

- tion. Hereditary Pancreatitis Research News, Midwest Multicenter Pancreatic Study Group 2000; 5: 2.
7. Gorry M, Furey W, Gabbazadeh D. Multiple mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with hereditary pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 163-8.
 8. Brentnall T, Lynch H, Bartsch DK, Ulrich C, Friess H, Easton et al. Pancreatic cancer: risks, screening, and surgery. *Hereditary Pancreatitis Research News Midwest Multicenter Pancreatic Study Group* 2000; 6: 1.
 9. Teich N, Ockenga J, Hoffmeister A, Manns M, Mossner J, Keim V. Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation. *Gastroenterol* 2000; 119: 461-5.
 10. Pfitzer HR, Barmada MM, Brunskill JPA, Finch R, Hart SP, Neoptolemos J et al. SPINK 1/PSTI polymorphisms act as disease modifier in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 615-23.
 11. Gates LK. Preventive strategies and therapeutic options for hereditary pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84: 589-95.
 12. Le Bodic L, Schnee M, Georgelin T, Soulard F, Ferec C, Bignon JD, Sagniez M. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Scr* 1996; 41: 1504-10.
 13. Perrault J. Hereditary pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 743-52.
 14. Gates LK, Ulrich CD, Withcomb DC. Hereditary pancreatitis, gene defects and their implications. *Surg Clin* 1999; 4: 711-22.
 15. Withcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossneheimer MJ. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
 16. Bell SM, Barnett C., Markham AF, Lench NJ. Evidence for a common mutation in hereditary pancreatitis. *J Clin Mol Pathol* 1998; 51: 115-7.
 17. Gorry M, Gabbazadeh D, Furey W, Gates LK, Preston AR, Aston EC et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with hereditary pancreatitis recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1997; 113: 1063-8.
 18. Withcomb DC. Hereditary pancreatitis new insights into acute and chronic pancreatitis. *GUT* 1999; 45: 317-22.
 19. Abita JP, Delaage M, Lazdunski M. The mechanism of activation of trypsinogen. The role of the few N-terminal aspartyl-residues. *Eur J Biochem* 1969; 8: 314-24.
 20. Brigteux-Gregoire S, Schyns R, Florin M. Phylogeny of trypsinogen activated peptides. *Comp Biochem Physiol* 1972; 42: 23-39.
 21. Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1999; 117: 7-10.
 22. Perrault J. Hereditary pancreatitis. Historical perspectives. *Med Clin North Am* 2000; 84: 519-29.
 23. *Cancer facts and figures*. Atlanta: American Cancer Society, 1997.
 24. Withcomb DC; Conference report: the first international symposium on hereditary pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18: 1.
 25. Lowenfels A, Maisonneuve P, DiMaggio EP, Elitsur Y, Gates LK. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89: 442-6.
 26. Patrianakos C, Hoffmann D. Chemical studies on tobacco smoke LXIV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J Anal Toxicol* 1979; 3: 150-9.
 27. Falk RT, Pickle WL, Fontham TE, Correa P, Morse A, Chen V et al. Occupation and pancreatic cancer risk in Louisiana. *Am J Indust Med* 1990; 18: 565-76.
 28. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer. I epidemiology. *Cancer cases and control* 2 1991; 325-7.
 29. Malescia A, Tommasini MA, Bonato C, Bocchia P, Bersani M, Zerbi A et al. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnoses of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1987; 92: 60-7.
 30. Safi F, Schlosser W, Falkenreik S, Beger HG. CA19-9 in serum course and prognosis of pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 155-61.
 31. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Hamano H, Kitagawa M, Saki Y. Sensitive serum markers detecting pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 61: 1827-31.
 32. Palsom B, Masson P, Andersen-Sandberg A. Tumor marker CA 50 levels compared to signs and symptoms in the diagnosis of cancer pancreatic. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 151-61.
 33. DiMaggio EP. Pancreatic cancer, clinical presentation, pitfalls and early clues. *Annals Oncol* 1999; 10 (suppl 4): 140-2.
 34. Howes N, Greenhalf W, Neoptolemos MA. Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma in hereditary pancreatic. *Med Clin North Am* 2000; 84: 719-38.

Glukosamin og kondroitinsulfat ved behandling af slidgigt

OVERSIGTSARTIKEL

Peter Angermann

Resumé

Glukosamin og kondroitinsulfat er naturligt forekommende stoffer, der i stigende omfang anvendes af danske patienter med slidgigt, selv om ingen af stofferne er godkendt i Danmark. Begge stoffer kan indtages peroralt og er uden kendte betydende bivirkninger. Både glukosamin og kondroitinsulfat er undersøgt i laboratorie- og dyreforsøg samt i flere kliniske studier, der tyder på, at de har en moderat effekt på symptomerne ved tidlig eller moderat slidgigt. Langtidseffekten af stofferne er ikke tilstrækkeligt dokumenteret, ligesom der for begge stoffers vedkommende mangler studier vedrørende forholdet mellem dosis og effekt.

Glukosamin og kondroitinsulfat tilhører gruppen af bruskeriverede, naturlige stoffer, hvor andre eksempler er glykosaminoglykanpolysulfat og glykosaminoglykanpeptidkompleks. Der er publiceret et betydeligt antal laboratorie- og dyreeksperimentelle undersøgelser samt kliniske studier i løbet af de seneste 20 år vedrørende disse stoffer, men hverken glukosamin eller kondroitinsulfat er godkendt til salg i Danmark.

Især glukosamin er i løbet af det seneste år blevet tiltagende populært blandt danske slidgigtpatienter, som skaffer sig stoffet fra udlandet eller via internettet. Da danske læger altså i stigende omfang vil blive konfronteret med spørgsmål vedrørende glukosamin og kondroitinsulfat fra patienter med slidgigt, findes det relevant at præsentere den foreliggende videnskabelige litteratur, selv om stofferne ikke forhandles i Danmark.

Materiale og metoder

Der foreligger et Cochrane-review vedrørende behandling af slidgigt med glukosamin (1) og to metaanalyser ved-

rørende behandling med glukosamin og kondroitinsulfat (2, 3). Disse artikler og de indgåede studier samt to senere publicerede randomiserede, dobbeltblindede undersøgelser (4, 5) ligger til grund for den kliniske del af denne oversigtsartikel.

Glukosamin

Glukosamin er et aminomonosakkarid med en molekylvægt på 179,17 Da og som glukosaminsulfat på 456,42 Da (6, 7). Glukosaminsulfat er et forstadie i glykosaminoglykan- (GAG) og hyaluronsyresyntesen og produceres normalt i cellerne ud fra glukose, sulfat og aminosyren glutamin (8, 9).

In vitro-forsøg og dyreforsøg har vist, at tilført glukosamin kan indgå direkte i cellernes syntese af GAG. Ekso- gent tilført glukosamin øger ikke alene GAG- og hyaluronsyresyntesen, men også den totale produktionen af proteoglykaner i såvel kondrocytter som i fibroblaster (10-16). Denne effekt er direkte dosisafhængig (10, 11, 13). Tilførsel af glukosamin påvirker ikke cellernes syntese af kollagen (14). Glukosamin hæmmer brusknedbrydningen i dyreforsøg med både biokemisk og mekanisk induceret artrose (15). Glukosamin har en antiinflammatorisk effekt, primært via en enzymhæmning, men har ingen virkning på prostaglandinsyntesen og ingen direkte analgetisk effekt (6, 17-20).

Glukosamin er beskrevet anvendt med succes til behandling af tidlig eller moderat slidgigt i forskellige led, primært knæ- og hoftelid. Den smertestillende effekt af glukosamin opnås efter 2-4 ugers behandling og er på linje med effekten af ibuprofen (21, 22). Der foreligger en række kliniske studier, herunder flere placebokontrollerede undersøgelser, ligesom stoffet har været vurderet i et Cochrane-review (1) og en metaanalyse (2). I *Towheed et al's* Cochrane-review indgik der 16 studier med i alt 2.029 patienter (1). Vurderingen af glukosamins effekt var positiv, men det blev samtidig fremhævet, at de indgåede studier generelt omfattede relativt få forsøgspersoner, og at langtidseffekten ikke kunne vurderes. I *McAlindon et al's* metaanalyse indgik der seks dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede studier med i alt 911 patienter (2). Forfatterne konkluderede, at der var en god effekt af glukosamin på symptomerne ved slidgigt, men at den reelle effekt formentlig var mere beskedent.

Der foreligger fire placebokontrollerede, dobbeltblindede studier med peroral glukosaminbehandling i mindst fire uger af veldefineret osteoartrose i samme led (knæled) hos alle indgåede patienter. Studierne har været publiceret som artikler i internationale tidsskrifter (19, 23-25). Disse studier, som omfattede 614 patienter, viste samstemmende en bedre effekt af glukosamin end af placebo på symptomerne ved slidgigt.

Der er foreløbig kun publiceret en enkelt undersøgelse med en lang followupperiode. I en undersøgelse fra Belgien ledet af *Reginster* blev 212 patienter med slidgigt i knæene behandlet med enten glukosaminsulfat eller placebo igennem tre år (5). Patienterne i behandlingsgruppen angav ingen væsentlige bivirkninger, en større reduktion i smerter og en bedre funktion end patienterne i placebogruppen. Den radiologiske reduktion af ledspalten var i placebogrup-

pen 0,1 mm per år, hvorimod der ikke fandtes radiologisk progression af osteoartrosen i behandlingsgruppen.

Glukosamin har en særdeles god optagelse fra mave-tarm-kanalen, hvor det væsentligst optages fra tyndtarmen (26). Ca. 90% af det peroralt tilførte stof optages (16, 26, 27), men ved første passage i leveren metaboliseres en del af det tilførte glukosamin til CO₂, vand og urinstof. Glukosamin har en biotilgængelighed på 44%, og en optagelse i vævet på 8-12% af det peroralt tilførte stof (6, 7). Glukosamin passerer nemt alle biologiske membraner og har en god optagelse i brusk, hvor det kan påvises kort tid efter peroral indtagelse (6, 7, 26). Glukosamin metaboliseres i leveren og udskilles fra nyrerne og endvidere fra lungerne i form af CO₂ (6, 7, 9, 26, 27).

Hyppigheden af bivirkninger er på linje med placebo og er oftest gastrointestinale, hvor de hyppigst angivne omfatter abdominalsmerter, kvalme, opkastning og diaré (16, 19, 24, 25). Andre rapporterede bivirkninger omfatter træthed, erytem, hovedpine og lægødem (28). I dyreforsøg er der påvist en øgning af insulinresistensen og dermed en reduceret glukoseoptagelse i cellerne efter parenteral tilførsel af glukosamin i relativt store doser (29). Der er dog hverken i dyreforsøg eller hos mennesker konstateret påvirkning af insulinresistensen ved peroral glukosaminbehandling, og diabetes mellitus anses ikke for en kontraindikation ved peroral glukosaminbehandling (7). Der er ikke rapporteret om interaktion med andre lægemidler (8). Der mangler fortsat studier over eventuel toksicitet ved langtidsbehandling (6).

Glukosamin produceres på basis af kitin fra skaldyr. Glukosamin kan anvendes som sulfat, hydroklorid, hydroiodid eller som acetylglukosamin med samme virkning og bivirkningsprofil og kan administreres peroralt, intramuskulært eller intravenøst. Den anbefalede dosering er minimum 1.000 mg glukosamin dagligt, men i de fleste studier har den anvendte dosis dog været 1.500 mg dagligt (6, 16). Der foreligger ikke studier over sammenhængen mellem dosis og effekt. Glukosamin forhandles ofte i kombination med kondroitinsulfat, men der er ingen kliniske data, der kan tages til indtægt for at kombinationen er mere effektiv end stofferne hver for sig (9).

Kondroitinsulfat

Kondroitinsulfat består af lange polysakkaridkæder, der er opbygget af lige mængder galaktosaminsulfat og glukuronsyre og har en molekylvægt på 10-40 kDa (30). Kondroitinsulfat er som den hyppigst forekommende GAG en væsentlig bestanddel af brusksens matrix, men det forekommer i alt væv (31). Kondroitinsulfat udgør 77-80% af GAG-indholdet i serum, hvor koncentrationen angives til at ligge mellem 10 µg og 30 µg per mm (31). Kondroitinsulfat metaboliseres i leveren til oligosakkarider, der udskilles i urinen (31).

I laboratorie- og dyreforsøg har man vist, at tilsætning af kondroitinsulfat har en stimulerende effekt på cellernes syntese af proteoglykaner (16, 32-34), en hæmmende effekt på kollagenase, elastase og andre proteolytiske enzymer (8, 13, 35), en hæmning af immunologiske processer ved artrose (32) og en forebyggende effekt mod dannelse af fibrintrømber i de subkondrale og synoviale blodkar (16). Der forelig-

ger flere laboratorie- og dyreforsøg, der omhandler effekten af en kombination af kondroitinsulfat og glukosamin, oftest endvidere kombineret med manganascorbat. Der er således påvist en god effekt af denne kombination på GAG-syntese og inflammation (36, 37), men det er ikke påvist, at kombinationen er mere effektiv end stofferne hver for sig.

Den kliniske virkning af kondroitinsulfat har været undersøgt i flere studier og er generelt positiv (6). Der foreligger to metaanalyser, begge publiceret i 2000, vedrørende den kliniske effekt af kondroitinsulfat på slidgigt. I *McAlindon et al's* metaanalyse indgik der ni placebokontrollerede studier med i alt 799 patienter (2). Det blev konkluderet, at kondroitinsulfat havde en moderat effekt på symptomerne ved slidgigt. *Leeb et al* fandt syv studier, der bedømtes som dobbeltblindede, randomiserede undersøgelser af god kvalitet (3). I alt 703 patienter indgik i metaanalysen. Der var effekt af kondroitinsulfat sammenlignet med placebo, men forfatterne fandt, at der var behov for undersøgelser med et større antal forsøgspersoner og en lang followupperiode. Der er senere publiceret yderligere en dobbeltblindet, placebokontrolleret undersøgelse, hvori der indgik 130 patienter med knæartrose (4). Der fandtes også i denne undersøgelse en effekt på symptomerne. Effekten var langsomt indsættende, men bedre end placebo.

Den symptomdæmpende effekt af kondroitinsulfat er blevet sammenlignet med NSAID og er fundet at være af samme størrelsesorden, men langsommere indsættende (33).

Der mangler studier med en lang followupperiode, og der foreligger ej heller studier vedrørende en mulig effekt på de strukturelle forandringer ved slidgigt.

Optagelsen af kondroitinsulfat fra mave-tarm-kanalen har været undersøgt i flere studier med dyr og mennesker og angives stærkt varierende fra 0% til 70% (6, 16, 31, 34, 38, 39). I et forsøg med 18 frivillige forsøgspersoner kunne der ikke påvises optagelse, hverken af intakt kondroitinsulfat eller af nedbrydningsprodukter med en molekylvægt på over 1.500 Da (31). I en anden undersøgelse af raske forsøgspersoner blev det fundet, at ca. 10% af den peroralt tilførte mængde kondroitinsulfat blev optaget som højmolekylært stof (39). Den maksimale absorption opnås efter en time og en stor del af det optagne kondroitinsulfat eller dets nedbrydningsprodukter genfindes efter kort tid i leddene (34). Kondroitinsulfat udskilles primært via nyrerne (8, 34, 39).

Der er ikke påvist alvorlige bivirkninger ved peroral behandling med kondroitinsulfat. De rapporterede bivirkninger er primært fra mave-tarm-kanalen i form af mavesmerter, kvalme, opkastning, diaré eller obstipation. Andre rapporterede bivirkninger omfatter ødem, alopeci og ekstrasystoli (3, 32, 33, 40). Der er ikke påvist teratogenicitet eller mutagenicitet i laboratorie- eller dyreforsøg (8).

Kondroitinsulfat fremstilles enten på basis af hajbrusk eller trakeae fra slagtekvæg. Ved peroral behandling anbefales doser på 1.000 mg til 1.500 mg dagligt (16, 40). Den oftest anbefalede dosis er 400 mg tre gange dagligt, men effekten er tilsyneladende den samme ved 1.200 mg én gang dagligt (40). Der foreligger ikke studier vedrørende forholdet mellem dosis og effekt.

Summary

Peter Angermann: Glucosamine and chondroitin sulphate in the treatment of arthritis.

Ugeskr Læger 2003;165:451-4.

Glucosamine and chondroitin sulphate are naturally occurring substances used by an increasing number of Danish patients with arthritis, although neither of the compounds has been approved for sale in Denmark. Both substances can be taken by mouth and have no known significant side effects. Glucosamine and chondroitin sulphate have been examined in laboratory and animal experiments, and in several clinical studies, which have shown some effect on the symptoms of early or moderate arthritis. The long-term effect has not been evaluated sufficiently and studies of the relation between dose and effect are lacking for both compounds.

Reprints: Peter Angermann, Gildhøj Speciallægeklinik, Brøndbyvester Boulevard 16, DK-2605 Brøndby.

Antaget den 1. juli 2002.
Gildhøj Speciallægeklinik.

Litteratur

1. Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
2. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. *JAMA* 2000; 283: 1469-75.
3. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 205-11.
4. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol* 2001; 28: 173-81.
5. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-6.
6. Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. *Rheum Dis N Am* 1999; 25: 379-95.
7. Setnikar I, Rovati LC. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. *Arzneim Forsch* 2001; 51: 699-725.
8. De los Reyes GC, Koda RT, Lien EJ. Glucosamine and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis: a survey. *Prog Drug Res* 2000; 55: 83-103.
9. Delafuente JC. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2000; 26: 1-11.
10. Kim JJ, Conrad HE. Effect of D-glucosamine concentration on the kinetics of mucopolysaccharide biosynthesis in cultured chick embryo vertebral cartilage. *J Biol Chem* 1974; 249: 3091-7.
11. Vidal y Plana RR, Karzel K. Glukosamin. Seine Bedeutung für den Knorpelstoffwechsel der Gelenke. I: Biochemie der Proteoglykane, Untersuchungen an in vitro-kulturen Embryonaler Mäuse-Fibroblasten und Knochenanlangen. *Fortsch Med* 1980; 98: 557-62.
12. Raiss R. Einfluss von D-Glucosaminsulfat auf experimentell geschädigten Gelenknorpel. *Fortschr Med* 1985; 103: 658-62.
13. Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In-vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents. *Int J Tiss Reac* 1992; 14: 231-41.
14. Bassleer C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartil* 1998; 6: 427-34.
15. Sandy JD, Gamett D, Thompson V, Verscharen C. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem J* 1998; 335: 59-66.
16. Hungerford DS. Treating osteoarthritis with chondroprotective agents. *Orthopedics Special Edition* 1998; 4: 39-42.
17. Setnikar I, Pacini MA, Revel L. Antiarthritic effects of glucosamine sulfate studied in animal models. *Arzneim Forsch* 1991; 41: 542-5.

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 knogledbrydende 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.