

PAGETOVA KOSTNÍ CHOROBA A POKROKY V JEJÍ LÉČBĚ

Jiří Jenšovský

Osteocentrum ÚVN Praha

Pagetova kostní choroba je druhé nejčastější metabolické onemocnění skeletu, chronické onemocnění vyžadující dlouhodobou, často celoživotní léčbu. Vzhledem k primární poruše na úrovni klonu osteoklastů se v léčbě užívají léky tlumící jejich činnost nebo omezující jejich počet. Historicky prvním byl syntetický lososí kalcitonin. Dosud se v léčbě Pagetovy choroby užívaly jednak perorální bisfosfonáty v násobcích denních dávek užívaných v léčbě osteoporózy, nebo intravenózní bisfosfonáty s nutností opakovat vždy několik infuzí v odstupu řádově měsíců. Na podzim roku 2005 byl představen a od ledna 2006 je u nás k dispozici zatím nejnovější léčebný postup s použitím 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. Pacienti, kteří byli léčeni novým postupem, vykazovali významně lepší kvalitu života než osoby na konvenční terapii risedronátem.

Klíčová slova: Pagetova choroba, osteoklasty, bisfosfonáty, risedronát, zolendronát.

PAGET'S DISEASE – ADVANCES IN TREATMENT

Paget's disease is the second most common metabolic disorder of the skeleton. It is a chronic condition which requires long-term, if not lifetime, treatment. Due to a primary disorder at the level of osteoclast clones, the treatment involves drugs inhibiting their action or reducing their number. Historically, the first agent to have been used was synthetic salmon calcitonin. Until recently, the treatment of Paget's disease included either oral bisphosphonates given in multiples of the daily doses used in osteoporosis treatment or intravenous bisphosphonates administered repeatedly at several month intervals. In the autumn of 2005, the latest therapeutic approach using a single, once-yearly short infusion of zoledronate was introduced which has been available in the Czech Republic since January 2006. The HORIZON-TOP study compared the effect of 30 mg of oral risedronate, the most widely used reference agent so far, given daily for two months with that of a once-yearly, 15-minute infusion of 5 mg zoledronate. 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 % on zoledronate compared to only 57.9 % of those on risedronate. In addition, zoledronate exhibited a substantially shorter median time to therapeutic response (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 patients treated with risedronate but only in 1 % of those treated with zoledronate. The patients treated with the new approach showed a significantly better quality of life than those treated conventionally with risedronate.

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

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 43–45

Pagetova kostní choroba a pokroky v její léčbě

Choroba byla popsána sirem Jamesem Pagetem 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. Paget se domníval, že se jedná o zánětlivé poškození kostí a proto chorobu nazval „osteitis deformans“. 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 pomalu postupující virové infekce (paramyxoviry?) (1). Nejnovější názor hovoří o mutaci genu kódujícího vazebnou bílkovinu sekvestosome (SQSTM1/p62) s následným ovlivněním signální cesty pro TNF, IL-1 a RANK-RANKL systém (2). 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 (3). Jestliže o etiologii toho zatím nevíme mnoho, pak naopak významného pokroku bylo dosaženo v poznávání patogeneze onemocnění. Víme, že se jedná vždy o lokalizované poškození skeletu – lokalizovanou poruchu kostní remodelace, s několika predispozičními oblastmi kostry, kde dochází nejprve k excesivní osteoresorpci v důsledku zmnoužení a zvýšení aktivity osteoklastů (tzv. „hot“ fáze) s následnou překrotnou novotvorbu kosti se zvýšením počtu a velikosti osteoblastů (tzv. „cold“ fáze). Vzhledem k tomu, že kritickým místem patogeneze je poškození klonu osteoklastů, je logické, že terapeutickou snahou bude ovlivňování aktivity osteoklastů. Výsledkem celého dynamického vícefázového procesu je nenormální, dezorganizovaná struktura lamelární kosti popisovaná jako mozaikovitá či pls-

ťovitá („woven bone“). Celý proces vystupňované remodelace vede k rozšiřování, ztlušťování kosti, jejímu měknutí, snížení mechanické odolnosti a deformitám. Může být poškození jak monostotické tak polyostotické, nikdy se ale nejedná o proces difuzní či symetrický, mezi poškozenými okrsky se vždy nacházejí místa s normální lamelární strukturou.

Jednou ze zajímavostí této choroby je její distribuce ve světě. Vysoká prevalence Pagetovy choroby je v evropských zemích (4,2–8,3 % ve Velké Británii), poměrně častá je i v USA (1,3–3,9 %), naopak existují oblasti, kde se tato choroba vyskytuje jen nesmírně vzácně. Pagetova choroba je, jak uvedeno výše, druhou nejčastější metabolickou kostní chorobou po osteoporóze. V poslední době se zdá, že především v oblastech s vysokým výskytem Pagetovy choroby dochází k ústupu její četnosti v populaci.

Pagetova choroba postihuje mírně predominantně muže, většinou se vyskytuje po padesátém roce

věku. Nejčastěji postiženými oblastmi jsou pánev, femory, páteř, lebka, oblast tibiální, naopak ruce a nohy jsou postiženy spíše vzácně. 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 našťěší vzácně maligní zvraty (sarkom). Naprostá většina pacientů zůstává asymptomatických a jedná se o náhodný záchyt choroby při vyšetření radiologickém, scintigrafickém nebo o náhodný 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 nejcennější erudovaný popis rtg snímků, který může pacientovi ušetřit diagnostickou kostní biopsii.

Léčba Pagetovy kostní choroby by měla jednak odstranit klinické symptomy (především bolesti) a jednak by měla být účinnou prevencí komplikací choroby (deformity a fraktur, ev. maligního zvratu). Prvním účinným prostředkem v léčbě této choroby se stal v polovině sedmdesátých let syntetický lososí kalcitonin (4), později se k němu přidaly bisfosfonáty – etidronát. Postupně přibývala celá řada novějších a efektivnějších bisfosfonátů – tiludronát, pamidronát, alendronát či risedronát. Podmínkou úspěchu léčby bisfosfonáty byla a je vždy adekvátní saturace kalcíem a vitamínem D. 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 (5). 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 (6). Obecně ve studiích s risedronátem došlo po půl roce k poklesu ALP o 69–77% (7), ve studiích s alendronátem o 73–79% (8). 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. U intravenózní léby byl při opakovaných kúrách prokázán pokles efektivity, např. u pamidronátu po dvou cyklech (9). Na odlišný bisfosfonát naopak pacienti byli schopni reagovat.

V září 2005 byla v prestižním NEJM publikována komparativní studie léčby Pagetovy choroby risedronátem a zatím nejmočnějším bisfosfonátem této vývojové řady, užívaným dosud pouze pro metastatické postižení skeletu (4 mg) – zolendronátem – studie HORIZON-TOP, Health Outcomes and Reduced Incidence with Zolendronic Acid Once

Yearly Treatment of Paget's disease (10). 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 byla 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 400–1000 j kalciferolu denně. Primárním cílem studie bylo procento pacientů, u kterých bude dosaženo terapeutické odpovědi, která byla definována jako pokles hladin alkalické fosfatázy 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.

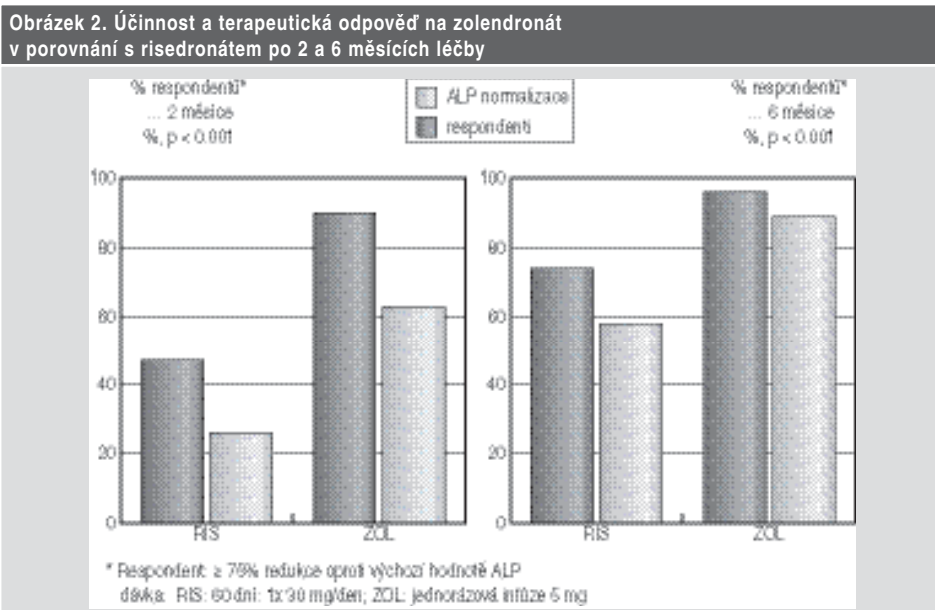
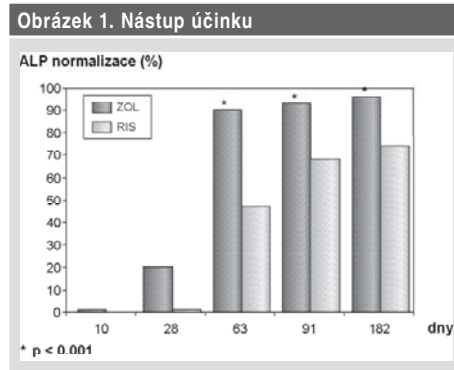
Pokles sérových hladin ALP byl již od 10. dne rychlejší po zolendronátu a rozdíl se dále prohluboval, takže po půl roce bylo procento terapeutické odpovědi po zolendronátu 96% a 74,3% po risedronátu ($p = 0,001$) (obrázky 1 a 2). Medián pro první terapeutickou odpověď byl 64 dní pro zolendronát a 89 dní pro risedronát ($p = 0,001$). Vyšší odpověď po zolendronátu byla nezávislá na věku, pohlaví, bazální alkalické fosfatáze, dolorozitě při skríningu či předchozí léčbě (obrázky 3 a 4). Významný rozdíl

byl shledán 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%) ($p = 0,001$).

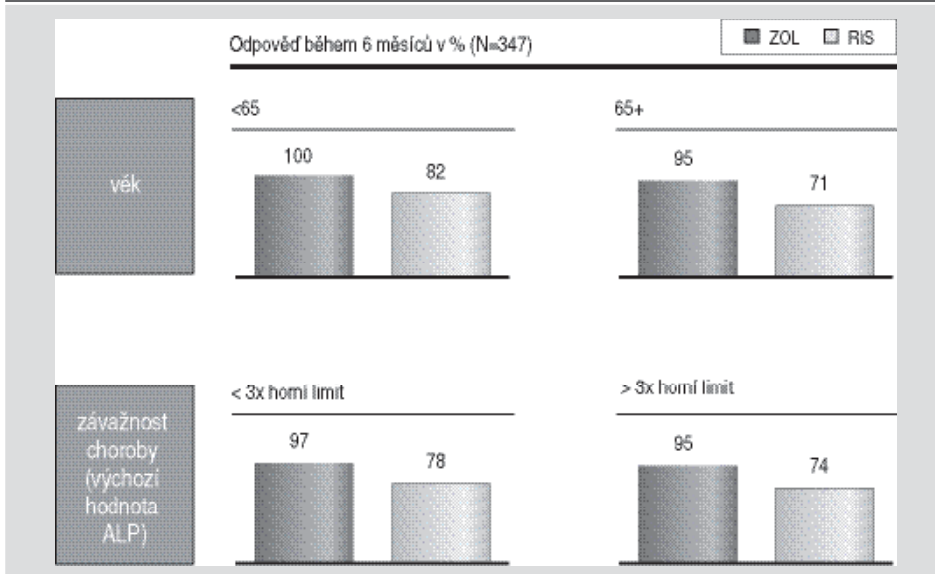
Pro posuzování kvality života byl užíván test SF-36. Ve všech osmi složkách vykazovali pacienti na zolendronátu lepší kvalitu života proti skupině risedronátové, a to jak v 3. tak i v 6. měsíci. Transilické kostní biopsie byly provedeny u 12 pacientů v zolendronátové větvi a 10 osob ve větvi risedronátové. 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.

Nežádoucí účinky

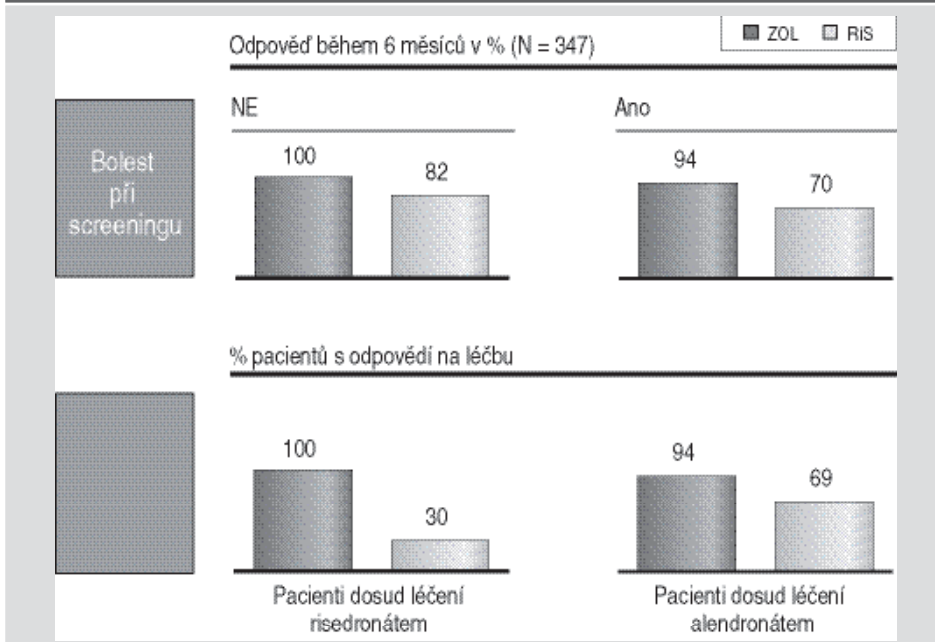
Procento NU bylo prakticky identické v obou sledovaných skupinách. Vzhledem k tomu, že se markantně lišil výskyt NU v prvních třech dnech po infuzi a v dalším průběhu, byly NU rozděleny do těch-



Obrázek 3. Účinnost zolendronát vs. risedronát s ohledem na výchozí věk a závažnost choroby



Obrázek 3. Porovnání zolendronát vs. risedronát s ohledem na bolest při screeningu či předcházející léčbu



to dvou skupin. První tři dny po infuzi byly NU častější po zolendronátu a to především ve smyslu „influenza-like“ symptomů. Jedná se o dobře známý jev po intravenózním podání aminobisfosfonátů. Tyto NU byly mírné a vymizely většinou do čtyř dnů. V následujícím období byly NU 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 hypokalcemické 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 vykazuje nadřazenost předchozím terapeutickým postupům. Jedna krátkodobá infuze potentního bisfosfonátu je schopna ztlumit aktivitu Pagetovy choroby uspokojivě na dobu 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 je tato látka pochopitelně intenzivně studována i pro léčbu osteoporózy (Studie HORIZON-PFT, Pivotal Fracture Trial, a HORIZON-RFT, Recurrent Fracture Trial). Komplexní přehled poznatků o zolendronátu podává nejrecentněji práce Ringeho z roku 2006 (11).

MUDr. Jiří Jenšovský, CSc.

Osteocentrum ÚVN Praha
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02, Praha 6 – Střešovice
e-mail: jiri.jensovsky@uvn.cz

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. Laurin N, Brown JP, Morissette J, et al. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of the bone. *Am J Hum Genet*, 2002; 70: 1582–1588.
3. Siris ES, Canfield RE, Jacobs TP. Paget's disease of bone. *Bull NY Acad Med*, 1980; 56: 285–304.
4. Woodhouse NJY, Bordier P, Fischer M, et al. Human calcitonin in the treatment of Paget's bone disease. *Lancet*, 1971; 1: 1139–1143.
5. Meunier P, Vignot E. Therapeutic strategy in paget's disease of bone. *Bone*, 1995; 17: 489S–491S.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Ringe JD. Zoledronic acid in the treatment of Paget's disease and other benign bone disorders. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2006; 1: 15–24.