

18. Setnikar I, Cereda R, Pacini MA, Revel L. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneim Forsch* 1991; 41: 157-61.
19. Rovati LC. Clinical research in osteoarthritis: design and results of short-term and long-term trials with disease-modifying drugs. *Int J Tissue Res* 1992; 14: 243-51.
20. Piperno M, Reboul P, le Graverand M-PH, Peschard M, Annefeld M, Richard M et al. Osteoarthritic cartilage fibrillation is associated with a decrease in chondrocyte adhesion to fibronectin. *Osteoarthritis Cartil* 1998; 6: 393-9.
21. Müller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartil* 1994; 2: 61-9.
22. Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G, Rovati L, Setnikar I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneim Forsch* 1998; 48: 469-74.
23. Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidéz FR. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 1980; 7: 110-4.
24. Noack W, Fischer M, Förster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartil* 1994; 2: 51-9.
25. Houpt JB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999; 26: 2423-30.
26. Setnikar I, Giacchetti C, Zanolo G. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. *Arzneim Forsch* 1986; 36: 729-35.
27. Setnikar I, Palumbo R, Zanolo G. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneim Forsch* 1993; 43: 1109-13.
28. Reichelt A, Förster KK, Fischer M, Rovati LC, Setnikar I. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Arzneim-Forsch* 1994; 44: 75-80.
29. Baron AD, Zhu J-S, Zhu J-H, Weldon H, Maianu L, Garvey WT. Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995; 96: 2792-2801.
30. Hardingham T. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (suppl A): 3-5.
31. Baici A, Hörler D, Moser B, Hofer HO, Fehr K, Wagenhäuser FJ. Analysis of glycosaminoglycans in human serum after oral administration of chondroitin sulfate. *Rheumatol Int* 1992; 12: 81-8.
32. Paroli E, Antonilli L, Biffoni M. A pharmacological approach to glycosaminoglycans. *Drugs Exptl Clin Res* 1991; 17: 9-20.
33. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheum* 1996; 23: 1385-91.
34. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (suppl A): 14-21.
35. Uebelhart D, Thonar EJ-MA, Zhang J, Williams JM. Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (suppl A): 6-13.
36. Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop* 2000; 381: 229-40.
37. Beren J, Hill SL, Diener-West M, Rose NR. Effect of pre-loading oral glucosamine HCl/chondroitin sulfate/manganese ascorbate combination on arthritis in rats. *Exp Biol Med* 2001; 226: 144-51.
38. Andermann G, Dietz M. The influence of the route of administration on the bioavailability of an endogenous macromolecule: Chondroitin sulphate (CSA). *Eur J Metab Pharmacokin* 1982; 7: 11-6.
39. Conte A, de Bernardi M, Palmieri L, Luardi P, Mautone G, Ronca G. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneim Forsch* 1991; 41: 768-72.
40. Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delchambre B, Kuntz J-L, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3x400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartil* 1998; 6: 25-30.

Bisfosfonatbehandling til børn og unge

STATUSARTIKEL

Niels O. Illum

Anvendelse af bisfosfonat som led i forebyggelse og behandling af først og fremmest primær og sekundær osteoporose hos kvinder og mænd finder i dag sted i udbredt grad og på basis af placebokontrollerede undersøgelser.

Til børn og unge anvendes bisfosfonat først og fremmest til forebyggelse af frakturer og behandling af knoglesmerter ved osteogenesis imperfecta (medfødt knogleskørhed). Men indikationsområderne udvides for tiden til også at omfatte osteoporose, der er sekundært til kroniske sygdomme hos børn, og glukokortikoidinduceret osteoporose. Endvidere til behandling af sekundær hyperkalcæmi. Endeligt overvejes anvendelse af bisfosfonat til forebyggelse og behandling af kalcinose.

Der er tale om relativt sjældne tilstande hos børn og unge, og grundlaget for anvendelse af bisfosfonat bygger på undersøgelser med relativt få patienter inkluderet. Men placebokontrollerede undersøgelser er i gang.

Virkningsmekanismer ved anvendelse af bisfosfonat hos børn og unge

Virkningsmekanismerne ved bisfosfonatbehandling hos børn betragtes som værende identiske med de virkningsmekanismer, der kendes hos voksne patienter.

Bisfosfonat bindes stærkt til knoglevæv, og denne binding fører til hæmning af knogledybrydende celler (osteoklasters) aktivitet. Osteoklasternes delingshastighed, aktivitet og aktivitetsperiode nedsættes, og nettoresultatet er en øget knoglemasse (1). Dette resulterer i færre frakturer, færre eller ingen smerter, øget velbefindende og øget mobilisering hos børn og unge med osteogenesis imperfecta (2, 3). Endvidere kan længdevæksten fremmes hos små børn med osteogenesis imperfecta (4).

Ved subkutan fedtnekrose hos nyfødte kan svær hyperkalcæmi forekomme på basis af øget osteoklastaktivitet og øget knogleomsætning. Hæmning af denne aktivitet spiller formentlig en rolle ved den markante effekt, som adjuverende bisfosfonatbehandling kan have på hurtig reduktion af hyperkalcæmi (5). Hyperkalcæmi ved maligne tilstande mindskes ligeledes via hæmning af øget osteoklastaktivitet (6).

Ved behandling med bisfosfonat kan ændret mineralisering i relation til vækstsone ses i form af breddeøgning af disse, sklerose af metafysen og epifysen og dannelse af båndmønstre af mineralisering tæt ved vækstsone. Disse forandringer aftager eller forsvinder under behandlingspauser og har ingen effekt på knoglevækst eller frakturheling (7). Knoglesmerter kan forekomme ved behandlingsstart. Forbigående hypokalcæmi kan forekomme ved i.v. terapi og bør føre til reduktion af de efterfølgende doser. Det er uforudsigeligt, om og i hvilken grad denne bivirkning vil forekomme ved behandlingsstart.

Bisfosfonat tåles i øvrigt godt af børn og unge. Men forbigående feber, udslæt, muskelsmerter og leukopeni kan forekomme. Endvidere kan børn og unge få gastrointestinale bivirkninger med kvalme og diarré og irritation af slimhinden i esophagus, ventriklen og duodenum (6).

Indikationsområder og doseringer

Behandling med bisfosfonat er i særlig grad indiceret ved langvarige tilstande med øget knogledbrydning hos børn og unge, og hvor hæmning af denne samt opbygning ønskes. Det drejer sig om osteoporose ved kroniske sygdomme som reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus og dermatomyositis og steroidinduceret osteoporose (1, 8), osteoporose sekundært til inaktivitet og manglende belastning af dele af skelettet som ved rygmarsbrok og spinale traumer og endelig osteopatiske tilstande, ikke mindst osteogenesis imperfecta, juvenil osteoporose, fibrøs dysplasi og hyperfosfatasi (1, 2, 5, 6, 8, 9).

Knoglemineraltæthed (BMD) kan, sammenlignet med værdier målt før behandling, øges med 5-227% (målt på ryghvirvlerne L1-L4), eventuelle knoglesmerter mindskes eller svinder, og eventuel fraktur tendens nedsættes eller svinder, ligesom mobilitet og belastning som følge af øget knoglestyrke kan bedres. Behandlingseffekten er særlig markant inden for de første seks måneder efter påbegyndt behandling. Tabletbehandling foretages med Forsamax (alendronat) eller andre tredjegenérationsbisfosfonater. Dosering hos børn <20 kg er 5 mg og hos børn >20 kg 10 mg en gang dagligt om morgenen en time før morgenmad og med samtidig indtagelse af vand (1, 6).

I.v. behandling er formentlig ikke bedre, men kan vælges af hensyn til gastrointestinale bivirkninger og foretrækkes af samme årsag hos børn under skolealderen. Aredia (pamidronat) doseres da enten som 0,5-1,0 mg/kg/dosis i tre på hinanden følgende dage hver 4.-6. måned eller 0,5-1,0 mg/kg/dosis en gang hver måned (1, 8, 9). Dosis er også angivet som 10-40 mg/m² (2). Dosis blandes med 400 ml isotonisk NaCl og gives kontinuerligt over fire timer.

Uafhængig af alder og administrationsvej suppleres kosten med 800 mg calcium og 400 IU vitamin D dagligt (1, 6).

Børn og unge, der er under behandling, følges med seks måneders intervaller for ændringer i BMD, biokemiske markører for knogledbrydning og -nydannelse og eventuelle bivirkninger. Af hensyn til mulig behandlingsinduceret hypokalcæmi analyseres S-ioniseret calcium et døgn efter første i.v. behandling og gentages efter enhver dosisøgning. Ved værdier under normalområdet reduceres efterfølgende dosis med 50% og kan siden øges trinvis. Behandlingsinduceret hypokalcæmi normaliseres hurtigt, er oftest asymptomatisk og derfor kun sjældent genstand for behandling. Ved eventuel genfremkomst af knoglesmerter og ved manglende eller ringe øgning i BMD øges dosis successivt og/eller dosisintervallet for i.v. terapi mindskes (1).

Behandlingen kan fortsætte i 2-8 år eller formentlig længere. Længerevarende behandling kan med basis i eksisterende erfaringsgrundlag reduceres eller pauseres ved opnåelse af BMD i normalområdet for alderen (2) og øges eller genoptages ved recidiv af knoglesmerter.

Indikationer for bifosfonatbehandling hos børn og unge

- Osteoporose ved kroniske sygdomme med nedsat BMD, knoglesmerter og/eller frakturer.
- Osteogenesis imperfecta og andre osteopatier med nedsat BMD, knoglesmerter og/eller frakturer.
- Hyperkalcæmi ved subkutan fedtnekrose hos nyfødte og ved cancer.
- Kan endvidere overvejes ved kalcinose i forskellige former.

Hyperkalcæmiske tilstande kan være af akut og kortvarig karakter ved subkutan fedtnekrose hos nyfødte eller af længere varighed ved maligne sygdomme og sygdomme i calciumstofskiftet. Bisfosfonatbehandling kan påbegyndes tidligt i behandlingsforløbet, og effekt ses inden for 1-2 døgn. Aredia 1,0 mg/kg/dosis i.v. i tre på hinanden følgende dage kan anvendes som initial terapi; dosis gentages med intervallængder bestemt af tætte monitoreringer af S-ioniseret calcium. P.o.-behandling med Didronate (etidronat) i en dosis af 5 mg/kg to gange dagligt er endvidere effektiv for hyperkalcæmi ved subkutan fedtnekrose i neonatalperioden (1, 5, 6).

Tilstande med kalcinose er vanskelige at forebygge og behandle og kræver formentlig lang behandlingstid (1, 6). Endvidere er anvendelse overvejet som langtidforebyggelse hos unge, der er disponeret for forskellige former for cerebral kalcinose. Etidronat 15 mg/kg/dag givet p.o. i seks måneder med efterfølgende seks måneders pause er anvendt og har givet reduktion af neurologiske udfaldssymptomer (10).

Perspektiver

Behandling med bisfosfonat anvendes i dag hos børn og unge ved forskellige sjældne sygdomstilstande med primær og sekundær osteoporose, ved osteopatier, ved hyperkalcæmi og ved kalcinose. Behandlingen medfører øget knoglemineralisering, smertenedsættelse, bedre vækst, øget mobilisering og nedsættelse af frakturrisiko. Bivirkninger er få og sjældent afgørende for fortsat behandling.

Der arbejdes på en mere præcis fastlæggelse af indikationsområder for forebyggelse og behandling, præparater, doser og administrationsveje, og normalmaterialer for knoglemineralindhold hos børn og unge udbygges.

Reprints: Niels O. Illum, børneafdeling H, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: niels.illum@ouh.fyns-amt.dk

Antaget den 20. september 2002.

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, pædiatrisk klinik I, klinik for sjældne handicap.

Litteratur

1. Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates: from grandparents to grandchildren. Clin Pediatr 1999; 38: 687-702.

2. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child 2002; 86: 356-64.
3. Glorieux FH. The use of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 1491-5.
4. Fujiwara I, Ogawa E, Igarashi Y, Ohba M, Asanuma A. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. Eur J Pediatr 1998; 157: 261-2.
5. Rice AM, Rivkees SA. Etidronate therapy for hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis of the newborn. J Pediatr 1999; 134: 349-51.
6. Shoemaker LR. Expanding role of bisphosphonate therapy in children. J Pediatr 1999; 134: 264-7.
7. Brumsen C, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Medicine 1997; 76: 266-83.
8. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective diseases in children. Arthritis Rheum 2000; 43: 1960-6.
9. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 1998; 339: 947-52.
10. Loeb JA. Functional improvement in a patient with cerebral calcinosis using a bisphosphonate. Mov Disord 1998; 13: 345-9.

Virksomheden af losartan versus atenolol på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med hypertension og ekg-verificeret venstre ventrikelhypertrofi i LIFE-undersøgelsen

ORIGINAL MEDDELELSE

Hans Ibsen, Ole Lederballe Pedersen, Björn Dahlöf, Sverre E. Kjeldsen & Lars H. Lindholm

Resumé

Introduktion: Venstre ventrikelhypertrofi er en stærk, uafhængig risikofaktor for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Formålet med LIFE-undersøgelsen var at undersøge, om behandling med angiotensin-II AT 1-receptor-antagonisten losartan, reducerede kardiovaskulære hændelser mere effektivt end behandling med betablokkeren atenolol hos patienter med hypertension og venstre ventrikelhypertrofi.

Materiale og metoder: LIFE-undersøgelsen inkluderede 9.193 patienter i alderen 55-80 år med essentiel hypertension og ekg-verificeret venstre ventrikelhypertrofi og med systolisk blodtryk i siddende stilling på 160-200 mmHg og/eller diastolisk blodtryk på 95-115 mmHg. Patienterne blev randomiseret til dobbeltblind behandling med losartan versus atenolol. Det var planlagt, at patienterne skulle følges i mindst fire år, og indtil mindst 1.040 patienter havde haft en primær kardiovaskulær hændelse (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi).

Resultater: Blodtrykket faldt med 30,2/16,6 mmHg og 29,1/16,8 mmHg i henholdsvis losartan- og atenololgruppen. Det primære sammensatte effekt mål blev registreret hos 508 i losartangruppen og 588 i atenololgruppen (relativ risiko 0,87, $p=0,021$). Henholdsvis 232 og 309 havde et fatalt eller nonfatalt apopleksitilfælde (relativ risiko 0,75, $p=0,001$). Der var ingen forskel i hyppigheden af myokardieinfarkt i de to behandlingsgrupper. Nye diabetestilfælde var 25% mindre

hyppigt med losartanbehandling end med atenolbehandling. Bivirkninger var langt færre med losartanbehandling end med atenololbehandling.

Diskussion: Losartanbehandling forebyggede kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i højere grad end atenololbehandling for samme grad af blodtryksreduktion. Losartanbehandling var bedre tolereret end atenololbehandling.

I talrige klinisk kontrollerede undersøgelser er det vist, at effektiv antihypertensiv behandling medfører en kraftig reduktion i risikoen for kardiovaskulære komplikationer (1). Alligevel har behandlede hypertensive patienter fortsat en højere risiko for kardiovaskulære hændelser end personer uden hypertension. Dette kunne skyldes utilstrækkelig normalisering af forhøjet blodtryk eller mangelfuld regression af hypertensiv organskade, eksempelvis af venstre ventrikelhypertrofi.

Indtil nu er der ingen undersøgelser, der har vist en forskel i beskyttelsen mod kardiovaskulære komplikationer ved forskellige behandlingsprincipper, når blodtrykket blev reduceret til samme niveau (1). LIFE-undersøgelsen (2, 3) blev designet i starten af 1990'erne ud fra følgende overvejelser: Venstre ventrikelhypertrofi er en stærkt uafhængig risikofaktor for alle kardiovaskulære hændelser ved hypertension, såvel for kardiiale som for cerebrovaskulære (4). Regression af venstre ventrikelhypertrofi under blodtryksnedsættende behandling kunne have gunstige beskyttende virkninger uafhængig af blodtryksreduktionen. Angiotensin-II er en vigtig kardiovaskulær »vækstfaktor«, der er associeret med udvikling af venstre ventrikelhypertrofi (5). Blokering af angiotensin-II's virkninger kunne være specielt effektivt til regression af venstre ventrikelhypertrofi.

Losartan er den første tilgængelige selektive angiotensin-