

Strontium ranelat: et nyt princip til behandling af postmenopausal osteoporose

Professor Leif Mosekilde, reservelæge Lars Rejmark Nielsen & 1. reservelæge Peter Vestergaard

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C og Osteoporoseklinikken

Resume

Strontium ranelat (SR) er et nyt lægemiddel mod osteoporose med en enestående virkningsprofil, idet det både hæmmer knogleresorptionen og stimulerer knogleformationen. Hos postmenopausale kvinder, der havde spinal osteoporose og var i behandling med calcium og D-vitamin, reducerede SR risikoen for nye vertebrale frakturer efter et år med 49% og efter tre år med 41% (*number needed to treat* (NNT) = 9). Antallet af kliniske rygfrakturer reduceredes i samme tidsintervaller med henholdsvis 52% og 38%. Antallet af patienter med mere end en ny spinalfraktur faldt med 36%. Højdereduktionen aftog signifikant, og der var tendens til færre lumbale smerter. Målt lumbal knoglemineraltæthed (BMD) steg 14,4% over tre år ved behandling med SR, hvilket svarer til en stigning på 6,8% efter justering for strontiumindhold, sammenlignet med at der i placebogruppen var et fald på 1,3%. Risikoen for nye ikkevertebrale frakturer reduceredes med 16%. Hos ældre kvinder med hofte T-score < -3 reduceredes risikoen for hoftefrakturer med 36% over tre år (NNT = 48). Hos patienter med osteopeni og mindst en risikofaktor reduceredes risikoen for første vertebrale fraktur med 72% over tre år (NNT = 12). Hos patienter >80 år reduceredes risikoen for nye vertebrale frakturer med 32% (NNT = 14). Der var få bivirkninger. SR er velegnet til behandling af postmenopausal osteoporose for at reducere risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer specielt hos ældre og patienter med øvre abdominal dyspepsi.

De fleste lægemidler, der i dag anvendes til behandling af osteoporose, hæmmer knogleresorptionen og dermed knogleomsætningen (antiresorptive farmaka). Herved øges knoglemineraltætheden (BMD) moderat (typisk 2-8%), det trabekulære knoglevævs tredimensionelle struktur bevares, knoglevævs styrke øges, og risikoen for frakturer reduceres med 30-50% [1]. Bisfosfonater, østrogen, østrogenreceptor-modulerende stoffer (SERM) og calcitonin hører til denne kategori. For nylig er daglige subkutane injektioner af det aminoterminal fragment af parathyroideahormon (PTH) indført til behandling af spinal osteoporose med frakturer. Denne behandling styrker knoglerne ved at øge knogleformationen. Herved reduceres risikoen for nye spinale frakturer med 65%, og risikoen for perifere frakturer reduceres med 50% [2].

Strontium ranelat (SR) er et nyt lægemiddel med en ene-

stående virkning, idet det både hæmmer knogleresorptionen og stimulerer knogleformationen.

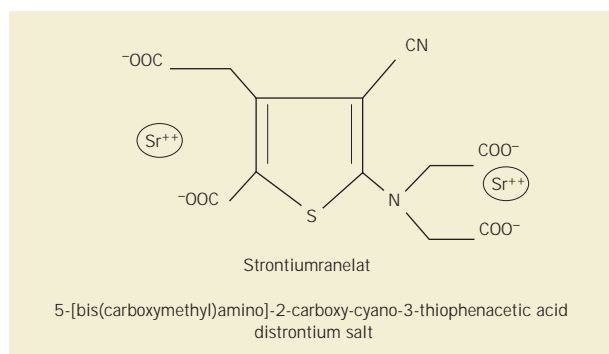
Kemi

SR er et salt af ranelinsyre indeholdende to atomer stabilt strontium (Sr) pr. molekyle (Figur 1). Ranelatet blev valgt blandt mere end 20 forskellige salte pga. et højt strontiumindhold (34,1%), god biotilgængelighed og god gastrointestinal tolerans.

Virkningsmekanismer

Sr bindes som calcium til knoglevæv ved adsorption til hydroxyapatitkrystaller. I rottemodeller hæmmer Sr i lave doser knogleresorptionen og stimulerer formationen [3]. Høje doser kan inducere skeletale abnormiteter specielt hos dyr med et lavt calciumindtag, hvilket medfører rakisitis og defekt knoglemineralisation [3]. Hos calciumsufficente rotter stimulerer Sr den endostale knogleformation og øger mængden af trabekulær knogle bl.a. ved at øge antallet af trabekler og nedsætte afstanden mellem trabeklerne. Samtidig øges knoglemineraltætheden og knoglestyrken dosisafhængigt [3]. Tilsvarende virkninger er set hos højere dyrearter med remodelering og hos ovariektomerede og immobiliserede osteopene dyr. Den nøjere virkningsmekanisme på molekylært plan er ikke afklaret, men Sr synes at stimulere osteoblastproliferationen og knogleformationen samtidig med, at osteoklastdannelsen og osteoklastaktiviteten hæmmes in vitro [4]. Sr (men ikke natriumranelat) virker agonistisk på den ekstracellulære calciumfølsomme receptor (CaSR), hvilket tyder på, at den biologiske effekt er knyttet til Sr [4].

Indbygningen af Sr i skelettet påvirker knoglemineralbestemmelserne, idet metalioner med et atomnummer højere end calcium (Z=20) svækker røntgenstrålerne mere end cal-



Figur 1. Den kemiske struktur af strontiumranelat.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

cium. Effekten af Sr ($Z=38$) på lumbal BMD kan i forskningsprojekter korrigeres ud fra strontiumindholdet i knoglebiopsier [4, 5]. En stigning i målt lumbal BMD på 9% efter tre år konverteres f.eks. til en stigning i korrigeret BMD på ca. 3,5%.

Farmakokinetik

Mennesker konsumerer normalt små mængder Sr fra vand og fra kosten, hvilket medfører plamakcentrationer på 0,11-0,31 $\mu\text{mol/pr. l.}$ Omsætningen af Sr minder om omsætningen af calcium. Den intestinale absorption deles i en aktiv og en passiv komponent [3]. Den aktive absorption er vitamin D-afhængig og aftager med alderen. Biotilgængeligheden af Sr er 19-27% efter 2 g SR i doseringsbrev [4]. Absorptionen hæmmes 60-70% af føde og calcium. Maksimal plasmakoncentration opnås efter 2-5 timer og *steady state* efter ca. 15 dage. Indbygningen af Sr i knoglevæv er proportional med plasmakoncentrationen. Sr-indholdet er højere i trabekulær end i kortikal knogle. Efter seponering udvaskes Sr fra skelettet med en initial hurtig fase ($T_{1/2}=41$ dage) og en senere langsom fase ($T_{1/2}=3$ år). Som calcium udskilles Sr renalt (*clearance* 7,5 ml/min) og i fæces (endogent fækal Sr tab). Plasma *clearance* er 12 ml/min. Ranelinsyre optages dårligt (6-26%), og 93-97% udskilles uomdannet renalt inden for syv dage [4].

Interaktioner

Absorptionen hæmmes af samtidig indtagelse af føde (mælk og mælkeprodukter), calcium, fosfat, aluminium og magnesiumhydroxid. Antacida kan med fordel tages to timer efter SR. Absorptionen af tetracykliner og quinoloner hæmmes af SR, hvorfor behandlingen bør indstilles ved behandling med disse antibiotika.

Kliniske studier

Fase II-studier

Der er gennemført to randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede, toårige studier for at finde den optimale dosis af SR. Studierne er udført hos henholdsvis tidligt postmenopausale, ikkeosteoporotiske kvinder [6] og hos postmenopausale kvinder med spinal osteoporose [5]. Resultaterne viste, at 1 g SR pr. dag effektivt forebygger knogletabet hos tidligt postmenopausale kvinder, og at 2 g SR pr. dag forebygger knogletabet hos kvinder med postmenopausal spinal osteoporose.

Fase III-studier (effektstudier)

I et treårigt multicenterstudie Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI) [7] blev 1.442 kvinder med spinal osteoporose analyseret efter randomisering til SR 2 g pr. dag ($n=719$) eller placebo ($n=723$) efter en 2-24 ugers indkøringsfase, hvorunder calcium- og vitamin D-status blev justeret på baggrund af det individuelle behov, vurderet ved kostanamnese og plasma-25-OHD-målinger. Calcium- (op til 1.000 mg/dag) og D-vitamin- (400-800 IU/dag) tilskuddet fortsatte

i hele behandlingsperioden. Inklusionskriterierne omfattede kvinder >50 år og >5 år efter menopausen med mindst en prævalent spinalfraktur og lumbal BMD $<0,840$ g/cm². Kvinder med alvorlig sygdom eller andre knoglesygdomme og kvinder, der havde været i behandling med bisfosfonat eller fluorid i de seneste 12 måneder eller med kalcitriol, østrogen eller kalcitonin i de seneste seks måneder, blev ekskluderet. Ved inklusion var den gennemsnitlige alder $69,7 \pm 7,3$ år, tid siden menopause $22,2 \pm 9,0$ år, BMI $26,2 \pm 4,2$ kg/m², lumbal BMD-T-score $-3,56 \pm 1,27$ og femur-T-score $-2,80 \pm 0,81$. Der var 12% rygere, en tredjedel havde tidligere haft perifere frakturer, og der var i gennemsnit 2,2 vertebrale frakturer pr. patient. Kliniske vertebrale frakturer blev defineret ved radiologiske frakturer kombineret med akutte rygsmerter og/eller en højdereduktion >1 cm. Efter 12 måneder var risikoen for nye vertebrale frakturer halveret (relativ risiko (RR)=0,51, 95% konfidensinterval (KI): 0,36-0,74, $p<0,001$), og behandlingseffekten holdt sig efter 36 måneder (RR=0,59, 95% KI: 0,48-0,73, $p<0,001$). Antallet af kliniske vertebrale frakturer faldt ligeledes såvel efter et år (RR=0,48, 95% KI: 0,29-0,80, $p<0,003$) som efter tre år (RR=0,62, 95% KI: 0,47-0,83, $p<0,001$). Over tre år skulle der behandles ni patienter for at forebygge et brud i columna (NNT=9 (95% KI 6-14)). Antallet af patienter med mere end en ny spinalfraktur var 6,4% i SR-gruppen og 9,8% i placebogruppen (RR=0,64, 95% KI: 0,44-0,93, $p<0,02$) mens reduktionen i antallet af perifere frakturer ikke var signifikant (RR=0,90: 95% KI: 0,69-1,17). Højdereduktionen aftog signifikant i behandlingsgruppen, og der var tendens til færre lumbale smerter. Målt lumbal BMD steg $14,4 \pm 0,6\%$ over de tre år ved behandling med SR, hvilket svarer til en stigning på 6,8% efter justering for strontiumindhold, sammenlignet med at der i placebogruppen var et fald på 1,3% ($p<0,001$). Serumknoglespecifik basisk fosfatase steg signifikant allerede efter tre måneder, mens serumkoncentrationen af C-telopeptid-crosslink (en resorptiv knoglemarkør) faldt.

Effekten på perifere frakturer er undersøgt i et tilsvarende treårigt multicenterstudie (Treatment Of Peripheral Osteoporosis (TROPOS)) [8], der omfattede 5.091 ældre, postmenopausale kvinder med osteoporose (alder $76,8 \pm 5$ år, hofte-T-score = $-3,1 \pm 0,6$), hvoraf 36,8% havde haft mindst en tidligere, ikkevertebral fraktur. I den samlede population reduceredes risikoen for en ny ikkevertebral fraktur med 16% (RR=0,84, 95% KI: 0,70-1,00, $p<0,04$). Ved en post hoc-analyse fandt man 41%'s reduktion i hoftefrakturrisikoen (RR=0,59, 95% KI: 0,37-0,95, $p<0,03$) hos patienter, der havde taget SR i mindst 18 måneder. Hos patienter >74 år med hofte-T-score $<-3,0$ blev risikoen for hoftefrakturer reduceret med 36% (RR=0,64, 95% KI: 0,41-1,00, $p<0,05$, NNT=48 over tre år).

I yderligere post hoc-analyser fandt man desuden, at SR-behandling hos patienter med osteopeni og mindst en klinisk risikofaktor reducerede risikoen for første vertebrale fraktur med 72% over tre år (NNT=12). Hos patienter >80 år reduceredes risikoen for nye vertebrale frakturer med 32% (NNT=14).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

Indikation

SR er godkendt til behandling af postmenopausal osteoporose for at reducere risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer. Der kan søges om individuelt tilskud efter samme kriterier som for bisfosfonater og raloxifen.

Bivirkninger

I SOTI-studiet var der samme kompliance hos de aktivt behandlede som hos de placebobehandlede, vurderet ud fra tælling af overtallige breve med SR. Forekomsten af bivirkninger og alvorlige bivirkninger i de to grupper var identiske. Diaré forekom hos 6,1% af patienterne i SR-gruppen og hos 3,6% i placebogruppen ($p < 0,02$). Denne forskel forsvandt dog efter tre måneder. Der var færre i behandlingsgruppen med gastrissymptomer (3,6% vs. 5,5%, $p = 0,07$). I de første tre måneder faldt plasmacalcium 0,08–0,05 mmol/l i behandlingsgruppen, mens plasmafosfat steg 0,08–0,12 mmol/l, ledsaget af et lille fald i plasma-PTH [7]. I de samlede fase III-forsøg sås en let asymptomatisk stigning i plasmakreatinkinase (til tre gange øverste normalområde) hos 1% af de SR-behandlede og hos 0,4% af de placebobehandlede. Incidensen af venøse tromboemboliske komplikationer (0,7% over fire år) var øget hos de SR-behandlede (RR 1,42, 95% KI 1,02–1,98, $p < 0,04$), ligesom der var en marginalt øget forekomst af bevidsthedsforstyrrelser, hukommelsestab og krampeanfald. Sammenfattende blev SR tålt godt, og behandlingen var ikke forbundet med alvorlige bivirkninger. Der var med den anvendte dosering ingen tegn på mineralisationshæmning i knoglebiopsier fra crista iliaca [7, 9].

Kontraindikationer

Ved kronisk nyresvigt kan strontium akkumuleres i knoglevævet og medføre mineralisationshæmning og osteomalaci [10]. SR er kontraindiceret ved kreatinin-clearance < 30 ml/min. Forsigtighed tilrådes ved tidligere venøse tromboemboliske komplikationer.

Dosis

Den daglige dosis er et brev med 2 g SR taget ved sovetid og tidligst to timer efter indtagelse af føde eller calcium. Høj alder, nedsat leverfunktion eller lettere nyrefunktionsnedsættelse medfører ikke dosisjustering. Granulatet tages som suspension opløst i et glas vand. Behandlingen skal efter behov suppleres med et tilskud af calcium og D-vitamin.

Pris

28 breve a 2 g koster 398,95 kr.; 84 breve a 2 g koster 1.127,65 kr.

Diskussion

SR er veldokumenteret til behandling af postmenopausal osteoporose for at reducere risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer. Erfaringsgrundlaget er imidlertid mindre

end for bisfosfonater. Behandling med SR er specielt indiceret hos ældre over 80 år, hvor dokumentationen for behandlingseffekt er bedre end for bisfosfonater. Det må desuden være førstevalgspræparatet hos patienter med tendens til øvre abdominal dyspepsi, ligesom det er et godt alternativ hos patienter, der får dyspepsi i tilslutning til bisfosfonatbehandling. Behandlingsvarigheden er indtil videre uafklaret. Man bør stille mod foreløbig 3–5 års behandling. Opfølgingsstudier må herefter vise, om behandlingen skal fortsætte. Der er ikke dokumenteret effekt af SR hos mænd, ved prednisoninduceret osteoporose eller som opfølgende behandling efter teriparatidbehandling. Ved disse indikationer bør der primært anvendes bisfosfonater. Det skal understreges, at BMD-målinger afspejler både behandlingseffekt og akkumuleret SR-dosis. Resultatet indeholder således også en vis information om patientens compliance.

Korrespondance: *Leif Mosekilde*, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: OVLO6LM@as.aaa.dk

Antaget: 24. januar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338:736–46.
- Neer RM, Arnoud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
- Marie PJ, Ammann P, Boivin G et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121–9.
- Reginster JY, Deroisy R, Juspin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today* 2003;39:89–101.
- Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD et al. Strontium ranelate: dose dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060–6.
- Reginster JY, Deroisy R, Dougados M et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized two-year, double-masked, dose-ranging, placebo controlled PREVOS trial. *Osteoporosis Int* 2002;13:925–31.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68.
- Reginster JY, Seeman E, de Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Tropos study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb 22; [Epub ahead of print].
- Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporosis Int* 2003;14:(suppl 3):S56–65.
- Schrooten I, Cabrea W, Goodman WG et al. Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 1998;51:448–56.