

Monitorování léčby lososím kalcitoninem

V. ZIKÁN

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Osteocentrum, Praha

SOUHRN

Zikán V.: **Monitorování léčby lososím kalcitoninem**

Léčba lososím kalcitoninem (sCT) snižuje riziko zlomenin obratlů, ale účinnost sCT ve formě nosního spreje je limitována jednak jeho biologickou dostupností, jednak ztrátou odpovědi osteoklastů na sCT (tzv. fenomén úniku) při dlouhodobé léčbě. Opakované měření BMD nebo markerů kostní remodelace u jednotlivého pacienta nevypovídá průkazně o změnách kostního metabolismu při dlouhodobé léčbě sCT. Význam monitorování BMD spočívá v identifikaci pacientů, u kterých i přes zavedenou terapii průkazně klesá BMD. Kalcitoninový zátěžový test umožňuje hodnotit stupeň odpovědi skeletu daného pacienta na užitou dávku a způsob aplikace sCT a identifikovat pacienty, kteří profitují z dlouhodobého podávání sCT.

Klíčová slova: kalcitonin – kalcitoninový zátěžový test – kostní markery – denzita kostního minerálu – monitorování.

SUMMARY

Zikán V.: **Monitoring of salmon calcitonin treatment**

A treatment with salmon calcitonin (sCT) reduces the risk of vertebral compression fractures. However, the efficacy of nasal sCT as an antiresorptive drug in reducing fracture risk is limited by its bioavailability and by the development of resistance to sCT treatment with continued use (escape phenomenon). When monitoring the individual patients, the changes in BMD or biochemical markers of bone remodeling in response to sCT therapy are only modest and similar in magnitude to the measurement precision error. The main objective of serial BMD measurements is to identify patients with significant loss of BMD despite the treatment. The calcitonin load test (CLT) enables to assess the response of bone to the given dose and the application form of sCT and can be used as a tool to identify patients that will profit from a continued treatment with sCT.

Keywords: calcitonin – calcitonin load test – bone markers – bone mineral density – monitoring.

Osteologický bulletin 2003;8(3):89–91

Adresa: MUDr. Vít Zikán, 3. interní klinika 1. LF UK, U nemocnice 1, 128 00, Praha 2, tel.: 224 962 913, fax: 224 922 370, e-mail: vitzikan@hotmail.com

Došlo do redakce: 24. 7. 2003

Primárním cílem léčby osteoporózy je snížení rizika zlomeniny. Mechanická odolnost kosti závisí na množství a kvalitě kostního minerálu a organické kostní hmoty, na rychlosti úbytku kostní hmoty, na mikroarchitektuře kosti a přítomnosti mikrofraktur a na dalších faktorech [1]. Riziko zlomeniny je dále ovlivněno např. rizikem pádů (kumulativní riziko zlomeniny). Komplexní hodnocení těchto faktorů má význam při rozhodování o způsobu léčby osteoporózy. V současné době diagnostika i monitorování léčby osteoporózy vycházejí z hodnocení denzity kostního minerálu (BMD) dvouenergií rentgenovou absorpciometrie (DXA). K odhadu rizika zlomeniny a monitorování léčby se dále využívají specifické markery kostní remodelace a v hodnocení rizika zlomeniny může mít význam též kvantitativní ultrasonometrie (QUS). Změny BMD nebo kostních markerů při léčbě osteoporózy v klinických studiích vysvětlují snížení rizika zlomeniny jen v velmi malé části [2,3]. Monitorování léčby u jednotlivých pacientů však může být v praxi užitečné k ověření předpokládaného účinku léku na kost a zejména v identifikaci pacientů, kteří i přes zavedenou léčbu prokazatelně ztrácejí kostní hmotu (BMD). Incidence zlomenin proximálního femuru se v České republice za posledních 10 let zdvojnásobila. Náklady na léčbu zlomenin i na medikamentózní léčbu osteoporózy se stále zvyšují [4]. Ověření účinků antiosteoporotických léků na kost během léčby jednotlivých pacientů má proto význam při volbě a vedení účinné terapie osteoporózy.

Mechanismus účinku kalcitoninu na kost

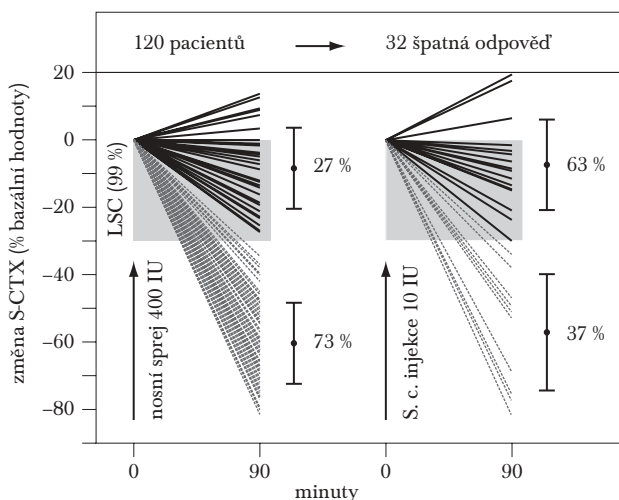
Kalcitonin (CT) je endogenní peptidový hormon, který je již řadu let užíván pro léčbu osteoporózy, Pagetovy kostní choroby a hyperkalcemického syndromu. Terapeuticky neužívanější je lososí CT, který je přibližně 40–50x účinnější než lidský CT, zejména

pro stabilitu molekuly lososího hormonu v oběhu. Kalcitonin působí přímo na specifické receptory na osteoklastech a již velmi nízké koncentrace peptidu vedou ke změnám v morfologii a aktivitě osteoklastů [5,6]. U lidí lze dokumentovat antiresorpční účinek hormonu již po subkutánním podání 1–2 IU lososího CT (*graf 1*) [7,8]. Stupeň snížení osteoresorpce, indikované změnou koncentrace C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (BCTX) v séru, krátkodobě dosahuje stupně útlumu osteoresorpce u žen dlouhodobě léčených alendronátem, a to i po aplikaci uvedené nízké dávky hormonu [9]. Podáním vyšší dávky lososího CT se prodlužuje trvání účinku peptidu na kostní resorpci. Po subkutánní aplikaci 50 IU lososího CT bylo možné maximální účinek prokazovat ještě po 9 hodinách (*graf 1*). Tento pokles kostní resorpce není doprovázen potlačením syntézy kolagenu (marker PINP) (*graf 1*). I když sprážen mezi kostní resorpcí a kostní novotvorbou má za následek ustanovení nové rovnováhy kostní remodelace (během 8 týdnů po podávání 100 IU lososího CT nosním sprejem) [10], denní pozitivní bilance může být vysvětlením příznivého účinku lososího CT na kostní hmotu a snížení rizika vertebrálních zlomenin v klinických studiích [11].

Dlouhodobá léčba lososím CT (200 IU/denně ve formě nosního spreje) podle výsledků studie PROOF snižuje riziko nové zlomeniny obratlů u žen s postmenopauzální osteoporózou (RR = 0,67, 95 % CI: 0,47–0,97, P = 0,03) [11]. Při užívání jiné dávky lososího CT (100 a nebo 400 IU, nosní sprej) však nebylo snížení rizika zlomeniny ve srovnání s kontrolní skupinou užívající placebo statisticky průkazné. Proto při hodnocení rizika zlomenin obratlů u všech žen ve studii PROOF byla statistická významnost hraniční (RR = 0,79, 95 % CI: 0,62–1,00, N = 1108, P = 0,05) [12]. Nedávno publikovaná metaanalýza s výhradami potvrdila snížení rizika vertebrálních zlomenin u žen léčených lososím CT (RR = 0,46,

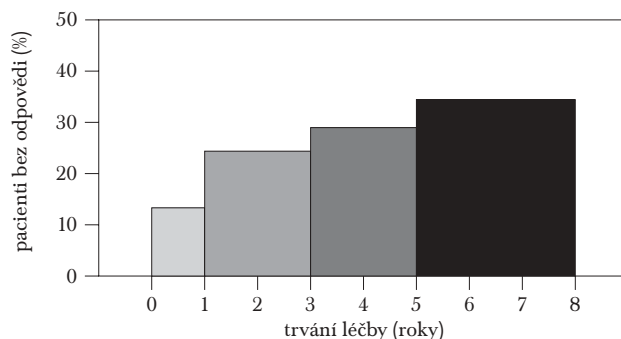
Graf 3

Změny C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I v séru (S-CTX) u 120 žen s postmenopauzální osteoporózou po aplikaci 400 IU lososího CT nosním sprejem (vlevo) a u 32 žen (se špatnou odpovědí na nosní aplikaci) po s.c. aplikaci 10 IU lososího CT (vpravo). Šedě vyznačená plocha označuje nejmenší významnou změnu kalcitoninového zátěžového testu [16]



Graf 4

Počet pacientů (v %) se špatnou odpovědí na kalcitoninový zátěžový test během trvání léčby lososím CT ve formě nosního spreje (2/15, 11/45, 8/28, a 11/32 pacientů bylo léčeno 1, 2 a 3, 4 a 5, a více než 5 let) [16]



kostní remodelace. Stupeň změny koncentrace markeru kostní resorpce β CTX v séru po podání lososího CT [7] umožnil navržení klinicky použitelného kalcitoninového zátěžového testu (KZT) [16] (graf 2). Výpovědní hodnota testu byla ověřena vyšetřením 120 žen s postmenopauzální osteoporózou, dlouhodobě léčených lososím CT (200 IU/denně ve formě nosního spreje). V 90 minutě po aplikaci 400 IU lososího CT na nosní sliznici průkazně poklesla koncentrace β CTX v séru u 73 % vyšetřených žen, zatímco u zbývajících 32 žen pokles markeru β CTX nepřesáhl nejmenší významnou změnu testu (LSC) (graf 3). Z pacientek, u kterých byla špatná odpověď po aplikaci lososího CT na nosní sliznici, 63 % neodpovědělo ani na s.c. podání 10 IU lososího CT (graf 3). Rezistence na subkutánní podání lososího CT pozorovaná u pacientů dlouhodobě léčených lososím CT může být způsobena snížením

expresu genu pro kalcitoninový receptor [13–15]. V literatuře jsou dále popsány protilátky proti CT [17, 18], i když jejich význam ve snížení účinnosti CT je nejasný. U žen s dobrou odpovědí na subkutánní KZT je porušena absorpce lososího CT nosní sliznicí. Špatná absorpce CT může být způsobena rinitidou nebo atrofickými změnami nosní sliznice. Počet pacientek, které neodpověděly přiměřeným poklesem β CTX při KZT narůstal s délkou léčby (graf 4). Tato rezistence byla evidentní u 1/3 pacientek, které se léčily lososím CT déle než 4 roky.

Závěr

DXA ani dlouhodobé změny markerů kostní remodelace nevypovídají o účincích lososího CT na kost na individuální úrovni. Opakované měření BMD však může mít význam v identifikaci pacientů, kteří i přes zavedenou léčbu prokazatelně ztrácejí BMD. Za významný pokles BMD lze přitom považovat pokles větší než LSC pro dané místo skeletu. Teprve tato změna BMD může být důvodem pro změnu terapie a nebo přehodnocení diagnózy. Pro ověření antiresorpčního účinku lososího CT na kost je v praxi vhodný kalcitoninový zátěžový test, který umožňuje identifikovat pacienty, kteří profitují z dlouhodobé léčby lososím CT.

Předneseno na Pracovním dnu SMOS, Praha 15. 5. 2003.

Literatura

- Amann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003;14 (Suppl. 3):13–18.
- Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1–10.
- Cummings SR, Black D, Barrett-Connor E, et al. Alendronate and fracture prevention. *JAMA* 1999;282:324–325.
- Štěpán J, Šmíd M, Prokeš M, et al. Ekonomické aspekty osteoporózy. *Čas Lék Čes* 1998;137:707–715.
- Chambers TJ, Moore A. The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:819–824.
- Yumita S, Nicholson GC, Rowe DJ, et al. Biphasic effect of calcitonin on tartrate-resistant acid phosphatase activity in isolated rat osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1991;6:91–97.
- Zikán V, Štěpán JJ. Plasma type 1 collagen cross-linked C-telopeptide: a sensitive marker of acute effects of salmon calcitonin on bone resorption. *Clin Chim Acta* 2002;316:63–69.
- O'Doherty DP, Bickerstaff DR, McCloskey EV, et al. A comparison of the acute effects of subcutaneous and intranasal calcitonin. *Clin Sci Colch* 1990;78: 215–219.
- Štěpán JJ, Vokrouhlická J. Comparison of biochemical markers of bone remodeling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1999;288:121–135.
- Kraenzlin ME, Seibel MJ, Trechsel U, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: evidence of maximal effect after 8 weeks of continuous treatment. *Calcif Tissue Int* 1996;58:216–220.
- Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267–276.
- Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:540–551.
- Inoue D, Shih C, Galson DL, et al. Calcitonin-dependent down-regulation of the mouse C1a calcitonin receptor in cells of the osteoclast lineage involves a transcriptional mechanism. *Endocrinology* 1999;140:1060–1068.
- Wener JA, Gorton SJ, Raisz LG. Escape from inhibition or resorption in cultures of fetal bone treated with calcitonin and parathyroid hormone. *Endocrinology* 1972;90:752–759.
- Wada S, Martin TJ, Findlay DM. Homologous regulation of the calcitonin receptor in mouse osteoclast-like cells and human breast cancer T47D cells. *Endocrinology* 1995;136:2611–2621.
- Štěpán JJ, Zikán V. Calcitonin loading test to assess the sustained efficacy of salmon calcitonin. *Osteoporos Int* 2002;13 (Suppl.1):54.
- Grauer A, Reinell HH, Ziegler R, et al. Neutralizing antibodies against calcitonin. *Horm Metab Res* 1993;25:486–488.
- Singer FR, Aldred JP, Neer RM, et al. An evaluation of antibodies and clinical resistance to salmon calcitonin. *J Clin Invest* 1972;51:2331–2338.