

# Behandlingsprinciper för olika läkemedel vid osteoporos

**SAMMANFATTAT** Osteoporos drabbar många individer i hela världen. Från att ha varit en sjukdom utan farmakologisk behandling har ett flertal läkemedel nu utvecklats och fler är på väg. Här beskrivs behandlingsprinciperna för de läkemedel som i dag används vid osteoporos.

Godkänd för publicering 6 juli 2012

**Ulf H Lerner**  
prof, Molekylär parodontologi, Umeå universitet, Umeå; Centrum för ben- och artritforskning, Institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg  
**E-post:** ulf.lerner@odont.umu.se

**Dan Mellström**  
adj prof, Centrum för ben- och artritforskning, Institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg

**Studier** vid författarens laboratorium har stötts av Vetenskapsrådet, Svenska Stiftelsen för Strategisk Forskning, Reumatikerförbundet, Konung Gustav Vs 80-årsfond, Västerbottens läns landsting, Patentmedelsfonden, Arbetslivsinstitutet, Anna-Greta Craafords Stiftelse, Svenska Tandläkare-Sällskapet, Umeå Universitet, Combine, ALF/LUA Sahlgrenska sjukhuset, Salus-Ansvar, Astra-Hässle och Pharmacia-Upjohn.

Vårt skelett består av kortikal benvävnad som omger alla sorters ben och trabekulär benvävnad som förekommer inuti benen. Kotorna i ryggraden har endast ett mycket tunt kortikalt ben och byggs nästan helt upp av trabekulärt ben. Lårbensskaffet innehåller enbart kraftigt kortikalt ben, men har trabekulärt ben i de proximala och distala ledändarna. Överkäken, och framför allt underkäken, har ett kraftigt kortikalt ben men har också omfattande trabekulärt ben.

Såväl det kortikala som det trabekulära benet byggs ständigt om hos en vuxen individ i en process som kallas remodelering. En förutsättning för detta är aktiviteter i skelettets tre olika celler: osteoklaster, osteoblaster och osteocyter. *Osteoblast*er kommer från mesenkymala stamceller och bildar benvävnad bestående av en proteininnehållande matrix och i denna hydroxyapatitkristaller. *Osteoklast*er är mångkärniga jätteceller som bildas från blodbildande stamceller genom att enkärniga celler, nära relaterade till makrofager, differentieras och slås samman. Dessa celler får då förmåga att fästa till benytor och att bilda syra för att lösa ut mineralkristaller och enzymer för att bryta ner matrixproteiner; därvid skapas en resorptionslakun. *Osteocyter* är osteoblaster som under benbildningen inbakats i benvävnaden. Dessa celler har en mycket stor

## Skelettet i käkar och annorstädes, del 5



Tidigare har fyra artiklar publicerats under rubriken **Skelettet i käkar och annorstädes**. Ur **Tandläkartidningen** nummer 8 2004, nummer 8 2005, nummer 15 2006 och nummer 8 2012.

mängd utskott, så kallade dendriter, med vilka de kan känna av belastning och reglera osteoblasters benbildning. Osteocyter kan också känna av mikrofrakturer och skadat ben för att initiera remodelering. Detta leder till att osteoklaster bildas genom att den osteoklaststimulerande cytokinen RANKL produceras. De differentierade osteoklasterna resorberar benet och när detta är

**FAKTA 1.**

Livstidsrisken att drabbas av en benskörhetsfraktur är 50 procent för kvinnor och 25 procent för män.

avslutat lämnar de resorptionslakunen och in i lakunen kommer nu osteoblaster som lockats dit av tillväxtfaktorer som *insulin-like growth factors* (IGF:s) och *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), vilka funnits lagrade inne i benets matrix. Osteoblasterna bildar sedan nytt ben och när resorptionslakunen är fylld avslutas processen. När benbildningen är lika omfattande som resorptionen bibehålls benmassan och man säger att processerna är kopplade (figur 1 a).

I hela skelettet pågår denna typ av ombyggnad hos en frisk person på cirka 1–2 miljoner ställen, vilket resulterar i att på ett år byggs tio procent av skelettet om och under tio år har vi således fått ett nytt skelett.

Det finns ett stort antal patologiska processer då remodelering inte är balanserad, som till exempel osteoporos, parodontit, olika former av artrit, lossnande ledproteser, lossnande tandimplantat och metastaserande maligna tumörer. I de flesta fall leder detta till att mer ben bryts ner än det som bildas och att benmassan minskar, men i en del fall sker det omvända och man får mer ben i en sklerotisk reaktion. Av dessa sjukdomar är osteoporos ett exempel på ett tillstånd som leder till minskad benmassa i sådan omfattning att risken för skelettfaktur ökar. Sjukdomen kallas därför på svenska för benskörhet. WHO (World Health Organization) definierar osteoporos som en sjukdom med låg benmassa och strukturella förändringar, vilket leder till minskad hållfasthet i skelettet och ökad risk för fraktur.



ILLUSTRATION: COLOURBOX

»... på ett år byggs tio procent av skelettet om och under tio år har vi således fått ett nytt skelett.«

Osteoporos är närmast en folksjukdom och drabbar en tredjedel av alla kvinnor äldre än 50 år. Livstidsrisken för en kvinna att drabbas av benskörhetsfraktur någon gång under livet är 50 procent, medan risken för män är 25 procent. Man har beräknat att år 2000 inträffade 9 miljoner kliniska osteoporosfrakturer i världen av vilka 1,6 miljoner var höftfrakturer, 1,7 miljoner

**Figur 1**

a) Remodellering av benvävnad är en process med vilken gammalt ben ersätts med nytt ben. Processen startar med att mogna osteoklastar bildas vilka sedan avlägsnar den skadade benvävnaden. Därefter sker en kommunikation (koppling) med benbildande osteoblaster som aktiveras och bildar nytt ben. Vid balanserad remodelering bildas lika mycket ben som har resorberats. Hur remodeleringsprocessen går till i detalj är hittills okänt, men förutom skadat ben påverkar även bland annat hormoner och belastning denna process.

b) Östrogen har en bensparande effekt genom att dels minska bildning av osteoklastar och deras benresorberande förmåga och dels genom att stimulera osteoblaster benbildande aktivitet.

c) Vid brist på östrogen ökar antalet osteoklastar genom att RANKL bildas och på detta sätt bildas fler remodeleringsställen. Östrogenbrist minskar också benbildningen varför nu remodeleringen blir obalanserad och benmassan minskar.

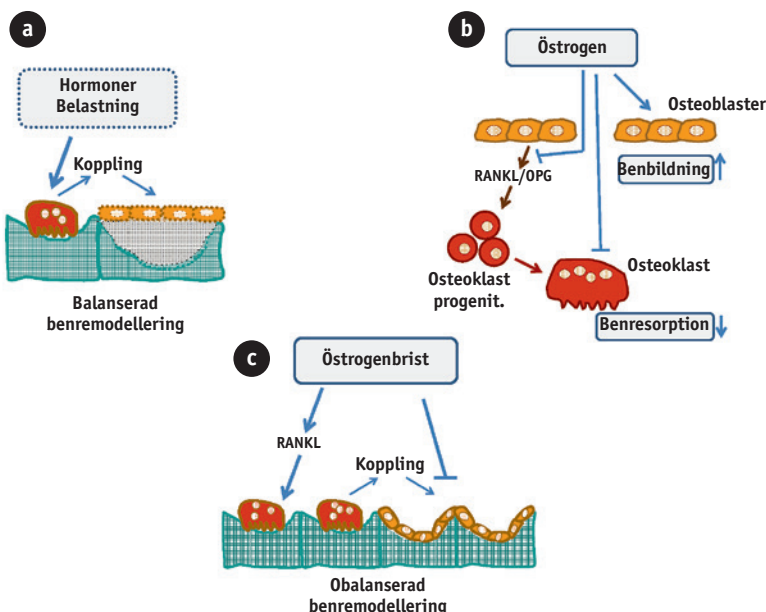




ILLUSTRATION: COLOURBOX

**»I Sverige diagnostiseras cirka 70 000 osteoporosrelaterade frakturer varje år, vanligtvis i underarm, överarm, höft eller kotor.«**

underarmsbrott och 1,4 miljoner kotfrakturer. I Sverige diagnostiseras cirka 70 000 osteoporosrelaterade frakturer varje år, vanligtvis i underarm, överarm, höft eller kotor. Underarmsfrakturer drabbar i regel yngre kvinnor med en medianålder på 64 år, medan medianåldern för höftfrakturer är 83 år. En fraktur ökar alltid risken för en ny fraktur som då oftast är av allvarligare natur. Av de osteoporosrelaterade frakturerna är höftfrakturer den allvarligaste formen, bland annat därför att den oftare sker hos äldre patienter som då inte sällan drabbas av olika former av komorbiditet och ökad mortalitet; varje år får cirka 18 000 svenska kvinnor eller män en höftfraktur. Man har beräknat att den totala kostnaden i Europa år 2000 på grund av osteoporos var 32 miljarder svenska kronor och att den kan komma att dubblas år 2050 på grund av demografiska förändringar.

Cellulärt orsakas osteoporos primärt av ökad bildning av osteoklaster och fler resorptionslakuner i skelettet. På grund av att osteoblasterna inte är lika kapabla som under fysiologiska förhållanden blir remodeleringen obalanserad och osteoblasterna bildar inte lika mycket ben som osteoklaster brutit ner, varvid benmassan minskar.

Brist på könshormoner är hos kvinnor den vanligaste orsaken till osteoporos och detta leder till så kallad primär osteoporos. Det finns dock andra orsaker till osteoporos, eftersom många sjukdomar och läkemedel också kan påverka remodelering av skelettet och ge upphov till sekundär osteoporos. Överskott av kortison, antingen på grund av medicinering med höga doser eller på grund av hög endogen produktion vid Cushings sjukdom, är en vanlig orsak till ökad frakturrisik.

Från att för endast ett par decennier sedan ha varit en sjukdom utan farmakologisk behandling har ett flertal läkemedel nu utvecklats för att behandla osteoporos och fler är på väg. De flesta av dessa riktar sig mot att minska resorptionen, men under senare år har även anabola läkemedel tillkommit som riktar sig mot att stimulera osteoblasters bildning av ben. Läkemedelsbehandling kan minska risken för kotfrakturer med 40–75 procent och i vissa fall höftfrakturer med upp till 40 procent. En begränsning är dock patienternas följsamhet med behandlingen, eftersom den måste pågå under mycket lång tid och att den upplevda effekten inte är uppenbar då sjukdomen inte ger symtom förrän frakturen inträffar. Det pågår därför utveckling av nya mer effektiva läkemedel som kan administreras mindre frekvent.

För en mer detaljerad beskrivning om osteoporosjukdomen hänvisas dels till en tidigare artikel i Tandläkartidningen i denna serie (Tandläkartidningen 2006; 98 (15): 50–61), dels till översiktsartiklar i referenslistan.

Avsikten med denna artikel är att beskriva behandlingsprinciperna för de läkemedel som nu används vid osteoporosbehandling. I artikeln redogörs också för kliniska data angående effekter på bentäthet och frakturprevention. Det bör dock påpekas att sådana data härrör från kliniska prövningar inför registrering av en substans som läkemedel och att jämförelser då görs med placebobehandling och endast i några fall med ett annat tidigare registrerat läkemedel. Detta innebär att siffror för bentäthet och frakturer inte kan jämföras helt exakt mellan olika läkemedel.

**KALCIUM OCH D-VITAMIN**

En patient med osteoporos har mindre mängd benvävnad såväl kortikalt som trabekulärt på grund av obalanserad remodelering. På röntgenbild ter sig detta som ett mindre radioopakt skelett, vilket ofta leder till att man i vardagslag använder uttrycket »urkalkat« skelett. Eftersom den minskade mängden benmassa primärt beror på ökad osteoklastaktivitet, och eftersom osteoklaster inte bara urkalkar skelettet utan också bryter ner matrixen, har patienten således inte enbart ett »urkalkat« skelett utan det saknas både mineral och benmatrix. Kalcium är nödvändigt för att kunna bilda mineralkristaller och den insikten har lett till att kalciumtillskott har givits rutinmässigt för att återbilda det urkalkade skelettet utan att det finns några belägg för att man kan bilda ny benvävnad genom kalciumtillskott. Eftersom kalcium kräver ett D-vitaminberoende protein i tarmen för att effektivt kunna tas upp har man tillsammans med kalciumtillskottet även givit D-vitamin. Det är ytterst tveksamt om denna behandling har någon betydelse hos merparten av svenska osteoporospatienter, med vissa undantag. Till dessa hör patienter som har D-vitaminbrist, till exempel genom långvarigt vistande inomhus på institutioner eller på grund av oförmåga att bilda D-vitamin i huden genom stark melaninpigmentering och/eller huddöljande klädedräkt. Trots de svaga bevisen för den generella nyttan med kalcium/D-vitamintillskott är det fortfarande den vanligaste terapin i Sverige mot osteoporos. Det som komplicerar utvärdering av de flesta läkemedelsstudierna är att även dessa patienter har fått kalcium/D-vitamintillskott tillsammans med det läkemedel som utprovas.

**FAKTA 2.**

Tillskott av kalcium och vitamin D är viktigt vid D-vitaminbrist, men mer tveksamt som generell behandling mot osteoporos.

### KALCITONIN

Kalcitonin är ett hormon som bildas i sköldkörtelns c-celler och som utsöndras i ökande grad när kalciumjonkoncentrationen i blodet stiger. Hormonet binds till receptorer på mogna osteoklasters yta och aktivering av dessa leder till att osteoklasten drar ihop sig och lämnar resorptionslakunen. Vi har själva funnit att kalcitonin också kan hämma bildning av osteoklaster i cellodling, inte genom att hämma differentiering utan genom att hämma sammanslagningen av osteoklastprogenitorceller till stora mogna osteoklaster.

Den fysiologiska avsikten med ökad insöndring av kalcitonin är att minska utflödet av kalcium från ben till blod för att minska kalciumjonkoncentrationen i blod. Betydelsen av detta ifrågasätts ibland eftersom patienter som bildar stora mängder kalcitonin i tyreoidatumörer inte tycks ha någon störd benresorption eller kalciumhomeostas.

Effekten av kalcitonin på osteoklaster kan påvisas både i cellkulturer och i kroppen och i båda fallen är den endast kortvarig. Av skäl som inte är klarlagda tappar osteoklaster känsligheten för hormonet och återgår ganska snart till att bli stora, fästa till benet och resorbera. När det under slutet av 1970-talet blev uppenbart att osteoporos inte var ett naturligt åldersfenomen, utan en sjukdom som blev allt vanligare, fanns inget läkemedel mot ökad benresorption förutom kalcitonin. Därför kom det att användas i en del länder i stor omfattning som osteoporosbehandling, utan att det fanns någon evidens för att patienterna fick ett starkare skelett. Kalcitoninbehandling saknar indikation i Sverige för behandling av osteoporospatienter.

### ÖSTROGEN

Eftersom bristen på kvinnligt könshormon är orsak till primär benskörhet, så kallad postmenopausal osteoporos, har det varit naturligt att behandla detta bristtillstånd med östrogen. Det dröjde dock i Sverige ända till 1993 innan diagnosen osteoporos erkändes som en sjukdom för vilken östrogen kunde förskrivas.

Skälet till att remodelering av skelettet blir obalanserad vid brist på östrogen är att såväl mogna osteoklaster som deras progenitorceller och osteoblaster har funktionella receptorer för detta steroidhormon. Det finns två olika östrogenreceptorer (ER, *estrogen receptor*), ER- $\alpha$  och ER- $\beta$ , varav benceller framför allt uttrycker ER- $\alpha$ . Dessa två receptortyper kodas av skilda gener och till viss del binds de också till olika delar av genomet och styr därmed uttryck av olika proteiner. Aktivering av receptorn i osteoblaster leder till ökad benbildning, medan aktivering i osteoklastprogenitorceller leder till minskad bildning av osteoklaster (figur 1 b, se sidan 65). Aktivering av östrogenreceptorer i mogna osteoklaster leder

### FAKTA 3.

Östrogenbehandling är inte längre aktuell som osteoporosbehandling på grund av ökad risk för bröstcancer.

till hämmad aktivitet. Vid brist på östrogen kommer alltså fler osteoklaster att bildas och som en följd ökar antalet remodeleringsställen (figur 1 c, se sidan 65). Eftersom osteoblaster samtidigt får mindre stimulans av östrogen bildas det mindre ben. Detta leder till obalanserad remodelering och minskad benmassa och så småningom till färre antal trabekler, tunnare kortikalis och ökad frakturrisik.

Substitutionsbehandling med östrogen har förstås effekt på många postmenopausala symptom, inklusive ökad bentäthet i skelettet och en viss minskning av antal kotfrakturer. Dock har man inte visat att östrogen minskar frakturer i andra delar av skelettet.

Många olika celltyper har receptorer för östrogen och bland annat har bröstkörtelepitelceller sådana receptorer kopplade till ökad proliferation av cellerna. Det har numera fastslagits att östrogensubstitution ökar risken för bland annat bröstcancer och trombos. Av denna anledning förskrivs östrogen inte längre som osteoporosbehandling. Det pågår dock en diskussion om att det skulle kunna finnas olikheter i bröstcancer-risk beroende bland annat på patienternas ålder och det pågår utvecklande av nya agonister med specifik effekt på ER- $\alpha$  respektive ER- $\beta$ .

### SERMS

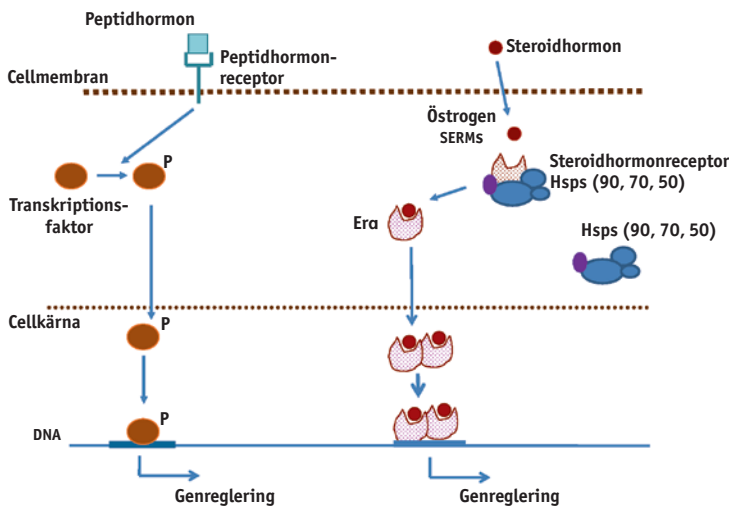
För att kunna minska östrogenstimulerad proliferation av framför allt bröstkörtelepitel har det utvecklats substanser som kan binda till östrogenreceptorer utan att dessa aktiveras, så kallade antagonister. Dessa har stor klinisk användning vid behandling av patienter med östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Vissa antagonister är inte helt »renlärliga«, utan de kan i en del celler fungera som agonist och i andra som antagonist. Dessa substanser kallas *selective estrogen receptor modulators*, förkortat SERMS.

Merparten av våra cellers receptorer är belägna på cellytan på grund av att de flesta hormoner, cytokiner, neurotransmittorer och andra signalsubstanser är proteiner som inte kan tränga in genom cellmembranets skikt av lipider. Sådana receptorer har ett komplicerat sätt att kommunicera med celler intracellulärt för att reglera deras aktiviteter, inklusive uttryck av gener. Genregle-

### FAKTA 4.

SERMs är östrogenantagonister i de flesta vävnader men i ben fungerar de som östrogen. SERMs har dokumenterad effekt på kotfrakturer men inte på höftfrakturer.





**Figur II**  
 De flesta signalsubstanser är peptider och kan därför inte tränga in genom cellmembraner som innehåller bland annat fetter. Sådana peptider binds därför till specifika receptorer på cellernas yta. För att sedan kunna förändra aktiviteten induceras olika typer av signalöverföring som nästan alltid slutar med att transkriptionsfaktorer inne i cellen aktiveras, ofta genom att en fosfatgrupp kopplas på. Den fosforylerade transkriptionsfaktorn kan då ta sig in i cellkärnan och där styra gener som antingen slås på eller av; dessa proteiner påverkar alltså transkription av gener, därav namnet. Steroidhormoner är ett undantag från denna princip, eftersom de är fettlösliga och därför kan ta sig genom cellmembranet. De binds till receptorer inne i cellen som normalt är inaktiva genom att de binder olika proteiner som *heat shock proteins* (HSP), men när hormonet finns tillgängligt släpper dessa inaktiverare och komplexet mellan receptor och hormon blir nu en transkriptionsfaktor. På så sätt binds östrogen och SERMS till östrogenreceptorer (Era). I de flesta fall binds två sådana receptorer till varandra (dimerisering) och det är detta komplex som tar sig in i cellkärnan och där reglerar gener på motsvarande sätt som andra transkriptionsfaktorer.

ringen styrs genom att receptorn aktiverar olika transkriptionsfaktorer inne i cytosolen (figur II). Dessa proteiner förflyttar sig då in till cellkärnan och binds till specifika områden i DNA, så kallade promotorer som fungerar som startmotorer för att budbärar-RNA för en viss gen ska bildas. Transkriptionsfaktorer är således en slags startnyckel för aktivering av gener. Östrogen tillhör gruppen steroidhormoner som bildats från kolesterol och som därmed är fettlösliga och kan tränga in genom cellmembranet. Sådana hormoners receptorer finns i cytosolen (figur II). När

hormonet binds till en sådan receptor kommer komplexet att fungera som en transkriptionsfaktor och på samma sätt som andra transkriptionsfaktorer att bindas till olika gens promotorer. På samma sätt penetrerar SERMS cellmembranet och binds till östrogenreceptorer där de i vissa celler fungerar som östrogenhämmare men i andra som stimulatorer liksom östrogen.

Den beskrivna bilden av genreglering med transkriptionsfaktorer är mycket förenklad. Bland annat finns i celler en uppsättning av andra proteiner som binds till den aktiverade transkriptionsfaktorn. En del av dessa fungerar tillsammans med transkriptionsfaktorn stimulerande, så kallade ko-aktivatörer, och andra inhiberande, så kallade ko-repressorer. Det är sålunda ett mycket stort komplex av proteiner som tillsammans med transkriptionsfaktorer binds till promotorerna i DNA och den relativa sammansättningen av ko-aktivatörer och ko-repressorer bestämmer om gener ska aktiveras eller hämmas. Kunskapen om alla dessa samband är ännu ofullständig.

Skälet till varför bindning av SERMS till östrogenreceptorer i vissa celltyper fungerar som antagonist och i andra som agonist är inte klarlagt, men en hypotes är att olika celltyper har olika uppsättningar av ko-aktivatörer och ko-repressorer. Detta leder till att komplexet binds på olika ställen i DNA och att i vissa vävnader aktiveras samma gener som när receptorn är bunden till östrogen, medan i andra vävnader förhindras detta.

I Sverige förskrivs raloxifen (Evista) på indikationen osteoporos och administreras peroralt i en dos om 60 mg/dag. Raloxifen fungerar primärt som en resorptionshämmare och har dokumenterad positiv effekt på benmassa, som upphör så snart läkemedlet sätts ut. Raloxifen minskar också risken för bröstcancer hos de osteoporospatienter som behandlas. I en studie omfattande 7705 kvinnor (MORE) fann man efter tre år att relativa risken för kotfrakturer minskade med 46 procent, men däremot är eventuell effekt på andra typer av frakturer osäker och inga fas III-studier där kotfrakturer utvärderats har gjorts. Nu har nya SERMS utvecklats och för närvarande testas lasofoxifene, bazedoxifene och arzoxifene i kliniska prövningar.

Lasofoxifene (0,25–0,5 mg/dag) ger relativt begränsad ökning av benmassa, men har i en treårsstudie omfattande 8 556 kvinnor (PEARL) visats dos-beroende minska den relativa risken för kotfrakturer med upp till 42 procent; den högre dosen gav en minskning av andra frakturer än kotfrakturer med 24 procent men ingen effekt sågs på kotfrakturer. Behandling ledde också till minskad risk för bröstcancer och hjärtsjukdom. Bazedoxifene i en dos om 20 mg/dag har också i en treårsstudie med 7 492 kvinnor visats hämma kotfrakturer med cirka 40 procent, men utan att

**FAKTA 5.**

Fluorider ger ett bentätare men skörare skelett.

ge någon effekt på andra frakturer; inga data för höftfrakturer föreligger. Arzoxifene har visats öka benmassan i kotor och höft, men några frakturdata föreligger ännu inte.

**FLUORIDER**

Det är känt sedan 1930-talet att exponering för höga koncentrationer av fluorider kan leda till sklerotiskt skelett, så kallad skelettal fluoros. Under slutet av 1970-talet och början av 1980-talet fann cellbiologer att fluorider kunde stimulera proliferation av osteoblaster och öka benbildning, vilket snart ledde till att fluorider föreslogs som en enkel och billig möjlighet att eventuellt behandla osteoporos. Första kliniska studierna var också uppmuntrande, eftersom patienterna fick en ökad täthet i skelettet när detta utvärderades med bentätetsmätning. Dock visade det sig efter några år att denna ökade täthet inte hade gett upphov till ökad hållfasthet utan till och med tvärtom, de behandlade patienterna fick mer höftfrakturer än kontrollgruppen. Sedan dess är det ett krav vid alla kliniska prövningar av osteoporosläkemedel att inte bara bentäthet utan också frakturer ska användas som effektmått för att utvärdera olika typer av behandlingar. Detta innebär att studierna måste pågå under mycket längre tid för att antalet frakturer ska hinna bli tillräckligt många för att kunna medge statistisk analys. Det ställer också högre krav på hur många patienter som måste inkluderas. Patienternas följsamhet med behandlingen blir därmed också en viktigare parameter.

Skälet till att ett skelett hos en fluoridbehandlad patient blir skörare har inte klarlagts i detalj, men beror sannolikt på att mikroarkitekturen inte återställs och att kanske också benvävnadens fysikaliska egenskaper inte blir normala. Under senare år har det också visats att fluorider kan stimulera osteoklastbildning och det är möjligt att även en sådan mekanism har bidragit.

**STRONTIUM**

På grund av att osteoporos drabbar så många individer i hela världen, varav fortfarande de flesta är obehandlade, och att nuvarande behandlingar är mycket kostsamma, finns det ett stort behov av att hitta nya, effektiva, billiga behandlingar som patienterna lätt kan administrera själva. Strontium visades redan på 1910-talet kunna stimulera benbildning och eventuellt också hämma benresorption. Sedan dess har framför allt strontiumranelat, bestående av ranelinsyra och två atomer strontium, visat sig vara det ur många synpunkter bästa strontiumsaltet. I dag är strontiumranelat licentierat i mer än 100 länder.

**FAKTA 6.**

Strontium ökar bentätheten och minskar frakturnrisken.

I fas II-studier har strontiumranelat (1/2, 1 eller 2 g/dag per os) givit dosberoende ökning av bentäthet i kotkroppar på 6–14 procent efter två års behandling. I fas III-studier har 2 g/dag ökat kotkropparnas bentäthet med 14 procent och minskat relativa risken för kliniska kotkompressioner med 41 procent efter tre år, resultat som också setts efter fyra år. Om behandlingen utsattes efter tre år minskade bentätheten igen. Även andra frakturer än kotfrakturer minskade efter tre års behandling med 16 procent. I en post hoc-analys fann man att höftfrakturer minskade med 36 procent hos äldre (> 74 år) högriskpatienter med låg bentäthet. Minskad risk för frakturer är oavhängig grad av osteoporos när behandling startas, benomsättning eller förekomst av tidigare fraktur.

Strontiumranelat deponeras i nybildat ben men påverkar inte mineraliseringsgraden. En studie med datortomografisk analys visade att behandling under två år ledde till ökad kortikal tjocklek och area med ungefär fem procent och trabekulär täthet med två procent, medan alendronat inte ledde till några sådana förändringar som kunde observeras med denna teknik. När det gäller negativa händelser eller svåra negativa händelser har man inte påvisat någon skillnad mellan strontiumranelat och placebo.

Strontiumranelat anses verka genom en kombination av minskad benresorption och ökad benbildning, vilket stöds av kliniska fynd som visar att biokemiska markörer av benresorption minskar och att markörer för benbildning ökar redan efter tre månader, effekter som också kvarstår efter tre år. Dock saknas ännu studier på cellulär nivå som konklusivt visar hur detta går till molekylärt.

**BISFOSFONATER**

I kroppsvätskorna förekommer mycket stora mängder oorganiskt pyrofosfat som fungerar som hämmare av kristallbildning eller som »kroppens mjukgörare av vatten« som en del uttrycker det.

Oorganiskt pyrofosfat bildas av celler som en biprodukt i många olika syntesreaktioner och bryts ner framför allt av enzymet alkaliskt fosfatas. Anledningen till att de kallas för mjukgörare beror på att man på 1930-talet upptäckte att polyfosfater kunde hämma kristallbildning

**FAKTA 7.**

Bisfosfonater ackumuleras i skelettet genom att de binds till hydroxyapatitkristaller. När dessa löses upp av osteoklasterna hämmas nedbrytning av skelettet på grund av att osteoklasterna dör.

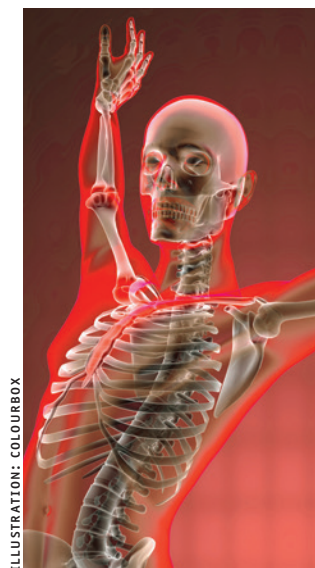
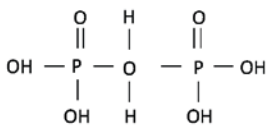


ILLUSTRATION: COLOURBOX

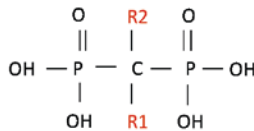
**»På grund av att osteoporos drabbar så många individer ... finns det ett stort behov av att hitta nya, effektiva, billiga behandlingar ...«**

**FAKTA 8.**

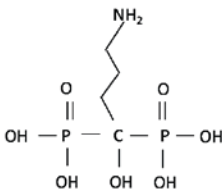
Bisfosfonater är toxiska för mogna osteoklaster och hämmar därmed också resorptionsberoende koppling till bennybildning.



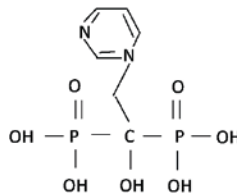
Oorganiskt pyrofosfat



Bisfosfonat

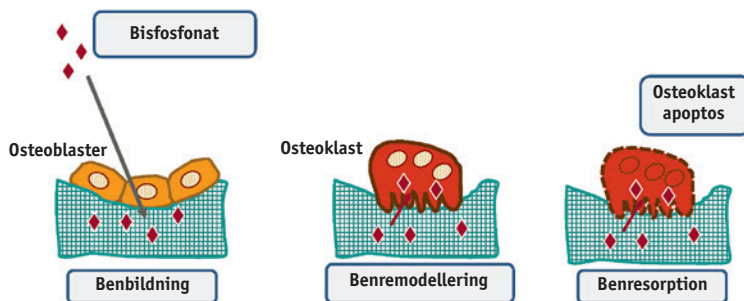


Alendronat



Zoledronsyra

**Figur III**  
Oorganiskt pyrofosfat innehåller P-O-P och blir därmed nedbrytbart av enzymer som alkaliskt fosfatas. Denna grupp har i bisfosfonaterna ersatts med P-C-P och därmed kan de inte klyvas av alkaliskt fosfatas. De bisfosfonater som numera används innehåller också olika kvävegrupper (N) för att göra dem mer aktiva.



**Figur IV**  
Bisfosfonater byggs in i skelettet där det bildas nytt ben och binds till hydroxyapatit. När sedan benet så småningom remodeleras kommer osteoklasterna utsättas för stora koncentrationer av bisfosfonat, vilket leder till att de genomgår apoptos och dör.

av kalciumsalter som till exempel kalciumkarbonat. Under 1960-talet kunde man sedan visa att oorganiskt pyrofosfat kunde hämma bildning av hydroxyapatit. Ett stort problem var dock att oorganiskt pyrofosfat är oerhört instabilt i biologisk miljö på grund av att de snabbt bryts ner av alkaliskt fosfatas. När man då testade en mängd andra substanser med liknande struktur som oorganiskt pyrofosfat fann man att när den centrala P-O-P-strukturen ersattes med den mycket mer stabila P-C-P i difosfonater (som då bisfosfonater benämndes) erhöill man substanser som även *in vivo* hämmade hydroxyapatitbildning (figur III). Man hade också tidigt funnit att bisfosfonater har en stor affinitet till mineralkristaller. Dessa kunskaper ledde också till försök att minska tandstensbildning med difosfonater.

En mycket viktig upptäckt för utvecklandet av bisfosfonater som resorptionshämmare, snarare än mineralisationshämmare, var när man fann att de också minskade upplösningen av hydroxyapatit. Sedan dess har det utvecklats en mängd olika bisfosfonater där man har förändrat strukturen så att deras förmåga att hämma resorption hela tiden har ökat. Alla har dock haft det gemensamt att de centralt innehåller P-C-P, vilket är viktigt för bindning till hydroxyapatit (figur III). Även om man initialt trodde att den hämmande effekten på benresorption berodde på minskad löslighet av hydroxyapatit visade det sig snart att bisfosfonater hämmade resorption på grund av cellulärt medierade effekter och inte på grund av fysikaliskt kemiska effekter.

Ett nytt viktigt steg i utvecklandet av potenta bisfosfonater var när man fann att förekomst av kväveatomer i molekylen ledde till 10–100 gånger mer potenta substanser (figur III). Det var så pamidronat och alendronat kom till. Sedan har många fler liknande substanser utvecklats. De kallas ibland för amino-bisfosfonater, trots att flera av dem inte innehåller någon aminogrupp; det är egentligen förekomst av kväveatomer som förenar dem. Zoledronsyra (figur III) är den senast utvecklade bisfosfonat som används kliniskt; den är också den mest potenta bisfosfonaten.

En unik egenskap för bisfosfonater är att de har hög specificitet för skelettet. De har dock låg biotillgänglighet och måste administreras i stora doser oralt för att ackumuleras i benvävnad i tillräcklig mängd. Bisfosfonater bryts inte ner till inaktiva produkter och utsöndras via njurarna.

Behandling med bisfosfonater leder till att substansen binds till skelettet på grund av deras höga affinitet till hydroxyapatit. Detta sker framför allt i de områden där benbildning pågår och substansen deponeras således i benvävnadens extracellulära matrix (figur IV). Där förblir den till dess att osteoklasterna bryter ner benet, vilket leder till en ackumulering av bisfosfonater i resorptionslakunen; så höga koncentrationer som 1 mM alendronat kan förekomma där. I höga kon-

**FAKTA 9.**

Bisfosfonater kan ges både oralt och intravenöst. De har mycket god effekt på frakturrisken i både kotor och höft.

centrationer har bisfosfonater en toxisk effekt på osteoklasterna som går i apoptos och dör (figur IV). Om detta gäller alla osteoklaster diskuteras, eftersom man också har funnit abnormt stora osteoklaster med mängder av cellkärnor hos bisfosfonatbehandlade patienter. Betydelsen och funktionen hos dessa jätteosteoklaster är inte klarlagda.

Även om man tidigt fick klart för sig att bisfosfonater hämmar benresorption genom att vara toxiska för osteoklaster var det först under 1990-talet som man hittade en möjlig biokemisk förklaring. Då fann man att de kväve-innehållande bisfosfonaterna hämmade en syntesväg i vilken mevanolat i flera olika steg bland annat omvandlas till kolesterol. Mevanolatmetabolism är också förutsättning för så kallade farnesylering och geranylgeranylering av olika proteiner, vilket är viktigt för osteoklasters funktioner och överlevnad. Potensen som resorptionshämmare följer väl förmågan att hämma mevalonatmetabolism för de kväve-innehållande bisfosfonaterna. De hämmar flera enzymer i denna syntesväg men nyckelenzymer verkar vara farnesylypyrofosfatsyntas.

Kolesterolsänkande statiner verkar också genom att hämma mevanolatmetabolism och intressant är att även dessa läkemedel hämmar benresorption *in vitro*. Dock verkar de inte kunna göra detta *in vivo*, eftersom studier av effekter på benmassa hos patienter som behandlas med statiner inte ger konklusiva data. Sannolikt beror detta på att statiner framför allt tas upp i lever och inte i ben, till skillnad från bisfosfonater.

Effekter av bisfosfonater har utvärderats i många studier på olika sätt och med olika typer av bisfosfonater. Den första stora studien (FIT 1) omfattade 2 027 kvinnor med postmenopausal osteoporos som först fick 5 och sedan 10 mg alendronat dagligen som oral dos. Efter tre år hade 8 procent i behandlingsgruppen fått nya kotfrakturer jämfört med 15 procent i placebogruppen, vilket ledde till en minskning av relativ risk med 47 procent. I placebogruppen fick under dessa år 2 procent höftfrakturer jämfört med 1 procent i behandlingsgruppen, vilket gav en minskning av relativ risk med 51 procent.

Risedonat har utvärderats i två studier med postmenopausal kvinnor som fått 5 mg/dag peroralt (VERT-NA med 2 458 patienter och VERT-NN med 1 226 patienter); behandling gav en relativ riskminskning för nya kotfrakturer om 41 respektive 49 procent efter tre år. Effekt på höftfrakturer av risedronatbehandling har utvärderats i en mycket stor studie (HIP) omfattande två grup-

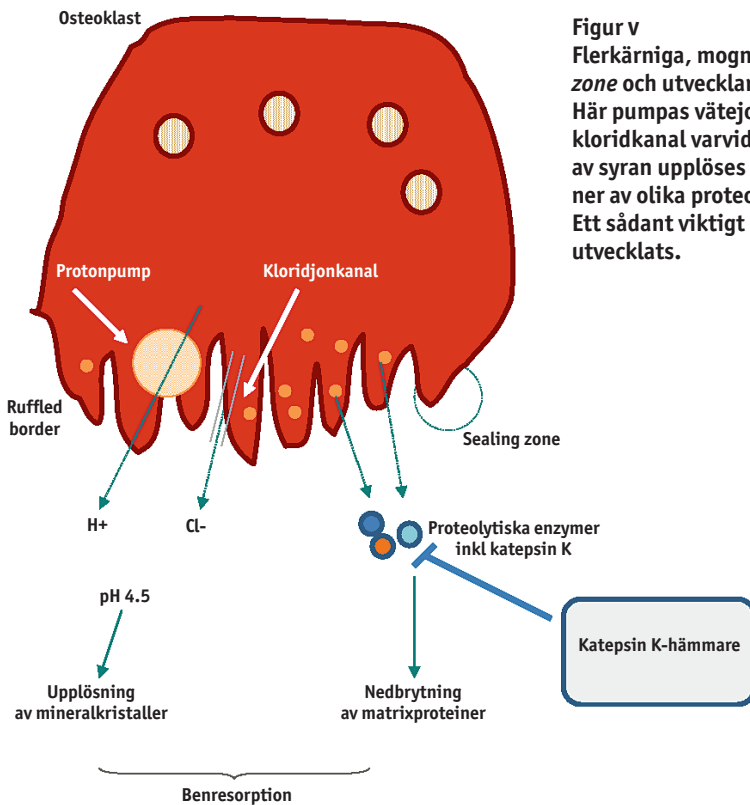
per med postmenopausal kvinnor, totalt 9 431 försöksdeltagare. Efter 3 års behandling med 5 mg/dag visade det sig att 3 procent i behandlingsgruppen och 4 procent i placebogruppen hade fått höftfraktur med en relativ riskminskning om 30 procent.

Zoledronsyrabehandling med 5 mg intravenös årlig infusion under 15 minuter utvärderades i HORIZON-studien omfattande 7 765 postmenopausal kvinnor. Patienterna fick behandling vid tre tillfällen; dels vid starten, dels efter ett och dels efter två år, varefter effekter utvärderades efter tre år. Nya kotfrakturer konstaterades hos 3 procent av de behandlade kvinnorna jämfört med 11 procent i placebogruppen, vilket gav en relativ riskminskning med 70 procent. Höftfrakturer inträffade hos 1 procent i behandlingsgruppen och 3 procent i placebogruppen, vilket gav en relativ riskminskning om 41 procent.

På grund av den dåliga biotillgängligheten ges orala bisfosfonater i höga doser och ger då ofta upphov till biverkningar i övre delarna av magtarmkanalen. Dessa undviks med intravenös bisfosfonat som zoledronsyra. Alendronat uppges också kunna ge biverkningar i matstrupen. Samtliga bisfosfonater kan ge akut-fasreaktioner med lågradig feber, huvudvärk och influensaliknande symtom som går över på ett par dagar. Dessa orsakas troligen av effekter via  $\gamma$ - $\delta$  T-celler. Andra biverkningar är smärtsymtom i muskuloskeletala systemet. En mycket omdiskuterad företeelse är de så kallade atypiska subtrokantära frakturerna i femurskaft, som är en sällsynt åkomma som eventuellt skulle kunna bero på långtidseffekter av minskad remodelering. I en nyligen publicerad retrospektiv svensk studie i New England Journal of Medicine har man gått igenom 59 fall med sådana atypiska skaftfrakturer i femur och fann att de var signifikant oftare förekommande vid bisfosfonatbehandling. Frakturerna förekom oftare redan under första året under behandling och minskade relativt snart efter utsättande. Det är dock ännu för tidigt att konklusivt fastslå att dessa atypiska frakturer är en risk vid bisfosfonatbehandling, för detta krävs fler studier innefattande även prospektiva sådana.

Ur odontologisk synpunkt är osteonekros i käkarna (ONJ, *osteonecrosis of the jaws*) den mest diskuterade biverkningen. Denna biverkning är klart mest frekvent vid högdosbehandling av patienter med skelettmetastaser som får infusion av zoledronsyra tre gånger per år. En mycket omdebatterad fråga är hur stor risken för osteonekros är vid behandling av osteoporos och om risken är större vid intravenös behandling jämfört med oral. I de stora kliniska studierna där bisfosfonater utvärderats som anti-osteoporosbehandling har endast mycket få fall (2/100 000) rapporterats, men vid den tidpunkt som dessa studier gjordes var inte osteonekros uppmärk-





**Figur v**  
**Flerkärniga, mogna osteoklaster fäster till benytor med hjälp av *sealing zone* och utvecklar ett starkt veckat cellmembran, så kallat *ruffled border*. Här pumpas vätejoner ut via en protonpump och kloridjoner med en kloridkanal varvid saltsyra bildas ute i resorptionslakunen och med hjälp av syran upplöses hydroxyapatiten. Benets matrixproteiner bryts sedan ner av olika proteolytiska enzymer som frisätts ut i resorptionslakunen. Ett sådant viktigt enzym är katepsin  $\kappa$  mot vilket nu flera olika hämmare utvecklats.**

osteonekros (ONJ) som BRONJ (*bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw*) är alltså helt felaktigt. Även patienter med defekta osteoklaster på grund av osteopetros kan uppvisa osteonekros i käkarna. Av någon hittills oklar anledning tycks brist på funktionella osteoklaster i käkarna kunna leda till osteonekros. Eftersom tillståndet även kan uppträda utan känd relation till defekta osteoklaster är sannolikt etiologin multifaktoriell.

Alendronat har i flera djurstudier med experimentell parodontit visats hämma parodontal nedbrytning, vilket i sig inte är förvånande då denna kräver aktivering av osteoklaster. Det finns också ett par randomiserade, kontrollerade studier som visar att alendronat kan minska parodontal benförlust hos patienter med parodontit. Bisfosfonatbehandling är dock inget som har introducerats i den odontologiska kliniken, men lokal behandling skulle kunna vara en intressant möjlighet hos patienter med terapiresistent, progressiv parodontit.

#### KATEPSIN K-HÄMMARE

Mogna osteoklaster bryter ner ben genom att fästa till benytan med en så kallad »sealing zone« varvid ett slutet rum skapas där själva resorptionsprocessen sker (figur v). I denna del har osteoklaster ett veckat cellmembran (»ruffled border«) och här startar resorptionen genom att protoner och kloridjoner frisätts så att saltsyra bildas. Syran löser upp mineralkristallerna och därmed blir proteinerna i matrixen tillgängliga för proteolytiska enzymer. Exakt vilka enzymer som deltar vid benresorption är inte känt, men katepsin  $\kappa$  har en viktig roll.

Katepsin  $\kappa$  är ett cysteinproteas med förmåga att bryta ner kollagena fibrer och flera andra benmatrixproteiner. Enzymet finns i speciellt stor omfattning i mogna osteoklaster, fyra procent av allt budbärar-RNA i osteoklaster utgörs av budbärar-RNA för katepsin  $\kappa$ . Enzymet är dock inte helt specifikt för osteoklaster utan finns även i en del andra celltyper. Det finns en hel familj av katepsiner och katepsin  $\kappa$  har en hel del likheter i proteinstruktur med bland annat katepsin L, S och V. Patienter med sjukdomen pycnodysostosis (kallas ibland för Toulouse-Lautrecs sjukdom) har mutationer i genen för katepsin  $\kappa$  som le-

samtat och därför återspeglar dessa siffror sannolikt inte verkligheten. I andra kliniska studier där effekt av bisfosfonater på frakturer hos osteoporospatienter studerats har man bland inrapporterade biverkningar inte funnit fler fall i behandlingsgruppen än i placebogruppen. Även i andra studier där man gått igenom biverkningsrapporter har man funnit en del fall även bland patienter som inte stått på bisfosfonater.

Sammanfattningsvis kan man konkludera att det inte finns några säkra epidemiologiska data där risken för osteonekros utvärderats hos patienter som fått intravenös eller peroral bisfosfonat för diagnosen osteoporos. Den odontologiska erfarenheten är att osteonekros förekommer inte enbart vid behandling med bisfosfonater hos patienter med maligna sjukdomar utan också vid behandling mot osteoporos. Hur stor denna risk är kan för närvarande inte anges i exakta siffror, men de hittills publicerade studierna talar för att det inte är en vanlig biverkning, snarast en mycket sällsynt. All läkemedelsbehandling innebär risker för biverkningar och denna risk måste alltid vägas mot den nytta behandlingen ger.

När det gäller bisfosfonaters specifika roll för uppkomst av osteonekros visar det faktum att också några patienter som behandlats med denosumab för att hämma bildning av osteoklaster (se mer nedan) uppvisat osteonekros. Att benämna

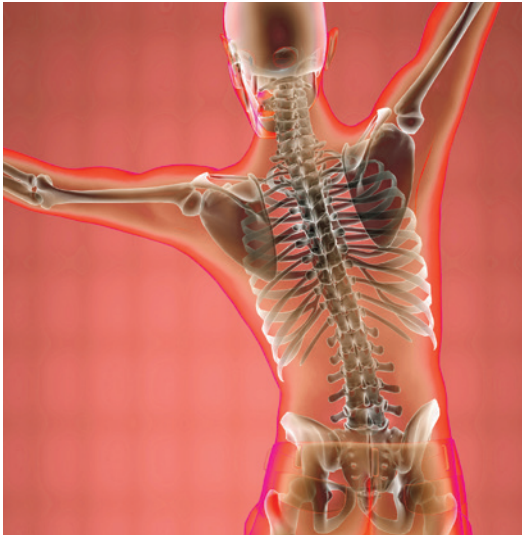


ILLUSTRATION: COLOURBOX

**FAKTA 10.**

Katepsin K-hämmare ökar bentäthet i kotor och höft. Frakturstudier pågår.

der till ett sämre fungerande enzym och ett mer sklerotiskt skelett. På liknande sätt får möss som saknar enzymet genom genetisk deletion också ett något mer sklerotiskt skelett. Dessa observationer har fått flera läkemedelsbolag att syntetisera lågmolekylära hämmare av katepsin K som potentiella läkemedel vid osteoporos och andra tillstånd med patologisk benresorption (figur v). De hämmare som nu finns riktar sig alla mot att hämma den enzymaktiva delen av katepsin K.

Balicatib var den första hämmaren av katepsin K som testades i klinisk prövning. Den har hög selektivitet och är endast svag hämmare av katepsin B, L och S. I fas II-studien resulterade behandling i att biokemiska markörer för benresorption minskade, liksom även bentätheten. Studien fick dock avbrytas på grund av biverkningar i huden, eventuellt på grund av att hämmaren inte var specifik för katepsin K. Ett mycket intressant fynd är att histologisk analys av biopsier från osteoporotiska apor visat att Balicatib inte bara hämmar resorption utan också att nytt ben bildades på benytter (se diskussion nedan).

Relacatib hämmar också katepsin K, men dess selektivitet är ganska låg då den också hämmar katepsin L och V. Prekliniska studier på ovariektomerade apor har visat lovande resultat. Relacatib testas för närvarande i fas I-studier, bland annat på postmenopausala kvinnor.

Odanacatib är en annan hämmare med hög specificitet för katepsin K som i fas I-studien visade på minskning av resorptionsmarkörer i serum. Fas II-studien med behandling en gång per vecka med 10, 25 och 50 mg Odanacatib har

**FAKTA 11.**

Katepsin K-hämmare minskar mogna osteoklasters förmåga att bryta ner ben utan att vara toxiska för cellerna. Detta kan tänkas leda till hämning av resorption utan samtidig hämning av koppling och därmed bibehållen benbildning.

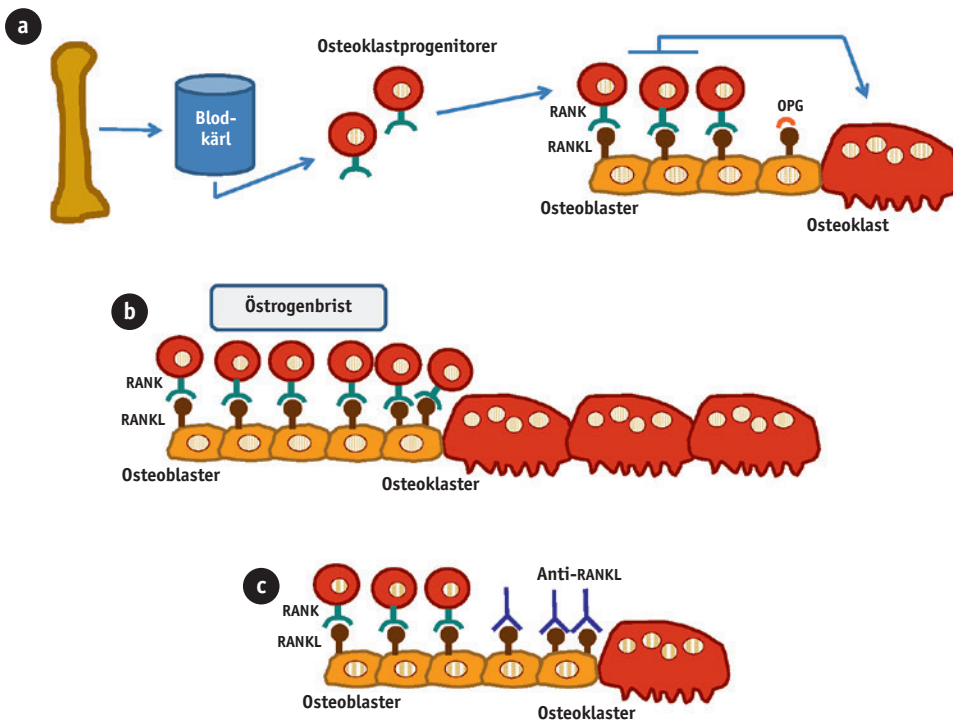
visat att Odanacatib efter två år ledde till dosberoende ökning av bentäthet i kotor och höft och till en likaledes dosberoende minskning av resorptionsmarkörer. Effekten på frakturer är för närvarande inte känd men fas III-studier pågår. Inga skillnader i biverkningar mellan behandlingsgrupp och placebogrupp har påvisats och Odanacatib verkar inte ge de biverkningar i huden som observerades med Balicatib.

Histologisk analys av osteoporotiska apor som behandlats med Odanacatib har visat att drogen hämmar förlust av trabekulärt och kortikalt ben. Trots att resorptionsmarkörer i serum sjönk hade antal osteoklasterna både i kotor och höft ökat. I likhet med många resorptionshämmare var benbildningen på trabekulära benytter liksom på intrakortikala och endokortikala benytter hämmad. Men till skillnad mot andra hämmare stimulerade Odanacatib periosteal benbildning och den kortikala tjockleken ökade med 21 procent. Detta visar på komplexiteten i kontrollen av benvävnadens remodelering och indikerar att katepsin K-hämmare skulle kunna ha en unik roll som resorptionshämmare. Fynden på dessa apor kan sannolikt förklara varför postmenopausala patienter som behandlas med Odanacatib har ökade nivåer av benbildningsmarkörer under första halvåret.

Flera företag, inklusive Stockholmsbaserade Medivir AB, har syntetiserat andra katepsin K-hämmare, varför vi kan vänta oss fler studier där hämmare av katepsin K testas som potentiella läkemedel mot osteoporos. Dessa hämmare, liksom andra osteoporosläkemedel, kommer sannolikt också att utvärderas som resorptionshämmare vid andra sjukdomar med omfattande benresorption, som till exempel ledsjukdomar, parodontit, metastaser av maligna tumörer i skelettet eller andra maligna sjukdomar med manifestation i skelettet.

**DENOSUMAB**

Mogna osteoklasterna bildas genom att omogna progenitorceller från benmärgen differentieras till enkärniga osteoklastprogenitorer som vid benytan fusioneras till flerkärniga osteoklasterna, vilka adhererar till benet och där startar resorptionsprocessen. Denna utveckling från omogen till mogen osteoklast kräver att en receptor RANK på de omogna cellerna aktiveras av cytokinen RANKL. Osteoblaster på benytan uttrycker RANKL på sitt cellmembran och osteoklasterna bildas där-



**Figur VI**  
 a) Enkärniga förstadiet till osteoklaster, så kallade osteoklastprogenitorer, bildas i benmärg, frisätts ut i blodet för att sedan hamna i periost eller endost på benvävnadens ytor. Om osteoblaster uttrycker RANKL binds osteoklastprogenitorerna till RANKL med receptorn RANK, vilket sedan leder till att de omvandlas till celler som kan slå sig samman till mogna osteoklaster.  
 b) Vid östrogenbrist uttrycker många osteoblaster RANKL och därför bildas fler osteoklaster än vid normala förhållanden.  
 c) Ett läkemedel har utvecklats som består av en antikropp som specifikt binds till RANKL och därmed hämmar bildning av osteoklaster.

för genom en fysisk kontakt mellan osteoblaster och omogna osteoklaster (figur VI a). Hormoner och cytokiner som stimulerar osteoklastutveckling och benresorption gör detta genom att öka bildning av RANKL i osteoblaster. Interaktionen mellan RANKL och RANK kan hämmas av osteoprotegerin (OPG) som är en löslig receptor med stora likheter med delar av RANK. OPG binds till RANKL och förhindrar därmed att RANK kan binda. I osteoblaster minskar bildning av OPG av många hormoner som stimulerar osteoklastbildning; det är förhållandet RANKL/OPG som styr hur mycket RANK som kan aktiveras. RANKL bildas av osteoblaster och stromaceller i benmärgen men helt nyligen har man funnit att osteocyter också kan bilda RANKL och det finns nu studier som tyder på att det är framför allt osteocyters RANKL som är viktigt vid remodelering av skelettet. Det är sannolikt att remodelering initieras av mikrosprickor i benet och detta registreras av osteocyter som då bildar RANKL och stimulerar osteoklastutveckling för att resorbera det skadade området. RANKL kan också uttryckas av en del lymfocyter, vilket kan vara av betydelse för resorption vid inflammation. I inflammatoriska tillstånd kan RANKL också bildas av synovialceller i ledkapseln och rothinneceller, men inte av gingivala fibroblaster. Man har också funnit att RANKL i hjärnan kan påverka temperaturreglering och att eventuellt de värmeflusher som många kvinnor får erfara när östrogennivåerna minskar kan medieras av hjärnans RANKL. RANKL

är också viktigt för utvecklande av bröstkörtlar där det är involverat i progesterons effekter på cellproliferation. Eftersom RANK även finns på dendritiska celler i immunsystemet har sannolikt samspelet mellan RANKL och RANK även betydelse för immunreaktioner. Förutom att finnas som en cellbunden cytokin förekommer RANKL också i en löslig form, men ingen vet ännu den relativa betydelsen av löslig RANKL i jämförelse med cellbunden RANKL.

När RANKL-RANK-systemet upptäcktes för cirka tio år sedan blev det snabbt mycket intressant som farmakologiskt mål för att hitta hämmare som kan minska icke önskvärd bennedbrytning. Initialt testades OPG, men detta protein bryts ganska snabbt ner och den effekt som man kan påvisa blir därför begränsad. Därför har man nu utvecklat stabila antikroppar för att neutralisera samspelet mellan RANKL och RANK. En humaniserad antikropp, denosumab, som binder sig till RANKL med hög specificitet och affinitet och som neutraliserar dess förmåga att aktivera RANK har skapats (figur VI b–c). Denosumab är en mycket effektiv hämmare av osteoklastutveckling och benresorption i cellkulturer och hos försöksdjur.

I en klinisk studie med 7 868 postmenopausala

**FAKTA 12.**

Denosumab är en antikropp som neutraliserar RANKL och hämmar bildning av mogna osteoklaster.

**FAKTA 13.**

Denosumab minskar både kot- och höftfrakturer.

kvinnor som behandlades med subkutan injektion av 60 mg denosumab två gånger per år under tre år ökade bentätheten i kotor med 9 procent och i höften med 6 procent. Detta ledde till en minskning av den relativa risken för kotfrakturer med 68 procent, höftfrakturer med 40 procent och alla frakturer med 20 procent. I en annan studie med 1 468 män som fått anti-androgenerapi på grund av prostatacancer ledde samma behandling till en lika stor minskning av risken för kotfrakturer. När behandling med denosumab sätts ut minskar bentätheten, men när drogen sedan åter sätts in ökar den igen.

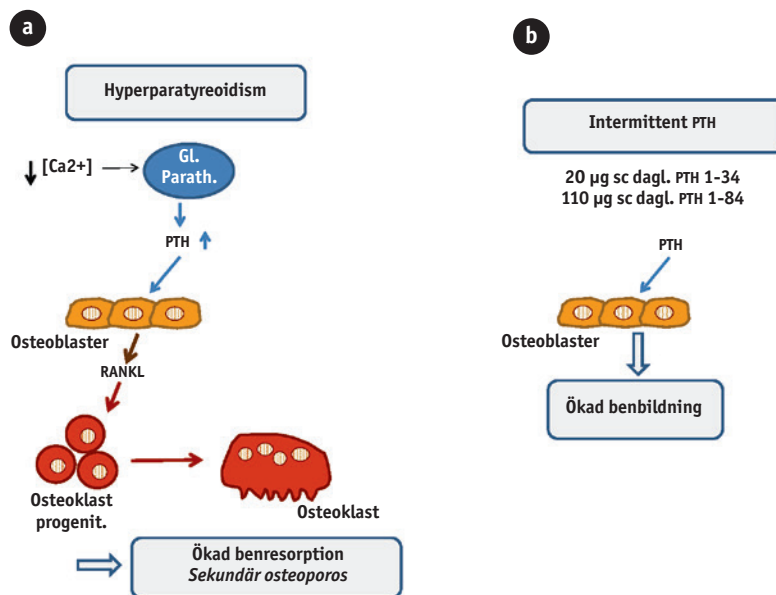
Liksom bisfosfonater minskar denosumab inte bara markörer för benresorption i serum utan också för benbildning. I jämförande studier med bisfosfonater har denosumab givit en högre bentäthet i höft, kotor och underarm, men man vet ännu inte om detta har lett till skillnader i risk för fraktur.

En fördel med denosumab är att den inte binds in till skelettet och att den är reversibel. En annan fördel är att den inte filtreras av njurarna utan nedbrytning sker i leverns retikuloendoteliala system. Det faktum att denosumab ges som subkutan injektion två gånger per år underlättar patienternas följsamhet med behandling.

Eftersom RANKL-RANK också finns i immunsystemet finns det en farhåga för att behandling med denosumab ska hämma viktiga immunfunktioner och därmed ge upphov till infektioner eller andra immunrelaterade oönskade effekter. Några allvarliga infektioner har man inte rapporterat i de kliniska prövningarna, men en ökad förekomst av eksem och av celluliter som krävt sjukhusvård. Några atypiska femurfrakturer som misstänks ha samband med bisfosfonatbehandling har inte observerats. I den kliniska treårsstudien såg man inte några fall med osteonekros i käkar, men i den efterföljande fortsättningsstudien och i samband med denosumabbehandling utanför kliniska studien har sammanlagt sju fall av osteonekros rapporterats. Det kan vara relevant att påpeka att den antiresorptiva effekten av denosumab, mätt som förändring av resorptionsmarkör i serum, är påtagligt större jämfört med bisfosfonat, vilket eventuellt kan ha betydelse både för behandlingseffekt och orala biverkningar, eftersom osteonekros i käkar sannolikt orsakas av långvarig hämning av osteoklast.

**FAKTA 14.**

Minskad bildning av mogna osteoklaster med denosumab minskar resorptionsberoende koppling till bennybildning.

**Figur VII**

**a)** Bisköldkörteln (*Gl. parathyroidea*) har förmåga att känna av när kalciumkoncentrationen i blodet sjunker. Då bildas och frisätts ökad mängd av bisköldkörtelhormonet (paratyreoideahormon; PTH). Kroniskt höga nivåer av hormonet stimulerar osteoblaster bildning av RANKL, vilket leder till ökad bildning av osteoklaster och risk för sekundär osteoporos.

**b)** Om osteoblaster stimuleras tillfälligt med bisköldkörtelhormon (PTH) stimuleras osteoblaster att bilda nytt ben.

**PARATHORMON**

Parathormon (PTH) är ett peptidhormon som bildas i bisköldkörtelarna och frisätts när kalciumsensitiva receptorer i dessa celler känner av att serumnivån av kalcium sjunker. Den ökade PTH-nivån stimulerar osteoblaster att bilda RANKL och därmed aktiveras befintliga mogna osteoklaster och nya bildas för att resorbera ben och öka frisättning av kalcium från depåerna i skelettet (figur VII a). PTH stimulerar också reabsorption av kalcium i njurarna och bildning av det aktiva hormonet 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>, också i njurarna, som då ökar upptag av kalcium i tarmen. Alla dessa tre mekanismer bidrar till normaliserande av kalciumnivån och man vet inte i dag den relativa betydelsen av dessa processer för kalciumhomeostas. Hyperparatyroidism med kroniskt höga PTH-nivåer, antingen primärt på grund av tumör i bisköldkörteln eller sekundärt på grund





ILLUSTRATION: COLOUR BOX

**FAKTA 15.**

Kroniskt hög nivå av PTH stimulerar osteoblaster att bilda RANKL och därmed ökar resorption. Intermittent förhöjd nivå av PTH stimulerar samma celler att i stället bilda nytt ben.

av störningar i kalciumhomeostasen, leder till minskad benmassa på grund av ökad resorption och är en orsak till sekundär osteoporos.

Den som först observerade att PTH inte bara kan stimulera benresorption utan också benbildning var Pieter Gaillard, den holländske pionjären inom benbiologi. Han såg i sitt mikroskop att när organodlat ben stimulerades med PTH så bildades inte bara fler osteoklaster utan även osteoblaster aktiverades att bilda mer ben. I djurstudier under 1970- och 1980-talen observerades sedan att PTH-injektioner ibland kunde leda till ökad benbildning och så småningom fann man att kroniskt höga PTH-nivåer ledde till benresorption, framför allt, men att intermittenta injektioner ledde till ökad benbildning. När det klarlades att receptorn för PTH fanns på osteoblaster, inte osteoklaster som man trodde, och att PTH stimulerar osteoklastbildning indirekt genom osteoblasterna (i dag vet vi att det är på grund av ökad RANKL), kunde man ur ett cellulärt perspektiv förstå att PTH, under vissa betingelser, kan aktivera osteoblasters benbildning. De som först lanserade tanken på att PTH eventuellt skulle kunna användas som stimulator av benbildning hos osteoporotiska patienter fick dock utstå mycket smälek till en början. Sedan ett par år är behandling med PTH den enda *anabola* behandling som är godkänd för behandling av osteoporos.

Det ena läkemedlet är PTH 1-34 (Teriparatid) som omfattar de första 34 aminosyrorna i PTH. Eftersom PTH binds till receptorn med denna del av hormonet så räcker det för att kunna få effekt i celler (figur VII b, se sidan 75). Det andra läkemedlet omfattar alla 84 aminosyrorna i full-längdshormonet (PTH 1-84). I USA är än så länge endast rekombinant humant PTH 1-34 godkänt vid indikation osteoporos, medan i Europa är det rekombinant humant PTH 1-84 som är godkänt. I Sverige är båda formerna godkända för behandling av osteoporos.

Den molekylära förklaringen till varför kronisk stimulering av PTH-receptorn i osteoblaster leder till ökad produktion av RANKL och benresorption, medan intermittent aktivering av samma receptor leder till ökad benbildning, vet man inte, även om flera hypoteser finns. En intressant sådan är att intermittent PTH hämmar bildning av sklerostin och på så sätt ökar aktivering av Lrp/Wnt/ Frizzled-signaleringsvägen och därmed ökar mängden ben (se mer nedan och figur VIII b).

Behandling med Teriparatid leder till ökning av benbildningsmarkörer i serum, som sedan efterföljs av en ökning av benresorptionsmarkörer. Detta har man tolkat som att läkemedlet har ett »anabolt fönster«; det vill säga en begränsad tid under vilken det huvudsakligen ger ökning av benmassa.

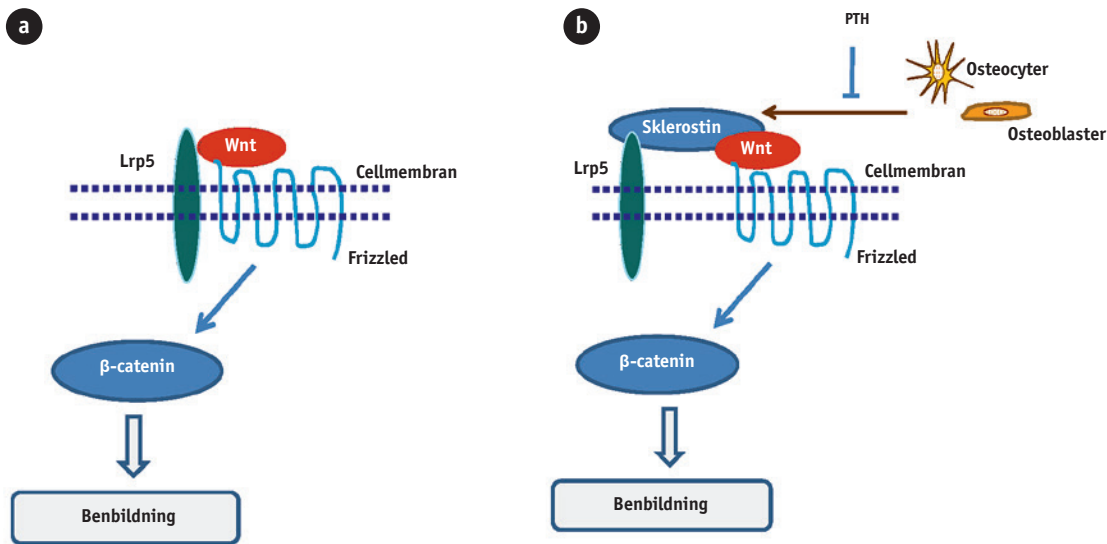
Effekt av Teriparatid utvärderades i en studie med 1 637 postmenopausala kvinnor som fick antingen 20 eller 40 µg subkutant dagligen. Studien

**FAKTA 16.**

Behandling med intermittent PTH minskar risken för kotfrakturer men inte för höftfrakturer.

avbröts i förtid på grund av att långtidsbehandling av råttor visat på en ökad förekomst av proliferativa lesioner som osteosarkom. Det finns dock inga studier som visar på koppling med hyperparatyroidism och osteosarkom och senare bedömdes det som osannolikt att detta kan ske hos människa och därför godkändes behandling med 20 µg/dag under 18 månader. Man har i uppföljningar av patienter som behandlats med PTH inte heller funnit någon ökad förekomst av tumörer. I gruppen som behandlats med 20 µg registrerades kotfrakturer hos 5 procent, medan i placebogruppen motsvarande frekvens var 14 procent och därmed ledde behandling till en relativ riskminskning med 65 procent. Frakturrisksminskning i andra ben var 40 procent. Bentätheten ökade med 9 procent i kotor, 3 procent i höft och 2 procent i underarmen. I denna studie kunde inte effekt på höftfrakturer utvärderas. I en annan studie utvärderades effekten av PTH 1-84 hos 2 532 postmenopausala kvinnor som fick 100 µg subkutant dagligen i 24 månader. Risken för nya kotfrakturer minskade med 58 procent, men ingen signifikant relativ riskminskning för frakturer kunde påvisas i höft eller andra delar av skelettet. Detta förklarades sannolikt av att det var endast bentätheten i kotor som ökade; i underarmen minskade den till och med. När behandling utsattes minskade bentätheten i såväl kotor som höft och underarm. Den större effekten av PTH i kotor jämfört med andra ben beror eventuellt på att PTH framför allt stimulerar benbildning i trabekulärt ben, vilket är den bentypp som dominerar kotorna. Eftersom PTH också kan stimulera RANKL och därmed osteoklastbildning är det möjligt att resorptionsorsakad porositet i kortikalt ben maskerar en ökad benbildning i denna del av skelettet. Ett bekymmer med PTH-behandling är att en studie har visat att den initiala ökningen av benmassa så småningom avtar under behandlingen, troligen beroende på att resorptionen kommer ikapp.

Flera prekliniska studier har visat att intermittent PTH 1-34 minskat alveolär benförlust vid experimentellt inducerad parodontit hos råttor och att intermittent PTH 1-34 i cellkulturer kan stimulera osteoblastisk differentiering av rothinneceller. Nyligen har amerikanska parodontologer rapporterat i den synnerligen välrenommerade kliniskt medicinska tidskriften *New England Journal of Medicine*, att patienter med grav parodontit, men utan osteoporos, som genomgått kirurgisk behandling och dessutom fått subkutan injektion med Teriparatid 20 µg/dag i sex veckor uppvisade efter ett år mindre fickdjup och av-



Figur VIII.

a) Receptorn Frizzled binds till ko-receptorn Lrp5 när den stimuleras med Wnt. Detta leder till aktivering av transkriptionsfaktorn  $\beta$ -catenin som reglerar gener av betydelse för benbildning. Mutationer i Lrp5 kan antingen leda till ökad benmassa (*high bone mass syndrome*) eller till minskad benmassa (*osteoporosis pseudoglioma syndrome*).

b) Sklerostin hämmar bindning av Lrp5 till Frizzled och minskar därmed aktivering av  $\beta$ -catenin, vilket leder till minskad benmassa. Antikroppar som binder till sklerostin ökar därför aktivering av  $\beta$ -catenin och leder till ökad benmassa. Sklerostinantikroppar testas för närvarande i kliniska prövningar. Sklerostin bildas framför allt av osteocyter, som när benen utsätts för ökad belastning bildar mindre mängd sklerostin, vilket sannolikt är förklaringen till varför belastning är bra för skelettet. Intermittent behandling med bisköldkörtelhormon (PTH) minskar bildning av sklerostin, vilket troligen är skälet till att denna behandling leder till ökad benmassa.

sevärd förbättring i klinisk fästeförlust jämfört med dem som fått placeboinjektioner. Studien omfattade endast 40 patienter totalt varför det är svårt att dra några säkra slutsatser, men fynden är ändå lovande.

Biverkningar hos patienter som behandlats med PTH är relativt få men några patienter har fått hyperkalcemi. Ett problem med Teriparatid-behandling är den dagliga injektionen och därför prövas andra administrationsvägar med till exempel pumpsystem. I andra studier provar man att använda PTHrP (parathormon-relaterad peptid) som bildas av en del epitelceller och av vissa epiteliäla maligna tumörer. PTHrP är homolog till stor del med PTH i den del av molekylen som binder sig till PTH:s receptor, vilket är grunden

för att använda PTHrP i stället för PTH. Det huvudsakliga skälet att man provar PTHrP i stället för PTH är att det finns indikationer på att PTHrP skulle vara mer anabol och mindre katabol än PTH. Prekliniska försök och kliniska studier tyder på att PTHrP kan öka bentäthet, men det är för tidigt för att kunna utvärdera om denna peptid är bättre än PTH. En annan intressant väg är att stimulera den endogena PTH-frisättningen genom att påverka bisköldkörtelns kalciumsensor så att intracellulära nivåerna av kalcium sjunker och därmed triggar cellerna att bilda och utsöndra PTH. En sådan substans är ronacaleret men tyvärr ger den inte den önskade ökningen av bentätheten på längre sikt som man hoppades på, sannolikt på grund av att PTH-utsöndringen var alltför permanent förhöjd.

#### SKLEROSTINHÄMMARE

van Buchems sjukdom och sklerostos är två mycket sällsynta sjukdomar med osedvanligt hög bentäthet. Patienter med dessa sjukdomar har mutationer i genen *SOST*, en gen som man nu vet kodar för proteinet sklerostin. Mutationerna leder till att det antingen bildas för små mängder av sklerostin eller till ett mindre funktionellt protein. När detta upptäcktes visste man inte var sklerostin bildas eller vilken funktion det hade. Nyligen har det visat sig att sklerostin bildas framför allt av osteocyter och en del osteoblaster. Sklerostin fungerar som en hämmare av ett också nyupptäckt signalsystem (Lrp/Wnt/Frizzled), som är synnerligen viktigt för osteoblaster förmåga att bilda ben (figur VIII a). Lrp (*lipoprotein related protein*) är ett cellmembranbundet protein som fungerar som en ko-receptor till likaledes cellmembranbundna proteinet Frizzled, som är själva receptorn som känner igen liganden. Det finns cirka 20 olika Wnt-proteiner som fungerar som ligander för receptorkomplexet Lrp/Frizz-

#### FAKTA 17.

Intermittent PTH ökar alveolärt ben hos patienter med parodontit.

**FAKTA 18.**

Sklerostin är en fysiologisk hämmare av benbildning via Lrp5/Wnt/Frizzled. Antikroppar mot sklerostin ökar bentätheten i kotor och höft. Frakturstudier pågår.

led. Vissa mutationer i *LRP*-genen leder till att Lrp blir överaktiv, vilket leder till ökad signalering i Lrp/Wnt/Frizzled-systemet och dessa patienter får kraftigt ökad benmassa (*high bone mass syndrome*, HBM). Andra mutationer i samma gen leder till minskad funktion av Lrp och dessa patienter drabbas av *osteoporosis pseudoglioma syndrome*, bland annat innefattande låg benmassa. Denna kunskap har genererats genom ett samarbete mellan kliniker, genetiker och cellbiologer och är två vackra exempel på modern translationell biomedicinsk forskning. Det finns flera olika typer av proteiner som kan binda till Lrp och förhindra att det associeras till Frizzled och därmed minskar signalering. Ett sådant protein är sklerostin, ett annat är Dickkopf-1 (figur VIII b, se sidan 77). Patienter med van Buchems sjukdom eller sklerostos, med muterat sklerostin, har nedsatt förmåga att hämma Lrp/Wnt/Frizzled och därmed ökad benbildning. Även denna kunskap är en frukt av translationella studier och belyser övertygande hur viktigt Lrp/Wnt/Frizzled-signalering är för benmassan. Insikterna har genererat en omfattande verksamhet i såväl läkemedelsindustrin, bioteknikbolag, som vid akademiska laboratorier, för att hitta möjligheter att använda dessa kunskaper för att öka benmassan hos patienter med generellt eller lokalt minskad mängd ben.

Ett stort problem är att det finns många olika Frizzleds och Wnts och att vi för närvarande inte vet vilken receptor (Frizzled), eller vilken av liganderna (Wnts), som är viktiga för benbildning. Signaleringssystemet är också involverat i många andra cellers funktioner och styr bland annat celldelning och differentiering i både normala och maligna celler, varför det är en stor utmaning att farmakologiskt påverka systemet på ett cell- eller organspecifikt sätt. Insikten att sklerostin är uttryckt i endast benceller, och att detta protein är betydelsefullt för just benbildning, öppnar upp möjligheter att reglera Lrp/Wnt/Frizzled-signalering specifikt i skelettet. Ytterligare en observation som stimulerat forskningen för att ta fram inhibitorer av sklerostin är att sklerostinbildning minskar vid ökad belastning av skelettet, vilket sannolikt är den molekylära förklaringen till osteocyternas förmåga att fungera som länk mellan belastning och benbildning. Det är också möjligt att Lrp/Wnt/Frizzled medierar PTH:s benbildande förmåga, eftersom några studier tyder på att intermittent och anabolt verkande PTH också minskar sklerostin (figur VIII b, se sidan 77). Experimentella studier på möss som

genetiskt manipulerats i *Sost*-genen stödjer också hypotesen att sklerostin är ett viktigt protein för benbildning och att hämning av det leder till ökad mängd ben. Antikroppar som neutraliserar sklerostin leder också till ökad benmassa hos försöksdjur. I djurstudierna har det visat sig att stimulering av Lrp/Wnt/Frizzled inte bara ökar osteoplasternas förmåga att bilda ben, utan också deras bildning av osteoklasthämmaren OPG, varför det är möjligt att den ökade benmassan kan förklaras av både ökad benbildning och minskad resorption. En fördel med att hämma sklerostin är att man ökar benbildning i sådana områden i skelettet där sådan redan pågår och att effekten inte bara skulle vara specifik för benvävnad generellt utan också inom skelettet.

En antikropp som hämmar humant sklerostin har utvecklats och testas för närvarande i kliniska studier. I en första fas I-studie omfattande 72 friska män och postmenopausala kvinnor, som antingen fick antikroppen (AMG 785) subkutant i doser från 0,1–10 mg/kg eller intravenöst (1 eller 5 mg). Benbildningsmarkörer i serum som prokollagen, alkaliskt fosfat och osteocalcin ökade dosberoende, medan resorptionsmarkören CTX minskade. Efter sex månader hade bentätheten i kotor ökat med 5,8 procent och i höften med 2,8 procent. En fas II-studie pågår och i ett pressmeddelande berättar företaget Amgen att en studie med 400 postmenopausala kvinnor visat att injektion av sklerostin antikropp en gång per månad, eller i högre dos var tredje månad, har ökat bentätheten i kotor efter tolv månaders behandling mer än i placebogruppen, och mer än hos de som fick Teriparatid (PTH 1-34) eller alendronat. Mer omfattande fas III-studier planeras för närvarande.

Eftersom också Dickkopf-1 är en hämmare av Lrp/Wnt/Frizzled-signalering studeras även betydelsen av detta protein. Djurstudier visar att möss som saknar Dkk1 får ökad benmassa och de som producerar för mycket får minskad mängd ben. Hämning av Dickkopf-1 hos möss, som fått osteoporos på grund av att äggstockarna avlägsnats, bevarar benmassan intakt. Dickkopf-1 är speciellt intressant vid benförlust orsakad av multipelt myelom, eftersom Dkk1 ökar ju fler fokala lesioner av tumören som kan påvisas. Antikroppar mot Dickkopf-1 utvecklas för närvarande framför allt med tanke på att testas på patienter med multipelt myelom.

En farhåga med att blockera Lrp/Wnt/Frizzled-signalering är möjligheten att man hämmar kontroll av celldelning och därmed ökar risken för tumörer. Risken är förmodligen mindre än man kan tro, eftersom man inte sett några tumörer hos möss där man slagit ut *Sost* eller *Dickkopf-1*-genen. Inte heller har patienter som har heterozygot mutation för *SOST* någon ökad tumörförekomst, trots att de också har signifikant ökad benmassa.

## BEHANDLINGSUPPEHÅLL

Framför allt beroende på de tveksamheter som finns kring det faktum att bisfosfonater deponeras under flera år i skelettet, även efter det att behandling avslutats, pågår diskussioner hur länge man ska behandla patienter med dessa läkemedel. Denna diskussion om så kallade »drug holidays« är även aktuell i samband med strategier inom odontologin för att minska risken för osteonekros vid bisfosfonatbehandling. I flera studier har man försökt utvärdera vad som händer när bisfosfonater sätts ut. I den största av dessa (FLEX), följde man 1099 kvinnor med postmenopausal osteoporos som behandlats med alendronat i fem år. Därefter fick en del fortsatt behandling med alendronat och en del placebo. Efter fem års uppföljning av dessa grupper kunde man inte se någon skillnad i frakturfrekvens i andra delar av skelettet än kotor; 19 procent av de studerade drabbades av frakturer i andra ben än kotor i båda grupperna. När det gäller kliniska kotfrakturer, däremot, fick 5,3 procent i placebogruppen sådana frakturer men endast 2,4 procent i alendronatgruppen. Av skäl som är oklara kunde man inte se någon skillnad i röntgenologiskt verifierade kotfrakturer mellan grupperna, 11,3 procent i placebogruppen och 9,8 procent i behandlingsgruppen. FDA (*US Food and Drug Administration*) har nyligen med utgångspunkt från denna och andra mindre studier konstaterat att det fortfarande är oklart hur länge behandling med bisfosfonater ska pågå. Svenska Läke-medelsverket rekommenderar bisfosfonatbehandling under 5–6 år. Det är en väsensskillnad mellan bisfosfonater jämfört med denosumab och östrogen, eftersom utsättning av bisfosfonat inte ger någon omedelbar förlust av benthäthet till skillnad mot de två andra substanserna.

## KOMBINATIONSTERAPIER

Eftersom vissa av de ovan beskrivna läkemedlen fungerar primärt som resorptionshämmare och andra primärt som stimulatorer av benbildning har det varit naturligt att fundera om kombinationsterapier skulle kunna vara mer optimalt än behandling med enbart det ena läkemedlet. Flera sådana studier har redan gjorts och publicerats utan att några mer sensationella resultat erhållits. Vi kan sannolikt förvänta oss att många fler kombinationer kommer att provas ju mer vi förstår om verkningmekanismer och sannolikt kommer också läkemedlen att testas i olika tidsmässiga sekvenser.

Utvecklingen inom benbiologin går med rasande fart för närvarande och nya regleringsmekanismer för att styra benceller upptäckts, varför vi kan förvänta oss även helt nya principer för att påverka benbildning och bennedbrytning. Den alltmer ökande translationella biomedicinska forskningen kommer också att innebära att nya rön mycket snabbare än tidigare kan implemen-



ILLUSTRATION: COLOURBOX

»Utvecklingen inom benbiologin går med rasande fart för närvarande ...«

teras i den kliniska forskningen. Med stor sannolikhet kommer dessa nya kunskaper att också generera nya möjligheter att påverka progression av parodontal nedbrytning och förhoppningsvis också nya möjligheter att bygga upp ny parodontal vävnad kring de tänder där denna gått förlorad. Det faktum att parodontit är en relativt lättillgänglig inflammatorisk sjukdom, och därmed också relativt lätt att kliniskt monitorera vid olika typer av behandling, är en hittills underutnyttjad möjlighet inom benbiologin/benpatologin. Odontologin har stora möjligheter att bidra till utvecklingen genom att delta i den translationella biomedicinska forskningen inom detta område.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## REFERENSER

- Lerner UH. Skelettet i käkar och annorstädes – en behård vävnad fylld av liv och rörelse både vid hälsa och sjukdom. I. Benets fysiologiska uppbyggnad och omsättning. Tandläkartidningen 2004; 96 (8): 42–57.
- Lerner UH. Skelettet i käkar och annorstädes – en behård vävnad fylld av liv och rörelse både vid hälsa och sjukdom. III. Obalanserad benremodellering orsakar osteoporosjukdom. Tandläkartidningen 2006; 98 (15): 50–61.
- Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. Bone 2011; 49: 2–19.
- Silva BC, Bilezikian JP. New approaches to the treatment of osteoporosis. Annu Rev Med 2011; 62: 307–22.
- Brömme D, Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects. Expert Opin Investig Drugs 2009; 18: 587–600.
- Reginster JY, Neuprez A. Strontium ranelate: a look back at its use for osteoporosis. Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 2915–27.
- René Rizzoli, Regnister JY, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, Kaufman JM, Kanis JA, Cooper C. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2011; 89: 91–104.
- Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. Nat Rev Endocrinol 2011; 7: 647–56.
- Papapoulos S. Targeting sclerostin as potential treatment of osteoporosis. Ann Rheum Dis 2011; 70 (Suppl. 1): i119–i122.
- Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 311–25.
- Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. Drugs 2011; 71: 65–78.

Referenslistan utgörs huvudsakligen av ett antal översiktsartiklar där den intresserade läsaren ytterligare kan fördjupa sig. Det går även bra att kontakta korresponderande författare för närmare information om de originalartiklar som denna översikt är baserad på.