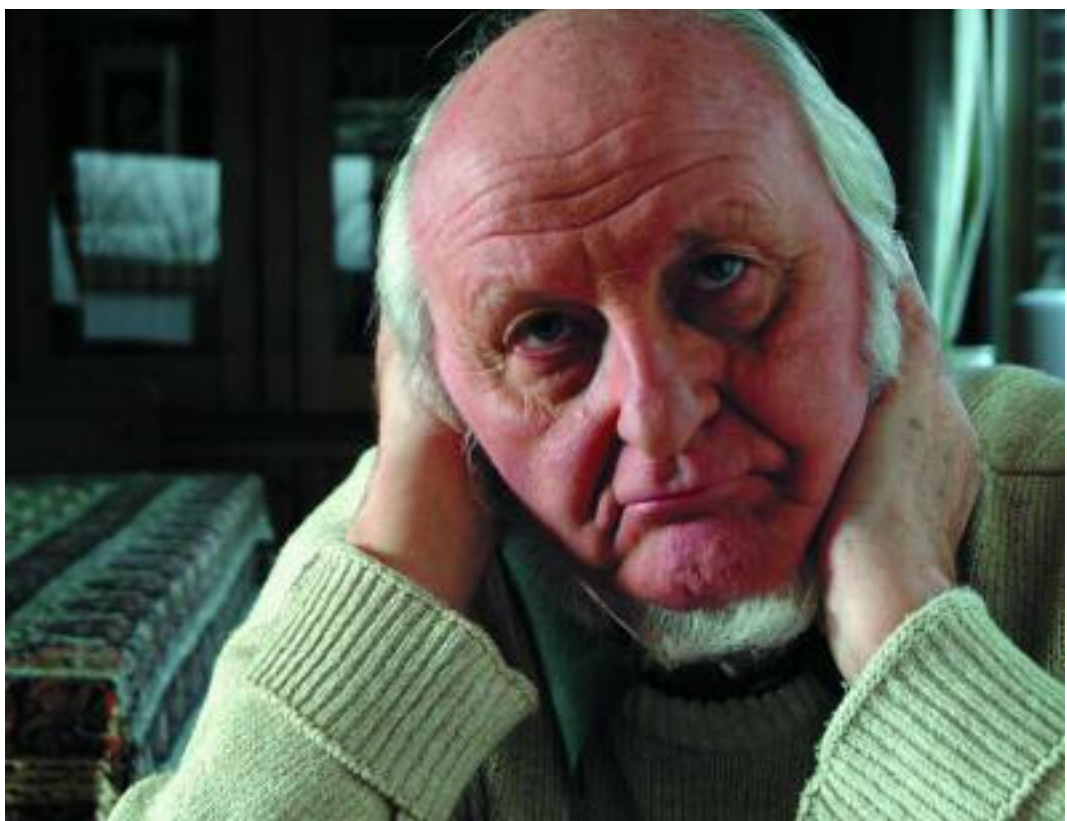


# Paget-Syndrom

## Was ist das Paget-Syndrom?

Das Paget-Syndrom oder Ostitis deformans, die von Sir James Paget, einem Chirurgen am St. Bartholomew's Hospital in London, Großbritannien, im Jahr 1877 erstmals beschrieben wurde, ist eine chronische Knochenkrankheit, die durch einen unkontrollierten Prozess des Skelettumbaus gekennzeichnet ist. Der parallel ablaufende Prozess des übermäßigen Abbaus bei gleichzeitigem ungenügendem Neuaufbau führt zur Bildung einer anormalen Knochenstruktur, die die betroffenen Knochen zwar dicht, aber brüchig macht. Darüber hinaus sind sehr viele neu gebildete Blutgefäße und ein Übermaß an faserigem Bindegewebe im Knochenmark ein typisches Kennzeichen des umgebauten Knochens.



Die erste Anomalie beim Paget-Syndrom ist ein drastischer Anstieg der Knochenresorptionsrate durch knochenzerstörende Zellen, so genannte Osteoklasten. Die Osteoklasten sind bei Patienten mit Paget-Syndrom etwa fünfmal so groß wie die Osteoklasten gesunder Erwachsener. Da die Knochenresorption die Knochenbildung auslöst, geht die Knochenresorption im Laufe der Zeit mit einer entsprechend raschen Knochenbildung durch knochenumbauende Zellen, die so genannten Osteoblasten, einher. Die Osteoblasten sind jedoch, obwohl sie zahlreich auftreten, beim Paget-Syndrom nicht krankhaft verändert.

Die gleichzeitigen Prozesse der Resorption und des Neuaufbaus können in einem oder mehreren Bereichen des Skeletts auftreten und zu geschwächten und vergrößerten Knochen führen. Die am häufigsten betroffenen Knochen sind Becken, Wirbelkörper, Schädel, Oberschenkelknochen (Femur) und Schienbein (Tibia). Die neue Form der Knochen kann Schmerzen verursachen, sie können benachbarte Nerven reizen oder

leicht brechen. Eine Vergrößerung des Schädels mit unterschiedlich stark ausgeprägter Taubheit durch Schädigung von Hirnnerven ist häufig zu beobachten, und wenn die langen Knochen des Beins befallen sind, kann es zur O-Bein-Deformität kommen. Aufgrund der ungleichen Belastungen durch die gebogenen Knochen werden auch die Gelenke in Mitleidenschaft gezogen. Das Paget-Syndrom schreitet meist nur langsam fort. Die genaue Ursache ist unbekannt, doch es wird vermutet, dass es auf eine Slow-Virus-Infektion der Knochen zurückzuführen ist und möglicherweise auch ein Erbfaktor eine Rolle spielt.

### Wer ist vom Paget-Syndrom betroffen?

Die Krankheit tritt weltweit auf und betrifft beide Geschlechter, ist bei Menschen unter 40 Jahren selten zu beobachten und kommt bei bis zu fünf Prozent der europäischen Bevölkerung über diesem Alter vor. Die Epidemiologie hat ergeben, dass erbliche (genetische) Faktoren beim Paget-Syndrom eine wichtige Rolle spielen. Dies kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass bei bis zu 15 Prozent der Patienten auch ein Familienmitglied betroffen ist.

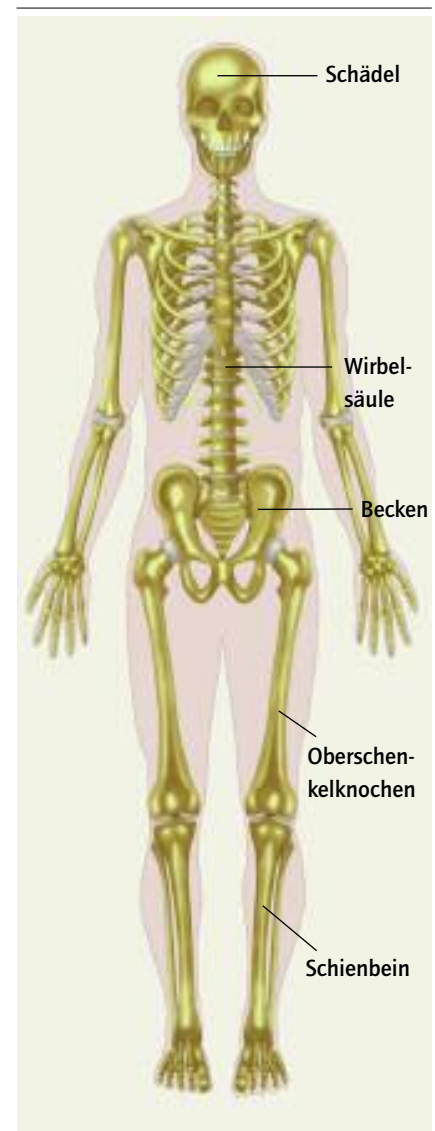
### Aktuelle Therapien:

Die medikamentöse Therapie zielt darauf ab, den Knochenabbau zu unterdrücken. Ein Hauptziel der Behandlung des Paget-Syndroms ist die Senkung der Konzentration des Enzyms alkalische Serumphosphatase (SAP), eines Indikators für die Krankheitsaktivität, auf Normalwerte. Experten empfehlen die Einleitung einer Behandlung, wenn der SAP-Spiegel auf 125 bis 150 Prozent des Normalwertes steigt. Die Verlaufskontrolle der SAP-Werte kann alle drei Monate bis jährlich erfolgen. Die Patienten sollten aufgrund des erhöhten Risikos einer bösartigen Transformation bei langjährigem Paget-Syndrom langfristig nachbeobachtet werden. Gegenwärtig gibt es zwei Hauptklassen von Medikamenten zur Hemmung der Knochenresorption, die bei der Behandlung des Paget-Syndroms eingesetzt werden. Dies sind die Bisphosphonate und Calcitonin. Zusätzlich können weitere Medikamente zur Behandlung der Knochenschmerzen verordnet werden.

Heute sind die Bisphosphonate die Mittel der ersten Wahl. Sie unterdrücken oder vermindern die Knochenresorption durch die Osteoklasten. Dies geschieht zum einen direkt, indem die Mobilisierung und Funktion von Osteoklasten unterbunden wird, und zum anderen möglicherweise auch indirekt, indem die Osteoklasten dazu angeregt werden, einen Hemmstoff der Osteoklastenbildung zu produzieren. Bisphosphonate können intravenös injiziert oder oral eingenommen werden. Bei Patienten unter Bisphosphonaten wird eine orale Calcium- und Vitamin-D-Substitution zur Verringerung einer möglichen Hypokalzämie, einer häufigen, jedoch selten symptomatischen Nebenwirkung dieser Therapie, empfohlen. Forscher haben mittlerweile erkannt, dass eine sekundäre Resistenz gegen einzelne Bisphosphonate auftreten kann. Deshalb kann es im Laufe der Langzeitbehandlung der Krankheit notwendig sein, dass ein Patient mehr als ein Bisphosphonat einnehmen muss. Aufgrund bestimmter Eigenschaften der einzelnen Präparate müssen orale Bisphosphonate unbedingt genau nach Anweisung eingenommen werden, um eine ungenügende Resorption des Medikaments zu vermeiden.

Calcitonin ist ein von bestimmten Zellen der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse gebildetes Hormon, das an der Regulation des Calciumstoffwechsels beteiligt ist, indem es die Geschwindigkeit der Knochenresorption verringert. Neben der Verringerung des Knochenabbaus entfaltet Calcitonin aber auch eine gewisse analgetische Wirkung. Es stehen intranasale und subkutane Darreichungsformen von Calcitonin zur Verfügung. Die subkutane Injektion von Calcitonin, das aus Lachs gewonnen wurde, war die erste breit angewandte Therapie des Paget-Syndroms. Mittlerweile gibt es auch humanes rekombinantes Calcitonin. Es hat sich gezeigt, dass die Substanz den erhöhten Knochenumsatz um 50 Prozent verringert, die Symptome der Knochenschmerzen lindert, die Wärme im

**Das Paget-Syndrom ist eine Knochenkrankheit, bei der die Knochen immer schwächer werden und sich deformieren. Die Forschung in der pharmazeutischen Industrie hat in den vergangenen 25 Jahren zu wesentlichen Verbesserungen in der Behandlung geführt. Heutzutage können Patienten mit dem Paget-Syndrom ein weitgehend normales Leben führen.**



Paget-Syndrom: Typischerweise betroffene Knochen

Bereich der betroffenen Knochen verringert und einige der neurologischen Komplikationen bessert. Ihre Anwendung ist heutzutage meist auf Patienten beschränkt, die Bisphosphonate nicht vertragen. Bei sekundärer Resistenz gegenüber Lachs-Calcitonin ist eine Umstellung auf humanes Calcitonin möglich.

Schmerzen, die unmittelbar auf das Paget-Syndrom zurückzuführen sind, werden im Allgemeinen durch die beschriebene osteoklastenhemmende Behandlung gelindert. Mitunter werden die Schmerzen jedoch durch die Knochendeformität oder arthritische oder neurologische Komplikationen verursacht. In diesem Fall können Analgetika, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder COX-2-Hemmer bei der Behandlung von Paget-Schmerzen hilfreich sein.

Ein lokalisiertes Paget-Syndrom erfordert keine Behandlung, wenn keine Symptome und keine Zeichen einer aktiven Erkrankung vorliegen. In schweren Fällen können orthopädische Operationen zur Korrektur bestimmter Deformitäten notwendig sein.

### **Was ist in der Entwicklung?**

Die Entwicklung spezieller Inhibitoren der osteoklastenvermittelten Knochenresorption, insbesondere die drei Generationen von Bisphosphonaten, hat die Behandlung des Paget-Syndroms in den vergangenen 25 Jahren stark verändert. Obwohl die Langzeitwirkungen der Unterdrückung der Krankheit unklar sind, darf aufgrund der Normalisierung des Knochenumbauprozesses davon ausgegangen werden, dass dadurch eine Verringerung der Langzeitkomplikationen möglich geworden ist. Dies ist eines der Themen der heutigen klinischen Forschung.

Derzeit werden Bisphosphonat-Formulierungen der dritten Generation zur oralen und/oder intravenösen Anwendung in breit angelegten klinischen Studien geprüft, um das Dosierungsschema zu vereinfachen und die Häufigkeit der Verabreichung zu verringern. Dies dürfte sehr wahrscheinlich ein Intervall von etwa drei Monaten zwischen den einzelnen Dosen ermöglichen.

### **Langzeitperspektiven**

Die Forschung hat neue Inhibitoren der Osteoklastenbildung und -aktivierung entdeckt, die zu neuen Leitsubstanzen für die Arzneimittelentwicklung führen könnten. Die neuen Hemmstoffe unterbinden die Differenzierung von Vorläuferzellen der Osteoklasten.

Die Ursache des Paget-Syndroms war über Jahre hinweg stark umstritten. Seit einiger Zeit steht die Möglichkeit, dass genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen, im Mittelpunkt des Interesses. Wissenschaftler haben Gene aufgespürt, die die Krankheit verursachen könnten, wobei es jedoch Hinweise auf mindestens fünf weitere Gene gibt, die noch nicht entschlüsselt sind. Von besonderem Interesse sind Mechanismen, nach denen ein Gen (das so genannte SQSTM1) das Paget-Syndrom verursachen könnte. Das SQSTM1-

Gen ist eine bekannte Komponente eines Signalwegs zur Regulation der Knochenresorption. Die Forscher vermuten, dass bei Patienten mit Paget-Syndrom Mutationen in diesem Gen vorliegen, die diesen Signalweg aktivieren und dadurch die Knochenresorption steigern.

Auch in anderen Regionen des Genoms suchen Forscher nach möglichen Genen für das Paget-Syndrom. Alle diese Ansätze tragen zu einem besseren Verständnis des Krankheitsgeschehens bei und schaffen dadurch die Grundlagen für bessere Strategien zur Prävention und Behandlung. Sie ermöglichen die Entwicklung von genetischen Markern für die Krankheit, die zur Vorhersage des Krankheitsrisikos in Familien und der allgemeinen Bevölkerung herangezogen werden könnten. Diese neuen Ansätze geben tiefere Einblicke in die Mechanismen der Regulation der Knochenzellaktivität und des Knochenbaus, die auch für Patienten mit anderen Knochenkrankheiten wie Arthritis und Osteoporose von Nutzen sein können.



---

## **HAFTUNGSABLEHNUNGSERKLÄRUNG**

EFPIA hat alle angemessenen Anstrengungen unternommen, um akkurate und aktuelle Informationen in dieser PDF zur Verfügung zu stellen, wobei keine Garantie für Vollständigkeit oder Richtigkeit übernommen werden kann. Im Falle spezifischer Fragestellungen oder Problemfälle sollten sie zusätzlich zu den in dieser PDF veröffentlichten Informationen/Materien einen Arzt oder Apotheker zu Rate ziehen.

Dieser PDF "Medikamente für Menschen" wird unter der Voraussetzung zur Verfügung gestellt, dass kein Teil der Veröffentlichung inklusive der Abbildungen ohne vorherige Absprache mit und Zustimmung durch den Europäischen Verband der Pharmazeutischen Industrien und Verbände (EFPIA) kopiert oder entnommen werden kann. In keinem Falle kann das Material für werbliche Zwecke verwendet werden.

Redaktion: Dr. Robert Geursen (Herausgeber), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees,

Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Koordinator).

Bilder: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design und Produktion: Megaluna+Triumviraat