

## Strontiumranelat

v/Lars Rejnmark

Strontium er et grundstof som naturligt forekommer i små mængder i vand og føde. Endvidere kan der forekomme strontium i visse former for kosttilskud [1]. Strontium er indregistreret til behandling af osteoporose i form af strontium-ranelat (Sr), som er et salt af ranelinsyre der indeholder to atomer stabilt strontium per molekyle. Strontium indlejres i knoglevævet ved adsorption til hydroxyapatitkrystaller på samme vis som kalcium. Da strontium har en højere molekylvægt ( $Z=38$ ) end kalcium ( $Z=20$ ) påvirker indlejringen af strontium i knoglevævet *per se* knoglemineraltætheden (BMD) i en positiv retning når denne bestemmes ved en DEXA-scanning. Det er estimeret, at efter 3 års behandling med Sr kan godt halvdelen (måske op til 75%) af stigningen i BMD tilskrives at strontium (i stedet for kalcium) er blevet indlejret i knoglevævet. Når der som følge af behandling med Sr observeres en stigning i BMD, er den reelle stigning i knoglevævet's tæthed således betydelig mindre end den observerede stigning [1-3]. Som detaljeret nedenfor er effekten af behandling med Sr på forekomsten af frakturer kun undersøgt hos postmenopausale kvinder. I et nyligt publiceret Cochrane review blev det konkluderet at 3 års behandling med Sr fører til en signifikant reduktion i risikoen for såvel vertebrale (RR 0,63, 95% CI: 0,56, 0,71) som perifere frakturer (RR 0,86, 95% CI: 0,75 – 0,98) [4].

Sr administreres som et granulatet på 2 gram (Protelos<sup>®</sup>) der opslæmmes i 1 glas vand og indtages én gang dagligt om aftenen ved sengetid. Strontium absorberes som ionen  $Sr^{2+}$  i hele tyndtarmens længde på samme måde som  $Ca^{2+}$ . Der er en aktiv vitamin D afhængig transcellulær absorption i duodenum og jejunum, mens absorptionen i ileum er paracellulær og sker ved passiv diffusion. Biotilgængeligheden er ca. 25%. Samtidig fødeindtagelse nedsætter biotilgængeligheden med 60-70%, hvorfor det anbefales at patienten undgår fødeindtag 2 timer forud og 2 timer efter indtag af medicinen. Absorptionen af tetracykliner og quinoloner hæmmes af Sr, hvorfor behandling med Protelos<sup>®</sup> bør indstilles ved behov for behandling med disse antibiotika. Høj alder, nedsat leverfunktion eller lettere nyrefunktionsnedsættelse nødvendiggør ikke dosisjustering. Sr er dog kontraindiceret ved kreatinin-clearance  $< 30$  ml/min eftersom strontium ved betydningsfuld nyresvigt kan akkumuleres i knoglevæv og medføre mineralisations-hæmning og osteomalaci [5]. Samtidigt med behandling med Protelos<sup>®</sup> bør der sikres et adækvat indtag af kalcium og vitamin D gennem kosten eller som tilskud.

## Indikation

Strontium ranelat er godkendt til behandling af postmenopausal osteoporose. Effekt af behandlingen er kun dokumenteret hos kvinder. Der foreligger ikke dokumentation for effekt hos patienter med sekundær osteoporose på baggrund af f.eks. prednisonbehandling eller hyperparathyreoidisme. Der er heller ikke dokumentation for at Sr kan anvendes til at vedligeholde en BMD stigning induceret af 18-24 måneders anabol behandling med PTH(1-34) eller PTH(1-84). Desforuden er det ikke afklaret om PTH behandling har effekt hvis denne er forudgået af behandling med Sr.

## Virkningsmekanisme

På molekylært plan er den præcise virkningsmekanisme ikke endeligt afklaret. Meget tyder imidlertid på at Sr helt eller delvist udøver sin effekt via den calciumfølsomme receptor (CaSR) og/eller via OPG/RANK/RANKL systemet [6,7]. In vitro studier har vist at Sr angiveligt stimulere osteoblastproliferationen og dermed knogleformationen. Samtidig hæmmes osteoklastdannelsen og osteoklastaktiviteten hvorved knogleresorption mindskes [8]. Betegnelsen ”dual acting drug” er blevet brugt om Sr, hvilket hentyder til at Sr potentielt set samtidigt udøver knogleanabole og anti-resorptive effekter på knoglevævet. I dyreforsøg er det vist at Sr kan overdoseres.

Høj dosisbehandling har således ført til skeletale abnormiteter, især hos dyr med lavt calciumindtag, hvor der er observeret rhachitis og defekt knoglemineralisation. Ved behandling af rotter med relative lave doser hæmmer strontium derimod knogleresorptionen og stimulerer formationen [8]. I rottemodeller er der fundet en øget endostale knogleformation og en øget mængden af trabekulær knogle samtidigt med at knoglemineraltætheden og knoglestyrken er øget [9].

I humane studier er der fundet en relativ beskedent effekt af behandling med Sr på biokemiske markører for knogleomsætningen. Typisk ses der kun ændringer i størrelsesordenen 10-15% som følge af behandling med Sr, hvilket er betydeligt mindre end de ændringer som ses i relation til behandling med f.eks. bisfosfonater og PTH, hvor markørerne typisk ændre sig med mere end 50%. Derudover adskiller retningen af ændringer i knoglemarkører under behandling med Sr fra de tilsvarende ændringer ved behandling med andre lægemidler. Således fører behandling med anti-resorptive midler (f.eks. bisfosfonater) til et generelt fald, mens behandling med knogleanabole midler (f.eks. PTH/PTH-analoger) fører til en generel stigning i koncentrationen af markører for såvel knogleformationen som knogleresorptionen. Under behandling med Sr er der derimod fundet en stigning i plasmakoncentrationen af markører for knogleformationen (knoglespecifik basisk fosfatase) samtidigt med et fald i plasmakoncentrationen af markører for knogleresorptionen (CTX)

[10-12]. I overensstemmelse med de relative beskedne ændringer i biokemiske markører for knogleomsætningen er der i histomorfometriske studier af biopsier fra crista iliaca ikke påvist ændringer i aktiveringsfrekvensen i forhold til placebo hos patienter som gennem 1 til 5 år har været i behandling med Sr [13]. Ligeledes er der i forhold til placebo kun fundet en ikke-signifikant trend i retning af en reduceret knogleresorption som følge af behandling med Sr. I undersøgelserne med knoglebiopsier har der imidlertid været et betydeligt frafald i det adskillige deltagere ikke har indvilliget i at få foretaget biopsier både før og efter behandlingen hvilket angiveligt har kompromitteret studierne statistiske styrke. Studierne har dog vist tegn på en signifikant øget knogleformation. Det er således fundet at behandling med Sr i forhold til placebo øger osteoblast overfladearealet (+38%,  $p = 0.047$ ) og mineral apposition rate (MAR) i trabekulært knoglevæv (+9%,  $p = 0.019$ ) [13].

### **Effekter af Sr på Knoglemineraltætheden**

I 4 større kliniske studier med postmenopausale kvinder er der påvist en signifikant stigning i BMD under behandling med Sr i forhold til placebo [10-12,14]. Effekten af Sr på BMD er typisk betydelig større end effekten af behandling med bisfosfonater eller SERM. I et treårigt multicenterstudie studie - SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) - hvor 1.442 postmenopausale kvinder med spinal osteoporose blev randomiseret til Sr 2 g/dag ( $n = 719$ ) eller placebo ( $n = 723$ ) steg BMD signifikant i forhold til placebo med 14,4% i lændecolumna, med 9,8% i hofteregionen og med 8,3% i lårbenshalsen [10]. Der er forhåndenværende dokumentation for at stigningen i BMD fortsætter i op til 5 år efter behandlingsstart – og det er sandsynligt at BMD vil fortsætte med at stige så længe som behandlingen opretholdes [1]. Som ovenfor nævnt kan en del af denne stigning tilskrives indlejring af strontium- i stedet for kalciummolekyler i hydroxyapatitkrystaller, hvorfor den reelle stigning i knoglevævet tæthed er af mindre størrelse. I en analyse som kombinerede data fra ovennævnte SOTI studium med data fra TOPOS-studiet (se nedenfor) kunne der påvises en invers sammenhæng mellem BMD og risiko for en incident vertebral fraktur, tydende på at BMD også under behandling med Sr er en betydningsfuld prædikator for frakturrisiko [15-17]. Stigningen i BMD kan ved en DXA-scanning detekteres så tidligt som 6-12 måneder efter initiering af behandlingen og må forventes hos alle patienter [1]. Hvis der ved en kontrolscanning ikke kan påvises en stigning i BMD bør dette give anledning til en nærmere udredning af compliance til behandlingen, herunder hvorvidt patienten må forventes at kunne optage Sr fra gastrointestinkanalen (malabsorption, overholdelse af fasteperioder omkring

medicinindtag mv.). Ved ophør med behandlingen falder BMD, bl.a. som følge af et faldende indhold af strontium i knoglevævet. Faldet i BMD er således angiveligt større end det reelle fald i knoglevævet tæthed [1]. Ved skift fra behandling med Sr til behandling med f.eks. et bisfosfonat kan dette give anledning til fortolkningsmæssige problemer, i det efterfølgende DEXA-scanninger kan give indtryk af et faldende BMD trods fortsat behandling. Der foreligger imidlertid ingen kliniske studier som har belyst denne problematik.

## **Frakturstudier**

Der er til dato udført 4 større randomiserede dobbelt-blindede studier har undersøgt effekten af Sr på frakturhyppigheden [10-12,14]. Resultaterne af studierne er nyligt resumeret i et Cochrane review, hvor det konkluderes at 3 års behandling med Sr fører til en signifikant reduktion i risikoen for såvel vertebrale (RR 0,63, 95% CI: 0,56, 0,71) som perifere frakturer (RR 0,86, 95% CI: 0,75 – 0,98) [4].

### *Vertebrale frakturer*

I SOTI-studiet reducerede 36 måneders behandling med Sr risikoen for nye vertebrale frakturer med 41% (RR=0,59, 95% CI: 0,48-0,73,  $p < 0,001$ ) [10]. Antallet af kliniske vertebrale frakturer faldt ligeledes (RR = 0,62, 95% CI: 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% CI: 6-14). Antallet af patienter med mere end en ny spinal fraktur var 6,4% i Sr gruppen og 9,8% i placebogruppen (RR = 0,64, 95% CL: 0,44-0,93,  $p < 0,02$ ). Højdereduktionen aftog signifikant i behandlingsgruppen, og der var tendens til færre lumbale smerter.

### *Ikke-vertebrale frakturer*

I SOTI-studiet blev der ikke påvist nogen signifikant reduceret forekomst af ikke-vertebrale frakturer (RR = 0,90: 95% CI: 0,69-1,17) [10]. I TROPOS-studiet (TROPOS – Treatment Of Peripheral Osteoporosis) som inkluderede 5.082 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, ikke-vertebral fraktur) førte 3 års behandling med Sr derimod til en signifikant 16% reduceret risiko for perifere frakturer (RR = 0,84, 95% CI: 0,702 - 0,995,  $p = 0,04$ ) [14]. I en sub-analyse blev det tillige fundet at risikoen for en større ikke-vertebral fraktur (håndled, pelvis, os sacrum, ribben, sternum, klavikler, overarme og hofter) var reduceret med 19% i forhold til placebo (RR = 0.81; 95% CI:

0,66 - 0,98),  $p = 0,031$ ). I en meta-analyse er data fra de 2 studier kombineret ( $n = 6.572$ ), hvor det er fundet at risikoen for en ikke-vertebral fraktur er signifikant reduceret med 14% ( $RR = 0,86$ , 95% CI 0,75 - 0,98, NNT 58) efter 3 års behandling med Sr [4]

### *Hoftefrakturer*

TROPOS-studiet var a priori ikke designet til at kunne påvise en reduceret risiko for hoftenære frakturer og der blev da heller ikke påvist en signifikant effekt på risikoen for hoftenære frakturer ( $RR = 0,85$ , 95% CI: 0,61 – 1,19) [14]. Imidlertid kunne der i en post-hoc analyse påvises en 36% ( $RR = 0,64$ , 95% CI: 0,412 - 0,997,  $p < 0,05$ ) reduktion i risikoen for hoftenære frakturer hos kvinder som må anses for at være i høj risiko for at pådrage sig hoftenære frakturer (ældre end 74 år og femoral-neck BMD mindre end -3) [14].

### Osteopeni

I en re-analyse af data fra SOTI- og TROPOS studiet blev det fundet at behandling med Sr reducere risikoen for sammenfald i columna med 41% hos patienter med osteopeni (T-score -1 til -2,5) i columna lumbalis [18].

### *Sundhedsrelateret livskvalitet*

I 2 randomiserede kontrollerede studier er effekten af behandling med Sr på livskvalitet blevet målt med SF-36 spørgeskemaet [10,14]. Tillige er der anvendt et osteoporose fokuseret spørgeskema (QUALIOST) i TROPOS-studiet [14]. I en undergruppe af deltagere ( $n=1240$ ) fandt man at 2g Sr per dag bedre både det overordnede score og emotionel og fysisk score i QUALIOST skemaet signifikant i forhold til placebo [4]. Desuden reduceredes forekomsten af rygmerter med 29% [4].

### **Bivirkninger**

I SOTI studiet var complians ens blandt aktivt behandlede og de placebobehandlede, vurderet ud fra tælling af overtallige breve med Sr. Forekomsten af bivirkninger og alvorlige bivirkninger i de to grupper var identiske. Diarré forekom hos 6,1% af patienterne i Sr gruppen mod 3,6% i placebogruppen ( $p < 0,02$ ). Denne forskel forsvandt dog efter 3 mdr. Der var færre i behandlingsgruppen med gastritissymptomer (3,6 vs. 5,5%,  $p = 0,07$ ). De første 3 mdr. faldt plasma calcium 0,08 – 0,05 mmol/l i behandlingsgruppen, medens plasma fosfat steg 0,08-0,12 mmol/l,

ledsaget af et lille fald i plasma PTH [10]. I de samlede fase III forsøg sås en let asymptomatisk stigning i plasma kreatinkinase (til 3 gange øverste normalområde) hos 1,0% af de Sr behandlede sammenlignet med 0,4% af de placebobehandlede. Incidensen af venøse tromboemboliske komplikationer (0,7% over 4 år) var øget hos de Sr behandlede (RR 1,42, 95% CI 1,02-1,98,  $p < 0,04$ ), ligesom der var en marginalt øget forekomst af bevidsthedsforstyrrelser, hukommelsestab og krampeanfald. Sammenfattende blev Sr tolereret godt, og behandlingen var ikke forbundet med alvorlige bivirkninger. Der var med den anvendte dosering ingen tegn til mineralisationshæmning i biopsier fra crista iliaca [4,10].

#### Reference List

1. Blake GM, Lewiecki EM, Kendler DL, Fogelman I. A Review of Strontium Ranelate and Its Effect on DXA Scans. *Journal of Clinical Densitometry* 2007; **10**: 113-119.
2. Nielsen SP, Slosman D, Sorensen OH, Basse-Cathalinat B, De Cassin P, Roux C, Meunier PJ. Influence of Strontium on Bone Mineral Density and Bone Mineral Content Measurements by Dual X-Ray Absorptiometry. *Journal of Clinical Densitometry* 1999; **2**: 371-379.
3. Blake GM, Fogelman I. Effect of Bone Strontium on BMD Measurements. *Journal of Clinical Densitometry* 2007; **10**: 34-38.
4. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **3**: CD005326.
5. Oste L, Bervoets AR, Behets GJ, Dams G, Marijnissen RL, Geryl H, Lamberts LV, Verberckmoes SC, Van Hoof VO, De Broe ME, D'Haese PC. Time-evolution and reversibility of strontium-induced osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 2005; **67**: 920-930.
6. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol* 2007; **74**: 438-447.
7. Chang W, Tu C, Chen TH, Komuves L, Oda Y, Pratt SA, Miller S, Shoback D. Expression and Signal Transduction of Calcium-Sensing Receptors in Cartilage and Bone. *Endocrinology* 1999; **140**: 5883-5893.

8. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of Action and Therapeutic Potential of Strontium in Bone. *Calcified Tissue International* 2001; **69**: 121-129.
9. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, Tsouderos Y. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993; **8**: 607-615.
10. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; **350**: 459-468.
11. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, de Vernejoul MC, Roces A, Reginster JY. Strontium Ranelate: Dose-Dependent Effects in Established Postmenopausal Vertebral Osteoporosis--A 2-Year Randomized Placebo Controlled Trial. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2002; **87**: 2060-2066.
12. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002; **13**: 925-931.
13. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, Delmas PD, Meunier PJ. Histomorphometric and mu-CT Analysis of Bone Biopsies from Postmenopausal Osteoporotic Women Treated with Strontium Ranelate. *J Bone Miner Res* 2007; **IN PRESS**.
14. Reginster JY, Seeman E, de Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2005; **90**: 2816-2822.
15. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, Luisetto G, Padrino JM, Doyle D, Prince R, Fardellone P, Sorensen OH, Meunier PJ. Vertebral Fracture Risk Reduction With Strontium Ranelate in Women With Postmenopausal Osteoporosis Is Independent of Baseline Risk Factors. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006; **21**: 536-542.
16. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, Spector TD, Fardellone P, Brixen K, Devogelaer JP, Diaz-Curiel M, Albanese C, Kaufman JM, Pors-Nielsen S, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 3076-3081.
17. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, Spector TD, Fardellone P, Brixen K, Devogelaer JP, Diaz-Curiel M, Albanese C, Kaufman JM, Pors-Nielsen S, Reginster JY. Relationship between Bone Mineral Density Changes and Fracture Risk Reduction in Patients Treated with Strontium Ranelate. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007; **92**: 3076-3081.

18. Seeman E, Devogelaer J, Lorenc R, Spector T, Brixen K, Balogh A, Stucki G, Reginster J. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Vertebral Fractures in Patients with Osteopenia. *J Bone Miner Res* 2007.