

Pagetova kostní choroba – nové možnosti léčby

MUDr. Jiří Jenšovský

Osteocentrum, ÚVN Praha

Pagetova kostní choroba je druhé nejčastější metabolické onemocnění skeletu, chronické onemocnění vyžadující dlouhodobou, často celoživotní léčbu, onemocnění snižující kvalitu života. Etiologie onemocnění je zatím nejasná, nejspíše se jedná o kombinaci virové infekce na pozadí genetické predispozice. Choroba se nejčastěji zachytí jako náhodný radiologický nebo biochemický nález. Vzhledem k primární poruše na úrovni osteoklastů se v léčbě užívají léky tlumící jejich činnost nebo omezující jejich počet. Dosud se v léčbě Pagetovy choroby užíval jednak kalcitonin a jednak perorální bisfosfonáty v násobcích denních dávek užívaných v léčbě osteoporózy, nebo intravenózní bisfosfonáty s nutností opakovat vždy několik infuzí v odstupu řádově měsíců. Zatím největším pokrokem je léčebné použití zolendronátu v jedné krátkodobé infuzi jedenkrát ročně. Ve studii HORIZON-TOP byl porovnáván efekt zatím neužívanějšího referenčního risedronátu podávaného per os v dávce 30 mg denně po dobu dvou měsíců s patnáctiminutovou infuzí 5 mg zolendronátu podanou jednou ročně. Studie prokázala, že po půl roce dosáhlo terapeutické odpovědi 96 % pacientů na zolendronátu proti 74,3 % pacientům na risedronátu ($p = 0,001$). K normalizaci alkalické fosfatázy (ALP) došlo u 88,6 % pacientů na zolendronátu, ale pouze u 57,9 % pacientů na risedronátu. Zolendronát navíc měl podstatně kratší medián času k terapeutické odpovědi 64 vs. 79 dní ($p = 0,001$). V rámci prodloužení studie (medián 190 dní) bylo prokázáno, že terapeutickou odpověď ztratilo 26 % osob léčených risedronátem, ale pouze 1 % osob léčených zolendronátem. Jednoroční podání intravenózního bisfosfonátu zajišťuje nejen 100% compliance k terapii, ale i podstatně lepší kvalitu života pacientů s Pagetovou chorobou.

Klíčová slova: Pagetova choroba, bisfosfonáty, zolendronát.

Paget's disease of bone – new therapeutic options

Paget's disease of bone is the second most common metabolic bone disease. It is a chronic condition which requires long-term, if not life-long, treatment, and it decreases the quality of life. The disease aetiology remains unclear; however, it most likely results from a combination of a viral infection and an underlying genetic predisposition. The disease is most commonly detected on an incidental radiological or biochemical finding. Given the primary disorder at osteoclast level, the treatment is based on drugs inhibiting osteoclast action or reducing their number. Until recently, the treatment for Paget's disease involved both calcitonin and oral bisphosphonates given in multiples of daily doses used in the treatment of osteoporosis, or intravenous bisphosphonates administered repeatedly at several-month intervals. The major progress so far has been the therapeutic use of zoledronate in a short infusion once yearly. The HORIZON-TOP study compared the effect of 30 mg of oral risedronate, the so far most widely used reference agent, given daily for two months to that of a 15-minute infusion of 5 mg of zoledronate given once-yearly. The study demonstrated that, at six months, a therapeutic response was achieved in 96 % of patients on zoledronate compared to 74.3 % of patients on risedronate ($p = 0.001$). Alkaline phosphatase (ALP) returned to normal in 88.6 % of patients on zoledronate compared to a mere 57.9 % of those on risedronate. Moreover, zoledronate exhibited a substantially shorter median of time to therapeutic response of 64 vs. 79 days ($p = 0.001$). The study extension (a median of 190 days) demonstrated that the therapeutic response was lost in 26 % of those treated with risedronate compared to a mere 1 % of those treated with zoledronate. The once-yearly administration of intravenous bisphosphonate ensures not only a 100 % compliance with treatment but also a substantially better quality of life of patients with Paget's disease.

Key words: Paget's disease, bisphosphonates, zoledronate.

Interní Med. 2009; 11(6): 258–262

Pagetova kostní choroba

Choroba byla popsána sirem Jamesem Pagetem (1814–1894) v roce 1876 a jedná se o druhou nejčastější metabolickou chorobu skeletu po osteoporóze. Podle kosterních pozůstatků se zdá, že tato nosologická jednotka se vyskytovala u lidí již v prehistorické době. Sir Paget se domníval, že se jedná o zánětlivé poškození kostí, a proto chorobu nazval „osteitis deformans“. První radiologický popis choroby je ale až z roku 1896 a vyšší hladiny ALP u této choroby byly popsány až v roce 1929. Skutečná etiologie Pagetovy choroby není jasná dodnes,

ale poslední názory dávají, alespoň částečně, za pravdu původní představě o tom, že se jedná o lokalizovaný zánět, s významným genetickým pozadím a uplatněním vlivu nejspíše pomalu postupující virové infekce (1). Nemoc postihuje primárně osteoklasty, zvyšuje se jejich počet i počet jejich jader. O virové etiologii se začalo uvažovat po nálezů jaderných inkluzí tělísek připomínajících paramyxoviry. Nejčastěji jsou zmiňovány respiračně syncytiální virus nebo virus spalniček (2). Toto se děje nepochybně na pozadí zvýšené genetické vnímavosti, byly popsány poruchy na chromozomech 2, 5, 9,

10 a 18 (3). Nejnovější názor hovoří o mutaci genu kódujícího vazebnou bílkovinu sekvestosom (SQSTM1/p62) s následným ovlivněním signální cesty pro TNF, IL-1 a RANK-RANKL systém (4). V různých souborech 15–40 % pacientů s Pagetovou chorobou mělo pozitivní rodinnou anamnézu a riziko poškození je pro potomky v první generaci 7x větší než u osob bez předků s touto chorobou (5).

Z hlediska epidemiologického tradičně nejvyšší výskyt Pagetovy choroby je ve Velké Británii (4,2–8,3 %), častá je choroba i v Austrálii a na Novém Zélandu, v USA se udává výskyt

kolem 3–4 %. Naopak ve Skandinávii, Africe, Asii a na Středním východě se jedná o výskyt sporadický. Incidence u nás je odhadována na asi 3 %. Pagetova choroba postihuje mírně predominantně muže, většinou se vyskytuje po padesátém roce věku. Až v 70 i více procentech případů může Pagetova choroba kostí probíhat zcela asymptomaticky. K **symptomatologii** patří bolest, pocit horka v postižené oblasti, deformity kostí, osteoartritis kloubů v sousedství postižených částí skeletu, neurologické komplikace při úžinových syndromech (hluchota), fraktury a našťástě vzácně maligní zvraty (sarkom). Podle analýzy 247 histologicky vyšetřených kostních biopsií pacientů s Pagetovou chorobou postihuje maligní zvrat zhruba 0,8 % pacientů (6). Na druhé straně nebylo prokázáno, že by samotná Pagetova choroba zkracovala pacientům život (7).

Radiologicky se jedná se vždy o **lokalizované postižení skeletu** – lokalizovanou poruchu kostní remodelace, s několika predispozičními oblastmi kostry, kde dochází nejprve k excesivní osteoresorpci v důsledku zmnožení a zvýšení aktivity osteoklastů (tzv. „hot“ fáze) s následnou překotnou novotvorbou kosti se zvýšením počtu a velikosti osteoblastů (tzv. „cold“ fáze). Vzhledem k tomu, že kritickým místem patogeneze je postižení klonu osteoklastů, je logické, že terapeutickou snahou bude ovlivňování aktivity osteoklastů. Výsledkem celého dynamického vícefázového procesu je nenormální, dezorganizovaná, chaotická struktura lamelární kosti popisovaná jako mozaikovitá či plstovitá („woven bone“). Celý proces vystupňované remodelace vede k rozšiřování, ztlustňování kosti, jejímu měknutí, snížení mechanické odolnosti, hypervaskularizaci a při dlouhodobém neléčeném průběhu k deformitám. Může být postižení jak monostotické, tak polyostotické, nikdy se ale nejedná o proces difúzní, mezi postiženými okrsky se vždy nacházejí místa s normální lamelární strukturou.

Naprostá většina pacientů zůstává asymptomatických a jedná se o náhodný záchyt choroby při vyšetření radiologickým, scintigrafickým nebo – asi vůbec nejčastěji – o **náhodný biochemický záchyt vyšší alkalické fosfatázy**. Scintigrafické vyšetření je pochopitelně nespecifické, ale může pomoci v lokalizaci ložisek choroby, výše alkalické fosfatázy koreluje s aktivitou choroby.

Diagnosticky je ale zcela nepochybně nejčennější erudovaný popis rtg snímků, který může pacientovi ušetřit vyšetření CT, MRI nebo i diagnostickou kostní biopsii. Nejčastěji bývá

postižena pánev (asi v 70 %), páteř (60 %), lebka (50 %) a femur (50 %). Postižena může být ale prakticky jakákoli kost. Radiologická manifestace se může lišit podle postižené oblasti. Proces začíná jako lokalizovaná *osteoresorpce* provázená postupným ztlustňováním kortikální kosti, na lebce může vést o obrazu „osteoporosis circumscripta“. V druhé fázi přestavby pak dochází ke kostní *hypertrofii* – periostóze, endostóze a spongioskleróze. Třetí fáze přestavby – *dystrofická* – je velmi variabilní a vede o obrazu struktury vláknité, pruhovité, síťovité, polycystické či amorfní. Zrádnost radiologického popisu spočívá v možnosti kombinací všech těchto obrazů a průběhů. Dochází k deformitám kostí – ohýbání dlouhých kostí, protruze acetabula, může docházet k patologickým zlomeninám a vzácně ke zvratu v osteosarkom.

Nález vyšší hladiny ALP je pochopitelně nutné doplnit i potvrzením vyšší kostní frakce ALP. Z hlediska diferenciální diagnostiky kostního postižení je biochemický nález vyšších hladin ALP spolu se scintigrafickým nálezem ložiskového skeletálního procesu důvodem k vyloučení dalších možných chorob – metastatického postižení (např. karcinom prostaty), osteomalacie, hyperparatyreózy, fibrózní dysplázie. V těchto situacích je kritickým místem konzilium zkušeného kostního radiologa s možným návrhem vyšetření dalšími zobrazovacími metodami.

Léčba Pagetovy kostní choroby

Terapie by měla jednak odstranit klinické symptomy (především bolesti) a jednak by měla být účinnou prevencí komplikací choroby (deformit a fraktur, ev. maligního zvratu). Prvním účinným prostředkem v léčbě této choroby se stal v polovině sedmdesátých let syntetický lososí kalcitonin podávaný subkutánně (8), později se k němu přidaly bisfosfonáty – etidronát. Postupně přibývala celá řada novějších a efektivnějších bisfosfonátů – tiludronát, pamidronát, alendronát či risedronát. Dnes víme, že je třeba kompletní dlouhodobé suprese aktivity choroby k tomu, abychom dokázali zabránit její progresi. Inkompletní či krátkodobá suprese dosahovaná staršími léčebnými režimy nestačí zabránit ireverzibilním komplikacím (9). Zatím posledním v řadě bisfosfonátů uznaných FDA (1998) k léčbě Pagetovy choroby byl risedronát v dávce 30 mg denně podávaný po dobu 2–3 měsíců. Tato léčba vedla u středně závažné choroby k normalizaci hladin alkalické fosfatázy u 50–70 % pacientů (10). Obecně ve studiích s risedronátem došlo po půl roce k poklesu ALP o 69–77 % (9), ve studiích s alendronátem o 73–79 % (12). Problémem

perorální terapie léčby Pagetovy choroby vždy bylo, že k léčebnému účinku bylo nutné užívat až 6x vyšší denní dávky bisfosfonátů než při léčbě osteoporózy, a to po dobu řady měsíců. *Kvalita života pacientů s Pagetovou chorobou je přitom snížena velmi významně*. U intravenózní léčby byl při opakovaných kúrách prokázán pokles efektivity, např. u pamidronátu po dvou cyklech (13).

Kyselina zolendronová je běžně užívána v onkologii pro léčbu metastatického kostního postižení s výskytem hyperkalcémie pod názvem Zometa 4 mg. Pod názvem **Aclasta 5 mg** je pak nejnovějším lékem pro léčbu Pagetovy choroby. Lék se podává v jedné krátkodobé infuzi (nemá trvat dobu kratší než 15 minut) pouze 1x ročně. V prvních 24 hodinách se v kostech vyloučí 60–70 % podané dávky a zbytek je vyloučen močí. Játra nemají významnou úlohu v clearance kyseliny zolendronové. Je důležité zajistit období před podáním a alespoň dva týdny po podání látky adekvátním přísunem kalcia a vitamínu D a je třeba dbát na dostatečnou hydrataci pacientů před podáním infuze. Tento nesmírně jednoduchý způsob podávání zajišťuje 100% complianci pacientů.

V září 2005 byla v NEJM publikována komparativní studie léčby Pagetovy choroby risedronátem a zatím nejmocnějším bisfosfonátem této vývojové řady – zolendronátem – studie **HORIZON-TOP**, Health Outcomes and Reduced Incidence with Zolendronic Acid Once Yearly Treatment of Paget's disease (14). Risedronát je nutné podávat řadu týdnů či měsíců per os (v dávce 30 mg denně, tedy 210 mg týdně, zatímco v léčbě osteoporózy se užívá pouze 35 mg týdně!), infuze pamidronátu vyžadují několik terapeutických zásahů během roku a několik čtyřhodinových infuzí. Naproti tomu zolendronát je podáván v jedné roční infuzi trvající pouze 15 minut.

Mezi lednem 2002 a březnem 2004 proběhly dvě randomizované kontrolované studie s identickými protokoly v Severní Americe, Evropě, Austrálii, Asii a Jižní Africe. Data z obou větví byla poolována. Celkem se studie zúčastnilo 357 pacientů v 76 centrech 10 zemí. Vyšetřované osoby byly randomizovány buď do skupiny léčené 15 minutovou infuzí 5 mg zolendronátu a následně tabletami placebo, nebo naopak infuzí fyziologického roztoku a následně 30 mg risedronátu po dobu 60 dnů. Všichni pacienti dostávali 1 g kalcia a 400–1 000 j kalciferolu denně. Primárním cílem studie bylo procento pacientů, u kterých bude dosaženo terapeutické odpovědi, která byla definována jako pokles hladin alkalické fos-

fatázy do normy nebo redukce alespoň 75 % excessu nad normu po půl roce. Druhotně byly sledovány markery kostního obratu a byla hodnocena kvalita života studovaných osob. V lokální anestezii byly provedeny transilické kostní biopsie u vybraných osob.

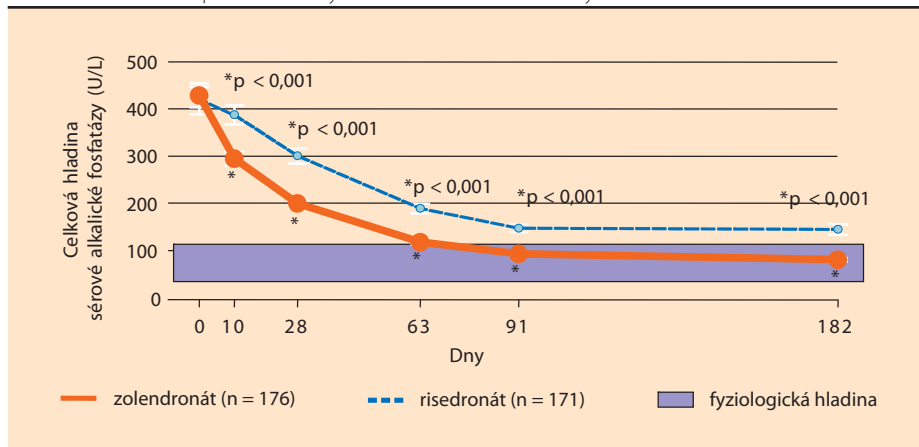
Pokles sérových hladin ALP byl již od 10. dne rychlejší po zolendronátu a rozdíl se dále prohluboval, takže po půl roce bylo procento terapeutické odpovědi po zolendronátu 96 % a 74,3 % po risedronátu ($p = 0,001$) (obrázky 1 a 2). Medián pro první terapeutickou odpověď byl 64 dny pro zolendronát a 89 dní pro risedronát ($p = 0,001$). Vyšší odpověď po zolendronátu byla nezávislá na věku, pohlaví, bazální alkalické fosfatáze, dolorozitě při skrínungu či předchozí léčbě (obrázky 3 a 4). Významný rozdíl byl sledován i v poklesu hodnot markerů CTX a NTX. Do sledování po skončení protokolu bylo posléze zařazeno do otevřeného pokračování studie 113 osob na zolendronátu a 82 osob na risedronátu. Po mediánu 190 dní od ukončení protokolu studie 21 pacientů na risedronátu vykazovalo ztrátu terapeutické odpovědi (tj. 25,6 %) proti pouze jednomu pacientovi na zolendronátu (tj. 0,9 %) ($p=0,001$). Podle našich vlastních zkušeností efekt zolendronátu na metabolické zklidnění Pagetovy choroby v řadě případů přetrvává podstatně déle než jen jeden rok po infuzi. Ke stejnému závěru došla i studie porovnávací efekt jednorocní infuze zolendronátu s dvouměsíčním podáváním risedronátu 30 mg denně. Zatímco po zolendronátu byla normalizace hladin ALP patrná i po 24 měsících, po risedronátu začaly hladiny ALP lineárně stoupat již po půl roce (15).

Pro posuzování kvality života byl užíván test SF 36. Ve všech osmi složkách vykazovali pacienti na zolendronátu lepší kvalitu života proti skupině risedronátové, a to jak v 3., tak i v 6. měsíci. K podobným výsledkům dospěla i další studie užívající SF 36 – z hlediska patientského je limitujícím faktorem pro kvalitu života kostní bolest a nikoli výše hladin ALP (16). Transilické kostní biopsie byly provedeny u 12 pacientů v zolendronátové větvi a 10 osob ve větvi risedronátové. Pouze u jednoho pacienta v každé skupině se ale podařilo nabrat vzorek z místa postiženého Pagetovou chorobou. Mezi oběma skupinami nebyl shledán statisticky významný rozdíl, nebyly nalezeny známky adynamické kosti nebo kvalitativní abnormality formace kosti.

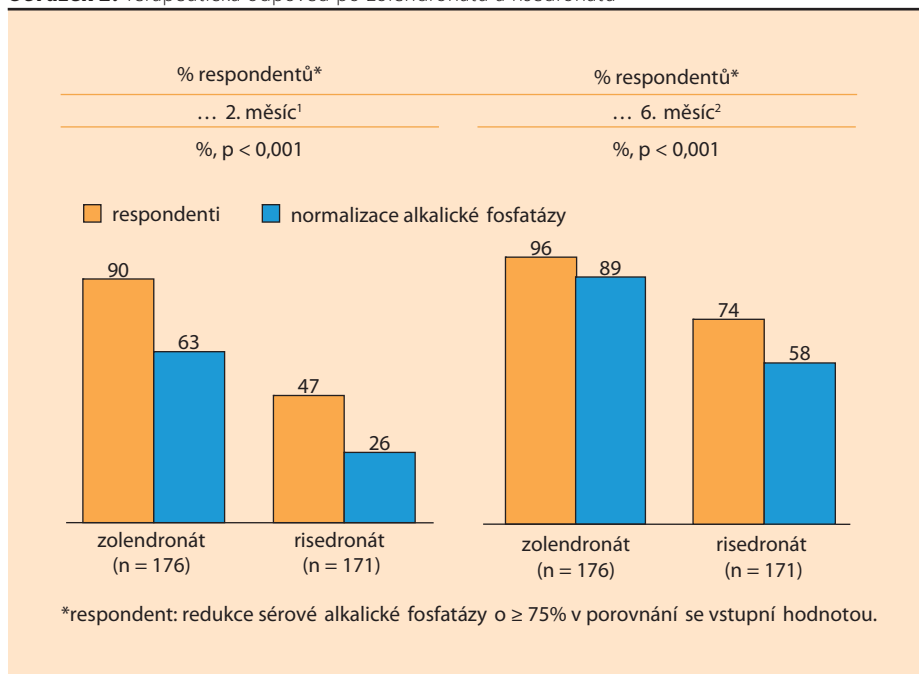
Možné nežádoucí účinky

Procento NU bylo prakticky identické v obou sledovaných skupinách. Vzhledem k tomu, že

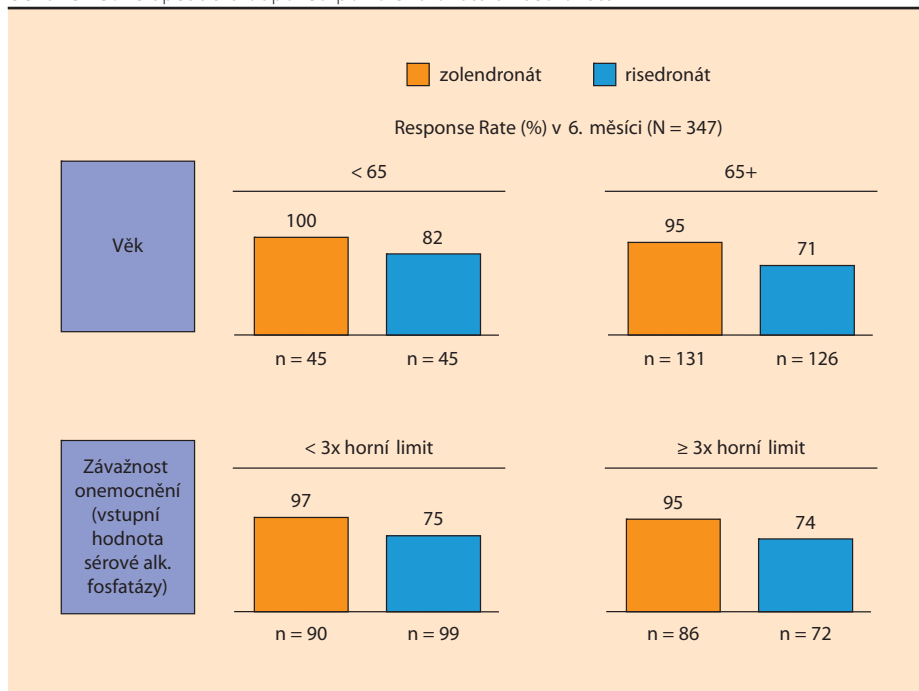
Obrázek 1. Schéma poklesu sérových hladin alkalické fosfatázy

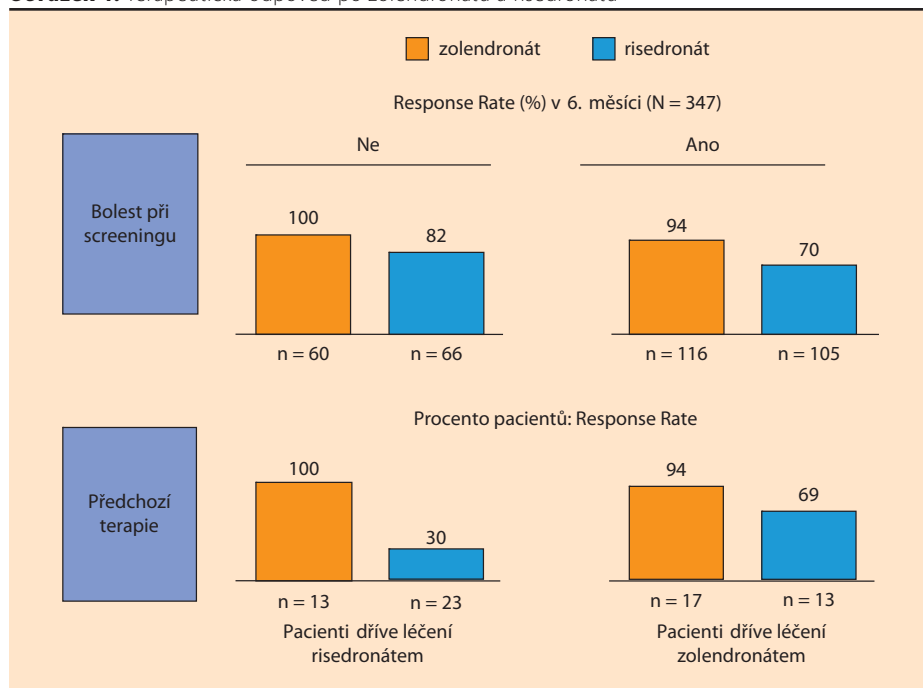


Obrázek 2. Terapeutická odpověď po zolendronátu a risedronátu



Obrázek 3. Terapeutická odpověď po zolendronátu a risedronátu



Obrázek 4. Terapeutická odpověď po zolendronátu a risedronátu

se markantně lišil výskyt NÚ v prvních třech dnech po infuzi a v dalším průběhu, byly NÚ rozděleny do těchto dvou skupin. První tři dny po infuzi byly NÚ častější po zolendronátu, a to především ve smyslu „influenza-like“ symptomů. Jedná se o dobře známý jev po intravenózním podání aminobisfosfonátů. Tyto NÚ byly mírné a vymizely většinou do čtyř dnů. V následujícím období byly NÚ již komparativní v obou skupinách, skupiny se nelišily v dráždění GIT či ovlivnění renálních funkcí. Hypokalcémie se vyvinula u celkem 8 pacientů po zolendronátu, byla ale symptomatická pouze u šesti z nich. Dva pacienti v této skupině přiznali neužívání kalcia a D vitamínu. Jeden pacient ve skupině risedronátové měl hlubokou hypokalcémii vyžadující hospitalizaci a intravenózní korekci kalcémie. Všechny hypokalcémické příhody se vyvinuly ve dnech 3–13 po infuzi. V obou skupinách došlo v průběhu studie k mírnému vzestupu hladin parathormonu.

Studie HORIZON-TOP prokázala, že máme nyní k dispozici zcela nový postup pro léčbu Pagetovy choroby, který vykazu-

je nadřazenost předchozím terapeutickým postupům. Jedna krátkodobá infuze potentního bisfosfonátu je schopna ztlumit aktivitu Pagetovy choroby uspokojivě na dobu minimálně jednoho roku. Půl roku po infuzi zolendronátu 96 procent pacientů vykazovalo terapeutickou odpověď a 88,6 % dokonce normalizaci hladin ALP. Zolendronát má také podstatně rychlejší nástup účinku. Při užití tohoto postupu mají pacienti významně zlepšenou i kvalitu života.

Vzhledem k efektu zolendronátu na kostní metabolismus byla tato látka pochopitelně intenzivně studována i pro léčbu osteoporózy (Studie HORIZON-PFT, Pivotal Fracture Trial, a HORIZON-RFT, Recurrent Fracture Trial) a byla schválena i pro léčbu této populačně nesmírně závažné situace. V současné době bude kyselina zolendronová v této indikaci dostupná i v ČR. Komplexní přehled poznatků o zolendronátu v léčbě Pagetovy choroby podává např. práce Ringeho z roku 2006 (17), komplexní přehled o úloze zolendronátu v terapii osteoporózy pak např. Štěpánova práce z roku 2008 (18).

Literatura

1. Rebel A, Malkani K, Basle M, et al. Is Paget's disease of bone a viral infection? *J Bone Miner Res*, 1977; 22 (Suppl): 283–286.
2. Mills BG, Winter FR. Nuclear inclusion in Paget's disease of the bone. *Science*, 1976; 194: 201–202.
3. Laurin N, Brown JP, Lemaire A, et al. Paget's disease of the bone: Malignancy of two loci at 5q35-qter and 5q31. *Am J Hum Genet*, 2001; 69: 528–543.
4. Laurin N, Brown JP, Morissette J, et al. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget's disease of the bone. *Am J Hum Genet*, 2002; 70: 1582–1588.
5. Siris ES, Canfield RE, Jacobs TP. Paget's disease of bone. *Bull NY Acad Med*, 1980; 56: 285–304.
6. Seitz S, Priemel M, Zustin J, et al. Paget's disease of bone: Histologic analysis of 754 patients. *J Bone Miner Res*, 2009; 24: 62–69.
7. Wermers RA, Tiegs RD, Atkinson E. Morbidity and mortality associated with Paget's disease of bone: a population based study. *J Bone Miner Res*, 2008; 23: 819–825.
8. Woodhouse NJ, Bordier P, Fischer M, et al. Human calcitonin in the treatment of Paget's bone disease. *Lancet*, 1971; 1: 1139–1143.
9. Meunier P, Vignot E. Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone*, 1995; 17: 489S–491S.
10. Siris ES, Chines AA, Altman RD, et al. Risedronate in the treatment of Paget's disease: an open-label multicenter study. *J Bone Miner Res*, 1998; 13: 1032–1038.
11. Miller PD, Brown JP, Siris ES, et al. A randomised double blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med*, 1999; 106: 513–520.
12. Siris ES, Weinstein RS, Itman R, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of the bone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 961–967.
13. Gutteridge DH, Ward LC, Steward 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.
14. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *NEJM*, 2005; 353: 898–908.
15. 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: 142–148.
16. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, et al. Clinical determinants of quality of life in Paget's disease of the bone. *Calcif Tissue Int*, 2007; 80: 1–9.
17. Ringe JD. Zoledronic acid in the treatment of Paget's disease and other benign bone disorders. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2006; 1: 15–24.
18. Štěpán J. Kyselina zolendronová 1x ročně. *Farmakoterapie*, 2008; 1: 15–18.

MUDr. Jiří Jenšovský

Osteocentrum ÚVN

U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

jiri.jensovsky@uvn.cz