

# Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung des Morbus Paget des Knochens

## **Vorwort**

Diese Leitlinie wurde von einer Arbeitsgruppe des Dachverbandes deutschsprachiger osteologischer Fachgesellschaften (DVO) entwickelt. Der im Text angegebene Empfehlungsgrad spiegelt die vorhandene Datenlage wieder.

## **Definition**

Der Morbus Paget des Knochens (Synonym: Ostitis deformans Paget) ist eine mono- oder polyostotische, progrediente Skeletterkrankung auf dem Hintergrund einer genetischen Prädisposition, charakterisiert durch lokal erhöhte Knochenumbauvorgänge mit dem Risiko von Verformungen, chronischen Schmerzen und Frakturen sowie artikulären, neurologischen, und kardiologischen Komplikationen.

## **Pathophysiologie**

Der erhöhte Umbau wird durch pathologische Riesenosteoklasten mit stark erhöhter Resorptionsaktivität ausgelöst. Kompensatorisch besteht eine überstürzte Knochenformationsaktivität der Osteoblasten. Es entsteht ein hypervaskularisierter Knochen, der eine verminderte mechanische Stabilität aufweist. Die Ursache der osteoklastären Störung ist nicht vollständig aufgeklärt. Bei erblichen Formen des Morbus Paget des Knochens wurden Mutationen in Komponenten des NFκB Signalweges nachgewiesen (Laurin et al. 2002). Bei sporadischen Erkrankungen diskutiert man eine virale Ätiologie und eine genetische Komponente.

## **Epidemiologie**

Die Prävalenz des Morbus Paget des Knochens scheint besonders hoch in Populationen mit nordeuropäischen Vorfahren zu sein. Eine radiologische Studie aus Großbritannien aus den 70er Jahren fand, dass ca. 5,4 % der Bevölkerung mit einem Alter von über 55 Jahren Veränderungen im Sinne eines Morbus Paget aufweisen (Barker 1977). Es gab eine ausgeprägte Altersabhängigkeit, indem die Prävalenz bei 85-jährigen ca. fünfmal höher war als bei unter 60-jährigen. Eine ähnliche Studie aus den USA aus der gleichen Zeit fand eine niedrigere Prävalenz des Morbus Paget von ca. 2,3% in der Bevölkerung im Alter zwischen 65 und 74 Jahren (Altman 2000). Auch in dieser Studie war eine deutliche Zunahme der Prävalenz mit dem Alter erkennbar. Eine neuere Studie, die mit der selben Methodik durchgeführt wurde, weist auf einen möglichen Rückgang der Prävalenz über die letzten 20 Jahre hin: Die geschätzte Prävalenz bei Patienten über 55 Jahre habe auf 2 % abgenommen, aber die Zunahme der Inzidenz mit dem Alter bestätigte sich (Cooper 1999). Ausgehend von dieser Studie wurde berechnet, dass ca. 118.000 Frauen und 144.000 Männer in England und Wales die Paget-Erkrankung hätten.

Es gibt keine Information über eine mögliche Abnahme der Prävalenz des Morbus Paget in Nordamerika, aber eine Studie aus Neuseeland ließ auf einen ähnlichen Rückgang der Prävalenz auch in diesem Land schließen. In dieser Studie waren 1041 Patienten in einer Ambulanz für Morbus Paget untersucht worden. Im Zeitraum zwischen 1973 und 1993 ging der Anteil der Patienten mit schwerer Erkrankung zurück, wie aus den Laboruntersuchungen (alkalische Phosphatase) und nuklearmedizinischen Untersuchungen geschlossen wurde (Cundy 1997).

Für Deutschland gibt es eine ältere Sektionsstudie aus Dresden, die bei 4614 Autopsien nicht selektierter Personen (Alter > 40 Jahre) eine Prävalenz von 3 % fand (Schmorl 1932). Ringe und Mitarbeiter publizierten 1984 eine Untersuchung von Röntgenbildern, die im Rahmen von Infusionsurogrammen gewonnen wurden. Dabei fand sich eine Prävalenz von Morbus Paget in der Beckenregion von 1,1 % in Hamburg. Für das Gesamtskelett wurde bei über 40-jährigen Personen eine Prävalenz von 1,8 % errechnet (Ringe et al. 1984).

Ziegler und Mitarbeiter führten in den 80er Jahren eine Erhebung unter 6751 Ärzten in dem Bundesland Baden-Württemberg durch, wobei Allgemeinärzte, Internisten, Chirurgen und Orthopäden beteiligt waren. Es wurden 325 Fälle von Paget-Erkrankung des Knochens 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 Morbus Paget des Knochens auszugehen (Ziegler et al. 1985).

Dies ist zum Teil damit zu erklären, dass nur etwa 10 % der Patienten mit einem Morbus Paget Beschwerden im Sinne von lokalen Schmerzen in dem vom M. Paget betroffenen Skelettareal aufweisen, während 90 % der Patienten mit einem M. Paget über Jahre symptomlos bleiben. Häufig erfolgt die Diagnosestellung erst Jahre nach dem ersten Auftreten der lokalen Schmerzen, da die Pageterkrankung ohne Behandlung chronisch progredient in dem betroffenen Skelettareal fortschreitet.

## **Symptome und Folgeerscheinungen:**

### *Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen*

Die verminderte mechanische Stabilität der Knochen führt, besonders in Bereichen statischer Belastung (Femur, Tibia), zur Deformierung. Folgen sind: a) vermehrter mechanischer Stress, der schmerzhafte corticale Fissuren und manifeste Frakturen zur Folge haben kann, b) Sekundärarthrosen der angrenzenden Gelenke, c) Muskelfehlbelastungen mit Verkrampfungen und hartnäckigen Muskelschmerzen.

### *Überwärmung*

Sie entsteht möglicherweise durch Hypervaskularisation, Gefäßerweiterung, Inflammation, und fällt vor allem an Knochen auf, die direkt unter der Hautoberfläche liegen.

### *Nervenkompression*

Durch die Auftreibung des Paget-Knochens (z.B. Zunahme der Schädelgröße) droht besonders bei Befall der Wirbelkörper und der Schädelbasis eine Einengung der Nervenkanäle und Durchtrittsstellen.

### *Schwerhörigkeit*

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

### *Maligne Entartung*

Diese seltene Komplikation tritt bei deutlich weniger als 1% der symptomatischen Fälle auf. Klinisch fällt eine plötzliche Zunahme des Beschwerdebildes auf, es zeigen sich rapid

progrediente Osteolysen oder auch eine vermehrte Formation, oft mit Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum. Histologisch liegt meist ein Osteosarkom vor. Befallen werden vor allem Becken, Femur und Humerus.

Bei polyostotischem Morbus Paget scheint die maligne Entartung häufiger vorzukommen.

### *Kardiovaskuläre Volumenbelastung*

Dazu kann es durch den zum Teil erheblich gesteigerten Blutfluss durch den hypervaskularisierten Knochen kommen.

## **Diagnostik:**

### *Röntgen*

Die Diagnose des Morbus Paget ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle radiologisch zu stellen (Empfehlungsgrad C). Dabei sollten jedoch nur knöcherne Areale mit Beschwerden, nicht aber ein „Ganzkörperröntgen“ durchgeführt werden (Khairi et al. 1974; Steinbach 1961; Freyschmidt 1990).

Die Frühmanifestationen sind osteolytischer Natur (Osteolysis circumscripta cranii, V-förmige Osteolyse im Bereich des medio-anterioren Schaftes von langen Röhrenknochen). In der zweiten, häufigsten Phase liegt ein Mischbild aus lytischen und sklerotischen Bezirken vor. Die dritte Phase ist vorwiegend durch Sklerosierungen gekennzeichnet. Hier sind dann regelhaft Auftreibungen und Deformierungen der befallenen Knochen zu sehen. Die Kompakta der Konkavseite ist verdickt, die der Konvexseite aufgeblättert und streifig. Die Spongiosa zeigt sich verplumpt und vergrößert, von einzelnen osteolytischen Herden durchsetzt. Auf der Konvexseite können querverlaufende Infrakturen auftreten ((Khairi et al. 1974; Steinbach 1961; Freyschmidt 1990). Alle drei Phasen können auch gleichzeitig vorhanden sein (Empfehlungsgrad D).

### *Szintigraphie*

Bei jedem Patienten mit Morbus Paget sollte im Rahmen der Erstdiagnostik eine Szintigraphie mit einem radioaktiv markierten Bisphosphonat (<sup>99m</sup>Technetium) zum Aufspüren weiterer Herde durchgeführt werden, da mit diesem Verfahren bis zu 50% mehr befallene Areale entdeckt werden können als mit konventionellem Röntgen

(Empfehlungsgrad C, Wellman et al. 1977). Betroffene Areale imponieren dann als fokale Mehrspeicherungen, wobei dann allerdings jede Mehrspeicherung röntgenologisch als Paget-Befall identifiziert werden muss (Empfehlungsgrad C ).

#### *Computertomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie*

Zur Abklärung spinaler oder neurologischer Komplikationen, bei unklarer Differentialdiagnose, und zum Ausschluss anderer Läsionen, können CT oder MRT hilfreich sein, so dass diese Untersuchungen insbesondere bei Befall der Wirbelsäule zu empfehlen sind (Zlatkin et al. 1986). Auch unter dem Verdacht auf eine sarkomatöse Entartung kann das MRT Hinweise geben (Kaufman et al. 1991).

#### *Knochenbiopsie*

Eine Biopsie aus dem betroffenen Areal wird in Zweifelsfällen empfohlen um eine Diagnose zu sichern (Z.B. Ausschluss ossärer Metastasen ).

#### *Labor*

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum hat den höchsten Stellenwert in Diagnose und Verlaufsbeobachtung und ist in über 85% der Fälle mit unbehandeltem M. Paget erhöht (Empfehlungsgrad D, Eastell 1999). Zwischen dem szintigraphisch bestimmten Ausmaß der Erkrankung und der Höhe der AP gibt es bei unbehandelten Patienten eine gute Übereinstimmung (Empfehlungsgrad B , Meunier et al. 1987). 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 (so ist der Normbereich der AP im Alter niedriger). 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 (Serumcalcium, 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 (Empfehlungsgrad D, Alvarez et al. 1995).

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 (Empfehlungsgrad A). 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.

## **Therapie**

Die Ziele der Behandlung des Morbus Paget sind,

- a. Linderung der Schmerzen im betroffenen Skelettareal
- b. den chronisch-progredienten, lokal gesteigerten Knochenumbau 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. In der Regel werden auch die im Vordergrund des klinischen Beschwerdebildes stehenden lokalen Schmerzen durch die medikamentöse Reduzierung der Aktivität des Knochenumbaus im vom M.Paget betroffenen Skelettareal deutlich gebessert.

Therapieindikationen sind gegeben,

- a. bei Vorliegen von Schmerzen im Pagetareal oder anderen beeinträchtigenden Symptomen: Bisphosphonate sind effektiv zur Schmerzreduktion (Empfehlungsgrad A). (Es gibt jedoch keine Vergleichsstudie zur Schmerzreduktion Analgetikum versus Bisphosphonat)
- b. bei Befall von Skelettanteilen, die mechanisch belastet sind und deformiert werden können (z.B. Becken, Femur, Tibia) oder bei Gefahr von funktionellen Störungen an

Nerven, ZNS, Gehör, Gelenken (Empfehlungsgrad D). Wünschenswert wäre die Erfassung dieser Patienten in einem Register, um Langzeitverläufe zu dokumentieren.

- c. Alle klinischen Situationen, die nicht durch a) oder b) beschrieben sind, stellen trotz gesicherter Diagnose eines M. Paget grundsätzlich keine Indikation zur medikamentösen Therapie dar. Einzelfallentscheidungen mit spezieller Begründung sind möglich. Eine Verlaufsbeobachtung wird in jedem Fall empfohlen. (Empfehlungsgrad D)

Da nach dem heutigen Verständnis die übermäßige Knochenresorption durch aberrante Paget-Osteoklasten die wesentliche, der Paget-Erkrankung des Knochens zu Grunde liegende Ursache ist, hat sich die Hemmung der Knochenresorption z.B. durch Bisphosphonate oder in manchen Fällen auch mit Calcitonin als Erfolg versprechend erwiesen, um den lokal gesteigerten Knochenumbau beim Morbus Paget zu bremsen.

Die alkalische Serumphosphatase (S-AP) hat sich als ein zuverlässiger Indikator der Paget-Aktivität erwiesen, weshalb es das kurzzeitige Behandlungsziel ist, die S-AP in den Normbereich zu senken.

Die Behandlung des M. Paget erfolgt mit Bisphosphonaten oder in einigen Fällen auch mit Calcitonin. Für die Behandlung des Morbus Paget sind in Deutschland die in der Tabelle aufgeführten Medikamente zugelassen.

Einschränkend muss konstatiert werden, dass es keine kontrollierten Endpunktstudien gibt, die eindeutig belegen könnten, dass durch die medikamentöse Kontrolle der Pagetaktivität 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 kann.

Eine offene, unkontrollierte Studie mit dem Bisphosphonat Risedronat hatte unter Therapie eine Verbesserung der Knochenläsionen, insbesondere an Gewicht tragenden Knochen, anhand röntgenologischer Kriterien zeigen können (Brown et al. 2000).

**Tabelle: In Deutschland zugelassene Medikamente zur Behandlung des M. Paget des Knochens**

Wirkstoff	Dosis	Dauer
Calcitonin	100 E / Tag s.c. gefolgt von bis zu 300 E / Woche s.c.	1 Monat weiter für 6 Monate
Etidronat	400 mg / Tag oral	6 Monate
Pamidronat	30 mg/Woche i.v. über 4 Stunden	6 Wochen
Tiludronat	400 mg/ Tag oral	3 Monate
Risedronat	30 mg / Tag oral	2 Monate
Zoledronsäure	5 mg Kurzinfusion 15 Minuten	einmalig

Publizierte Studien über die Effizienz der medikamentösen Behandlungsstrategien bei M. Paget belegen nur die erfolgreiche Hemmung der Pagetaktivität, indem die S-AP Spiegel nach z.B. einer Bisphosphonatbehandlung in Abhängigkeit von der Wirkstärke des Bisphosphonates unterschiedlich schnell in den Normbereich gesenkt werden können (Watts et al. 1993; Woitge et al. 2000). Je nach der Wirkstärke bleiben die S-AP Spiegel unterschiedlich lange im Normbereich, bevor sie in Abhängigkeit von der Größe des Pagetareals, der Zahl der betroffenen Skelettareale und in Abhängigkeit von der Potenz des eingesetzten BP wieder ansteigen.

Die in Deutschland für die Behandlung des Morbus Paget zugelassenen Bisphosphonate Pamidronat, Risedronat und Zoledronsäure haben eine stärkere Wirkung auf die Normalisierung der bei vielen Patienten erhöhten Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum als die ebenfalls in Deutschland zugelassenen Bisphosphonate Etidronat und Tiludronat (Empfehlungsgrad A).

Wenn mit einem der Präparate in einem vertretbaren Zeitraum kein ausreichender Therapieeffekt erreicht wird, ist entweder die Dosis zu erhöhen, sind die Applikationsintervalle zu verkürzen, oder es sollte auf ein anderes Präparat gewechselt

werden (Empfehlungsgrad D) . Es hat sich gezeigt, dass es keine allgemeine Bisphosphonatresistenz als Klasseneffekt gibt, sondern dass eine Nichtansprechen vielmehr substanzspezifisch zu sein scheint (Joshua et al. 2003).

#### *Studien mit dem Endpunkt Normalisierung der S-AP*

In einer 2-jährigen randomisierten Studie wurden Alendronat 40mg tgl. und 60 mg Pamidronat mtl. über 3 Monate miteinander verglichen. Hierbei wurde eine Normalisierung der AP in 86 (Pamidronat) – 91 (Alendronat) % der behandelten Patienten beobachtet (Walsh et al. Bone 34:747-754, 2004).

Alendronat (40 mg tgl. über 6 Monate) wurde in einer weiteren randomisierten Studie hinsichtlich der Wirkung auf die S-AP Normalisierung im Vergleich zu einer Placebo- und einer Gruppe mit 400 mg tgl Etidronat über 6 Monate (Siris et al. 1996) untersucht. Unter Alendronat sank die AP bei 57 % in den Normbereich, unter Etidronat nur bei 17 %. Unter Placebo wurde erwartungsgemäß ein weiterer Anstieg der AP um 8 % des Ausgangswertes beobachtet.

In einer offenen Multicenterstudie wurde beobachtet, dass 30 mg tgl. Risedronat über 84 Tage eine AP-Normalisierung in 54 % erzielten (Siris et al. 1998). 30 mg Risedronat über 60 Tage gegenüber 400 mg Etidronat über 180 Tage zeigte eine AP-Normalisierung unter Risedronat in 73 % der Fälle und unter Etidronat nur bei 15 %.

2 mg Ibandronat einmalig als Kurzinfusion bewirkte nur in 9 von 20 Patienten einer AP-Normalisierung; wobei nach 12 Monaten bei allen 20 Patienten ein Rezidiv im Sinne eines erneuten AP-Anstiegs auftrat (Woitge et al. Clin Chem 46:684-690, 2000).

5 mg Zoledronsäure einmalig bei 177 Patienten im Vergleich zu 172 Patienten mit Risedronat 30 mg tgl. über 60 Tage zeigte nach 6 Monaten eine AP-Normalisierung bei 89 % in der Zoledronsäuregruppe und bei 58 % der Patienten in der Risedronatgruppe (Reid et al. 2005). Die Schmerzreduktion war in der mit Zoledronat behandelten Gruppe größer. Zoledronsäure zeigte in der offenen Verlängerung der Studie über 6 Monate eine länger anhaltende Wirksamkeit als Risedronat.

#### *Nebenwirkungen und Kontraindikationen*

Orale Bisphosphonate können gastrointestinale Beschwerden und Übelkeit verursachen, bis in etwa 10 % der Fälle.

Etidronat kann auch bereits bei kurzzeitiger Behandlung zu einer Osteomalazie führen (Gibbs et al. 1986).

Bisphosphonatinfusionen können in etwa 15 % der Fälle Grippe-ähnliche Symptome (Akutphase-Reaktion) wie Temperaturanstieg, Gelenk- und Gliederschmerzen, geringe Flushsymptomatik und leichte Knochenschmerzen auslösen. Diese Symptomatik hält in der Regel nur 1 bis 2 Tage an. Bei der Wiederholung einer Bisphosphonatinfusion ist die Symptomatik meist deutlich geringer ausgeprägt oder tritt nicht mehr auf. Diese Symptomatik kann durch Aspirin, Paracetamol oder NSAR gemildert werden.

Im Einzelfall wurde bei Langzeitanwendung von Pamidronat und Alendronat mit für M. Paget ungewöhnlich hoher kumulativer Gesamtdosis eine Kieferknochennekrose beobachtet. Subkutane Injektionen von Calcitonin führen in 30 – 50 % der Fälle zu einer milden Flushsymptomatik oder können leichte Übelkeit bis hin zu Blutdruckanstiegen 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 Creatininclearance unter 30 ml/Min.

## **Orthopädische und orthopädisch-chirurgische Therapie**

Anhaltende Schmerzzustände, zunehmende Knochendeformierungen, pathologische Frakturen und Arthrosen sekundär zum M. Paget, vornehmlich der unteren Extremitäten machen häufig eine symptomatische medikamentöse Schmerztherapie und die orthopädische Mitbehandlung der Patienten erforderlich. Mit konservativ physikalischen Maßnahmen, wie Krankengymnastik, Massage, Elektro- und Balneotherapie sowie mit lokalen Injektionen können günstigere Ergebnisse bei den meisten betagten Pat. erreicht werden.

Einige Indikationen für die chirurgischen Interventionen beim Morbus Paget beinhalten Frakturen des Femurs sowie eine fortgeschrittene Arthrose der Hüft- und Kniegelenke. Bei neurologischen Symptomen aufgrund von Kompressionen durch Knochendeformierungen im Bereich des Spinalkanals müssen dekomprimierende Eingriffe an der Wirbelsäule durchgeführt werden, auch wenn nur eine geringe Datenlage für das Management dieser Komplikation vorliegt.

Elektive orthopädische Eingriffe sollten in Zentren mit osteologischer Kompetenz durchgeführt werden.

Vor einer orthopädischen Operationen kann eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten durchgeführt werden, in der Erwartung, die Aktivität der Erkrankung zu reduzieren und einen übermäßigen Blutverlust zu vermeiden. Der Paget-Knochen ist sehr viel stärker vaskularisiert als normaler Knochen, wodurch ein erhöhtes Risiko für gesteigerten perioperativen Blutverlust besteht.

Obwohl eine präoperative antipaget -Therapie in fast allen Reviews empfohlen wurde, ist diese nicht bei allen Studie erwähnt worden. (Kaplan et al. 1995, Ludkowski und Wilson-Macdonald 1990, Sochart und Porter 2000). Bisher wurde empfohlen, mindestens 6 Wochen bis 3 Monate vor einer geplanten elektiven Operation eine medikamentöse Therapie einzuleiten.

Orthopädisch-chirurgische Interventionen beim Morbus Paget sind am häufigsten notwendig, wenn es zu degenerativen Arthrosen der Hüfte oder des Kniegelenkes kommt, welche mit starken Schmerzen und eingeschränkter Mobilität einhergehen. Der Ersatz des Hüftgelenkes und des Kniegelenkes sind sehr erfolgreiche Interventionen zur Herstellung der Mobilität der Patienten und zur Schmerzreduktion (Stauffer und Sim 1976, McDonald und Sim 1987, Parvizi et al. 2002, Hozack et al. 1999, Gabel et al. 1991). Insgesamt besteht eine sehr große Erfahrung beim Einsatz der Endoprothetik bei der Versorgung der sekundären Arthrose bei Patienten mit einem M. Paget. Wegen der verminderten mechanischen Belastbarkeit wurde bisher jedoch eine erhöhte Lockerungsrate vermutet (Stauffer und Sim 1976, McDonald und Sim 1987). In neueren Literaturstellen wurde aber über ähnliche Ergebnisse wie bei normalen Patienten berichtet, obwohl auch hier Risiken wie heterotope Ossifikationen und gesteigerter perioperativer Blutverlust beschrieben wurden (Parvizi et al. 2002). In einer Serie von 25 Korrekturosteotomien waren insgesamt 2 Pseudarthrosen aufgetreten, beide nach intramedullärer Fixierung (Parvizi et al. 2003).

Aus diesem Grund muss der Patient bei allen notwendigen Operationen darüber aufgeklärt werden, dass eine gesteigerte Rate an Komplikationen berichtet wurde und dadurch eine längere Rehabilitation notwendig sein kann. Dies scheint besonders bei Frakturen des proximalen Femurs aufzutreten. Auch in diesen akuten Fällen wird eine medikamentöse Therapie vor der Operation empfohlen, obwohl solch eine Vorgehensweise bisher praktisch nicht umzusetzen war (6 Wochen präoperative Bisphosphonattherapie). (Merkow et al. 1990).

Bei sekundären Deformitäten infolge M. Paget kommen Korrektur-Osteotomien in Frage, zum einen um lokale Schmerzen zu begrenzen, zum anderen zur Korrektur von

Gelenkfehlstellungen und zur Vermeidung von deformitätsbedingten pathologische Frakturen (Louette et al. 1996). In der untersuchten Serie wurde eine höhere Prävalenz von Komplikationen nach intramedullären Nagelung und externen Fixation beschrieben. Auch hier wurde gemutmaßt, dass die Frakturheilung vor allem im Bereich des diaphysären Knochens protrahiert ist. Es liegt keine randomisierte Studie über die chirurgische Korrektur von Paget-Deformitäten vor.

Etwa bei einem Drittel der Patienten mit einem spinalen Befall durch den Morbus Paget treten spinale Stenosen mit den entsprechenden Symptomen auf. (Altman et al. 1987) Neben einer anti-paget Therapie sollte frühzeitig eine spinale Dekompression durchgeführt werden, um dauerhafte neurologische Defizite zu vermeiden. Klare Aussagen zur Indikation von Wirbelsäulenoperationen gibt es in der Literatur nicht.

Beim Auftreten eines M. Paget assoziierten Sarkoms, sollte dies in einem orthopädisch-onkologischen Zentrum in interdisziplinärer Zusammenarbeit therapiert werden.

## **Verlaufskontrolle**

Nach Beginn einer medikamentösen Therapie wird eine Messung der S-AP nach 3 Monaten empfohlen, danach alle 6 Monate. Damit soll der Nadir der S-AP erfasst werden. Ebenfalls zu diesen Zeitpunkten soll das klinische Beschwerdebild evaluiert werden.

Bei einem erneuten Anstieg der S-AP über mindestens ca. 25 % des minimalen S-AP Wertes hinaus mit Lage oberhalb des Normbereichs wird empfohlen, eine erneute medikamentöse Behandlung durchzuführen.

Weitere Therapieindikationen nach erfolgter erster medikamentöser Therapie sind erneut auftretende Schmerzen in einem Pagetareal oder eine radiologische Progredienz, die benachbarte Strukturen bedrohen könnte (z.B. Gelenke, Rückenmark, Nervenaustrittsstellen am Schädel). Bei fortbestehenden klinischen Beschwerden sollte ggf. 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 Pagetareal niemals über Gelenke hinaus oder über den ursprünglich vom 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- Prostatacarcinom oder in sehr seltenen Fällen auch an ein Pagetsarkom gedacht werden.

## **Literatur**

Altman R.D., Brown M., Gargano F.: Low back pain in Paget's disease of bone. Clin Orthop Rel Res 1987;217: 152-161

Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. J Bone Miner Res 2000;15:461-465

Alvarez L, Guanabens N, Peris P et al. Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease. J Bone Miner Res 1995;10:458-65.

Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. Br Med J 1977;1:1181-1183

Brown JP, Chines AA, Myers WR, Eusebio RA, Ritter-Hrncirik C, Hayes CW. Improvement of Pagetic Bone Lesions with Risedronate Treatment: A Radiologic Study. Bone 2000;26:263-267

Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw. A possible association. MJA 2005;182:413-415

Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: Is the prevalence decreasing? J Bone Miner Res 1999;14:192-197

Cundy T, McAnulty K, Wattie D, Gamble G, Rutland M, Ibbertson HK. Evidence for secular change in Paget's disease. Bone 1997;20:69-71

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

Freyschmidt J. Ostitis deformans Paget In: Freyschmidt J (Hrsg.) Röntgenatlas Springer Stuttgart New York 1990:387-422

Gabel,GT, Rand,JA, and Sim,FH: Total knee arthroplasty for osteoarthritis in patients who have Paget disease of bone at the knee. J.Bone Joint Surg.Am. 1991 ;73:739-744

Gibbs CJ, Aaron JE, Peacock M. Osteomalacia in Paget's disease treated with short term high dose sodium etidronate. British medical journal 1986;292;1227-9

Hadjipavlou,A, Gaitanis I., Katonis P., Lander,P: Paget disease of the spine and its management. Eur Spine J 2001 ;10: 370-389

Hozack,WJ, Rushton,SA, Carey,C, Sakalkale,D, and Rothman,RH: Uncemented total hip arthroplasty in Paget's disease of the hip: a report of 5 cases with 5-year follow-up. J.Arthroplasty 1999;14:872-876

Joshua F, Epstein M, Major G. Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone.[ Arthritis & Rheumatism. 2003; 48(8):2321-3

Kaplan F. S, Singer F.R.: Paget's Disease of Bone: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. J Am Acad Orthopaedic Surgeons 1995; 3: 336-344

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

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

Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. Am J Hum Genet 2002;70:1582-1588

Louette,L, Lammens,J, and Fabry,G: The Ilizarov external fixator for treatment of deformities in Paget's disease. Clin.Orthop.Relat Res. 1996;298-303

Ludkowski P., Wilson-Macdonald J.: Total arthroplasty in Paget's disease of the hip. A clinical review and review of the literature. Clin Orthop Rel Res 1990;225:160-167

McDonald, DJ and Sim, FH: Total hip arthroplasty in Paget's disease. A follow-up note. J Bone Joint Surg Am. 1987;69:766-772

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

Merkow R.L., Lane J.M.: Paget's Disease of Bone. Orthop Clin North Am 1990;21:171-189

Parvizi J, Schall DM, Lewallen DG, Sim FH: Outcome of uncemented hip arthroplasty components in patients with Paget's disease. Clin Orthop Relat Res 2002;403: 127-134

Parvizi J, Frankle MA, Tiegs RD, Sim FH. Corrective osteotomy for deformity in Paget disease. J Bone Joint Surg Am 2003;85-A:697-702

Ringe JD, Jend HH, Becker H. Epidemiologie der Ostitis deformans Paget. Münch med Wschr 1984;126:683-686

Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, Pak J, Zelenak K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for paget's disease. N Engl J Med 2005;353:898-908

Schmorl G. Über Ostitis deformans Paget. Virchow Arch path Anat 1932;283:694

Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, 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

Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC, Lang R, 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

Sochart D.H., Porter M.L.: Charnley low-friction arthroplasty for Paget's disease of the hip. J Arthroplasty 2000;15:210-219

Stauffer,RN and Sim,FH: Total hip arthroplasty in Paget's disease of the hip. J.Bone Joint Surg.Am. 1976 ;58:476-478

Steinbach HL. Some roentgen features of Paget`s disease. Am J Radiol 1961;86:950-64

Van Staa TP, Selby P, Leufkens HGM, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and Natural History of Pagets`s Disease of Bone in England and Wales. J Bone Miner Res 2002;17:465-471

Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, Stuckey BGA, Dhaliwal SS, Bhagat CI, Retallack RW, Kent GN, Drury PJ, Vasikaran S, Gutteridge DH. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Pagets disease of bone. Bone 2004;34:747-754

Watts RA, Skingle SJ, Bhambhani MM, Poutain G, Crisp AJ. Treatment of Paget`s disease of bone with single dose intravenous pamidronate . Ann Rheum Dis 1993;52:616-618

Wellman HN, Schauwecker D, Robb JA, Khairi MR, Johnston CC. Skeletal scintimaging and radiography in the diagnosis and management of Paget`s disease. Clin Orthop Rel Res 1977;127:55-62.

Woitge H, Oberwittler H, Heichel S, Grauer A, Ziegler R, Seibel M: Short and long term effects of ibandronate treatment on bone turnover in Pagets disease of bone. Clin Chem 2000;46:684-690

Ziegler R, Holz G, Rotzler B, Minne H. Paget`s disease of bone in West Germany. Prevalence and distribution. Clin Orthop Relat Res 1985;194:199-204

Zlatkin MB, Lander PH, Hadjipavlou AG et al. Paget`s disease of the spine : CT with clinical correlations. Radiology 1986;160:155-60.

