

KALCITONIN PODÁVANÝ PER OS – NOVÁ MOŽNOST LÉČBY OSTEOPORÓZY A OSTEOARTRÓZY?

Š. KUTÍLEK¹, T. HÁLA^{1,2}

¹Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice

²Osteocentrum KN Pardubice

SOUHRN

Kutílek Š., Hála T.: **Kalcitonin podávaný per os – nová možnost léčby osteoporózy a osteoartrózy?**

Kalcitonin má významný antiresorpční a analgetický účinek. Jeho podávání je omezeno možnostmi aplikace (nosní sprej, subkutánní injekce). Vývoj perorální formy kalcitoninu představuje nové terapeutické možnosti pro pacienty s osteoporózou a osteoartrózou.

Klíčová slova: perorální kalcitonin, osteoporóza, osteoartróza

SUMMARY

Kutílek Š., Hála T.: **Orally administered calcitonin – a new option in the osteoporosis and osteoarthritis treatment?**

Calcitonin is well known for its antiresorptive and analgetic effects. The application forms of calcitonin (nasal spray or subcutaneous injections) limit its wider use. Recent development of oral salmon calcitonin represents new therapeutic options in osteoporosis and osteoarthritis.

Key words: oral calcitonin, osteoporosis, osteoarthritis

Osteologický bulletin 2007; 12 (3):118–120

Adresa: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Masarykovo náměstí 2667, 530 02 Pardubice, tel.: +420 466 650 204, e-mail: sk@ccbr.cz

Došlo do redakce: 9. 7. 2007

Schváleno k tisku: 30. 8. 2007

Úvod

Kalcitonin má výrazný antiresorpční účinek, který je důsledkem útlumu osteoklastické aktivity. Podávání lososího kalcitoninu ve formě nosního spreje či subkutánních injekcí vede k poklesu kostní resorpce a nárůstu denzity kostního minerálu (BMD) [1–5]. Z dosavadních studií je známo, že kalcitonin podávaný jako nosní sprej snižuje riziko nových obratlových zlomenin, efekt kalcitoninu na periferní skelet nebyl přesvědčivě prokázán [2–4]. Při dlouhodobém nazálním podávání kalcitoninu může dojít k snížení jeho antiresorpčního účinku [6]. Nezanedbatelný je rovněž analgetický účinek kalcitoninu, který je využíván v léčbě akutních vertebrálních zlomenin [7]. Zajímavým zjištěním je skutečnost, že kalcitonin má výrazný chondroprotektivní vliv, což znamená možnost jeho uplatnění při léčbě osteoartrózy [8,9]. Dosavadní aplikace kalcitoninu má však několik úskalí: při podávání ve formě nosního spreje je obtížně kontrolovatelná biologická dostupnost přípravku, jakékoliv změny v nosní sliznici mohou významně ovlivnit vstřebávání léku. Podáváním subkutánních injekcí je vyřešen problém biologické dostupnosti, tato forma aplikace je však pro pacienty dlouhodobě nepříjemná, a může dojít k poklesu compliance příslušné léčby. Jako vhodné řešení by se nabízelo podávání kalcitoninu per os, tato možnost však zatím narážela na řadu technických problémů. Farmaceutický vývoj posledních let umožnil výrobu několika forem orálního dostupného kalcitoninu [10–17].

Experimentální studie

V průběhu vývoje orální formy kalcitoninu byla objevena možnost použít prolipozomy obsahující lososí kalcitonin a taurodeoxycholát sodný. Po podání krysám byla zjištěna významně zvýšená biologická dostupnost kalcitoninu [10].

Další možností bylo použít jako nosič pro kalcitonin lipidové nanopartikly s chitosanem [10], jejichž perorální podání vedlo u krys k prodlouženému vstřebávání kalcitoninu a významnému poklesu kalcémie [12–14].

Zajímavý experiment představuje recentní práce, kdy byl naklonován a exprimován gen lososího kalcitoninu v kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae* yAGA2-sCT [15]. Perorální podání lyofilizované substance kvasinek vedlo u hyperkalcemických krys k významnému poklesu kalcémie [16].

Jako nejperspektivnější se zatím jeví použití lososího kalcitoninu jehož nosičem je derivát amino-kaprylové kyseliny 5-CNAC (8-N-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl-amino-kaprylová kyselina). Jedná se o unimolekulární látku, která podporuje absorpci peptidu v zažívacím traktu a chrání jej před enzymatickou hydrolýzou [16,17].

Klinické studie

Perorální podání kalcitoninu s derivátem amino-kaprylové kyseliny bylo hodnoceno v rámci **placebem kontrolované studie I. fáze** [16]. Osmi zdravým dobrovolníkům byly podány jednorázové dávky 400, 800 a 1 200 µg lososího

kalcitoninu per os, placebo a 10 µg (50 IU) lososího kalcitoninu intravenózně (i.v.). Perorálně (p.o.) podaný kalcitonin byl absorbován v zažívacím traktu, biologická dostupnost se pohybovala mezi 0,5 až 1,4 % v závislosti na dávce. P.o. podaný kalcitonin vedl k signifikantnímu poklesu sérového i močového C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (S,U-CTX- marker kostní resorpce), přičemž účinek 1 200 µg p.o. kalcitoninu byl výraznější než efekt 10 µg podaných i.v. Došlo rovněž k přechodnému poklesu kalcémie a ke krátkodobému vzestupu cirkulujících hladin parathormonu (PTH) a k přechodnému zvýšení kalciurie. Tolerance byla dobrá, pouze u některých subjektů se dostavila mírná a přechodná nauzea, bolesti břicha a průjemové stolice [16].

Následující **multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem-kontrolované klinické studii II. fáze** se zúčastnilo 277 zdravých postmenopauzálních žen ve věku 55–85 let. Ženy dostávaly po dobu 3 měsíců denně p.o. 0,15; 0,4; 1,0; 2,5 mg nebo ob den 1,0 mg lososího kalcitoninu vázaného s 200 mg 8-N-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl-amino-kaprylovou kyselinou nebo placebo. Všechny účastnice též denně dostávaly 1 000 mg kalcia a 400 IU vitamínu D [17]. Po první dávce kalcitoninu došlo výraznému poklesu S-CTX (o 60 až 80 % v porovnání s placebem, s maximem 2–3 hodiny po podání léku). Změny v hodnotách osteokalcinu (OC, marker formace) nebyly významné. Po třech měsících přetrvávaly signifikantní změny S-CTX (pokles o 20 %) pouze ve skupině, která užívala kalcitonin v dávce 1,0 mg denně. Tolerance byla dobrá, pouze u některých subjektů se dostavily mírné gastrointestinální a kožní projevy v závislosti na dávce podávaného kalcitoninu [17]. Uvedené výsledky ukazují, že p.o. formulace kalcitoninu s derivátem amino-kaprylové kyseliny představuje možnost bezpečné a účinné léčby osteoporózy. Vliv dlouhodobého podávání p.o. kalcitoninu na kostní obrát, BMD a riziko fraktur musí být prověřen dalšími klinickými studiemi.

Vzhledem k tomu, že kalcitonin má významný chondroprotektivní vliv [18,19], byly provedeny též klinické studie týkající se účinku **p.o. kalcitoninu na osteoartrózu** [20,21].

V **randomizované, dvojité zaslepené, placebem-kontrolované studii** dostávalo 152 postmenopauzálních žen ve věku 55–85 let po dobu 3 měsíců denně p.o. 0,15; 0,4; 1,0 nebo 2,5 mg lososího kalcitoninu vázaného s 200 mg 8-N-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl-amino-kaprylovou kyselinou, nebo placebo [20]. Podávání p.o. kalcitoninu vedlo k významnému poklesu močových hodnot C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu (U-CTX-I) i II. typu (U-CTX-II, ukazatel degradace chrupavky). U žen s nejvýraznějšími projevy osteoartrózy byly nejvyšší hodnoty U-CTX-II. U žen s nejvyššími hodnotami U-CTX-II, které dostávaly kalcitonin p.o. v denních dávkách 1,0 mg došlo po 3 měsících k nejvýznamnějšímu poklesu U-CTX-II. Studie dokazuje, že u pacientek s vysokým metabolickým obrátem chrupavčité tkáně lze očekávat zlepšení po podávání orálního kalcitoninu [20].

V další **randomizované, dvojité zaslepené studii** zaměřené na účinek p.o. kalcitoninu se hodnotil efekt na Lequesneho algofunkční index a na biomarkery metabolismu chrupavky u pacientů s osteoartrózou kolene [21]. Pacienti dostávali denně buď placebo (n = 18), nebo kalcitonin p.o. v dávkách 0,5 mg (n = 17), nebo 1 mg (n = 18) po dobu 84

dnů. Vyšetřované biomarkery zahrnovaly (CTX-II), neoepitop C2C kolagenu II. typu, kolagenázy – matrix metalloproteinázy 1 (MMP-1), MMP-3, MMP-8 a MMP-13, tkáňové inhibitory metaloproteináz 1 a 2 a hyaluronan. Studii ukončilo 41 pacientů (13 ve skupině užívající 0,5 mg kalcitoninu) a po 14 v dalších dvou skupinách. Po 84 dnech došlo k významnému poklesu MMP-3 a hyaluronanu u pacientů užívajících kalcitonin, pacienti užívající 1 mg kalcitoninu měli rovněž signifikantní pokles hodnot CTX-II, C2C a MMP-13. Redukce bolesti byla stejná ve všech třech skupinách, ale signifikantní redukce funkčního omezení byla patrná pouze ve skupinách užívajících kalcitonin. Na základě získaných výsledků lze předpokládat, že p.o. podávání kalcitoninu představuje nadějnou léčbu pro pacienty s osteoartrózou [21].

Závěr

Perorálně podávaný kalcitonin je další perspektivou v léčbě osteoporózy a osteoartrózy. Jeho možné užití v těchto indikacích musí být dále prověřeno kvalitně připraveným klinickým hodnocením.

Literatura

1. Srivastava AK, Libanati C, Hohmann O, Kriegman A, Baylink DJ Acute effects of calcitonin nasal spray on serum C-telopeptide of type 1 collagen (CTX) levels in elderly osteopenic women with increased bone turnover. *Calcif Tissue Int.* 2004 Dec;75:477–81. Epub 2004 Sep 16.
2. 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. *Am J Med* 2000;109:267–76.
3. Cranney A, Tuqwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B et al. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002;23:540–51.
4. Munoz-Torres M, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis. *Treat Endocrinol.* 2004;3:117–32.
5. Chesnut CH 3rd, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, Azria M, Kriegman A, Olson M, Eriksen EF, Mindeholm L. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res.* 2005 Sep;20:1548–61. Epub 2005 Apr 27.
6. Stepan JJ, Zikán V. Calcitonin load test to assess the efficacy of salmon calcitonin. *Clin Chim Acta.* 2003;336:49–55.
7. Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2002;13:858–67.
8. Karsdal MA, Tanko LB, Riis BJ, Sondergaard BC, Henriksen K, Altman RD. Calcitonin is involved in cartilage homeostasis: is calcitonin a treatment for OA? *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:617–24.
9. Sondergaard BC, Wulf H, Henriksen K, Schaller S, Oestergaard S, Qvist P, Tankó LB, Bagger YZ, Christiansen C, Karsdal MA. Calcitonin directly attenuates collagen type II degradation by inhibition of matrix metalloproteinase expression and activity in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:759–68.
10. Song KH, Chung SJ, Shim CK Enhanced intestinal absorption of salmon calcitonin (sCT) from proliposomes containing bile salts. *J Control Release.* 2005;106:298–308.
11. Garcia-Fuentes M, Torres D, Alonso MJ. New surface-modified lipid nanoparticles as delivery vehicles for salmon calcitonin. *Int J Pharm.* 2005;296:122–32.
12. Garcia-Fuentes M, Prego C, Torres D, Alonso MJ. A comparative study of the potential of solid triglyceride nanostructures coated with chitosan or poly(ethylene glycol) as carriers for oral calcitonin delivery. *Eur J Pharm Sci* 2005;25:133–43.
13. Prego C, Torres D, Fernandez-Megia E, Novoa-Carballal R, Quinoa E, Alonso MJ. Chitosan-PEG nanocapsules as new carriers for oral peptide delivery. Effect of chitosan pegylation degree. *J Control Release.* 2006;11:299–308.
14. Prego C, Fabre M, Torres D, Alonso MJ. Efficacy and mechanism of action of chitosan nanocapsules for oral peptide delivery. *Pharm Res* 2006;23:549–56.
15. Sun P, Zhang X, Zang X, Zhou X, Chen Y, Arunakumara KK, Liang B. Anti-hypercalcemic effect of orally administered recombinant *Saccharomyces cerevisiae* expressing salmon calcitonin on hypercalcemic rats. *Biotechnol Lett.* 2007;29:1013–8.
16. Buclin T, Cosma Rochat M, Burckhardt P, Azria M, Attinger M. Bioavailability and biological efficacy of a new oral formulation of salmon calcitonin in healthy volunteers. *J Bone Miner Res* 2002;17:1478–85.
17. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Devogelaer JP, Reginster JY, Chick R, Olson M, Benmamar H, Mindeholm L, Azria M, Christiansen C. Safety and efficacy of a novel salmon calcitonin (sCT) technology-based oral formulation

- in healthy postmenopausal women: acute and 3-month effects on biomarkers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2004;19:1531–8.
18. Papaioannou NA, Triantafillopoulos IK, Khaldi L, Krallis N, Galanos A, Lyrakis GP. Effect of calcitonin in early and late stages of experimentally induced osteoarthritis. A histomorphometric study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:386–95.
19. Manicourt DH, Devogelaer JP, Azria M, Silverman S. Rationale for the potential use of calcitonin in osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5:285–93.

20. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Karsdal MA, Olson M, Mindeholm L, Azria M, Christiansen C. Oral salmon calcitonin induced suppression of urinary collagen type II degradation in postmenopausal women: a new potential treatment of osteoarthritis. *Bone* 2005;37:425–30.
21. Manicourt DH, Azria M, Mindeholm L, Thonar EJ, Devogelaer JP. Oral salmon calcitonin reduces Lequesne's algofunctional index scores and decreases urinary and serum levels of biomarkers of joint metabolism in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3205–11.

ZPRÁVA

Zpráva o jednání EU Osteoporosis Consultation Panel v Bruselu 17.–18. 4. 2007

INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (IOF) A EU OSTEOPOROSIS CONSULTATION
PANEL PŘIPRAVUJÍ AUDIT V EVROPSKÉM MĚŘÍTKU.

BUDE VYHODNOCENA SOUČASNÁ ÚROVEŇ PÉČE O NEMOCNÉ OSTEOPORÓZOU V EVROPĚ
A ZMAPOVÁN VÝVOJ SITUACE OD ROKU 1998

Ve dnech 17.–18. 4. 2007 se v Bruselu sešli členové EU Osteoporosis Consultation Panel, aby za podpory IOF zahájili přípravy ke druhému celoevropskému auditu o situaci nemocných s osteoporózou.

Je vypočteno, že v zemích Evropské unie dochází k osteoporotické zlomenině každých třicet sekund. Jak populace postupně stárne, lze očekávat, že každoroční počet zlomenin proximálního femoru (nejzávažnější z osteoporotických fraktur) v zemích EU do roku 2050 přesáhne více než jeden milion případů, tj. stoupne od roku 2000 dvojnásobně.

Daniel Navid, vedoucí sekretariátu IOF, mimo jiné oznámil: „Nehledě na osobní a lidskou újmu je osteoporóza pro svůj obrovský sociální a ekonomický dopad nepochybně jedním z hlavních zdravotních problémů v celé Evropě. Naléháme na politiky, aby chom je přesvědčili, že prevenci zlomenin, namísto jejich léčby, lze ušetřit významnou finanční částku.“

V roce 1998 vydalo Evropské společenství Zprávu o osteoporóze (první dokument toho druhu, věnovaný jedné chorobě). Materiál již obsahoval osm doporučení ke zvýšení aktivit institucí odpovědných za zdravotní politiku státu. IOF, po zjištění, že doporučení nebyla všeobecně realizována, podpořila Audit EU, jehož výsledky v roce 2001 uveřejnil EU Osteoporosis Consultation Panel (skupina odborníků a politiků při EU). Audit shrnul vývoj situace v duchu oněch osmi doporučení, k němuž došlo v tehdejších 15 státech EU od roku 1998. Následně pak vyšel text s názvem Call to Action, v němž jsou vlády všech členských států EU žádány, aby prevenci a léčbu osteoporózy a s ní spojených zlomenin zařadily mezi priority své zdravotní politiky. Od té doby se zvýšila informovanost odborné i laické veřejnosti o incidenci a rizikových faktorech osteoporózy, a také podmínky k její prevenci a léčbě. EU se během této doby rozrostla z patnácti zemí na současných 27.

Podle IOF došlo v roce 2000 v Evropě k 3,79 milionu osteoporotických fraktur. Z nich 890 tisíc byly zlomeniny proximálního femoru. Přímé náklady, související s léčbou těchto

fraktur, dosáhly 31,7 miliardy euro. Podle očekávaných demografických změn v evropských zemích se odhaduje, že v roce 2050 by přímé náklady na terapii osteoporotických zlomenin mohly činit již 76,7 miliardy euro.

Profesorka Juliet Compston, předsdkyně EU Osteoporosis Consultation Panel, potvrdila, že nový evropský audit je k posouzení současných standardů péče o nemocné osteoporózou nezbytný. „Přestože některé státy zaznamenaly významný pokrok v této problematice, v celkovém pohledu máme obavy, že jsme zatím postoupili jen málo. Tento úplný přehled dovolí stanovit, kam bychom měli v budoucnu své úsilí zaměřit a jaké oblasti vyžadují naši pozornost,“ řekla.

Audit by měl umožnit získat věrohodná fakta o prevalenci zlomenin, dostupnosti diagnostických a ověřených léčebných postupů, o ekonomické zátěži, podpoře vládních institucí zabývajících se zdravotnictvím, informovanosti veřejnosti a vzdělávání zdravotníků v problematice osteoporózy ze všech zemí EU. Snahy vznikající pracovní skupiny přivítala také Mary Honeyball, spolupředsdkyně Osteoporosis Interest Group členů Evropského parlamentu. Audit by měl otevřít oči politikům, aby lépe pochopili nebezpečí této choroby na evropské úrovni.

Potřebná data jsou shromažďována do letošního podzimu, pak budou zpracována a uveřejněna. Mottem nadcházející dvouleté Světové kampaně proti osteoporóze 2008–2009, organizované IOF, je „Stand Tall, Speak Out for Your Bones“. Bude zaměřena právě na změnu přístupu k osteoporóze, zejména na úrovni oficiálních institucí. Nejde již jen o zvýšení informovanosti, je třeba dosáhnout politických závazků. Druhý celoevropský audit o osteoporóze by měl k těmto aktivitám významně přispět.

Prof. MUDr. M. Bayer, CSc.
člen EU Osteoporosis Consultation Panel
a EU Audit Working Group