



Paget Hastalığı Tedavisinde Zoledronik Asit İnfüzyonunun Etkisi

Effect of Zoledronic Acid Infusion Therapy in Paget's Disease

Şeniz AKÇAY YALBUZDAĞ¹, Canan ÇELİK²

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

²Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bursa, Türkiye

Özet

Kemiğin Paget hastalığı, kemik dokunun aşırı yıkımı ve yapımıyla karakterize, sık görülen focal iskelet hastalığıdır ve osteoklastların fonksiyonel ve morfolojik anormallikleriyle ilişkilidir. Tedavinin amacı, osteoklast aktivitesini suprese etmektir. Bifosfonatlar, Paget hastalığı tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılan ajanlardır. Zoledronik asit, bifosfonatların yeni bir üyesidir. Paget hastalığı tanısı koyduğumuz, 5 mg zoledronik asit infüzyon tedavisi verilen bir hastayı, klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla rapor ettik. Ayrıca, zoledronik asit infüzyon tedavisiyle ilişkili yan etkileri belirttik. Klinik ve laboratuvar yanıt 2 haftada elde edildi. Zoledronik asitle ilişkili yan etkiler, ateş, artralji, miyalji ve asemptomatik hipokalsemiydi. Altıncı aydaki kontrol muayenesinde hasta asemptomatikti, serum alkalin fosfataz ve kalsiyum düzeyi normal sınırlar içindeydi. Sonuç olarak, zoledronik asit Paget Hastalığı tedavisinde etkilidir. Zoledronik asidin güvenilir ve iyi tolere edilebilir olduğu bilinmesine rağmen, klinisyen özellikle yaşlı hastalarda yan etkilerin farkında olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Paget hastalığı, zoledronik asit, alkalin fosfataz

Abstract

Paget's disease is a common focal skeletal disorder that is characterized by excessive breakdown and formation of bone tissue and is associated with morphologic and functional abnormalities of osteoclasts. The aim of treatment is to suppress the osteoclast activity. Bisphosphonates are the first-choice agents used for treatment of Paget's disease. Zoledronic acid is a new member of bisphosphonates. We reported a patient diagnosed with Paget's disease who had been treated with 5 mg zoledronic acid infusion and the laboratory and clinical results. We also reported the adverse events associated with zoledronic acid infusion therapy. The clinical and laboratory response had been achieved in the course of 2 weeks. The adverse events associated with zoledronic acid administration were fever, arthralgia, myalgia, and asymptomatic hypocalcemia. At the follow-up examination at the sixth month, the patient was still asymptomatic, and serum alkaline phosphatase and calcium levels were in the normal range. In conclusion, zoledronic acid is effective in Paget's disease treatment. Although it is known that zoledronic acid is safe and well tolerated, the physician must be aware of adverse events, especially in elderly patients.

Key Words: Paget's disease, zoledronic acid, alkaline phosphatase

Giriş

Kemiğin Paget hastalığı (PH) ilk defa 1876 yılında Sir James Paget tarafından, kemiğin kronik bir inflamasyonu olarak tanımlanmış ve osteitis deformans olarak isimlendirilmiştir (1). Etiyolojisi bilinmeyen, kemik ağrısı, deformiteler, sekonder osteoartrit, kırıklar, işitme kaybı ve nörolojik komplikasyonlara neden olabilen ve nadiren sarkomatöz dejenerasyona yol açan kemiğin yeniden yapılanma bozukluğudur. Morfolojik ve işlevsel olarak anormal osteoklastlar, kemikte şiddetli yapım ve yıkıma neden

olmaktadır. Bu süreç kemik mimarisinde bozulma, kemiğin zayıflaması ve normal kemiğe kıyasla çeşitli streslere daha açık hale gelmesine yol açmaktadır (2).

Paget hastalığında esas bozukluğun nedeni osteoklastlar olmasına bağlı olarak tedavi hedefi, osteoblastik kemik rezorpsiyonunun azaltılması olmuştur. Bu amaçla mitramisin, glukagonlar, aktinomisin-D, galyum nitrat ve kalsitonin gibi birçok ajan kullanılmıştır. Tüm bu tedaviler artık yerini daha etkili olan bifosfonatlara bırakmıştır (3).

Bu olgu sunumunda Paget hastalığı tanısı koyduğumuz bir hastanın tedavisinde, zoledronik asit infüzyonunun klinik ile metabolik etkilerini açıklamayı ve zoledronik asit tedavisinin Paget hastalığı tedavisindeki yerini tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

N.A. 63 yaşında erkek hasta 20 gündür sol bacağındaki, yürüme ve merdiven inip çıkma aktivitelerinde belirginleşen, istirahatle azalan ağrı şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Travma öyküsü yoktu. Özgeçmişinde 10 yıl önce sol femurda non-travmatik kırığa bağlı operasyon öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde, her iki uylukta 'bowing' deformitesi ve sol kalça eklem hareket açıklığı son 10 derecesinde her yönde kısıtlılık vardı. Sol alt ekstremitedeki ağrı nedeniyle, antajik ve tek bastonla yürüyordu.

Hastanın onamının alınmasını takiben yapılan laboratuvar incelemede serum alkalin fosfataz (ALP) 602 U/L (40-129 U/L), kalsiyum 8,6 mg/dl (8,6-10,2 mg/dL), 25 hidroksi D vitamini düzeyi 25,2 ng/L (25-80 ng/L) bulundu. Hastanın odyometrik incelemesi normal sınırlardaydı.

Sol femur grafisinde baş, boyun ve şaftında kalibrasyon artışı, kortekste diffüz kalınlaşma, yaygın litik ve sklerotik alanlar saptandı. Pelvis grafisinde sol iliak krest lateralinde lobüle kontürlü, sklerotik kenarlı litik lezyon mevcuttu (Şekil 1). Tc 99 m MDP ile yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde, sol femurda büyüme ve hafif deformiteye neden olan heterojen, yoğun artmış aktivite tutulumu ve sağ asetabulumda da yoğun aktivite tutulumu saptandı (Şekil 2). Laboratuvar, radyolojik ve sintigrafik bulgular Paget hastalığı ile uyumlu bulundu.

Hospitalize edilen hastaya 150000 IU D vitamini replasma-nını takiben, 5 mg/100 mL zoledronik asit infüzyonu yapıldı. İnfüzyonu takiben 2 gün süren ve 39°C'ye ulaşan ateş, artralji ve miyalji gözlemlendi. Mevcut şikayetler, parasetamol tedavisini takiben geriledi. Tedaviden 2 gün sonra, serum kalsiyum seviyesi 6,9 mg/dL olarak saptandı. Oral 1000 mg kalsiyum+880 IU D vitamini 2x1/gün başlandı. Taburculuk sonrası 2 hafta sonundaki poliklinik kontrolünde, hastanın ağrısı yoktu, serum ALP 346 U/L ve kalsiyum düzeyi 7,7 mg/dL idi. Bir ay sonra 300000 IU intramüsküler D3 vitamini replasmanı tekrarlandı. Altıncı haftadaki kontrolünde hastanın ağrısı yoktu ve ALP düzeyi 203 U/L'e gerilemişti. Üçüncü ay kontrolünde serum ALP düzeyi 140 U/L, kalsiyum düzeyi 8,2 iken, altıncı ay kontrolünde serum ALP düzeyi 69 U/L, kalsiyum düzeyi ise 9 mg/dL olarak saptandı. Hastanın ağrı şikayeti yoktu ve desteksiz ambule idi.

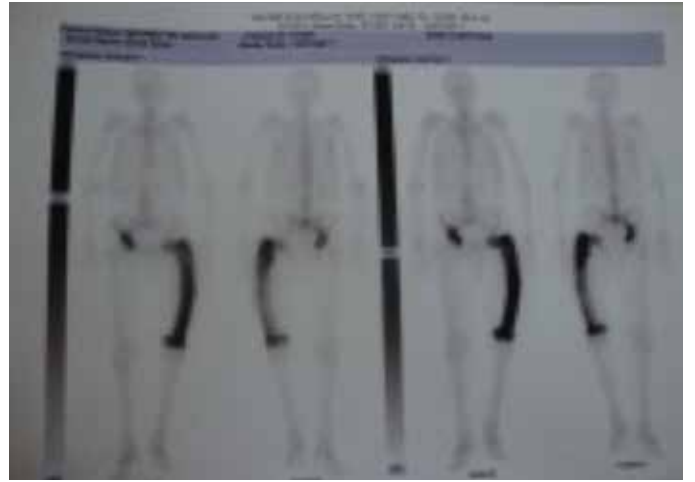
Tartışma

Paget hastalığı tedavisinde kısa dönem hedefler; semptomları hafifletmek ya da önüne geçmek, iskelet deformiteleri, nörolojik disfonksiyon, işitme kaybı gibi komplikasyonları önlemektir. Uzun dönem hedefler ise, ikincil osteoartrit ve hastalığın progresyonunu engellemek, hastalığın remisyonunu sağlamaktır. Tedavi gerektiren semptomlar, kemik ağrıları, kafatası tutulumuna bağlı baş ağrısı, vertebra tutulumuna bağlı sırt ağrısı, radikulopati, artropati veya nörolojik tutulumlara bağlı ağrılardır (3).

Paget hastalığına bağlı ağrı tedavisi, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlardan oluşur. Bazı hastalar, analjezik tedaviye ek olarak düşük doz trisiklik antidepressanlardan fayda görebilir.



Şekil 1. Pelvis grafisinde sol iliak krest lateralinde lobüle kontürlü ve sklerotik kenarlı litik lezyon, sol femurda operasyona ait tespit materyali izlenmektedir



Şekil 2. Tc 99 m MDP ile yapılan kemik sintigrafisinde, sol femurda büyüme, hafif deformiteye neden olan heterojen artmış aktivite tutulumu ve sağ asetabulumda yoğun aktivite tutulumu görülmektedir

Opioid analjezikler, akupunktur, elektrik stimülasyonu, hidrotterapi, yürümeye yardımcı gereçler ve eklem replasmanı faydalı olabilir. Paget hastalığı tedavisinde yıllar boyunca pek çok ajan kullanılmış, ancak eski tedaviler yerini daha etkin olan bifosfonatlara bırakmıştır (3).

Bifosfonatlar, osteoklast apoptozunu arttırmakta, osteoklast proliferasyonunu inhibe etmektedir (4). Kemikte iyileşme sürecinde yeni kemik formasyonu olması nedeniyle, hastaların özellikle de kalsitonin veya bifosfonat tedavisinin bir parçası olarak günlük 1000-1500 mg kalsiyum ve 400-800 IU D vitamini desteği alması gereklidir (5). D vitamini düzeyi alt sınırdaki hastamıza, zoledronik asit tedavisinden önce D vitamini replasmanı uygulamamıza ve tedaviden sonra da oral kalsiyum ve D vitamini replasmanına devam etmemize rağmen asemptomatik hipokalsemi

gelişti. Literatürde belirtildiği gibi, Paget hastalığında hipokalsemi ve ikincil hiperparatiroidizm sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, tedaviden önce serum kalsiyum ve D vitamini düzeyi düzeltilmeli, tedaviden sonra normokalsemi sağlanıncaya dek kalsiyum, D vitamini desteğine devam edilmelidir (6).

Bifosfonatların gastrointestinal yoldan absorpsiyonu zayıftır (7). Paget hastalığının yaşlı popülasyonda daha sık görülmesi ve bu hastaların mevcut komorbiditeler nedeniyle multipl tedaviler almaları, oral bifosfonat tedavisinin gerektirdiği diyet kısıtlamalarına uyumu olumsuz yönde etkileyebilir. Oral bifosfonatların etkileri yavaş başlamakta ve bu durum kullanılan ajanın hasta için uygunluğuna karar vermede gecikmeye neden olmaktadır (3). Risedronat ve zoledronik asidin Paget hastalığı tedavisindeki uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada, tedaviden 18 ay sonra zoledronik asitle tedavi edilen grupta ALP düzeyinin oldukça sabit, risedronat grubunda ise sürekli artışlar gösterdiği belirtilmiştir. Yirmi dört ay sonra zoledronik asit grubunda hastaların %98'inde terapötik yanıt devam ederken, risedronat grubunda hastaların %57'sinde terapötik yanıtın devam ettiği bildirilmiştir (8). Paget hastalığı tedavisinde, tek doz 5 mg zoledronik asit infüzyonu ve 60 gün 30 mg/gün risedronat tedavisinin sonuçlarını karşılaştıran bir diğer çalışmada, 6 ay takip sonunda zoledronik asit uygulanan 176 hastanın 169'unda (%96) terapötik yanıt (serum ALP düzeyinin \geq 75 düşmesi veya normale gelmesi) elde edilirken, risedronat tedavisi alan grupta 171 hastanın 121'inde (%74) terapötik yanıt alınmıştır. Zoledronik asit grubunda, tedaviye yanıt alınana dek geçen süre daha kısa saptanmıştır (zoledronik asit grubunda ortalama 64 gün, risedronat grubunda ortalama 89 gün). Ayrıca aynı çalışmada zoledronik asit uygulanan hastalarda tedaviye yanıtızlığın, daha az olduğu vurgulanmıştır (9). Paget hastalığı tanısı almış ve zoledronik asit tedavisi uygulanmış olan bir vaka sunumunda, tedaviden 3 yıl sonra halen alkalen fosfataz değerinin normal sınırlar içinde olduğu belirtilmiştir (10). Başka bir çalışmada, Paget hastalığı tanısı aldıktan sonra etidronat, pamidronat, alendronat, risedronat tedavileri almış, tedaviye dirençli bir olguda zoledronik asit tedavisi uygulanmış ve kontrollerde serum ALP seviyesinin progresif olarak düştüğü, 5. ayda normal düzeye indiği ve 20 ay sonraki kontrolde biyokimyasal remisyonun halen devam ettiği bildirilmiştir (11). Bizim hastamızda da, zoledronik asit tedavisinden 2 hafta sonra serum ALP düzeyi düşmeye başlayarak, giderek azalmış ve 6. ay kontrolünde normal sınırlara ulaşmıştır. Tedaviye yanıtın erken dönemde başladığını, zoledronik asitin uzun süreli etkisini ve yukarıda bahsedilen olgu sunumuyla benzer şekilde ALP değerindeki progresif düşüşü gözlemledik.

Paget hastalığı tedavisinde pamidronat, zoledronik asit gibi intravenöz kullanılabilen diğer bir bifosfonat olup, karşılaştırıldığına zoledronik asitin daha güvenli ve efektif olduğu belirtilmektedir (12). Zoledronik asit; heterosiklik, çift nitrojen içeren, imidazol halkalı bir bifosfonattır (13). Yapılan hayvan çalışmalarında, kemik dansitesi ve mimarisinde yararlı etkileri gözlenmiş, ancak kemik mineralizasyonunda bozulma, dinamik kemik oluşumuna dair kanıt kaydedilmemiştir (14).

Zoledronik asit genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte, tedavinin ilk 3 gününde risedronata kıyasla daha fazla yan etki görülmektedir. Risedronat tedavisi uygulanan grupta yan etki oranı

%25 iken, zoledronik asit grubunda %53,7 olarak saptanmıştır. Enjeksiyondan sonra gelişen yan etkilerin, genellikle birkaç günde kendiliğinden düzelen hafif-orta-ağır şiddette grip benzeri semptomlar olduğu belirtilmiştir. Ateş, zoledronik asit grubunda anlamlı ölçüde daha fazla görülmüş ve ilk 3 günden sonra risedronat ile zoledronik asit grubunda yan etki oranları benzer bulunmuştur. Diğer görülen yan etkiler miyalji, yorgunluk, baş ağrısı, kemik ağrısı ve bulantıdır (15). Hastamızda da, zoledronik asit infüzyonundan 24 saat sonra ateş, miyalji ve artralji görülmüş, semptomlar parasetamol tedavisini takiben gerilemiştir.

Zoledronik asit tedavisinde, hipokalsemi de görülebilmekte ve risedronat kullanılan hastalara kıyasla daha sık rastlandığı belirtilmektedir. Asemptomatik hipokalsemi, intravenöz bifosfonat kullanımını sonrası nadiren müdahale gerektiren bir komplikasyondur (15). Hastamızda kalsiyum ve D vitamini replasmanına rağmen, zoledronik asit infüzyonundan sonra asemptomatik hipokalsemi gelişmiş, izlemde gerileyerek 6. ayda 9 mg/dL değerine ulaşmıştır. Serum ALP ve kalsiyum düzeylerinin eşzamanlı olarak normale geldiği görülmüştür. Paget hastalığı tedavisinde, zoledronik asit tedavisi uygulanan bir hastada hiperkalemi ve buna bağlı kardiyak arrest bildirilmiştir (16). Bu bilgiler ışığında, zoledronik asitin bilinmeyen bazı yan etkilerinin olabileceğinin akılda tutulması ve klinik uygulamalarda serum elektrolit düzeyinin yakından takip edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Hastamızın 10 yıl önce travmatik olmayan femur fraktürü ve bu nedenle operasyon öyküsü mevcuttu. Geçirilmiş kırığın, patolojik kırık olabileceğini ve hastanın 10 yıldır tedavisiz kalan bir Paget hastalığı olgusu olduğunu düşünmekteyiz. Olgumuzda zoledronik asit infüzyonu sonrası, klinik ve laboratuvar yanıt 2 hafta içinde hızla sağlanmış, hastanın ağrısı düzelmiştir. Tedaviden 1 ay sonra desteksiz ambulasyon sağlanmıştır. Altı ay sonra da klinik ve laboratuvar remisyonun devam ettiği görülmüştür.

Sonuç

Zoledronik asit, Paget hastalığı tedavisinde kullanılan yeni bir bifosfonat olup, tek doz kullanımı, hasta uyumunun iyi olması, klinik ve laboratuvar hızlı yanıt alınması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması nedeniyle diğer oral bifosfonatlara tercih edilebilir. Ancak, zoledronik asitin Paget hastalığı tedavisinde diğer bifosfonatlarla etkinliğini karşılaştıran daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Klinik uygulamada, hastaların Paget hastalığına bağlı ağrı ve serum ALP düzeyinin takibi yanında, tedavi sonrasında gelişebilen ateş ve grip benzeri semptomlar, serum elektrolit düzeyi değişiklikleri ve zoledronik asit tedavisine bağlı olarak gelişebilecek diğer komplikasyonlar bakımından yakından takip edilmesi gereklidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ş.A.Y.; Denetleme - C.Ç.; Kaynaklar - Ş.A.Y., C.Ç.; Literatür taraması - Ş.A.Y.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Ş.A.Y., C.Ç.; Analiz ve/veya yorum - Ş.A.Y., C.Ç.; Yazıyı yazan - Ş.A.Y.; Eleştirel inceleme - C.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ş.A.Y.; Supervision - C.Ç.; Funding - Ş.A.Y., C.Ç.; Literature Review - Ş.A.Y.; Data Collection and/or Processing - Ş.A.Y., C.Ç.; Analysis and/or Interpretation - Ş.A.Y., C.Ç.; Writer - Ş.A.Y.; Critical Review - C.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Walsh JP. Paget's disease of bone. *Med J Aust* 2004;181:262-5.
2. Silverman SL. Paget disease of bone Therapeutic options. *J Clin Rheumatol* 2008;14:299-305. [CrossRef]
3. Lyles KW, Siris ES, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2001;16:1379-87. [CrossRef]
4. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramaniam M, Ingle JN, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000;60:6001-7.
5. Selby PL, Davie MW, Ralston SH, Stone MD; Bone and Tooth Society of Great Britain; National Association for the Relief of Paget's Disease. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone* 2002;31:366-73. [CrossRef]
6. Polyzos PA, Anastasilakis AD, Makras P, Terpos E. Paget' disease of bone and calcium homeostasis bisphosphonate treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119:519-24. [CrossRef]
7. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology* 2004;43:955-9. [CrossRef]
8. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res* 2007;22:142-8. [CrossRef]
9. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908. [CrossRef]
10. Tziomalos K, Floretin M, Krikis N, Perifanis V, Karagiannis A, Harsoulis F. Persistent effect of zoledronic acid in Paget' disease. *Clin Exp Rheum* 2007;25:464-6.
11. Tucci JR. Therapy with Zoledronic acid, 5 mg, for a patient with Paget's disease of bone. *Endocrine Prac* 2008;14:607-10. [CrossRef]
12. Widler L, Jaeggi KA, Glatt M, Müller K, Bachmann R, Bisping M, et al. Highly potent geminal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa). *J Med Chem* 2002;45:3721-38. [CrossRef]
13. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-27. [CrossRef]
14. Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 2002;55:210-24. [CrossRef]
15. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908. [CrossRef]
16. Panteliou E, Young N, Naysmith M. Life-threatening hyperkalemia following zoledronic acid infusion for Paget' disease: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:367. [CrossRef]