

Therapie des Morbus Paget

Medikamentöse Intervention

Ch. Kasperk

Innere Medizin I und Klinische Chemie, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg

Schlüsselwörter

Morbus Paget, Bisphosphonate, alkalische Phosphatase

Zusammenfassung

Da es keine ursächliche Therapie des Morbus Paget (MP) des Knochens gibt, orientieren sich die bisher verfügbaren medikamentösen Behandlungsoptionen an der klinischen Symptomatik vor allem an Knochenschmerzen im vom MP betroffenen Knochenareal, an einem erhöhten oder im Verlauf ansteigenden (knochenspezifischen) alkalische Phosphatase (AP)-Spiegel und an der skelettalen Nähe zu Strukturen wie z. B. Gelenken, Nervenaustrittspunkten und der Schädelbasis, die durch ein sich im Knochen ausbreitendes MP-Areal gefährdet werden könnten. Da die osteoklastäre Aktivität durch die typischen MP-Osteoklasten im MP-Areal deutlich gesteigert ist, gilt eine Bisphosphonatbehandlung als die Therapie der Wahl, die bedarfsabhängig oral oder üblicherweise i. v. verabreicht wird. Eine ausreichende Zahl von Endpunktstudien zur Bisphosphonat-Therapie eines MP liegt nicht vor, bei denen nicht nur die AP-Aktivität, sondern z. B. Knochendeformierung oder Frakturen im MP-Areal verlaufskontrolliert wurden. In jedem Fall ist bei jedem Patienten individuell zu prüfen, inwiefern der jeweilige Patient mit der individuell unterschiedlichen Verteilung der MP-Areale im Skelettsystem und einer vorliegenden klinischen Symptomatik von einer Bisphosphonat-Behandlung profitiert.

Keywords

Paget disease, bisphosphonates, alkaline phosphates

Summary

There is no causal treatment for Paget's disease of bone. Oral or intravenous antiresorptive bisphosphonate (BP) treatment is the standard therapy for Paget's disease because increased osteoclastic bone resorption by polykaryotic Paget osteoclasts is the main characteristic of a Paget's disease location in the skeleton. There are no sufficient endpoint studies addressing bone deformation or fractures in the skeletal site affected by Paget's disease. Therefore bone pain in the Paget location, increased (bone-specific) alkaline phosphates serum levels and the proximity to skeletal structures like e. g. joints, nerves or a Paget location in the skull are situations when a BP treatment should be considered.

Eine ursächliche Behandlung des Morbus Paget (MP) des Knochens ist nicht möglich, da die Pathogenese dieser lokalisierten Knochenerkrankung unklar ist. Eine klinisch asymptomatische Morbus-Paget-Lokalisation, die zufällig z. B. durch ein Knochenszintigramm oder durch ein Röntgenbild entdeckt wurde, muss nicht zwangsläufig einer Behandlung zugeführt werden. Werden durch eine bisher asymptomatische Pagetlokalisation jedoch benachbarte Strukturen gefährdet (z. B. Neuroforamina, Nervus opticus, das Innenohr, Gelenke, mechanisch stark belastete Röhrenknochen), stellt sich auch bei dem bisher asymptomatischen Patienten die Frage, ob der Patient nicht doch einer Behandlung bedarf.

Für den Patienten und den Behandler sind nur zwei Parameter verwertbar im Hinblick auf die Prüfung der Indikation für eine medikamentöse Therapie: Schmerzen im Bereich der M.-Paget-Lokalisation, und/oder ein vor der medikamentösen Therapie erhöhter Serumspiegel für die knochenspezifische alkalische Phosphatase (AP) und somit auch für die Gesamt-AP bzw. ein ansteigender AP-Spiegel nach bereits zurückliegender medikamentöser Vorbehandlung.

Die Ziele der pharmakologischen Behandlung des M. Paget sind daher die Linderung der Schmerzen im betroffenen Skelettareal und den chronisch-progredienten, lokal gesteigerten Knochenumbau im M.-Paget-Areal zu bremsen und dadurch die weitere Ausbreitung der Paget-Erkrankung in dem betroffenen Knochen und damit gegebenenfalls auftretende Sekundärkomplikationen (z. B. Deformierung von benachbarten Gelenken, Kompression von Nerven, Gefäßen oder vom Rückenmark, Knochenbrüche durch Fehlbelastung deformierter Knochen) zu verhindern. Die wichtigsten Indikationen für eine pharmakologische Therapie des MP ist daher die Bekämpfung der Schmerzsymptomatik im

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Christian Kasperk
Medizinische Universitätsklinik Heidelberg
Innere Medizin I und Klinische Chemie
INF 410, 69120 Heidelberg
E-Mail: Christian.Kasperk@med.uni-heidelberg.de

Treatment of Paget's disease – medication

Osteologie 2011; 20: 135–137
eingereicht: 7. März 2011
angenommen: 7. April 2011

Wirkstoff	Dosis	Dauer
Kalzitonin	100 E/Tag s. c. gefolgt von bis zu 300 E/Woche s. c.	ein Monat, weiter für sechs Monate
Etidronat	400 mg/Tag oral	sechs Monate
Pamidronat	30 mg/Woche i. v. über vier Stunden	sechs Wochen
Tiludronat	400 mg/Tag oral	drei Monate
Risedronat	30 mg/Tag oral	zwei Monate
Zoledronsäure	5 mg Kurzinfusion 15 Minuten	einmalig

Tab. 1
In Deutschland zugelassene Medikamente zur Behandlung des Morbus Paget des Knochens

M.-Paget-Areal. In der Hoffnung, eine weitere skelettale Deformierung im Bereich des M. Paget zu verhindern, wird auch ein prätherapeutisch erhöhter AP-Wert (als Hinweis auf eine erhöhte Aktivität des Morbus Paget) oder ein wieder ansteigender AP-Wert insbesondere einhergehend mit wieder auftretender oder zunehmender Schmerzsymptomatik nach einer medikamentösen Vorbehandlung als pharmakologische Behandlungsindikation akzeptiert.

Da nach dem heutigen Verständnis die übermäßige Knochenresorption durch aberrante Paget-Osteoklasten die wesentliche, der Paget-Erkrankung des Knochens zugrunde liegende Ursache ist, hat sich die Hemmung der Knochenresorption z. B. durch Bisphosphonate (BP) oder in seltenen Fällen auch mit Kalzitonin als erfolgversprechend erwiesen, um den lokal gesteigerten Knochenumbau beim M. Paget zu bremsen (7). Die medikamentöse Standardtherapie des M. Paget erfolgt daher mit den Bisphosphonaten, wobei sich in Deutschland die intravenöse Bisphosphonatbehandlung mit potenten Aminobisphosphonaten durchgesetzt hat, die häufig auch eine schmerzreduzierende Wirkung entfalten. Für die Behandlung des M. Paget sind in Deutschland die in ► Tabelle 1 aufgeführten Medikamente zugelassen.

Bei der medikamentösen Behandlung des M. Paget ist zu beachten, dass es sich hierbei nicht um eine Dauermedikation handelt, sondern stets um eine einmalige Behandlung, die je nach Verträglichkeit und Effekt auf die klinischen Beschwerden und auf den AP-Verlauf gegebenenfalls wiederholt werden kann. Sind mechanisch

stark belastete Skelettareale vom M. Paget befallen (z. B. der Beckenring oder die Röhrenknochen der unteren Extremitäten) oder bei Gefahr von funktionellen Störungen an Nerven, ZNS, Gehör, Gelenken, erscheint eine Bisphosphonat-Behandlung ebenfalls sinnvoll. Die AP-Aktivität im Serum (Serum-AP) gilt als ein Indikator der Paget-Aktivität, weshalb es das kurzzeitige Behandlungsziel ist, die Serum-AP in den Normbereich zu senken.

Nur kontrollierte Endpunktstudien mit Erfassung relevanter knochenmorphologischer oder klinischer Endpunkte (z. B. progrediente Knochendehformierung, Verhinderung einer neurologischen Symptomatik bei topografischer Nähe zum Innenohr oder Spinalnerven) können eindeutig belegen, dass durch die medikamentöse Kontrolle der Paget-Aktivität auch tatsächlich die röntgenologisch erkennbare Ausbreitung des M. Paget im betroffenen Knochen und dadurch Komplikationen im Sinne von zunehmenden Knochenverformungen z. B. mit Beeinträchtigung der benachbarten Gelenkfunktionen verhindert werden. In einer solchen randomisierten 3-Jahrestudie, in der eine intensive Behandlung mit BP zur Normalisierung der Serum-AP verglichen wurde mit einer symptomgesteuerten Therapie mit Analgetika (und bei geringer Wirkung schließlich auch mit BP) hinsichtlich der Wirkungen auf die Endpunkte Frakturen, Lebensqualität, Körperschmerz, Knochenschmerz und Hörminderung (2), ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den Endpunkten beobachten. Ein wichtiger Kritikpunkt dieser Studie ist, dass die Endpunkte nicht streng im Paget-Areal beurteilt wurden und die Studiendauer für die Erfassung des

Endpunktes Knochenverformung zu kurz war (1, 7) (► Tab. 1).

Publizierte Studien über die Effizienz der medikamentösen Behandlungsstrategien bei M. Paget belegen nur die erfolgreiche Hemmung der Pagetaktivität, indem die Serum-AP-Spiegel nach z. B. einer Bisphosphonatbehandlung in Abhängigkeit von der Wirkstärke des Bisphosphonats unterschiedlich schnell in den Normbereich gesenkt werden können (11). Je nach der Wirkstärke des verwendeten BP bleiben die Serum-AP-Spiegel unterschiedlich lange im Normbereich, bevor sie in Abhängigkeit von der Größe des Paget-Areals, der Zahl der betroffenen Skelettareale und in Abhängigkeit von der Potenz des eingesetzten Bisphosphonates wieder ansteigen. Kontrollierte Studien zeigen eine stärkere Wirkung der Standardtherapieschemata von Risedronat und Tiludronat gegenüber Etidronat und von Zoledronat gegenüber Risedronat bei Betrachtung der Parameter Schmerz und alkalische Phosphatase (AP) (5, 8–10, 12).

Wenn mit einem der weniger effizienten Bisphosphonate in einem vertretbaren Zeitraum kein ausreichender Therapieeffekt im Sinne einer Normalisierung der AP-Spiegel erreicht wird, kann die Dosis erhöht oder können die Applikationsintervalle verkürzt werden – oder es kann auf ein stärker wirksames Bisphosphonat gewechselt werden. Diese Therapiestrategie ist jedoch bei jedem Patienten individuell kritisch zu überprüfen, eingedenk der vergleichbaren 3-Jahresresultate nach intensiver BP-Therapie mit dem Ziel der AP-Spiegel-Normalisierung im Vergleich zu einer primär analgetischen Therapie der klinischen M.-Paget-Beschwerdesymptomatik (2).

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Bisphosphonatinfusionen können in etwa 20 bis 40 Prozent der Fälle grippeähnliche Symptome wie Temperaturanstieg, Gelenk-, Muskel-, Knochen- und Gliederschmerzen und Flushsymptomatik auslösen. Diese Symptomatik hält in der Regel nur ein bis zwei Tage an und tritt in der Regel auch bei der Wiederholung einer

Bisphosphonatinfusion nicht wieder auf. Diese Symptomatik kann durch ausreichende Flüssigkeitsaufnahme (zwei bis drei Liter), Aspirin, Paracetamol oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) gemildert werden. Subkutane Injektionen von Kalzitonin führen in 30 bis 50 Prozent der Fälle zu einer milden Flushsymptomatik oder können leichte Übelkeit bis hin zu Blutdruckanstieg und Kopfschmerzen verursachen. Aber auch diese Symptomatik klingt mit dem Fortgang der Behandlung meistens ab. Kontraindikationen bestehen für die Bisphosphonate in der Schwangerschaft und bei einer gravierend eingeschränkten Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance unter 40 ml/min.

Als seltene Komplikationen einer Bisphosphonat-Therapie gelten Kiefernekrosen, atypische Femurschaftfrakturen und Vorhofflimmern. Große Metaanalysen zeigen, dass Kiefernekrosen ganz überwiegend bei der hochdosierten und hochfrequenten Bisphosphonat-Therapie bei Patienten mit Malignomen und Knochenmetastasen und vorliegenden Prädispositionen (entzündliche Herde im Parodontium, Prothesendruckstellen, reduzierte Immunabwehr) auftreten (6). Bei Patienten, die längere Zeit (Jahre) monatlich eine Bisphosphonat-Therapie erhalten sollen, ist daher vor Therapiebeginn eine zahnärztliche Sanierung vorzunehmen. Das Risiko für das Auftreten atypischer Femurschaftfrakturen scheint erst nach einer Bisphosphonat-Therapiedauer von über fünf Jahren deutlich zu werden (3). Metaanalysen zum Auftreten von Vorhofflimmern unter Bisphosphonat-Therapien geben keinen klaren Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen durch eine BP-Behandlung (4). Fazit: Bei jeder Bisphosphonat-Therapie ist zu prüfen, ob nicht ein Aussetzen der Bisphosphonate nach einer – je nach Krankheitsentität – üblichen Therapiedauer von zwei bis fünf Jahren möglich und sinnvoll ist.

Verlaufskontrolle

Nach Beginn einer medikamentösen Therapie wird eine Messung der Serum-AP alle drei Monate empfohlen. Damit soll der Nadir der Serum-AP-Spiegel erfasst werden. Ebenfalls zu diesen Zeitpunkten soll das klinische Beschwerdebild evaluiert werden. Bei einem erneuten Anstieg der Serum-AP über ca. 25 Prozent des minimalen Serum-AP-Werts hinaus kann geprüft werden, ob eine erneute medikamentöse Behandlung erfolgt. Als Therapieindikationen nach erfolgter erster medikamentöser Therapie gelten bisher erneut auftretende Schmerzen in einem Paget-Areal oder eine radiologische Progredienz, die benachbarte Strukturen bedrohen könnte (z. B. Gelenke, Rückenmark, Nervenaustrittsstellen am Schädel). Bei fortbestehenden klinischen Beschwerden sollte gegebenenfalls auch erneut geröntgt werden, um andere Ursachen der Beschwerden nicht zu übersehen. Richtungsweisend für die Sicherung der Diagnose eines M. Paget bei fortbestehenden Beschwerden in dem Bereich ist die Beobachtung, dass sich das Paget-Areal niemals über Gelenke hinaus oder über den ursprünglich vom M. Paget betroffenen Knochen des Skelettsystems hinaus ausbreitet. Insbesondere bei zunehmenden sklerosierenden Arealen, die die Knochen- oder Gelenkgrenzen nicht respektieren, muss gelegentlich auch einmal an ein osteoblastisches Mamma-, Prostatakarzinom oder in sehr seltenen Fällen auch an ein Paget-Sarkom gedacht werden.

Sind knochenchirurgische Maßnahmen im vom M. Paget betroffenen Areal erforderlich, wird es als günstig angesehen, eine Bisphosphonatbehandlung präoperativ durchzuführen. Dadurch erhofft man sich, den Sitz chirurgisch implantierter Konstruktionen oder osteotomiebedingte Knochenumstellungen längerfristig zu stabilisieren, wozu es ebenfalls keine Endpunktstudien gibt.

Interessenkonflikt

Nach Angabe des Autors besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur

1. Brown JP. Treating Paget disease: when matters more than how. *Nature reviews rheumatology* 2009; 5: 663–665.
2. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD et al; PRISM Trial Group: Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Pagets' disease of bone. *JBMR* 2010; 25: 20–31.
3. Park-Wyllie L, Mamdani MM, Juurlink DN et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011; 305: 783–789.
4. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *JBMR* 2010; 25: 2–10.
5. 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.
6. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *American Journal of Medicine* 2009; 122: 33–45.
7. Singer FR. Paget disease. When to treat and when not to treat. *Nature Reviews Rheumatology* 2009; 5: 483–489.
8. 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: 961–967.
9. Siris ES, Chines AA, Altman RD et al. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: An open label, multicenter study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1032–1038.
10. Walsh J, Ward L, Stewart G et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Pagets disease of bone. *Bone* 2004; 34: 747–754.
11. Watts RA, Skingle SJ, Bhambhani MM et al. Treatment of Paget's disease of bone with single dose intravenous pamidronate. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 616–618.
12. Woitge H, Oberwittler H, Heichel S et al. Short and long term effects of ibandronate treatment on bone turnover in Pagets disease of bone. *Clin Chem* 2000; 46: 684–690.