

NOVINKY V LÉČBĚ OSTEOPORÓZY

MUDr. Tomáš Hála

Osteocentrum Pardubické krajské nemocnice, Pardubice

SYNARC/CCBR Czech, Center for Basic and Clinical Research, Pardubice

Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

Důsledkem osteoporózy jsou zlomeniny, zejména obratlů a kyčle. Tyto zlomeniny významně zhoršují kvalitu života a zkracují jeho délku. V současné době máme k dispozici paletu účinných léků v terapii osteoporózy a další nové léky jsou ve fázi výzkumu. Denosumab, glucagon-like-peptide-2, inhibitory katepsinu K, orální forma kalcitoninu a látky ovlivňující kalcium-sensing receptor mohou být v budoucnu účinnými léky v boji proti osteoporóze. Jejich efekt je navíc zprostředkován novými mechanizmy účinku.

Klíčová slova: osteoporóza, denosumab, glucagon-like-peptide-2, inhibitory katepsinu K, orální forma kalcitoninu a látky ovlivňující kalcium-sensing receptor.

Med. Pro Praxi 2007; 4(11): 454–457

Úvod

Osteoporóza je považována za problém nejen zdravotní, ale také ekonomický a společenský. S prodlužující se délkou života stoupá zcela zřetelně výskyt osteoporózy a zlomenin. Osteoporóza byla v roce 1993 definována jako systémové onemocnění skeletu charakterizované sníženou kostní densitou (BMD), porušením mikroarchitektury kostní tkáně a následným zvýšením fragility kosti a rizika zlomeniny (4). Později tato definice byla doplněna o pojem kostní kvality, protože odborně zjištěná hodnota BMD vysvětluje jen asi 70% mechanické odolnosti kosti. Dnes víme, že rozhodujícím pojmem je kostní síla. Kostní síla je kritériem zastřešujícím kostní densitu i kvalitu (37). V současné době je tedy osteoporóza definovaná jako snížení pevnosti kosti, která predisponuje postiženou osobu ke zvýšenému riziku zlomenin. Důsledkem tohoto onemocnění jsou tedy zlomeniny, zejména obratlů a kyčle. Tyto zlomeniny významně zhoršují kvalitu života a zkracují jeho délku. Devadesát procent zlomenin proximálního femoru u starších žen vzniká na podkladě osteoporózy (34). Většina těchto zlomenin je způsobena relativně malým traumatem jako je pád z postele, pád ze stoje nebo nižší výšky. Během jednoho roku po zlomenině proximálního femoru umírá 1 z 5 pacientů (20%) (43). Z těch, kteří zlomeninu přežijí, zůstává trvale odkázáno na ústavní péči více než dvojnásobek osob ve srovnání se stejně starými osobami stejného pohlaví (21). Je také velmi dobře známo, že předchozí zlomeniny zvyšují riziko zlomenin dalších (7, 20, 26, 31, 46). Přitom zlomeniny nejen zvyšují morbiditu, ale i mortalitu (6). Z tohoto pohledu je zarážející, že naprostá většina pacientů po zlomenině krčku stehenní kosti není odeslána k vyšetření a tudíž léčena. Studie, která byla provedena v České republice, odhalila, že pouze 6,7% pacientů po zlomenině krčku stehenní kosti podstoupí adekvátní vyšetření (3). Toto zjištění je v kontrastu s tím, že v současné době máme k dispozici paletu účinných

léků v terapii osteoporózy a další nové léky jsou ve fázi výzkumu. V současné době se lékaři setkávají s léky, které mají vlastnosti osteoresorpční (ibandronát, alendronát, risedronát, kalcitonin, raloxifen), osteoanabolické (teriparatide) nebo spojující obě vlastnosti (stroncium-ranelát).

Cílem článku není rozvádět současnou dostupnou léčbu, ale upozornit čtenáře na potenciálně nové léky a lékové skupiny, které by se mohly objevit v našich ordinacích v nejbližší době.

Denosumab – ovlivnění osy OPG/RANKL/RANK

Osa osteoprotegerin/RANKL/RANK zásadním způsobem ovlivňuje metabolismus kostí (24, 27–29). RANK (receptor activator of nuclear factor NF-κB) je receptor nacházející se na prekurzorech osteoklastů, stejně jako na zralých osteoklastech. RANKL (receptor activator of nuclear factor NF-κB-ligand), ligand pro RANK, je polypeptid, který působí jako aktivátor a váže se na RANK. Při vazbě RANKLu na RANK dochází k diferenciaci a aktivaci osteoklastů a následnému zvýšení kostní resorpce. Osteoprotegerin (OPG) je peptid, který se kompetitivně váže s RANKL, za fyziologických podmínek inhibuje diferenciaci a aktivaci osteoklastů a napomáhá tak rovnováze mezi resorpcí a formací. Denosumab (AMG 162) je nově vyvinutá lidská monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou a specifitou váže na RANKL a inhibuje tak jeho aktivitu, čímž dochází k poklesu počtu osteoklastů, a tím ke snížení kostní resorpce. Oproti OPG má denosumab delší poločas účinku a výrazněji inhibuje kostní resorpci (9, 14). Je prokázáno, že denosumab snižuje kostní resorpci a zvyšuje densitu kostního minerálu (BMD) a zároveň zvyšuje mechanickou odolnost kostní tkáně (1, 30, 33). V současné době probíhá klinické hodnocení III. fáze zaměřené na účinnost denosumabu u pacientek s postmenopauzální osteoporózou.

Peptid podobný glukagonu; glucagon-like-peptide-2 (GLP-2)

GLP-2 je polypeptid odvozený od pro-glukagonu, prekurzoru glukagonu. GLP-2 je produkován v zažívacím traktu a má zásadní význam v regulaci morfologických změn, funkce a integrity střevního epitelu (44). Klinické a preklinické studie prokázaly, že GLP-2 zlepšuje perfuzi a hojení střevní sliznice a zvyšuje intestinální absorpci živin, čímž dochází k zlepšení celkového nutričního stavu (2, 32, 38, 44, 45, 47). GLP-2 byl již použit v léčbě syndromu krátkého střeva (12, 22) či Crohnovy nemoci (44). Významný je také vliv GLP-2 na kostní metabolismus. U pacientů se syndromem krátkého střeva vedlo denní s. c. podávání GLP-2 po dobu 5 týdnů k zvýšení intestinální absorpce kalcia, k nárůstu BMD a poklesu ukazatelů kostní resorpce (12). Původně se uvažovalo, že změny týkající se skeletu jsou způsobeny pouze zvýšenou absorpcí vápníku a celkovým zlepšením nutričního stavu, další studie však prokázaly, že GLP-2 přímo ovlivňuje kostní metabolismus (15, 16, 17). Jeho vliv na kostní metabolismus se nadále prověřuje.

Inhibitory katepsinu K

Katepsin K je enzym (cysteinová proteáza) produkován osteoklasty, který odbourává kostní matrix v průběhu osteoklastické kostní resorpce (10, 11). Z tohoto důvodu byly již od devadesátých let vyvíjeny přípravky ovlivňující katepsin K. V současné době existují inhibitory katepsinu K ve formě tablet s relativně dobrou biologickou dostupností. Inhibitory katepsinu K selektivně ovlivňují kostní resorpci, aniž by zasahovaly do procesu osteoformace (25). Inhibitory katepsinu K snižují osteoresorpci aniž by, na rozdíl od bisfosfonátů, ovlivňovaly životnost osteoklastů (35). V současné době je klinicky testováno pět inhibitorů katepsinu K. Vliv inhibitorů katepsinu K na densitu kostního minerálu a riziko fraktur musí být prověřen klinickým hodnocením III. fáze. Je pravděpodobné,

že inhibitory katepsinu K se kromě léčby postmenopauzální osteoporózy též uplatní v terapii osteoporózy sekundární či dalších chorob pohybového ústrojí (m. Paget, kostní metastázy, osteoartróza)

Orální kalcitonin

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) (5, 18, 19, 36, 42). Z dosavadních studií je známo, že kalcitonin podávaný jako nosní sprej snižuje riziko nových obratlových zlomenin, efekt kalcitoninu na periferní skelet nebyl přesvědčivě prokázán (5, 18, 19, 36). Nezanedbatelný je rovněž analgetický účinek kalcitoninu, který je využíván v symptomatické léčbě akutních vertebrálních zlomenin (39). Zajímavým zjištěním je skutečnost, že kalcitonin má pravděpodobně výrazný chondroprotektivní vliv. (23, 40). Dosavadní aplikace kalcitoninu má však několik úskalí: při podávání ve formě nosního spreje je obtížné 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 nepřijemná 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 orálně dostupného kalcitoninu. Probíhající výzkum v této oblasti odhalil, že při léčbě perorálním kalcitoninem (lososí kalcitonin navázaný na amino-kaprylové kyseliny) došlo k výraznému poklesu ukazatelů kostní resorpce (o 60 až 80 % v porovnání s placebem, s maximem 2–3 hodiny po podání léku). Změny v hodnotách osteokalcinu (marker kostní novotvorby) nebyly významné. Tolerance byla dobrá, pouze u některých subjektů se dostavily mírné gastrointestinální a kožní projevy v závislosti na dávce podávaného kalcitoninu (41). Uvedené výsledky ukazují, že perorální podání kalcitoninu s derivátem amino-kaprylové kyseliny představuje možnost bezpečné a účinné léčby osteoporózy. Vliv dlouhodobého podávání p. o. kalcitoninu na kostní obrat, BMD a riziko fraktur musí být prověřen dalšími klinickými studiemi.

Látky ovlivňující kalcium – sensing receptor

Kalcium-sensing receptor byl izolován poprvé v roce 1993 z tkáně příštinných tělísek. Tento receptor, který je umístěn na povrchu buňky monitoruje sérovou koncentraci kalcia a reguluje endogenní sekreci parathormonu (PTH) v příštinných těliscích (3). Když koncentrace kalcia v séru klesá, dochází ke stimulaci a produkci parathormonu. PTH reguluje metabolismus kalcia a fosfátů v kostech. Zvýšená

hladina při kontinuální sekreci PTH vyvolává zvýšenou kostní resorpci a tím rozvoj osteoporózy. Naopak transienční sekrece nebo aplikace malého množství PTH naopak vede k nárůstu kostní hmoty, má tedy proteoanabolický účinek (8). Počáteční klinické studie s antagonisty kalcium-sensing receptoru (resp. s kalcilytiky) prokázaly, že po navázání na CaSR stimulují rychlou a transienční produkci PTH v příštinných těliscích, a tím stimulují proces kostní novotvorby s následným zvýšením obsahu kostního minerálu. Efekt těchto látek je zapotřebí ověřit v dalším klinickém výzkumu.

Závěr

Vývoj nových léčivých přípravků probíhá v přímé závislosti na základním výzkumu.

Vyhodnocení účinnosti a klinické uplatnění léků podléhá principům medicíny založené na důkazu (Evidence Based Medicine – EBM). Registraci přípravků musí předcházet klinická hodnocení I.–III. fáze. Hlavním cílem léčby osteoporózy nesmí být prostý nárůst denzity kostního minerálu, nýbrž snížení rizika zlomeniny, zvláště pak periferního skeletu. Tím lze zásadně ovlivnit kvalitu života pacientů.

MUDr. Tomáš Hála

Osteocentrum Pardubické krajské nemocnice
Kýjevská 44, 532 03 Pardubice
e-mail: osteohala@nem.pce.cz

Literatura

1. Abrahamson B, Teng AY. Technology evaluation: denosumab, Amgen. *Curr Opin Mol Ther* 2005; 7: 604–610.
2. Boushey RP, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like peptide (GLP)-2 reduces chemotherapy-associated mortality and enhances cell survival in cells expressing a transfected GLP-2 receptor. *Cancer Res* 2001; 61: 687–693.
3. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca (2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993 Dec 9; 366 (6455): 575–580.
4. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646–650.
5. 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: 540–551.
6. Cummings SR, Melton J III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761–1767.
7. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med* 1995; 332: 767–773.
8. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone. *Endocr Rev*. 1993 Dec; 14 (6): 690–709.
9. Dougall W, Chaisson M. Monoclonal antibody targeting RANKL as a therapy for cancer-induced bone diseases. *Clin Calcium* 2006; 16: 627–635.
10. Fujita Y, Nakata K, Yasui N et al. Novel mutations of cathepsin K gene in patients with pycnodysostosis and their characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 425–431.
11. Fuller K, Kirstein B, Chambers TJ. The regulation and enzymatic basis of bone resorption by human osteoclasts. *Clin Sci (Lond)*. 2007 Jan 23; [Epub ahead of print].
12. Haderslev KV, Jeppesen PB, Hartmann B et al. Short-term administration of glucagon-like peptide-2. Effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients with no colon. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 392–398.

13. Hala T, Senk F, Zivny P, Skyvarova L, Carda M. The loss of follow up after a fragility hip fractures in some regions in Czech Republic. *Amsterdam International Menopause Symposium. Abstract book* 2007.
14. Hamdy NA. Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2005; 3: 121–125.
15. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2180–2189.
16. Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I et al. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. *Bone* 2004; 34: 140–147.
17. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B et al. GLP-2 Administration Attenuates Nocturnal Bone Resorption in Postmenopausal Women: A 14-Day Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20 Suppl 1: CO 30.
18. Chesnut CH 3rd, Majumdar S, Newitt DC et al. 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 (9): 1548–1561. Epub 2005 Apr 27.
19. 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: 267–276.
20. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: result from the European prospective osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 85–90.
21. Jalovaara P, Virkkunen H. Quality of life after primary hemiarthroplasty for femoral neck fracture: 6-year follow-up of 185 patients. *Acta Orthop Scand* 1991; 62 (3): 208–217.
22. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon *Gastroenterology* 2001; 120: 806–815

23. Karsdal MA, Tanko LB, Riis BJ et al. Calcitonin is involved in cartilage homeostasis: is calcitonin a treatment for OA? *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 617–624.
24. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050–5055.
25. Kim TS, Tasker AS. Non-covalent cathepsin K inhibitors for the treatment of osteoporosis. *Curr Top Med Chem* 2006; 6: 355–360.
26. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman P et al. Patients with prior fracture have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721–739.
27. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 613–635.
28. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 618–625.
29. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–176.
30. Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 1041–1050.
31. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285 (3): 320–323.
32. Martin GR, Wallace LE, Sigalet DL. Glucagon-like peptide-2 induces intestinal adaptation in parenterally fed rats with short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G964–972.
33. McClung MR. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: preclinical and early clinical studies. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4: 28–33.
34. Melton LJ III, Hamer M, Ray NF et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (1): 16–23.
35. Miller LR, Shewchuk LM, Wells-Knecht K et al. Design of potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of cysteine protease cathepsin K. *J Med Chem* 2004; 47: 588–599.
36. Munoz-Torres M, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 117–132.
37. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statements 2000; 17 (1): 1–45. http://konsensus.nih.gov/cons/111/111_intro.htm/.
38. Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Meddings JB. GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. *Am J Physiol* 1998; 275: G911–921.
39. Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 858–867.
40. Sondergaard BC, Wulf H, Henriksen K et al. Calcitonin directly attenuates collagen type II degradation by inhibition of matrix metalloproteinase expression and activity in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 759–768.
41. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P et al. 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: 1531–1538.
42. Tavares FX, Boncek V, Deaton DN et al. 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 (6): 477–81. Epub 2004 Sep 16.
43. Walker N, Norton R, Vander Hoorn S et al. Mortality after hip fracture: regional variations in New Zealand. *N Z Med J* 1999; 112 (1092): 269–271.
44. Wallis K, Walters JR, Forbes A. Review article: glucagon-like peptide 2 – current applications and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 365–372.
45. Washizawa N, Gu LH, Gu L, Openo KP, Jones DP, Ziegler TR. Comparative effects of glucagon-like peptide-2 (GLP-2), growth hormone (GH), and keratinocyte growth factor (KGF) on markers of gut adaptation after massive small bowel resection in rats. *J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 399–409.
46. Wasnich RD, Davis JW, Ross PD. Spine fracture risk is predicted by non-spine fractures. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 1–5.
47. Wu GH, Chen J, Li H, Wu ZH. Effects of glucagon-like peptide 2 on the adaptation of residual small bowel in a rat model of short bowel syndrome. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2006; 9: 441–444.