand für die Funktionsperiode 2012–2014 ist ebenfalls auf unserer Homepage ersichtlich.

Herzliche Grüße!

Ihr
Christian Muschitz

<http://www.oegkm.at>

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 79:

Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Dosis enthält 20 Mikrogramm Teriparatid. Ein vorgefüllter Injektor mit 2,4 ml Injektionslösung enthält 600 Mikrogramm Teriparatid (entsprechend 250 Mikrogramm pro ml). Teriparatid rhPTH (1-34), hergestellt in E. coli mittels rekombinanter DNA-Technologie, ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Vorbestehende Hypercalcämie. Schwere Niereninsuffizienz. Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag. Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. **Pharmako-therapeutische Gruppe:** Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisessig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke Salzsäure und/oder Natriumhydroxid-Lösung können zur pH-Einstellung verwendet werden. **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1–5, NL 3991 RA Houten, Niederlande. Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: März 2010

* Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911–30.

Mitteilungen des Magnesium- und Osteoporoseforums Bad Radkersburg – Graz

Ärztliche Arbeitsgemeinschaft für Lebensstilmedizin

p. A. Prim. Dr. Bernd Zirm, LKH Bad Radkersburg,

A-8490 Bad Radkersburg, Dr. Schwaigerstraße 1, Kurzentrum Bad Radkersburg

Tel.: 03476/3403, Fax: 03476/3403, E-Mail: bernhard.zirm@lkh-badradkersburg.at, bernd.zirm@gmx.at

Homepage: www.lebensstil-medizin.at



Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Zum 20-jährigen Jubiläum des Magnesiumforums Bad Radkersburg werden wir im Sommer eine neue Magnesiumfibel herausgeben. Diese wird sich mit den aktuellen Erkenntnissen zum Thema Magnesium beschäftigen. Allerdings wollen wir diese Fibel primär für den Anwender und Laien produzieren, da es viele Menschen gibt, die Magnesium brauchen, aber in der Anwendung dieses Minerals häufig Fehler machen, z. B. kommt es immer wieder vor, dass Magnesium mit fetten Speisen zugeführt wird und dabei als Durstlöscher mit einer Wurstsemmel verabreicht wird. Es können dabei im Darm Seifen entstehen, die letztlich abführend wirken. Es ist daher einmal notwendig, dem Anwender in klaren Worten einen Ratgeber zur Verfügung zu stellen. Wir werden selbstverständlich Ärzten diesen auf Wunsch für die Ordinationen und Wartezimmer zusenden.

Eine schöne Sommerzeit!

Mit kollegialen Grüßen aus dem neuen Bezirk Südoststeiermark!

Prim. Dr. B. Zirm

<http://www.lebensstil-medizin.at>

BEI PROGREDIENTER OSTEOPOROSE
MIT HOHEM RISIKO FÜR WEITERE FRAKTUREN

DER ENTSCHEIDENDE SCHRITT UM KNOCHEN WIEDER AUFZUBAUEN¹



**VERLASSEN SIE SICH AUF DIE OSTEOANABOLE
WIRKUNG VON FORSTEO® – SIE SENKEN DAMIT
DAS RISIKO FÜR NEUE FRAKTUREN UND ERHÖHEN
DIE LEBENSQUALITÄT IHRER PATIENTEN^{1,2}**

- FORSTEO® reduziert das Auftreten neuer vertebraler Frakturen um 65 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko für multiple vertebrale Frakturen um 77 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko neuer schwerer vertebraler Frakturen um 90 %³

REFERENZEN: 1. Jiang Y, et al. J Bone Miner Res 2003; 18: 1932–41. 2. Fahrleitner-Pammer A, et al. Osteoporosis Int 2011; 22: 2709–19. 3. Neer RM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 1434–41.

FORSTEO®
Teriparatid Injektion

Lilly

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Magnesiumforschung

p. A. Univ.-Prof. Dr. med. Ronald Smetana, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abt. Kardiologie,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel.: 01/40400-4614, Fax: 01/40400-4216
Homepage: www.magnesium-research.info

Sehr geehrte Damen und Herren!

Ich darf zunächst unter Bezug auf die vorherigen Gesellschaftsmitteilungen erinnern, dass in der zweiten Hälfte dieses Jahres drei Magnesiumveranstaltungen stattfinden: das deutsch-österreichische Magnesium-Symposium in Herne/Deutschland (21.–22. September), der internationale Magnesium-Kongress in Mérida/Mexiko (16.–19. Oktober) und der rumänische Magnesium-Kongress mit internationaler Beteiligung in Sibiu/Rumänien (15.–17. November). Im Falle der Absicht einer Teilnahme sollten nunmehr rechtzeitig die Anmeldedaten aus dem Internet entnommen werden.

Des Weiteren möchte ich aus gegebenem Anlass auf die Referenzen der Laboranalytik der Magnesiumbestimmung und die daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen eingehen:

- Magnesium hat im Verlauf der vergangenen Jahre klinische Akzeptanz erlangt und gehört mittlerweile in die Palette der Routinelaborbestimmungen.
- Die Standardwerte im Serum sind im Wesentlichen übereinstimmend für das Gesamtmagnesium mit 0,7/0,75 bis 1,0/1,1 mmol als Unter- bzw. Obergrenze festgelegt.
- Die Behandlung mit Magnesium ist bei Vorliegen der Werte im Bereich der Untergrenze indiziert und beträgt 300 mg/Tag, die Dauer sollte mindestens 6 Wochen betragen, auf alle Fälle aber bis zum Erreichen der Normwerte.
- Bei chronischen Erkrankungen wie z. B. der koronaren Herzkrankheit ist die Magnesiumgabe als Dauertherapie festgelegt.

Dieser Gegenstand wurde als zentrales Thema beim deutsch-österreichischen Magnesium-Symposium eingebracht und soll auf der Basis neuester klinischer Studien befasst werden.

Ich wünsche Ihnen abschließend eine angenehme und schöne Zeit und verbleibe,

Mit herzlichen Grüßen,

<http://www.magnesium-research.info>

Ao. Univ.-Prof. Dr. Ronald Smetana
Präsident

Fachkurzinformation zum gegenüberliegenden Inserat:

MabThera® 100 mg (10 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung & MabThera® 500 mg (10 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Milliliter enthält 10 mg Rituximab. Jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch enthält 100 mg/500 mg Rituximab. Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), ein glykosyliertes Immunglobulin. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG₁, die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen. Der Antikörper wird in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch Affinitäts- und Ionenaustauscher-Chromatographie gereinigt, einschließlich spezifischer Schritte zur Virusinaktivierung und -entfernung. **Anwendungsgebiete:** MabThera ist bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angezeigt: **Non-Hodgkin-Lymphom (NHL):** MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III–IV angezeigt. Eine MabThera-Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III–IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben. MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP- (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) Chemotherapie angezeigt. **Chronische lymphatische Leukämie (CLL):** MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit einer Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. **Rheumatoide Arthritis:** MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor- (TNF-) Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es konnte gezeigt werden, dass MabThera in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. **Gegenanzeigen:** **Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Proteine. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr. **Gegenanzeigen bei rheumatoider Arthritis:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Proteine. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr. – Schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse IV) oder schwere, unkontrollierte Herzerkrankungen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ bezüglich anderer kardiovaskulärer Erkrankungen). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Monoklonale Antikörper, ATCCode: L01XC02. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Dezember 2011

**POSITIVE
RESULTS**

**POSITIVE
RESULTS**



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

**MabThera® - Die erste Wahl
für seropositive PatientInnen
nach dem ersten TNF Inhibitor**

MABTHERA®
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. SEROPOSITIVE RESULTS.

Forsteo®-Pen. Umfassende Osteoporoseschulung

Interview mit Agnes Loidl, Diplomkrankenschwester (DGKS), Tirol

Wie funktioniert die Schulung für Patienten, die Forsteo® vom Arzt verordnet bekommen haben?

Loidl: Abgesehen von kleinen, regionalen Unterschieden funktioniert die Schulung in ganz Österreich ähnlich. Pro Bundesland gibt es dafür eine bis drei DGKS. Ich biete die Schulung für Tirol beim Patienten zu Hause an – in anderen Bundesländern finden die Schulungen zum Teil auch im Krankenhaus statt. Die Schulung zu Hause wird in Tirol sehr gern angenommen. Das hat sicherlich auch mit der geographischen Lage zu tun; viele Menschen in Tirol leben in recht entlegenen Regionen, viele der Patienten sind älter – und das ist ja die hauptsächlich betroffene Gruppe. Einige haben keinen Führerschein oder kein Auto, und gerade diese Menschen genießen es natürlich besonders, zu Hause aufgesucht zu werden.



Agnes Loidl, DGKS,
Credit: privat

Wie wird so eine Schulung in die Wege geleitet?

Loidl: Kontaktiert werde ich vom Krankenhaus oder vom niedergelassenen Arzt, je nachdem, von wem das Medikament verordnet wurde. Ich kontaktiere dann die Patienten, vereinbare einen Termin und besuche den Patienten/die Patientin zu Hause. Dort erhalten sie dann das Erstversorgerpaket (Forsteo®-Starter-Kit) (Abb. 1). Es besteht aus einer Kühltasche, zwei Kühlelementen, der kleinen Hartschalenbox für den Forsteo®-Pen (Abb. 2) und einem Patiententagebuch. Letzteres ist wie ein Kalender aufgebaut, sodass der Patient die Verabreichung jeden Tag abhaken kann und in regelmäßigen Abständen an ein neues Rezept erinnert wird.

Und dann geht's also los ...

Loidl: Genau. Zuerst einmal kriegt der Patient von mir einen mit Kochsalzlösung gefüllten Übungs-Pen. Mit diesem erhält er/sie die erste Einschulung: wie man die Nadel aufschraubt, wie man sich selbst die Spritze verabreicht, an welchen Körperstellen gespritzt werden kann – das sind Bauch und Oberschenkel. Es gibt dazu einen Übungsball, an dem die Patienten das Verabreichen der Injektion mit dem Demo-Pen üben können. Sobald sie das beherrschen, geben sie sich in meiner Gegen-

wart die erste Forsteo®-Injektion selbst. Auch danach können sie noch weiter mit dem Übungs-Pen und -Ball hantieren, bis sie einen sicheren Umgang mit dem Pen haben.

Werden auch noch andere Themen besprochen?

Loidl: Ja, wir besprechen immer die wichtigsten Themen rund um die Osteoporose. Das beginnt mit der Sturzprophylaxe. Hier geht es um Gefahrenquellen zu Hause, wie z. B. das Beseitigen von Teppichen, über die man stolpern kann, das Entschärfen von Stolperfallen bei Türen, die Verbesserung von schlechter Beleuchtung. Natürlich sollte auch bei nächtlichen Gängen auf die Toilette das Licht aufgedreht werden. Häufig kommt es zur Empfehlung der Montage von Haltegriffen in der Dusche und bei der Badewanne.

Ein weiteres, ganz wichtiges Thema ist Bewegung. Da frage ich zunächst einmal die Patienten, ob sie überhaupt regelmäßig Bewegung machen und wenn ja, welche. Dann erkläre ich ihnen, welche Arten von Bewegung für sie günstig sind und welche für sie praktikablen Möglichkeiten es gibt, mehr Bewegung in ihren Alltag einzubauen.

Wenn es gewünscht wird, spreche ich auch noch über das Thema Ernährung – natürlich mit Schwerpunkt auf dem Kalzium- und Vitamin-D-Gehalt der Nahrung. Oft ist es ja so, dass gerade ältere Menschen mangelernährt sind, das muss angesprochen werden. Bei ausgeprägter Mangelernährung empfehle ich, eine ausgebildete Diätologin zu kontaktieren.

Wie lang dauert eine solche Ersteinschulung und welche Probleme werden da an Sie herangetragen?

Loidl: Die Dauer der Einschulung hängt in den meisten Fällen vom Alter des Patienten/der Patientin ab, aber im Durchschnitt sind es eineinhalb Stunden.

Probleme, die ich am Anfang oft höre, sind Schmerzen nach Frakturen, die in weiterer Folge zu Bewegungseinschränkungen führen. Weiters verstehen viele Patienten zunächst nicht, warum sie ein neues Medikament bekommen. Die „Spritze“ ruft bei vielen am Anfang Skepsis hervor. Diese Vorurteile können aber – bis auf Einzelfälle – durch ausführliche Erklärungen immer beseitigt werden.

Wie geht's dann nach der Ersteinschulung weiter?

Loidl: Die Patienten werden in gewissen, definierten Abständen telefonisch kontaktiert, und zwar einen Tag, eine Woche, einen Monat und drei Monate nach der Ersteinschulung. Bei jedem dieser Telefonate besteht die Möglichkeit, unklare Punkte zu klären, offene Fragen zu stellen und eventuell aufgetretene Probleme anzusprechen.



Abbildung 1: Forsteo®-Starter-Kit, Credit: Eli Lilly



Abbildung 2: Forsteo®-Pen, Credit: Eli Lilly

Welche Fragen stellen Sie aktiv bei diesen Telefonaten?

Loidl: Ich frage vor allem, ob die Medikamentenapplikation mit dem Pen gut funktioniert und regelmäßig verabreicht wird. Es kommt natürlich auch zur Sprache, ob die Verordnung des Pens problemlos erfolgt bzw. ob es irgendwelche administrativen Schwierigkeiten gibt. Auch die Frage nach möglichen Nebenwirkungen ist wichtig. Meine Erfahrung ist, dass diese Telefonate von den Patienten sehr positiv aufgenommen werden. Die Menschen fühlen sich sehr gut betreut.

Was tut ein Patient, der zwischen den vereinbarten Anrufen ein Problem hat?

Loidl: Alle Patienten erhalten von mir eine Visitenkarte und können sich jederzeit bei mir melden, falls sie Fragen oder Probleme rund um den Forsteo®-Pen haben.

Wie viele Patienten haben Sie selbst schon geschult?

Loidl: Ich mache das jetzt seit sieben Jahren in Tirol. Während dieser Zeit habe ich ungefähr 360 Patienten geschult, also ca. 50 pro Jahr.

Eigentlich ist das ein äußerst umfassendes Schulungsangebot, das weit über die Einschulung in die Pen-Applikation hinausgeht ...

Loidl: Sicher, die Spritztechnik allein könnte den meisten Patienten in fünf Minuten beigebracht werden. Bei diesen von der Firma Eli Lilly unterstützten und finanzierten professionellen Einschulungen geht es aber um mehr: Die Patienten sollen sich dieses Medikament zwei Jahre lang jeden Tag verabreichen. Das erfordert ein erhebliches Maß an Eigenmotivation, bei der man die Patienten wesentlich unterstützen kann,

indem man ihnen erklärt, was sie zusätzlich gegen ihre Osteoporose tun können. Die wesentlichen Stichworte dazu, wie schon gesagt, sind: Sturzprophylaxe, Bewegung und Ernährung. Was ggf. noch dazu gehört, ist Nikotinkarenz. Auch bei diesem Thema versuche ich, erklärend und motivierend zu wirken. Also: nicht einfach nur Pen-Einschulung, sondern umfassende Schulung in Osteoporoseprävention bei Patienten, die ein hohes Frakturrisiko haben.

Gibt es derartige Schulungen in Österreich eigentlich noch auf anderen medizinischen Gebieten?

Loidl: Ich kenne das nur von Diabetesschulungen in Arztpraxen. Ob es bei anderen Krankheiten derartige Einschulungen zu Medikamenten gibt, die bei den Patienten zu Hause angeboten werden, ist mir nicht bekannt.

Vielleicht ist die Frage schon beantwortet, aber: Wie nehmen die Patienten diese Schulungen auf?

Loidl: Sehr, sehr gut, das Feedback ist äußerst positiv.

Vielen Dank für das Gespräch!

Weitere Informationen:

Eli Lilly Austria GmbH

Hank Sczerba

Group Brand Manager Forsteo, Efient, Cialis

Sales Manager Efient

A-1030 Wien, Köblgasse 8–10

E-Mail: sczerba_hank@lilly.com

Unentgeltliche Werbeeinschaltung

Fachkurzinformation siehe Seite 78

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

Bezeichnung des Arzneimittels: Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze/Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN). **Zusammensetzung:** Jede Einzeldosis-Fertigspritze à 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab/Jede Einzeldosis à 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **Anwendungsgebiete:** **Rheumatoide Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. **Psoriasis-Arthritis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Ankylosierende Spondylitis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. **Morbus Crohn:** Humira ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben und/oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Psoriasis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Cyclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. **Colitis ulcerosa:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). **Sonstige Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Abbott Laboratories Ltd., Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich. **Vertretung des Zulassungsinhabers in Österreich:** Abbott Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AB04. Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: April 2012

ATFRT00189 April 2012

Verlängerte Therapiedauer mit Bisphosphonaten bei hohem Osteoporoserisiko

Interview mit Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch, geführt von L. Rohrmoser

Derzeit wird eine Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten für 3 Jahre angesetzt. Über die Frage, wann eine längere Therapie sinnvoll sein kann, sprach Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch.

Unter welchen Voraussetzungen ist eine Fortführung der Therapie sinnvoll und wie lange soll die Therapie jeweils fortgesetzt werden?

Mit der aktuellen Extension-Study des „HORIZON-Pivotal Fracture Trials“ (PFT) konnte gezeigt werden, dass jene Patienten, die eine Therapiepause nach 3 Jahren Zoledronat einlegten, nur einen geringen Abfall der BMD und einen geringen Anstieg der Knochenstoffwechselparameter im Vergleich zu jenen Patienten ohne Therapiepause von Zoledronat aufwiesen. Lediglich morphometrische vertebrale Frakturen traten in der Therapiegruppe in geringerem Umfang als in der Placebogruppe auf. Bei einer Studiengruppe von 1233 postmenopausalen Frauen müssen jedoch auch die Anzahl der nach 3 Jahren Therapie mit Zoledronat nachfolgend aufgetretenen Frakturen, sprich 14 weitere Wirbelkörperfrakturen in der Gruppe, die Zoledronat für weitere 3 Jahre erhielten, zu den weiteren 30 Frakturen in der Placebogruppe gesehen werden. Anders ausgedrückt: Die meisten der über 1000 Patienten erlitten keine weiteren Frakturen, auch wenn eine Pause der Bisphosphonattherapie eingelegt wurde.

Diese Ergebnisse weisen auf einen anhaltenden Therapieeffekt nach 3 Jahren Therapie mit Zoledronat hin, ein Effekt, der auch bei anderen Bisphosphonaten beobachtet wurde. All dies zusammengekommen rechtfertigt somit bei den meisten Patienten ein Absetzen von Zoledronat bzw. anderen Bisphosphonaten nach 3 Jahren. Jedoch bei Patienten mit einem nachweislich hohen Frakturrisiko, zum Beispiel bei Patienten unter einer laufenden Kortisontherapie, multiplen Risikofaktoren für Osteoporose oder jenen, die schon mehrere osteoporotische Frakturen

erlitten haben, würde ich dennoch die Fortsetzung einer Bisphosphonattherapie für weitere 3 Jahre empfehlen. Dies ist auch die Empfehlung, die die Autoren der aktuellen Extension-Study des HORIZON-PFT abgeben.

Wie beurteilen Sie den Wert der „Knochenmarker“ (PINP, Osteocalcin) in der Beurteilung der Frage der Therapiefortsetzung?

Mit Knochenstoffwechselmarkern kann sehr rasch der Einfluss einer Osteoporosetherapie festgestellt werden. Unter Bisphosphonattherapie kommt es zu einem raschen Absinken der Knochenabbaumarke, durch das Coupling von Knochenresorption und Knochenformation auch der Knochenanbaumarke. Sind die Marker nach 3 Jahren Bisphosphonattherapie relevant erniedrigt, könnte man in Betracht der anhaltenden Bisphosphonatwirkung auf den Knochenstoffwechsel eine Therapiepause auch aus metabolischer Sicht rechtfertigen. Durch weitere, ehestens jährliche Kontrollen der Knochenstoffwechselmarker könnte dann auch die Frage nach einem erneuten Beginn einer Bisphosphonattherapie gut beantwortet werden. Bleiben die Marker konstant erniedrigt: Fortsetzung der Therapiepause. Steigen die Marker an, insbesondere die Knochenresorptionsmarker, ergäbe sich die Indikation für eine neuerliche Bisphosphonattherapie.

Sind generell parenterale Bisphosphonate gegenüber oralen vorzuziehen und wenn ja, warum?

Eine generelle Bevorzugung von parenteralen gegenüber oralen Bisphosphonaten sehe ich nicht. Bei vielen Patienten ist die orale Zufuhr von Bisphosphonaten problemlos. Bei all jenen Patienten, die nachweislich gastrointestinale Vorerkrankungen aufweisen, insbesondere Refluxerkrankung, die orale Medikamente erschwert einnehmen können und die die Einnahmebedingungen oraler Bisphosphonate wie das nachfolgende Aufstehen nicht mehr erfüllen können, würde ich auch schon bei der initialen Verordnung parenterale Bisphosphonate bevorzugen. Ebenso bei Patienten mit Complianceproblemen, da hierbei die Medikamen-

tenapplikation nachweislich durch den Arzt erfolgt.

Wann sollte eine parenterale Bisphosphonattherapie fortgesetzt, wann stattdessen anabole Substanzen (rhPTH bzw. Teriparatid) eingesetzt werden?

Die Überlegungen zu einer langfristigen Gabe von Bisphosphonaten habe ich zu Beginn des Interviews bereits dargestellt. Natürlich muss sich der behandelnde Arzt bei der Frage einer Therapiefortsetzung auch mit den möglichen Alternativen auseinandersetzen. Neben einer fortgesetzten antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten besteht auch die Möglichkeit einer osteoanabolen Therapie, wie z. B. mit rHPTH oder Teriparatid. Voraussetzungen für eine osteoanabole Therapiealternative sind eine vorausgegangene antiresorptive Therapie für zumindest 2 Jahre, die korrekt eingenommen wurde, und dokumentierte osteoporotische Frakturen, die während der antiresorptiven Therapie eingetreten sind. Erhält ein Patient eine Therapie mit rHPTH oder Teriparatid verordnet, so sind regelmäßige Kontrollen des Kalziumspiegels einzuplanen, um mögliche, durch diese anabolen Substanzen ausgelöste Hyperkalzämien rechtzeitig zu erkennen.

Wie entscheidend ist in der Praxis die Einstufung eines Präparats im EKO (grüne, gelbe, rote Box) für Arzt und Patient? Für den Arzt ist die Zuordnung eines Präparates in eine bestimmte Box im EKO täglich von hoher Wichtigkeit und sehr entscheidend. Primär sollten Präparate aus der grünen Box verschrieben werden. Erst wenn diese aus verschiedenen Gründen nicht anwendbar sind, sollten Präparate aus dem gelben oder roten Bereich zur Anwendung kommen. Mit dem Boxensystem ist auch eine unterschiedliche Dokumentationspflicht durch den behandelnden Arzt verbunden. Dem Patienten ist es wohl primär wichtig, dass ein wirksames und auf seine Bedürfnisse gut abgestimmtes Medikament zur Anwendung kommt. Die einzige Relevanz der Boxenzuordnung eines Medikamentes für den Patienten sehe ich bei Bewilligungen abseits der grünen Box, die den Patienten mit eventuell zusätzlichen Wegen zum bewilligenden Chefarzt konfrontieren.



Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch

News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

■ Determination of Cephazolin, Ceftazidime, and Ceftriaxone Distribution in Nucleus Pulposus

Yan D, et al. Arch Orthop Trauma Surg 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: The intervertebral disc is the largest avascular structure in the adult body and minimal blood flow through capillary beds only supplying the outer regions of the disc, which relies on the passive diffusion as a major factor for nutrition and uptake of molecules, including antibiotics. This study is to detect the serum and nucleus pulposus (NP) levels of cephazolin, ceftazidime, and ceftriaxone and to assess this antibiotic permeability into the intervertebral disc. **Methods:** Forty-five consecutive patients undergoing lumbar interbody fusion surgery were divided into three groups to participate in the study. Approximately 30 min before the procedures, a bolus dose 2 g antibiotic of cephazolin, ceftazidime, and ceftriaxone was administered intravenously. The NP tissue and serum sample levels of antibiotic were assayed by high performance liquid chromatography. **Results:** Three cases failed in the ceftriaxone group because the NP tissue contaminates the blood. Average time between antibiotic injection and tissue/blood collection was 41 min (range 27–57 min). The antibiotic concentration level of cephazolin, ceftazidime, and ceftriaxone was 144.26 ± 29.15 , 127.19 ± 30.22 , and 227.81 ± 51.48 lg/ml in serum and 2.33 ± 0.45 , 3.74 ± 1.91 , and 2.23 ± 1.86 lg/g in NP, respectively. The antibiotic penetration in to NP of cephazolin was 1.67 ± 0.44 , 2.99 ± 1.99 of ceftazidime, and 1.08 ± 1.44 of ceftriaxone. **Conclusions:** The antibiotics of cephazolin, ceftazidime, and ceftriaxone had concentration in the NP tissue, which was higher than the stated MIC. Ceftazidime had highest penetration into NP tissue, and ceftriaxone had the lowest penetration into NP tissue.

Kommentar

Die häufigsten Ursachen von Spondylodiszitiden sind bakterielle Kontaminationen nach wirbelsäulenchirurgischen Eingriffen, Myelographien, paravertebralen Infiltrationen oder Punktionen. Bakteriologische Untersuchungen von Blutkulturen oder Biopsiematerial geben leider nur in ca. 50 % (in der Literatur in 42–73 %) ein Ergebnis. Am häufigsten werden Staphylococcus aureus und epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Pneumococcus, Brucella und Escherichia coli gefunden. Der hohe Anteil an Proteoglykanen im Nucleus pulposus und deren negative Ladungen können zu großen Unterschieden in der Verteilung unterschiedlicher Antibiotika führen. An 45 Patienten, bei welchen eine intervertebrale Fusionsoperation geplant war, wurde vor der Operation ein Bolus an Cephazolin, Ceftazidim und Ceftriaxon verabreicht. Beim Ausräumen der Bandscheibe wurde schließlich das Nucleus-pulposus-Gewebe untersucht. Obwohl im Blut die Anreicherung von Ceftriaxon

deutlich am höchsten war, erreichte im Nucleus pulposus Ceftazidim nahezu doppelt bis dreifach so hohe Werte.

Relevanz für die Praxis

In dieser Vergleichsstudie zeigte Ceftazidim (in Ö: Cephtazidim „Sandoz“, Fortum, Kefazim, Kosten ca. € 24,39/Stück) die größte Anreicherung im Nucleus-pulposus-Gewebe im Vergleich zu Cephazolin (Cefazolin „Sandoz“, Kefzol, Zolicef, Kosten ca. € 14,14/Stück) und Ceftriaxon (Rocephin Cefotrix, Ceftriaxon „Deltaselect“, Ceftriaxon „Sandoz“, Ceftriaxon „Torrex“, Kosten ca. € 30,15/Stück). Dies sollte bei der Antibiotikawahl in der Spondylodiszitisbehandlung berücksichtigt werden.

■ Are Modic Changes Prognostic for Recovery in a Cohort of Patients with Non-Specific Low Back Pain?

Keller A, et al. Eur Spine J 2012; 21: 418–24.

Abstract

Background: There is evidence for an association between Modic type 1 and pain in patients with low back pain (LBP), but little knowledge about its effect on clinical outcomes. **Purpose:** (1) To assess the prevalence of Modic changes, (2) to determine if Modic changes influence the clinical course of LBP, and (3) to identify prognostic factors for recovery. **Study design/setting:** Prospective clinical cohort study, with a 1-year follow-up. The treatment consisted of brief intervention and instruction in stretching. Patient's sample Two hundred and sixty-nine patients with chronic low back pain. Outcome measures Socio-demographic variables, education, profession, self-reported measures, degenerative changes on MRI. **Methods:** Linear growth model and Cox regression analysis. **Results:** Five percent had a normal MRI, 14 and 50 % had Modic 1 and Modic 2 changes. Modic changes were not significant covariates for the clinical course of pain, function or fear avoidance beliefs. Education was a strong prognostic factor for recovery. **Conclusions:** Modic changes did not influence the clinical course of back pain and were not prognostic factors for recovery. Education was strongly associated with recovery.

Kommentar

269 Kreuzschmerzpatienten wurden in dieser Studie untersucht und die Relevanz von Modic-Veränderungen exploriert. Es gab wie üblich keine signifikanten Verbindungen von Schmerz und MRT-Veränderungen. Alle Patienten erhielten eine Beratungsstunde mit einem Spezialisten und angepasste Verhaltensmaßnahmen. Nach einem Jahr bezeichneten sich 40 % der Patienten als geheilt, unabhängig von allen degenerativen Veränderungen im MRT. Auffallend war, dass mehr Patienten mit höherer

Ausbildung in der geheilten Gruppe waren. In den MRT-Bildern fielen bei 14 % der Patienten Modic-1-Veränderungen auf. Andererseits ist bekannt, dass Modic-1-Veränderungen oft spontan nach ca. 14 Monaten bis 3 Jahren abheilen. Es wurde kein Unterschied zum Heilungsverlauf anderer Pathomorphologien gefunden. Es wurde jedoch auch keine spezifische Modic-1-Therapie angewendet.

Relevanz für die Praxis

Obwohl in dieser Studie keine Relevanz im Heilungsverlauf von chronischen Kreuzschmerzpatienten, mit oder ohne Modic-1-Veränderungen, gefunden werden konnte, zeigt sich klinisch immer wieder eine schnellere Heilung unter spezifischer Modic-1-Therapie.

Kinematic and Kinetic Characteristics of Masai Barefoot Technology Footwear

Taniguchi M, et al. *Gait & Posture* 2012; 35: 567–72.

Abstract

The Masai Barefoot Technology (MBT) shoe was developed as a walking device to improve gait stability and reduce the joint load. Kinematic changes with MBT shoes have been reported; however, kinetic characteristics with MBT shoes have not been adequately assessed. The purpose of this study was to investigate the immediate effects of using MBT footwear on the kinetic and kinematic changes in the lower extremity in healthy males. Fourteen healthy male subjects (mean age: 25.6 ± 5.1 years) underwent three-dimensional gait analysis. Ground reaction forces (GRF) during the shock absorption phase were significantly decreased with MBT shoes compared with stable shoes. Gait with the MBT shoes showed significantly decreased knee extension angle in the early stance phase, a decreased hip extension angle, and an increased ankle dorsiflexion angle in the late stance phase.

The peak value of the ankle planter moment, ankle negative power, and vertical component of the GRF significantly decreased with MBT shoes in the late stance phase compared with stable shoes. Therefore, MBT shoes could assist with shock absorption in the early stance phase and maintain the progression force while reducing joint moment and power. The results of this study suggest that MBT shoes might be effective to improve shock absorption, increase knee extensor muscle activity, and assist ankle push-off.

Kommentar

Es wurden in dieser Studie bei 14 Probanden mithilfe einer dreidimensionalen Ganganalyse MBT-Schuhe mit üblichen Straßenschuhen verglichen. Es zeigte sich eine deutliche Stoßdämpfung in der frühen Standphase. Es stieg die kinetische Kraft an den Kniestrecker an, beim Abdrücken des Fußes unterstützte der Schuh das Sprunggelenk und eine reduzierte Plantarflexion fiel auf. Diese positiven Effekte traten sofort ein.

Relevanz für die Praxis

Bei der Verwendung von MBT-Schuhen zeigte sich in der dreidimensionalen Ganganalyse eine gute Stoßdämpfung in der frühen Standphase sowie eine erhöhte kinetische Kraftanforderung an die Kniestrecker. Im Knöchelbereich ist eine geringere Plantarflexion notwendig und das Abdrücken im Sprunggelenk wird erleichtert.

Dies sollte bei der Empfehlung an Patienten mit unterschiedlichen Problematiken an der unteren Extremität beachtet werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Elisabeth Pieler-Bruha

OA an der Abteilung für interdisziplinäre Schmerztherapie
Hartmannspital

A-1050 Wien, Nikolsdorfer Gasse 32–36

E-Mail: ellapieler@yahoo.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 62:

Boniva® 3 mg Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz 1 H₂O). Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml. Sonstige Bestandteile: Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). **Anwendungsgebiete:** Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile. – Hypokalzämie. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Eisessig, Natriumacetat 3 H₂O, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA06. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** September 2011

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 77:

Bezeichnung des Arzneimittels: Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg einmal wöchentlich-Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat-Trihydrat). Sonstige Bestandteile: jede Tablette enthält 142,64 Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Alendronsäure vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Zellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Interpharm ProduktionsgmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, zur Behandlung von Knochenerkrankungen. **ATC-Code:** M05BA04. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. ALE0003 **Stand der Information:** Februar 2011

**ACLASTA® – das einzige
parenterale Bisphosphonat in
der Grünen Box!***

 **NOVARTIS**

*) IND = Neuer EKO Text seit 1.7.2011:
Patientinnen und Patienten mit Knochenbruchkrankheit (Osteoporose) mit hohem Frakturrisiko oder
vorhergegangenen Frakturen nach inadäquatem Trauma. Bei M. Paget des Skeletts: Erstverordnung und
Kontrollen durch entsprechende Fachabteilung
Fachkurzinformation siehe Seite 98



GRÜNES LICHT FÜR ACLASTA®!

1x jährliche Anwendung mit
100% Jahres-Compliance
plus effektive Fraktur-
reduktion in allen
untersuchten Bereichen.


Aclasta®
Infusionslösung
5 mg Zoledronsäure
1 Infusion. 1 Jahr Osteoprotektion.

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

■ Predictors of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Patients Presenting with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Lung Disease

Ogura-Tomomatsu H, et al. COPD 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Bone mineral density (BMD) alone does not reliably predict osteoporotic fractures. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) was developed to estimate the risk of fracture in the general population. This study was designed to identify predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We studied 85 patients (mean age = 75 years; 92 % men) with moderate to very severe COPD. Osteoporosis and vertebral fractures were diagnosed with dual energy X-ray absorptiometric scan and vertebral X-rays, respectively. Patient characteristics, including age, gender, body mass index (BMI), and results of pulmonary function tests, chest computed tomography scan, blood and urinary biomarkers of bone turnover were recorded, and a FRAX score was calculated by a computer-based algorithm. Osteoporosis, defined as a T score < -2.5, found in 20 patients (24 %), was associated with female gender, BMI, dyspnea scale, long-term oxygen therapy (LTOT), vital capacity (VC), emphysema score on computed tomography, measurements of serum and urinary biomarkers of bone turnover. Vertebral fractures, diagnosed in 29 patients (35 %), were strongly correlated with age, LTOT, VC, and forced expiratory volume in 1 sec, treatment with oral corticosteroid or warfarin, and weakly associated with the presence of osteoporosis. There was no correlation between FRAX score and prevalence of vertebral fractures, suggesting that neither BMD alone nor FRAX score would predict the presence of vertebral fractures in COPD patients. A disease-specific algorithm to predict osteoporotic fractures is needed to improve the management of patients suffering from COPD.

Kommentar

Osteoporotische Frakturen basieren nicht nur auf der Erniedrigung der Knochenmineraldichte (BMD), das Frakturrisiko bedingt vielmehr eine Reihe von Faktoren. Mit der FRAX-Analyse bietet sich seit einiger Zeit ein einfach durchzuführender Test an, um das 10-Jahres-Frakturrisiko für relevante osteoporotische Frakturen bzw. Hüftfrakturen abzuschätzen. Die FRAX-Analyse beinhaltet die Faktoren Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, vorangegangene Frakturen, Hüftfrakturen bei den Eltern, Rauchen, Kortisonmedikation, rheumatoide Arthritis, sekundäre Osteoporoseursachen, Alkoholkonsum und die Knochendichtemessung an der Hüfte. Betreffend einer COPD wird damit in der FRAX-Analyse lediglich eine Kortisonmedikation als Risikofaktor erfasst. Die vorliegende Studie zeigt jedoch, dass bei Patienten mit COPD Korrelationen zwischen Osteoporose bzw. osteoporotischen Frakturen und verschiedenen Erkrankungsparametern der COPD, dem Geschlecht, Alter und

mit bestimmten Therapien vorliegen (Kortison, Warfarin), jedoch die FRAX-Analyse demgegenüber keine Korrelation zum Vorliegen von Frakturen bei diesem Patientenkollektiv zeigt. Somit erscheint der Einsatz des FRAX-Tools in seiner aktuellen Version nicht geeignet für die Risikoerfassung von möglichen osteoporotischen Frakturen bei Patienten mit COPD.

Praxisrelevanz

Für die Risikostratifizierung von Patienten mit COPD betreffend deren Frakturrisiko sollte eine spezifische Analyse von Risikofaktoren herangezogen werden, die mit COPD assoziiert sind. Auf der Basis dieser Studie wären dies Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Dauer der Sauerstofftherapie, Graduierung der Atemnot, Ausprägungsgrad des Emphysems, Vitalkapazität (VC), FEV1, Knochenstoffwechselparame-ter und die Medikamentenanamnese zu Kortison und oraler Antikoagulation. Weitere Studien erscheinen jedoch erforderlich, um dazu konkrete und verbindliche Empfehlungen abzugeben.

■ 25 Hydroxyvitamin D Serum Levels Influence Adequate Response to Bisphosphonate Treatment in Postmenopausal Osteoporosis

Peris P, et al. Bone 2012; 51: 54–8.

Abstract

It remains unclear whether vitamin D sufficiency optimizes response to bisphosphonate (BP) treatment in postmenopausal osteoporosis. We evaluated the role and possible mechanisms of vitamin D in adequate response to standard BP treatment for postmenopausal osteoporosis. **Methods:** We included 120 postmenopausal osteoporotic women (aged 68 ± 8 years) receiving BP (alendronate or risedronate) at their annual follow-up, performing complete anamnesis, including treatment adherence, use of vitamin D supplements, and previous falls and fractures during the last year. We analyzed the evolution of bone mineral density (BMD) during this period and serum PTH and 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D] and urinary NTx levels. Patients were classified as inadequate responders to antiosteoporotic treatment based on BMD loss > 2 % and/or the presence of fragility fractures during the last year. **Results:** Thirty percent of patients showed inadequate response to BP treatment, with significantly lower levels of 25(OH)D (22.4 ± 1.3 vs 26.6 ± 0.3 ng/ml, $p = 0.01$), a higher frequency of 25(OH)D levels < 30 ng/ml (91 % vs 69 %, $p = 0.019$) and higher urinary NTx values (42.2 ± 3.9 vs 30.9 ± 2.3 nM/mM, $p = 0.01$). Patients with 25(OH)D > 30 ng/ml had a greater significant increase in lumbar BMD than women with values < 30 ng/ml (3.6 % vs 0.8 %, $p < 0.05$). The probability of inadequate response was 4-fold higher in patients with 25(OH)D < 30 (OR, 4.42; 95 % CI, 1.22–15.97, $p = 0.02$). **Conclusions:**

Inadequate response to BP treatment is frequent in postmenopausal women with osteoporosis as is vitamin D insufficiency, despite vitamin D supplementation. Maintenance of 25(OH)D levels > 30 ng/ml is especially indicated for adequate response to BP treatment.

Kommentar

Die Studie zeigte bei 120 postmenopausalen Frauen, die eine Bisphosphonattherapie wegen Osteoporose erhielten, dass eine unzureichende bzw. schlechte Vitamin-D-Versorgung mit einem inadäquaten Ansprechen auf eine Bisphosphonattherapie assoziiert ist. Die Studie unterstreicht damit einmal mehr die Relevanz und Notwendigkeit einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung bei Patienten mit Osteoporose.

Praxisrelevanz

Eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung muss zu allen Zeiten einer Bisphosphonattherapie sichergestellt werden, um ein optimales Therapieansprechen zu gewährleisten. Diagnostisch können dazu Kontrollen des 25-OH-Vitamin-D-Spiegels vor Therapiebeginn und im Intervall eingesetzt werden, um den Ausprägungsgrad des Vitamin-D-Defizits und die Erreichung von Zielwerten (25-OH-Vitamin-D-Spiegel > 30 ng/ml) zu beurteilen. Therapeutisch sind ausreichend hohe Vitamin-D-Dosierungen insbesondere bei deutlich erniedrigten 25-OH-Vitamin-D-Werten in der initialen Therapiephase (Aufsättigungsdosierung) zu fordern.

■ Mutations in LRP5 Cause Primary Osteoporosis Without Features of OI by Reducing Wnt Signaling Activity

Korvala J, et al. *BMC Med Genet* 2012; 13: 26.

Abstract

Background: Primary osteoporosis is a rare childhood-onset skeletal condition whose pathogenesis has been largely unknown. We have previously shown that primary osteoporosis can be caused by heterozygous missense mutations in the Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene, and the role of LRP5 is further investigated here. **Methods:** LRP5 was analyzed in 18 otherwise healthy children and adolescents who had evidence of osteoporosis (manifested as reduced bone mineral density i. e. BMD, recurrent peripheral fractures and/or vertebral compression fractures) but who lacked the clinical features of osteogenesis imperfecta (OI) or other known syndromes linked to low BMD. Also 51 controls were analyzed. Methods used in the genetic analyses included direct sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). In vitro studies were performed using luciferase assay and quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) to examine the effect of two novel and three previously identified mutations on the activity of canonical Wnt signaling and on expression of tryptophan hydroxylase 1 (Tph1) and 5-hydroxytryptamine (5-Htr1b). **Results:** Two novel LRP5 mutations (c.3446 T > A; p.L1149Q and c.3553 G > A; p.G1185R) were identified in two patients and their affected family members. In vitro analyses showed

that one of these novel mutations together with two previously reported mutations (p.C913fs, p.R1036Q) significantly reduced the activity of the canonical Wnt signaling pathway. Such reductions may lead to decreased bone formation, and could explain the bone phenotype. Gut-derived Lrp5 has been shown to regulate serotonin synthesis by controlling the production of serotonin rate-limiting enzyme, Tph1. LRP5 mutations did not affect Tph1 expression, and only one mutant (p.L1149Q) reduced expression of serotonin receptor 5-Htr1b (p < 0.002). **Conclusions:** Our results provide additional information on the role of LRP5 mutations and their effects on the development of juvenile-onset primary osteoporosis, and hence the pathogenesis of the disorder. The mutations causing primary osteoporosis reduce the signaling activity of the canonical Wnt signaling pathway and may therefore result in decreased bone formation. The specific mechanism affecting signaling activity remains to be resolved in future studies.

Kommentar

Mutationen mit Funktionsverlust am „low-density“ „lipoprotein receptor-related protein 5“- (LRP5-) Gen konnten mit niedriger Knochenmasse bzw. juveniler Osteoporose assoziiert werden. Mit der vorliegenden Studie konnten weitere Mutationen am LRP5-Gen, die mit juveniler Osteoporose einhergehen, festgestellt werden. Die Folge der festgestellten LRP5-Mutationen ist eine verminderte Aktivität der Wnt-Signalkaskade, die die Aktivität der Osteoblasten reguliert. Somit ist die Ursache bei dieser Form von juveniler Osteoporose in der pathologischen bzw. verminderten Aktivität der Osteoblasten mit der Folge einer verringerten „peak bone mass“ zuzuordnen. Dieser Pathomechanismus unterscheidet sich somit von jenem bei postmenopausaler Osteoporose mit Aktivierung der Osteoklasten-tätigkeit.

Praxisrelevanz

Einzelne Fälle von idiopathischer juveniler Osteoporose können nunmehr auf spezielle Mutationen im LRP5-Gen zurückgeführt werden und die erforderlichen Untersuchungen sollten folglich auch in die Abklärung dieser speziellen Fälle einfließen. Nach einer allgemeinen osteologischen Abklärung und Statuserhebung sollte, sofern sich keine Ursachen im Rahmen der Basisabklärung ergeben, eine weiterführende Abklärung in speziellen Zentren erfolgen, die auch genetische Mutationsanalysen am LRP5-Gen anbieten. Auch wenn sich nunmehr zunehmend zeigt, dass verschiedene seltene genetische Ursachen für Formen von juveniler idiopathischer Osteoporose verantwortlich sind, haben Gen-Analysen zum aktuellen Zeitpunkt für die Praxis noch keinen Anspruch auf einen allgemeinen bzw. generellen Einsatz.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch
Ludwig Boltzmann-Institut für Osteologie
im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und
Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA
1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: peter.mikosch@wgkk.at, peter.mikosch@osteologie.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Prim. Prof. Dr. Heinrich Resch

■ Langzeitstudie mit Denosumab belegt anhaltende Wirkung über 5 Jahre

Denosumab (Prolia®) ist ein vollhumaner, monoklonaler Antikörper, der selektiv an RANKL bindet und die Reifung und Aktivität von Osteoklasten hemmt [1]. Auf diese Weise reguliert Denosumab das bei der Osteoporose aus der Balance geratene Verhältnis zwischen Knochenauf- und -abbau. Seit Mai 2010 ist das Präparat zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen und mehrere Phase-3-Studien belegen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Denosumab in dieser Indikation. Eine dieser Studien ist FREEDOM („Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months“), in der die fraktursenkende Wirkung von Deno-

sumab im Vergleich zu Placebo untersucht wurde [2]. In der FREEDOM-Studie wurden 7868 Frauen im Alter von 60–90 Jahren mit einem T-Score von $< -2,5$ und nicht $< -4,0$ (an Lendenwirbelsäule oder Hüfte) randomisiert über 36 Monate mit Denosumab oder Placebo behandelt. Denosumab wurde in der zugelassenen Dosierung von 60 mg subkutan einmal alle 6 Monate eingesetzt. Daneben erhielten alle Patientinnen Kalzium und Vitamin D. Nach 36 Monaten betrug die Inzidenz an neuen Wirbelkörperfrakturen in der Denosumab-Gruppe 2,3 % und in der Placebo-Gruppe 7,2 % – eine Verringerung des relativen Risikos um 68 % ($p < 0,001$). Die Anzahl der Hüftfrakturen verringerte sich mit Denosumab um 40 % im Vergleich zu Placebo ($p = 0,04$), das Risiko für andere Frakturen um 20 % ($p = 0,01$). Die Knochendichte verbesserte sich in diesem Zeitraum bei den

Denosumab-behandelten Patientinnen im Vergleich zu den placebobehandelten Patientinnen um 9,2 % (Lendenwirbel) und 6,0 % (Hüfte). Dies widerspiegelte auch die Knochenstoffwechselmarker: Die C-Telopeptid-Spiegel sanken unter Denosumab um 86 % nach 1 Monat und um 72 % nach 36 Monaten. Die PINP-Spiegel zu Studienende lagen im Vergleich zu Placebo um 76 % unter den Werten der Placebo-Gruppe.

Alle Patientinnen, die die 36-monatige FREEDOM-Studie durchlaufen hatten, konnten an einer offenen Verlängerungsstudie über weitere 7 Jahre teilnehmen, sodass in wenigen Jahren Daten über eine 10 Jahre dauernde Behandlung mit Denosumab verfügbar sein werden (Abb. 1).

Die Daten einer Interimsanalyse nach 2 Jahren Verlängerungsstudie, also einer insgesamt bis zu 5 Jahre dauernden Behandlung mit Denosumab, wurden kürzlich publiziert [3]. Insgesamt wurden 4550 Patientinnen (70,2 %) aus der FREEDOM-Studie in die Verlängerungsstudie eingeschlossen, in der alle Patientinnen 60 mg Denosumab einmal alle 6 Monate erhielten. 2207 Patientinnen hatten zuvor Placebo erhalten (*De-novo*-Gruppe), 2343 Patientinnen Denosumab (Langzeit-Gruppe). Studienziel war die Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit von Denosumab.

Die Behandlung mit Denosumab über 5 Jahre bewirkte eine konstante Zunahme der Knochendichte, ohne dass ein Plateau erreicht wurde (Abb. 2). In der Langzeit-Gruppe stieg die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule im 4. und 5. Behandlungsjahr um 1,9 % und 1,6 %. An der Hüfte nahm die Knochendichte in diesem Zeitraum um 0,8 % und 0,6 % zu (alle p -Werte im Vergleich zur Baseline der Verlängerungsstudie: $< 0,0001$). Insgesamt betrug die Zunahme der Knochendichte über 5 Jahre 13,7 % (Lendenwirbelsäule) bzw. 7,0 % (Hüfte). In der *De-novo*-Gruppe verbesserte sich die Knochendichte in den ersten 2 Behandlungsjahren mit Denosumab um 7,7 % (LWS) und 4,0 % (Hüfte). Wie bereits in der FREEDOM-Studie beobachtet, nahmen in der

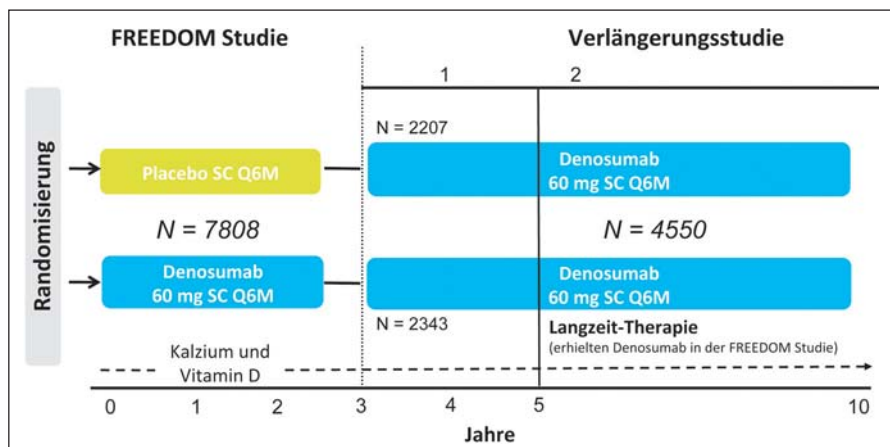


Abbildung 1: Studiendesign der FREEDOM-Studie und der Verlängerungsstudie. Adaptiert nach [3].

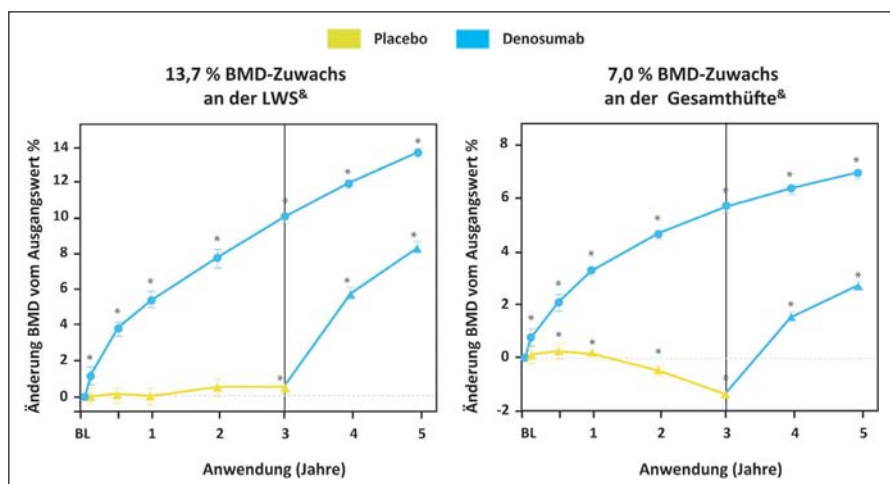


Abbildung 2: Veränderung der Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Hüfte über 5 Jahre. *Gegenüber dem Ausgangswert der FREEDOM-Studie. Adaptiert nach [3].

Therapie rasch ab. Auch die geringe Inzidenz neuer vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen hielt bei der Langzeitbehandlung weiter an (Abb. 3). Die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen lag im 4. und

5. Behandlungsjahr bei 1,4 % pro Jahr, die der nicht-vertebralen Frakturen bei 1,4 % und 1,1 %. Im Gegensatz dazu betrug die Frakturrate in den ersten 3 Jahren unter Placebo zwischen 2,2 und 3,1 % [2].

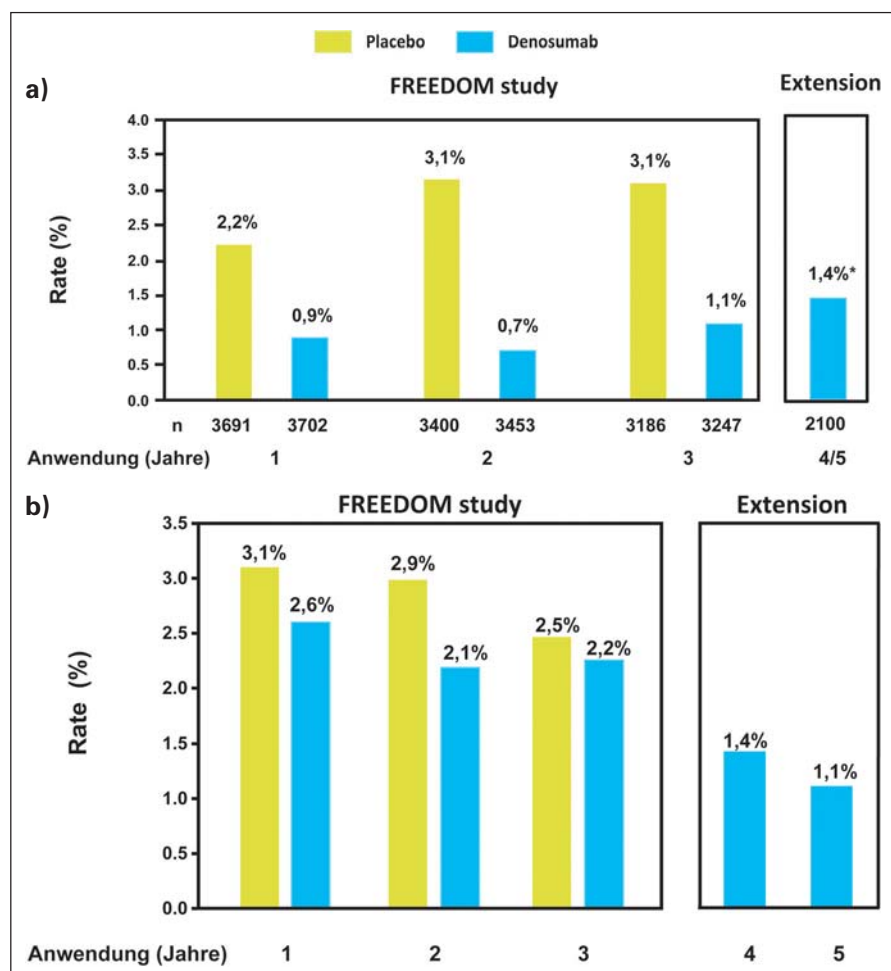


Abbildung 3: Frakturrate in der FREEDOM-Studie und Ihrer Verlängerungsstudie; (a) vertebrale Frakturen, (b) nicht-vertebrale Frakturen. *Häufigkeit auf ein Jahr umgerechnet. Adaptiert nach [3].

Das Verträglichkeitsprofil in der Verlängerungsstudie entsprach dem in der FREEDOM-Studie. Die Inzidenz der unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) war nicht höher als in den ersten 3 Beobachtungsjahren. Die SAE-Rate betrug in der FREEDOM-Studie 10,6 % für Denosumab und 10,4 % für Placebo, in der Verlängerungsstudie 10,8 % für die Langzeit-Gruppe und 11,1 % für die *De-novo*-Gruppe.

Die Daten der FREEDOM-Studie und ihrer offenen Verlängerungsstudie zeigen, dass Denosumab im Vergleich zu Placebo auch über einen Zeitraum von 5 Jahren die Frakturrate bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose signifikant senken kann. Dies spiegelte sich auch in einer verbesserten Knochendichte der Patientinnen sowie konstant niedrigen Spiegeln der Knochenstoffwechselmarker wider. Dabei erwies sich das Medikament als gut verträglich.

Literatur:

1. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
2. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
3. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM Trial. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 694–701.

Mit freundlicher Unterstützung von
Amgen & GSK

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite II:

Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG₂-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml der Lösung enthält 47 mg Sorbitol (E420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung; der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet), Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. **Gegenanzeigen:** Hypokalzämie, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX04. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: April 2012.
Literatur: * Signifikante Frakturreduktion an allen gemessenen Stellen. 1. Cummings SR et al. *N Engl J Med* 2009; 361:756–765. 2. Boyle WJ et al. *Nature* 2003; 423: 337–342. 3. Kostenuik PJ. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 618–625. 4. Data on file, Amgen.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 67:

Bezeichnung: PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Beutel enthält 2 g Ranelicssäure, Distrontiumsals. Sonstiger Bestandteil: enthält ebenfalls 20 mg Aspartam (E951). **Hilfsstoffe:** Aspartam (E951), Maltodextrin, Mannitol (Ph.Eur.) (E 421). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und Mineralisation, ATC-Code: M05BX03. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von L. Rohrmoser

■ The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [1]

In der HORIZON-PFT-Studie („Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly – Pivotal Fracture Trial“) erbrachte die jährliche Behandlung mit intravenösem Zoledronat über 3 Jahre eine Reduktion der Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen und anderer nicht-vertebraler Frakturen, eine Erhöhung der Knochendichte und eine Senkung der Knochenumbauraten. Nur wenige klinische Studien untersuchten eine mehr als 3-jährige Therapie mit Bisphosphonaten. Eine davon untersuchte eine 5-jährige Therapie mit Alendronat, in der die Autoren empfehlen, dass viele Frauen nach 5 Jahren eine Therapiepause einlegen, aber jene mit hohem Risiko für vertebrale Frakturen die Therapie fortführen können [2]. Eine spätere *Post-hoc*-Analyse weist darauf hin, dass das Risiko für nicht-vertebrale Frakturen bei Patienten sinkt, die einem BMD-T-Score $< -2,5$ nach 5 Jahren Therapie aufweisen [3].

Allerdings bestehen Bedenken vor allem aufgrund epidemiologischer Studien hinsichtlich eines erhöhten Risikos für Kiefernekrosen, Ösophaguskarzinome und atypische Femurfrakturen speziell bei langfristiger Bisphosphonattherapie.

Um nun die Wirkung von Zoledronat bei einer Therapie über 3 Jahre hinaus fest-

zustellen, führte die Arbeitsgruppe um Black die vorliegende Studie durch.

Material und Methoden

In der HORIZON-PFT-Studie wurden 7765 osteoporotische Frauen zu einer jährlichen Infusion mit 5 mg Zoledronat oder zu Placebo randomisiert. Von jenen Frauen, die in der Verumgruppe der HORIZON-Studie waren, wurden in der vorliegenden Studie 1233 entweder zu weiterer Zoledronattherapie ($n = 616$) oder zu Placebo ($n = 617$) randomisiert. Die erste Gruppe wird in Folge Z6 (für 6 Jahre Zoledronat) genannt, zweite als Z3P3 (3 Jahre Zoledronat, 3 Jahre Placebo) bezeichnet.

Primärer Endpunkt war die prozentuale Änderung in der Knochendichte des Femurhalses nach 6 Jahren im Vergleich zu 3 Jahren, gemessen mit DXA. Sekundäre Endpunkte inkludierten die Knochendichte an Wirbeln und Hüfte, biochemische Knochenmarker (PINP, β -CTX und BSAP) sowie klinische und morphometrische Frakturen. Zudem wurden die Änderungen über die gesamte 6-jährige Behandlungszeit erfasst.

Zu Beginn der Erweiterungsstudie waren die Patientinnen im Durchschnitt 75,5 Jahre alt ($\pm 4,9$), bei mehr als 50 % lag der T-Score unter $-2,5$ und rund 60 % hatten mindestens eine Wirbelkörperfraktur.

451 Patientinnen der Z6-Gruppe und 470 der Z3P3-Gruppe schlossen die Studie ab. Die Dropout-Rate war also in beiden Gruppen sehr ähnlich.

die Differenz etwas größer (2,03 %, $p = 0,002$).

Die Auswertung der morphologischen Wirbelkörperfrakturen als sekundären Zielparameter zeigte ein um 49 % geringeres Risiko in der Gruppe, die weitere 3 Jahre Zoledronsäure erhielt (Z6-Gruppe 3,0 % gegenüber Z3P3-Gruppe 6,2 %, $p < 0,05$). Die Rate an neuen morphometrischen Frakturen in den Jahren 4–6 blieb bei der Behandlungsfortführung in dem Bereich, in dem die Frakturrate in der 3-jährigen Zulassungsstudie lag (Abb. 1).

Der durchschnittliche PINP-Wert im Serum stieg in beiden Gruppen an, in der Z3P3-Gruppe aber mit +33 % stärker als in der Z6-Gruppe mit 19 % ($p = 0,0001$). Bei β -CTX und BSAP wurden ähnliche Muster gefunden, hier lagen aber zu wenige Werte für eine sinnvolle statistische Auswertung vor.

Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich und ohne signifikante Unterschiede.

Diskussion

Die Residualeffekte von Bisphosphonaten sind bekannt. In dieser Hinsicht unterscheiden sie sich von allen anderen osteoporotischen Medikamenten. Dies wird auch in dieser Studie deutlich. Zusammenfassend zeigt die Studie, dass eine jährliche Zoledronattherapie über 6 Jahre weiterhin die Knochendichte erhält und das Risiko vertebraler Frakturen reduziert. Allerdings sorgt der Residualeffekt dafür, dass viele Patienten nach 3 Jahren eine Therapiepause für 3 Jahre einlegen können. Für darüber hinausgehende Zeiträume kann keine Aussage getroffen werden.

Literatur:

1. Black D, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27: 243–54.
2. Black D, Schwartz A, Ensrud K, et al. A 5-year randomized trial of the long-term efficacy and safety of alendronate: the FIT Long-term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004; 19: S45 (Abstract).
3. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 976–82.
4. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.

Mit freundlicher Unterstützung von
Novartis Pharma GmbH

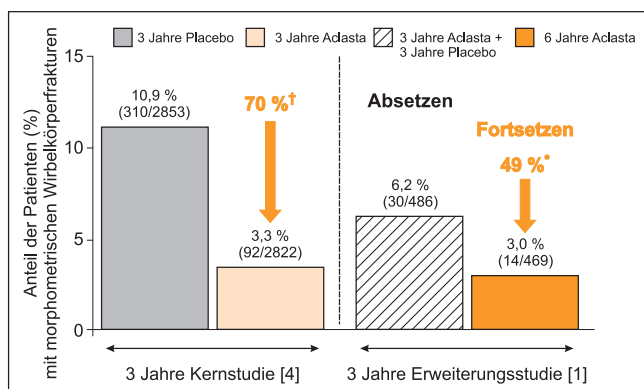


Abbildung 1: Reduktion des Risikos neuer morphometrischer Wirbelfrakturen mit Aclasta. Kernstudie: $p < 0,001$ relative Risikoreduktion vs. Placebo. Erweiterungsstudie: $p = 0,0348$ relative Risikoreduktion der fortgesetzten Therapie mit Aclasta für 6 Jahre vs. Absetzen der Behandlung mit Aclasta nach 3 Jahren in der Kernstudie. Nach [1, 4]. © Novartis Pharma GmbH.

Ergebnisse

Die durchschnittliche Änderung der Knochendichte im Femurhals war in den 3 untersuchten Jahren +0,24 % in der Z6-Gruppe verglichen mit $-0,80$ % in der Z3P3-Gruppe ($p = 0,0009$). Ähnlich und ebenfalls signifikant waren die Unterschiede bei der Gesamtfemurregion („total hip“). Im Lumbalbereich war

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Effects of Strontium Ranelate and Alendronate on Bone Microstructure in Women with Osteoporosis. Results of a 2-Year Study

Rizzoli R, et al. *Osteoporos Int* 2012; 23: 305–15.

Ein wesentliches therapeutisches Ziel in der Behandlung der Osteoporose ist die Verbesserung der Knochenmikroarchitektur, wodurch die Knochenfestigkeit erhöht und das Frakturrisiko gesenkt wird.

Die Knochenfestigkeit wird durch verschiedene materielle und strukturelle Eigenschaften bestimmt [1, 2]. Die „high-resolution peripheral quantitative computed tomography“ (HR-pQCT) liefert dreidimensionale Datensätze zur Bewertung der Knochengeometrie und der kortikalen und trabekulären Strukturen [3, 4]. Sie stellt eine von zahlreichen neuen Methoden zur Bestimmung der Knochenmikroarchitektur dar. Bei der HR-pQCT werden unter Anwendung der „Finite Element Analyse“ (FEA) auf nicht-invasive Weise die Knochenfestigkeit quantifiziert und die mechanischen Merkmale des kortikalen und trabekulären Knochens dargestellt.

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Wirkung einer 2-jährigen Behandlung mit Strontiumranelat, welches das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen reduziert [5, 6], im Vergleich zur Therapie mit Alendronat bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zu erforschen. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie, die über 2 Jahre lief, wurden Frauen kaukasischer Herkunft mit einem Alter von ≥ 50 Jahren mit einem durch DXA ermittelten T-Score $< 2,5$ eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem BMI > 30

oder $< 18 \text{ kg/m}^2$ sowie Knochenmetabolismus-beeinflussenden Krankheiten oder Therapien. Es wurden die Effekte von 2 g Strontiumranelat/Tag und 70 mg Alendronat/Woche auf die distale Mikrostruktur von Tibia und Radius untersucht. Primäre Endpunkte der Studie waren HR-pQCT-Parameter (u. a. kortikale und trabekuläre Knochendichte, Querschnittsflächen, Knochenvolumenfraktion, kortikale Festigkeit und Porosität, sowie Trabekelanzahl). Zu den sekundären Endpunkten zählten FEA-Parameter, lumbale BMD bzw. Schenkelhals-BMD sowie Marker für Knochenresorption und -formation.

Die Intention-to-treat-Population ($n = 83$) war 64 ± 8 Jahre alt und wies einen lumbalen T-Score von $-2,8 \pm 0,8$ (DXA) auf. In der Strontiumranelat-Gruppe ($n = 41$) stiegen sowohl die distale kortikale Dicke (CTh: $+ 6,3 \%$) als auch die Dichte (DCort: $+ 1,4 \%$) sowie das Knochenvolumen (BV/TV: $+ 2,5 \%$) signifikant an ($p < 0,005$). Im Gegensatz dazu kam es unter Alendronat-Therapie ($n = 39$) weder zu einem signifikanten Anstieg der kortikalen Dicke, der Dichte noch des Knochenvolumens (CTh: $+ 0,9 \%$; DCort: $+ 0,4 \%$; BV/TV: $+ 0,8 \%$). Der Unterschied zwischen den beiden Therapie-Gruppen war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Der Unterschied für CTh, welcher mittels einer Distanztransformationsmethode evaluiert wurde, war annähernd signifikant ($p = 0,06$). Die berechnete Bruchlast stieg unter Strontiumranelat um $+2,1 \%$ an ($p < 0,005$), nicht aber unter Alendronat ($-0,6 \%$, NS). Der Unterschied zwischen den Therapie-Gruppen war auch hier wieder signifikant ($p < 0,01$). Der trabekuläre Stress wurde in beiden Therapie-Gruppen gesenkt. Der kortikale Stress war in der Strontiumranelat-Gruppe signifikant niedriger ($p < 0,05$) als in der Alendronat-Gruppe. Am distalen Radius gab es außer bei DCort ($p < 0,05$) keinen Unterschied zwischen den bei-

den Gruppen. Sowohl Knochenabbau- als auch Knochenaufbaumarker wurden unter Alendronat-Therapie gesenkt. Hin-gegen brachte eine 2-jährige Strontiumranelat-Behandlung einen Anstieg der Knochenaufbaumarker bALP um $+21 \%$ und einen Abfall der Knochenabbau-marker-Serum-CTX-I um -1% mit sich. Dies bestätigt wiederum den Wirkmechanismus von Strontiumranelat, das sich durch anabole sowie antiresorptive Eigenschaften auszeichnet. Der Unterschied zwischen den Gruppen war bei beiden Markern zu jedem Zeitpunkt signifikant ($p < 0,0001$). Beide Behandlungen wurden gut vertragen.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen nach einer 2-jährigen Strontiumranelat-Therapie die distale Knochenmikroarchitektur und Knochenfestigkeit signifikant gegenüber Alendronat-Therapie verbessert werden konnte. Diese Ergebnisse untermauern die anti-fraktäre Wirksamkeit von Strontiumranelat [7].

Literatur:

1. Bouxsein ML, Seeman E. Quantifying the material and structural determinants of bone strength. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 741–53.
2. Seeman E, Delmas PD. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250–61.
3. Laib A, Rueggsegger P. Calibration of trabecular bone structure measurements of in vivo three-dimensional peripheral microcomputed tomography. *Bone* 1999; 24: 35–9.
4. MacNeil JA, Boyd SK. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* 2007; 29: 1096–105.
5. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459–68.
6. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816–22.
7. Fachkurzinformation Protelos®.

Sammeln Sie Ihr elektronisches Archiv – Ausgabe für Ausgabe!

**Die komplette aktuelle Ausgabe in einer Datei
zum Download und Abspeichern.**

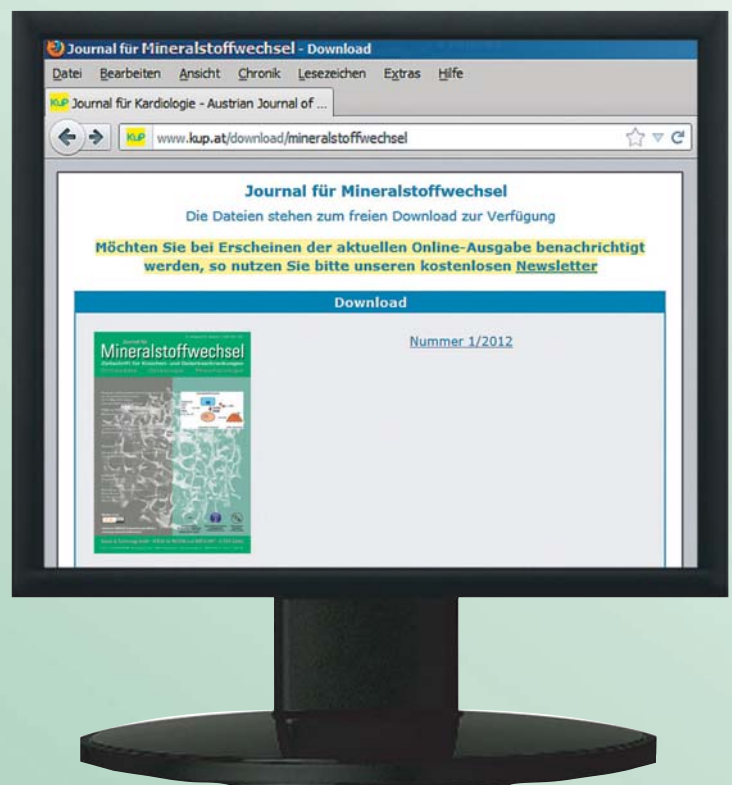
**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



**Erhältlich:
Krause & Pachernegg
Mozartgasse 10
A-3003 Gablitz
per Post**

NEU

**Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal**



**Erhältlich:
[www.kup.at/download/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/download/mineralstoffwechsel)
(Passwort, Benutzername: mineralstoffwechsel)
per Download**

Änderung bei der Kühlpflicht von Etanercept (Enbrel®)

Ab sofort gibt es bei Enbrel®, dem ersten und bislang einzigen löslichen Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptor (TNF- α -Rezeptor) nach körpereigenem Vorbild eine Änderung bei der Kühlpflicht.

Enbrel® muss prinzipiell immer kühl, zwischen 2° bis maximal 8° Celsius, gelagert werden. Ab sofort besteht jedoch die Möglichkeit, Enbrel® für einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen ungekühlt zu lagern (bis zu einer Temperatur von maximal 25 °C). Enbrel® muss jedoch, wenn es ungekühlt gelagert wurde, innerhalb dieser 4 Wochen aufgebraucht werden. Wenn das Medikament für eine gewisse Zeit ungekühlt gelagert wurde, kann sich die Haltbarkeit durch neuerliches Einkühlen nicht mehr verlängern.

Diese Änderung kann für Enbrel®-Patienten eine Erleichterung bieten, da eine gekühlte Lagerung von Enbrel® zum Beispiel während eines Urlaubs eventu-



ell entfallen kann. Allerdings gilt das nur, wenn die Temperatur am Aufbewahrungsort von Enbrel® im Urlaub bzw. am Weg in den Urlaub 25° Celsius nicht überschreitet und die ungekühlte Packung während des Zeitraums von 4 Wochen aufgebraucht wird.

Für Patienten, die einen Urlaub planen, bietet der Reiseratgeber der Firma Pfizer Corporation Austria GmbH einen besonderen Service. Der handliche Reiseratgeber bietet einen übersichtlichen Leit-

faden zum richtigen Umgang mit der Enbrel®-Therapie auf Reisen. Der Ratgeber enthält auch ärztliche Bestätigungen in diversen Sprachen, die als Vorlage für den Zoll dienen. Den Reiseratgeber und andere Informationsbroschüren können Sie und Ihre Patienten jederzeit kostenlos unter +43 1 52 115-469 oder unter der Homepage www.comebackinsleben.at anfordern.

Enbrel® ist zur Therapie der rheumatoiden Arthritis, juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab 2 Jahren, Psoriasis-Arthritis, Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren sowie zur Therapie von Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) zugelassen [1].

Literatur:

1. Enbrel® Fachinformation, Stand November 2011.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Mag. Nina Brunhumer
Brand Manager Rheuma
A-1210 Wien,
Floridsdorfer Hauptstraße 1
Tel.: +43 1 521 15 138
Mobil: +43 676 892 96 276
E-Mail: nina.brunhumer@pfizer.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 73:

Enbrel® 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel® 25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel® 50 mg Injektionslösung im Fertipen, Enbrel® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 10 mg/25 mg, eine Fertigspritze enthält 25 mg/50 mg Etanercept, ein Fertipen enthält 50 mg Etanercept. Liste der sonstigen Bestandteile: *Enbrel® 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung & Enbrel® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Pulver: Mannitol (E421), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. *Enbrel® 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Die Lösung enthält 9 mg Benzylalkohol pro ml als Konservierungsmittel. Pulver: Mannitol (E421), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Benzylalkohol. *Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel® 50 mg Injektionslösung im Fertipen:* Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsbereiche:** *Enbrel® 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze:* Rheumatoide Arthritis, Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. *Enbrel® 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen & Enbrel® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. *Enbrel® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel® 50 mg Injektionslösung im Fertipen:* Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. (Detaillierte Angaben hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Eine Behandlung mit Enbrel® sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden. Zusätzlich für *Enbrel® 25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Enbrel® darf nicht bei Früh- oder Neugeborenen angewendet werden, weil das Lösungsmittel Benzylalkohol enthält. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha- (TNF- α -) Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** November 2011

HUMIRA® kann mehr!

Bedeutung einer umfassenden Wirksamkeit eines Biologikums

Der Anspruch an ein modernes Biologikum ist nicht bloß, eine gute klinische Wirksamkeit nachzuweisen, sondern auch strukturelle Schädigungen in Form von Knorpel- und Knochenzerstörungen zu vermeiden und so langfristig die Funktionalität und in weiterer Folge die Arbeitsfähigkeit zu erhalten. Nur wenige Biologika bieten überzeugende Langzeit-Daten für alle 3 dieser Bereiche, nämlich für eine klinische, funktionelle und radiographische Wirksamkeit.

Gemessen wird diese umfassende Wirksamkeit über den Anteil der Patienten, bei denen eine vollständige Remission erreicht werden kann. Diese ist definiert als: DAS 28 < 2,6, HAQ-DI < 0,5 und Δ mTSS < 0,5.

Vollständige Remission*
gleichzeitiges Vorliegen von:

DAS 28 < 2,6
HAQ-DI ≤ 0,5
 Δ mTSS ≤ 0,5

Für Humira konnte solch eine umfassende Wirksamkeit mit sehr überzeugenden Daten über 8 Jahre bei früher (PREMIER-Studie) sowie über 10 Jahre bei langjähriger RA (DE019) belegt werden [1, 2].

Registerdaten wie DANBIO und DREAM zeigen für Humira in Teilbereichen sogar eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika [14, 15]. Im DREAM-Register zeigte Humira ein signifikant besseres DAS28-Ansprechen versus Infliximab und einen Trend zur Überlegenheit versus Etanercept. Auch für die Funktionalität konnte anhand des HAQ-DI im DREAM-Register eine signifikante Überlegenheit von Humira versus Infliximab nachgewiesen werden [14].

Bemerkenswert ist die Auswertung des DANBIO-Registers, welches für Humira

versus Etanercept eine signifikant höhere Chance für das Erreichen einer CDAI-Remission sowie auch eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Good-EULAR-Response nach 26 Wochen ergab [15].

Besonders robust und beeindruckend sind für Humira die Daten zur rein radiographischen Wirksamkeit [1, 2]. Diese rückt heutzutage immer mehr in den Fokus, da man erkannt hat, dass etliche Substanzen zwar eine gute klinische Wirksamkeit erzielen, dass es jedoch im Hintergrund zu schwerwiegenden und irreversiblen Knorpel- und Knochenzerstörungen kommt, da die radiographische Wirksamkeit nur mangelhaft ist.

Bekannt ist heutzutage, dass die klassischen DMARDs nur eine bescheidene Wirksamkeit auf die radiographische Progression ausüben. In der Studie von Cush et al. kam es, trotz einer im Median bereits nach 123 Tagen nach Krankheitsbeginn einsetzenden DMARD-Therapie, zu einer Verschlechterung des mTSS um mehr als 8 Einheiten innerhalb von 4 Jahren [16]. Moderne TNF- α -Blocker wie Humira erzielen durchwegs eine signifikant bessere radiographische Hemmung als Methotrexat [1, 2].

Sehr informativ bezüglich des Grades der radiographischen Wirksamkeit ist die Arbeit von Kuriya et al., in welcher die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer radiografischer Remission bei Kombinationstherapie jeweils eines einzelnen Biologikums mit MTX versus einer MTX-Monotherapie untersucht wurde. Hier zeigte sich für Humira plus MTX eine hochgradig signifikante Überlegenheit versus einer MTX-Monotherapie. Die Kombination des T-Zell-Inhibitors

Abatacept mit MTX hingegen erwies sich als nicht signifikant besser in der Hemmung der radiographischen Progression als eine Monotherapie mit MTX [17].

Umfassende Wirksamkeit bei RA³⁻¹³ =

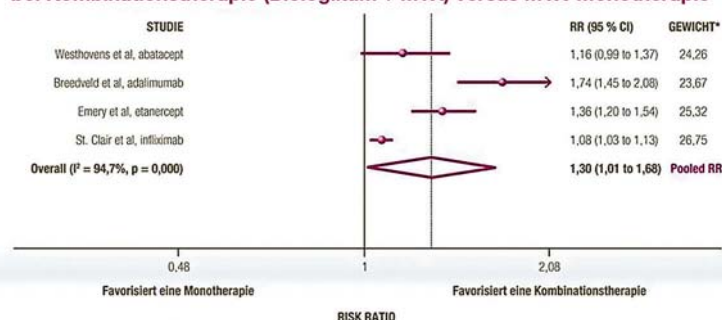


Humira bietet eine umfassende Wirksamkeit bei früher und langjähriger RA.

Literatur:

1. Breedveld F, Keystone E, van der Heijde D, et al. Initial combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes in patients with early rheumatoid arthritis: 8-year results of the PREMIER trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 3): 254.
2. Keystone E, van der Heijde D, Weinblatt ME, et al. Initial combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes in patients with advanced rheumatoid arthritis: analysis of the final 10-year results of an open-label extension of a phase 3 trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400–11.
3. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 732–9.
4. Burmester G, Matucci Cerinic M, Mariette X, et al. Maintenance of safety and effectiveness of adalimumab inpatients with rheumatoid arthritis (AR): results of REALISE – a 5-year post-marketing observational study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 3): 710.
5. Kleinert S, Tony HP, Krause A, et al. Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventive observational study. *Rheumatol Int* 2011 [Epub ahead of print].
6. Smolen JS, Funovits J, Aletaha D. Irreversible physical disability in rheumatoid arthritis (RA) is determined by cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2010; 60 (Suppl 3): 655.
7. van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, et al. Improvement in work place and household productivity for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their

Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von radiografischer Remission bei Kombinationstherapie (Biologikum + MTX) versus MTX-Monotherapie



* Gemessen z. B. mit DAS28-Score

** Gemessen z. B. mit HAQ oder Arbeitsfähigkeitsdaten

*** Umfasst Knorpel- und Knochenschutz und wird z. B. über Veränderung des mTSS gemessen

correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 226–34.

8. van Vollenhoven RF, Ferraccioli G, Breedveld F, et al. Effect of adalimumab combination therapy on work performance: results from a companion study to PREMIER. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl II): 192.

9. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al.; Yorkshire Early Arthritis Register Consortium. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1467–74.

10. Kimel M, Cifalid M, Chen N, et al. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol* 2008; 35: 206–15.

11. Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, et al. Personal and economic burden of late-stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: an evaluation from a patient's perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 188–93.

12. Halpern MT, Cifaldi MA, Kvien TK. Impact of adalimumab on work participation in rheumatoid arthritis: comparison of an open-label extension study and a registry-based control group. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 930–7.

13. Zhang W, Bansback N, Guh D, et al. Short-term influence of adalimumab on work productivity outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1729–36.

14. Kievit W, Adang EM, Fransen J, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1229–34.

15. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al.; All Departments of Rheumatology in Denmark. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or Infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 22–32.

16. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis – is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl* 2007; 2008: 1–7.

17. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, et al. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographical remission. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1298–304.

Weitere Informationen:

Abbott Ges.m.b.H.

Mag. Wolfgang Beinhofer

Senior Product Manager

A-1230 Wien,

Perfektastraße 84A

E-Mail: wolfgang.beinhofer@abbott.com

ATHUR120166-09052012

Ibandronsäure ratiopharm® – erstmalig zur peroralen Anwendung 1x monatlich verfügbar

ratiopharm zeigt Mehrwert in der Osteoporosetherapie und bringt mit 1. Mai 2012 „Ibandronsäure ratiopharm® 150 mg Filmtabletten“ auf den Markt. Das Bisphosphonat Ibandronsäure steht damit erstmalig in Österreich als perorale Medikation für die 1x monatliche Gabe frei verschreibbar zur Verfügung. Dies ermöglicht eine völlig neue Therapieoption in der postmenopausalen Osteoporose.



Ibandronsäure ratiopharm® wird in die Grüne Box des Erstattungskodex aufgenommen, während die wirkstoffgleiche Ibandronsäure-Quartalsspritze „Bonviva 3 mg Injektionslösung“ weiterhin in der Gelben Box (RE2) gelistet ist. Somit stellt „Ibandronsäure ratiopharm®“ nicht nur eine besonders kostengünstige The-

rapiealternative dar, sondern bringt auch eine wesentliche Vereinfachung im administrativen Aufwand der Verschreibung.

Neben „Ibandronsäure ratiopharm®“ bietet ratiopharm weitere Top-Präparate in der Osteoporosetherapie: „Alendronsäure ratiopharm®“ und „Risedronat ratiopharm®“.

Weitere Informationen:

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH

Michaela Leithner, MA

A-1140 Wien

Albert-Schweitzer-Gasse 3

E-Mail: mleithner@ratiopharm.at

12171MADML

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

Ibandronsäure ratiopharm 150 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 150 mg Ibandronsäure (als Natriumibandronat-Monohydrat). Sonstige Bestandteile: Jede Filmtablette enthält 163 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden. **Gegenanzeigen:** Missbildungen der Speiseröhre, wie eine Stenose oder Achalasie, die die ösophageale Leerung verzögern. Das Unvermögen für mindestens 60 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen. Hypokalzämie. Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Bisphosphonate, ATC-Code: M05B A06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Crospovidon (E1202), Mikrokristalline Cellulose (E460), Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei (E551), Natriumstearylumarat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol/PEG 3350, Talkum (E553b), Titandioxid (E171). **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC-/PVDC-/Alu-Blisterpackungen in Faltkartonschachteln mit 1, 3, 7, 10 oder 14 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: 1 Stück. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 3, A-1140 Wien, Tel.-Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, E-Mail: info@ratiopharm.at. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: Jänner 2012

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

Herausgeber:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern, II. Med. Abteilung,
A-1060 Wien, Stumpergasse 13,
Tel. 01/59988-2104, Fax 01/59988-4041
E-Mail: Heinrich.Resch@bhs.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/mineralstoffwechsel

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Föhler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Demczuk Faidrucker Ges.m.b.H.,
A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P. b. b. 02Z031108M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgeforderte eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 87:

Bezeichnung des Arzneimittels: Aclasta 5 mg Infusionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Flasche mit 100 ml Lösung enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat). Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (wasserfrei), entsprechend 0,0533 mg Zoledronsäuremonohydrat. Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose – bei postmenopausalen Frauen – bei Männern mit einem erhöhten Risiko für Frakturen, einschließlich bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur. Behandlung der Osteoporose in Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie – bei postmenopausalen Frauen – bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko. Behandlung von Morbus Paget des Knochens bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bisphosphonate oder einen der sonstigen Bestandteile – Patienten mit Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4) – Schwere Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min (siehe Abschnitt 4.4) – Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Vereinigtes Königreich. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05 BA 08. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Februar 2012

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen interdisziplinären Bereichen, die Knochen- und Gelenkerkrankungen betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts oder Vortrags bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrags zusammengefasst werden. Online ist die Praxis-

relevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Klöpfer W, Friedrich M. Einfluss des stomatognathen Systems auf die Wirbelsäule. J Miner Stoffwechs 2009; 16: 166–9.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (Hrsg). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

– Beispiele:

Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.

- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden

Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweisfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich ist eine Einreichung per E-Mail erforderlich. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

**Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43(0)2231/61 258-0
Fax +43(0)2231/61 258-10**

Homepage: www.kup.at/mineralstoffwechsel

Ibandronsäure rtp

1x pro Monat – die Innovation in der Osteoporosetherapie



ratiopharm zeigt Mehrwert. Gesundheit ist mehr wert.

Ibandronsäure ratiopharm

- 1x monatlich Filmtablette zu 150 mg
- Ab 1. Mai erstmals in der Grünen Box
- 1 Stk. Packungen frei verschreibbar
- kostengünstig

TEVA

ratiopharm

Cephalon

Fachkurzinformation siehe Seite 97

12150MAIRA

2012

ab 1. Mai in der Grünen Box

1x pro Monat

Ibandronsäure ratiopharm®
150 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Ibandronsäure

1 Filmtablette

1x pro Monat