

Silke Stefanie Heichel  
Dr. med.

## **Therapie des Morbus Paget mit dem Bisphosphonat Ibandronat**

Geboren am 28.11.1972 in Karlsruhe  
Reifeprüfung am 26.05.1992 in Rheinstetten  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis SS 1999  
Physikum am 31.08.1994  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Karlsruhe  
Staatsexamen am 26.04.1999 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. A. Grauer

Im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie behandelten wir 20 Patienten mit aktivem Morbus Paget mit 2 mg des äußerst potenten Aminobisphosphonats Ibandronat, das entweder als Injektion oder als kontinuierliche Infusion verabreicht wurde. Die verschiedenen Applikationsarten unterschieden sich im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht, so daß bei einer erneuten Therapienotwendigkeit innerhalb des Beobachtungszeitraumes alle Patienten (n=13) eine Injektionsbehandlung erhielten. Die Applikation anderer Bisphosphonate als Injektion war bisher aufgrund der Gefahr eines akuten Nierenversagens obsolet. Besonders interessierte uns die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Langzeiteffektivität dieses Therapiekonzeptes sowie das Ansprechen auf eine erneute Ibandronat-Therapie. Verschiedene Knochenstoffwechselfparameter (AP, Osteocalcin, PINP, Pyridinium-Crosslinks, Hydroxyprolin-Ausscheidung, Knochendichte) sowie ein subjektiver Schmerzindex wurden während der 3 ½ jährigen Beobachtungszeit registriert. Auswirkungen auf den Calciumhaushalt (Calcium, Phosphat, intaktes Parathormon, Vitamin D-Metabolite), Nebenwirkungen und unterschiedliche Sicherheitsmarker wurden ebenso protokolliert. Bei der Ibandronat-Ersttherapie sank die AP bereits nach einem Monat signifikant ab und erreichte nach drei Monaten ein Minimum von 47% des initialen Wertes. Bei der Retherapie lag das AP-Minimum bei 56% des Ausgangsniveaus und unterschied sich somit nicht signifikant vom Therapieeffekt nach der Ersttherapie. Die minimalen AP-Werte zeigten dabei eine gute Korrelation mit den AP-Ausgangswerten zu Therapiebeginn. Die anderen Knochenformationsparameter, Osteocalcin und PINP, zeigten gegenüber der AP keine labochemische Überlegenheit bei der Verlaufsbeobachtung nach Therapie. Die Pyridinium-Crosslinks als Knochenresorptionsmarker fielen bereits nach drei Tagen signifikant ab und erreichten ihr Minimum nach einer Woche, wobei sich die Messungen mittels Immunoassay und HPLC-Verfahren als nahezu gleichwertig erwiesen. Die Knochendichte, die bei einem Teil der Patienten gemessen wurde, nahm nach der Bisphosphonat-Therapie nicht signifikant zu. Nach beiden Therapien wurde eine deutliche Verbesserung der Schmerzsymptomatik festgestellt, und die aufgetretenen Nebenwirkungen waren leichter Art (vor allem Knochen- und Kopfschmerzen). Bei keinem Patienten trat eine Einschränkung der Nierenfunktion auf. Insgesamt kam es nach der Ibandronat-Gabe zu einem signifikanten Abfall der Serum-Calciumkonzentration mit einem reaktiven PTH-Anstieg. Um diese Veränderungen besser verstehen zu können, verabreichten wir bei der Ibandronat-Retherapie einem Teil unserer Patienten eine zusätzliche Calciumdiät (500 mg/Tag über 5 bzw. 90 Tage). Der mittlere PTH-Anstieg aller Patienten war im ersten halben Jahr nach der Retherapie signifikant niedriger als nach der Ersttherapie.

Die laborchemische Remission nach der ersten Ibandronat-Gabe dauerte im Mittel zwölf Monate, wobei die Dauer vor allem von den posttherapeutisch erreichten minimalen AP-Werten abhängig war. Die Behandlung mit 2 mg Ibandronat zeigt im Vergleich mit anderen oralen oder intravenösen Bisphosphonat-Therapien des Morbus Paget eine gute Wirksamkeit und Langzeiteffektivität. Trotzdem konnte nach anderen Therapien ein stärkerer AP-Abfall, eine AP-Normalisierung bei einem größeren Patientenanteil sowie eine länger anhaltende laborchemische Remissionsdauer erzielt werden. Die Verträglichkeit scheint auch mit den bisher etablierten Bisphosphonat-Therapien vergleichbar zu sein, für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion bestehen keine Hinweise. Das gute Ansprechen auf eine erneute Ibandronat-Gabe widerlegt die Vermutung nach einer eventuell vorhandenen Bisphosphonat-Resistenzentwicklung nach wiederholter Applikation dieser Substanzgruppe. Die zum ersten Mal mögliche Therapie des Morbus Paget mit der Injektion eines Bisphosphonats stellt einen enormen Fortschritt bei der Behandlung dieser Knochenstoffwechselerkrankung dar. Eine Dosissteigerung zum Erreichen optimalerer Therapieeffekte, stärkere AP-Senkung mit länger anhaltenderer Remission, erscheint aufgrund der guten Verträglichkeit möglich. Zukünftige Studien müssen eine optimale Ibandronat-Dosierung finden, um für den Patienten diese bequeme, kostengünstige und gut wiederholbare Therapiemöglichkeit zu optimieren.