UPPSALA
UNIVERSITET

Medicinsk behandling av medfödd benskörhet

Henrik Karlsson

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2013
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Osteogenesis imperfecta (OI) är en genetisk bindvävssjukdom som framförallt påverkar skelettet. Sjukdomen liknar i många avseenden *Osteoporos* men en betydande skillnad är att den förra är medfödd och kallas därför i vardagligt tal för medfödd benskörhet. Den klassas som en ovanlig sjukdom och den ärvs antingen recessivt eller dominant. De vanligaste symtomen är direkt beroende på benskörheten men man kan även få problem med instabila leder, hjärtat och hörseln. I mitt litteraturarbete har jag valt att fokusera på en behandlingsmetod som ska minska symtomen av benskörheten. Benskörheten innebär en ökad benägenhet för att drabbas av exempelvis frakturer, kompressioner och blödningar i skelettet. Detta är mycket smärtsamt och vid benskörhet har man dessutom en sämre läkningsförmåga. Behandlingsmetoden som jag valt att fokusera på är behandling med en läkemedelsgrupp som kallas bisfosfonater. Dessa verkar genom att minska aktiviteten hos de bennedbrytande celler som kallas osteoklaster. Jag har även jämfört denna behandlingsmetod med andra metoder men som det är i dagsläget är det framförallt bisfosfonater som används vid OI. Sverige är ett av de länder som forskar på området och en av de första forskningsstudierna påbörjades 1991 och pågick under 10 år. Denna och även många andra studier pekar på att fördelarna med behandlingsmetoden uppväger de biverkningar som finns. Det pågår också försök att utveckla nya bisfosfonater som ger bättre effekt och är lättare att administrera. Bisfosfonater används också för att behandla andra skelettsjukdomar och det finns även potential inom cancervården.

Inledning

Medfödd benskörhet eller *Osteogenesis imperfecta* (OI) som den heter på latin är en ovanlig sjukdom. De svårare formerna av sjukdomen har varit kända i många hundra år men först 1788 beskrev läkaren Olof Jakob Ekman i Uppsala den lindrigaste varianten av benskörhet. (Socialstyrelsen 2010). I Sverige lever cirka 500 personer med en relativt svår form av OI.

OI är en genetisk bindvävssjukdom som påverkar kollagenets struktur. Eftersom kollagen är en byggsten i många olika typer av vävnader påverkas nästan hela kroppen. Orsaken till sjukdomen är vanligtvis att det skett en mutation i någon av generna som kodar för kollagen typ 1 eller typ 2 som sitter på kromosom 17 respektive 7 (Socialstyrelsen 2010). Symtom som man kan få av sjukdomen är många men det mest karakteristiska är benskörhet. Andra symtom kan vara kortväxthet, instabila leder, hjärtklaffsbesvär och hörselnedsättning. Tänderna kan också påverkas, vilket även förekommer som en separat sjukdom under namnet *Dentinogenesis imperfecta* (Socialstyrelsen 2010).

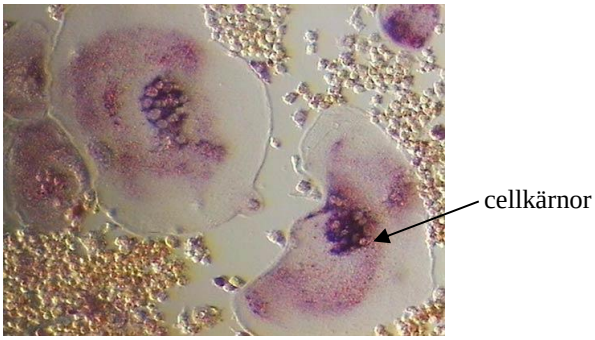
Sjukdomen ärvs oftast autosomalt dominant men det finns också recessiva former. Autosomalt innebär att nedärvningen sker oberoende av kön. Om en av föräldrarna har sjukdomen och den ärvs autosomalt dominant är det 50 % risk att barnen får diagnosen. När sjukdomen ärvs autosomalt recessivt är det 25 % risk att barnen får diagnosen. Det finns en tredje variant där sjukdomen förekommer i form av mosaicism (Socialstyrelsen 2010). Det innebär att endast vissa celler i kroppen har den sjukdomsframkallande mutationen och andelen muterade celler kan variera i olika vävnadstyper (Stankiewicz och Lupski 2011). Sjukdomen diagnostiseras vanligtvis genom de symtom som den ger upphov till men det är

också möjligt att göra en DNA-analys där man letar efter mutationer (Socialstyrelsen 2010).

Det finns ännu ingen behandlingsmetod som botar OI men däremot metoder som kan lindra symtomen. Exempel på olika metoder är ortopedkirurgiska ingrepp, habilitering och medicinska behandlingar (Socialstyrelsen 2010). Ortopediska ingrepp görs vid kraftiga felställningar eller frakturer medan habilitering behövs efter en operation och även regelbundet i vardagen. Med hjälp av medicinsk behandling försöker man minska symtom som exempelvis smärta och behovet av ortopediska ingrepp. Då medicinsk behandling i dagsläget är den enda metod som angriper orsaken till sjukdomen så är den att föredra. Det finns olika medicinska behandlingsmetoder med olika läkemedel men den enda som fått riktigt genomslag är behandling med bisfosfonater. Detta eftersom den vanligtvis ger bra resultat utan några allvarliga biverkningar. Det finns också flera olika bisfosfonater vilket gör att behandlingen kan individanpassas. Mest effektivt vore att bota sjukdomen med hjälp av exempelvis genterapi men den metoden är fortfarande under utveckling och kan därmed inte användas ännu. Mitt arbete kommer därför att fokusera på medicinska behandlingsmetoder som används för att lindra symtomen av OI och då framförallt bisfosfonater. Min frågeställning är: kan man använda läkemedelsklassen bisfosfonater för att på ett bra sätt behandla OI? En bra behandlingsmetod innebär att förbättringarna av medicineringen är större än de biverkningar som läkemedlet ger. För att ta reda på detta behöver jag undersöka behandlingen ur ett cellbiologiskt och farmakologiskt perspektiv.

Benskörhet

Benremodelleringen eller benmetabolismen som den också kallas är en process som pågår i kroppen under hela livet. I denna process är det två celltyper som spelar en nyckelroll: osteoklasterna och osteoblasterna. Osteoblasterna står för uppbyggandet av ny benvävnad medan osteoklasterna bryter ner den. Vid frakturer krävs remodellering av skelettet men även vid normal aktivitet i vardagen uppstår mikroskopiska skador som behöver repareras. Benremodelleringen är också en viktig process för att kroppen ska kunna anpassas till den belastning och mekaniska påfrestning som den utsätts för. Om denna balans med uppbyggnad och nedbrytning av någon anledning kommer i obalans kan man drabbas av olika sjukdomar som till exempel *Osteoporos.* I en vuxen människa remodelleras cirka 10% av skelettet varje levnadsår (Wheeless 2011). Osteoklaster är stora celler som har flera cellkärnor och de sköter nedbrytningen och absorptionen av ben. Detta sker exempelvis då kroppen är i behov av kalcium (Encyclopedia Britannica 2014). Osteoklaster bildas genom att flera monocyter (vita blodkroppar) slås samman och då har det skapats en makrofag. Makrofagerna i skelettet kallas osteoklaster. En osteoklast består vanligtvis av mellan 5 och 20 cellkärnor (figur 1) (Encyclopedia Britannica 2014). Osteoklasten bryter ner benvävnaden genom att utsöndra vätejoner som bryter ner benmineralerna och genom att använda enzymer för att bryta ner kollagenstrukturen. Ett av de viktigaste enzymen för denna process är Katepsin K. Osteoklasterna regleras av en rad olika hormoner och till dessa hör parathormon, kalcitonin och interlekuin-6 som är ett cytokin (inte att förväxla med cytokinin).



Figur 1. Histokemisk färgning av osteoklaster (de lila cellerna).
Omarbetad efter Encyclopedia Britannica (2014).

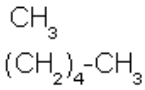
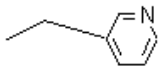
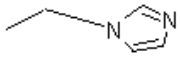
Skelettet i kroppen är uppbyggt av benvävnad som dels består av kollagen och dels av kalciumkristaller (hydroxypatit). Kalciumkristallerna är bundna till kollagenet och kollagenet är det som ger skelettet dess elasticitet medan kalciumet bidrar till styrkan. Båda dessa bidrar till att skelettet klarar av stora påfrestningar utan att gå sönder.

Benvävnaden brukar delas upp i två typer där den ena kallas kompakt benvävnad (skalben) och den andra för spongiös benvävnad (trabekulär). Kompakt benvävnad har som namnet antyder en hög densitet och består av mycket tät och stark benvävnad. Den spongiösa benvävnaden däremot är mycket glesare och lättare, och kan liknas vid en byggställning.

Båda typerna av benvävnad drabbas vid benskörhet men det är den spongiös benvävnad som minskar mest. En avgörande tid för uppbyggnaden av skelettet är fasen då man växer. Den uppbyggnad som sker då kan vara avgörande för huruvida man senare i livet riskerar att drabbas av *Osteoporos*. Det är många faktorer som avgör hur mycket benvävnad en person bygger upp. Exempel på detta är ärftliga faktorer, kostens innehåll av kalcium och D-vitamin samt mängden fysisk aktivitet (Osteoporosdoktor.se 2009).

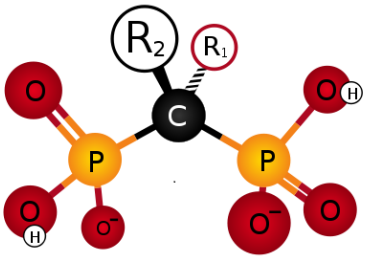
Bisfosfonater

Bisfosfonater är en grupp av läkemedel som används för att behandla OI och liknande sjukdomar (figur 2) (National Osteoporosis Foundation 2014). Detta läkemedel hör till gruppen antiresorptiva, vars verkningsmekanism är att minska bennedbrytningen (Office of the Surgeon General (US) 2004). En av de mest förskriva bisfosfonaterna är olika typer av alendronat eller alendronatsyra som den också kallas (National Osteoporosis Foundation 2014). En annan vanlig bisfosfonat är Pamidronat som marknadsförs under varunamnet Aredia (Novartis 2014). Dessa verkar genom att minska aktiviteten hos osteoklaster som är bennedbrytande celler (Steven m.fl. 1998).

Agent	R_1 side chain	R_2 side chain
Etidronate	-OH	$-CH_3$
Clodronate	-Cl	-Cl
Tiludronate	-H	-S- -Cl
Pamidronate	-OH	$-CH_2-CH_2-NH_2$
Neridronate	-OH	$-(CH_2)_5-NH_2$
Olpadronate	-OH	$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$
Alendronate	-OH	$-(CH_2)_3-NH_2$
Ibandronate	-OH	$-CH_2-CH_2N$ 
Risedronate	-OH	
Zoledronate	-OH	

Figur 2. Lista på några av de vanligaste bisfosfonaterna. Visar vilka substituenter som respektive bisfosfonat består av (Wikipedia 2014).

Bisfosfonater är molekyler som består av två fosfonater och en kolatom, utöver detta har de två substituenter som varierar mellan de olika bisfosfonaterna (figur 3). Den ena substituenten är betydligt större jämfört med den andra och det är också här bisfosfonaterna skiljer sig mest mellan varandra. Den större substituenterns utformning avgör läkemedlets kemiska egenskaper, verkningsmekanism och dess styrka. Den mindre substituenten består endast av en eller två atomer och varierar inte så mycket mellan de olika bisfosfonaterna. Den påverkar dock både läkemedlets kemiska och farmakokinetiska egenskaper.



Figur 3. Generell strukturformel för bisfosfonater. R1 och R2 representerar de två substituenter som varierar mellan olika bisfosfonater (Wikipedia 2014).

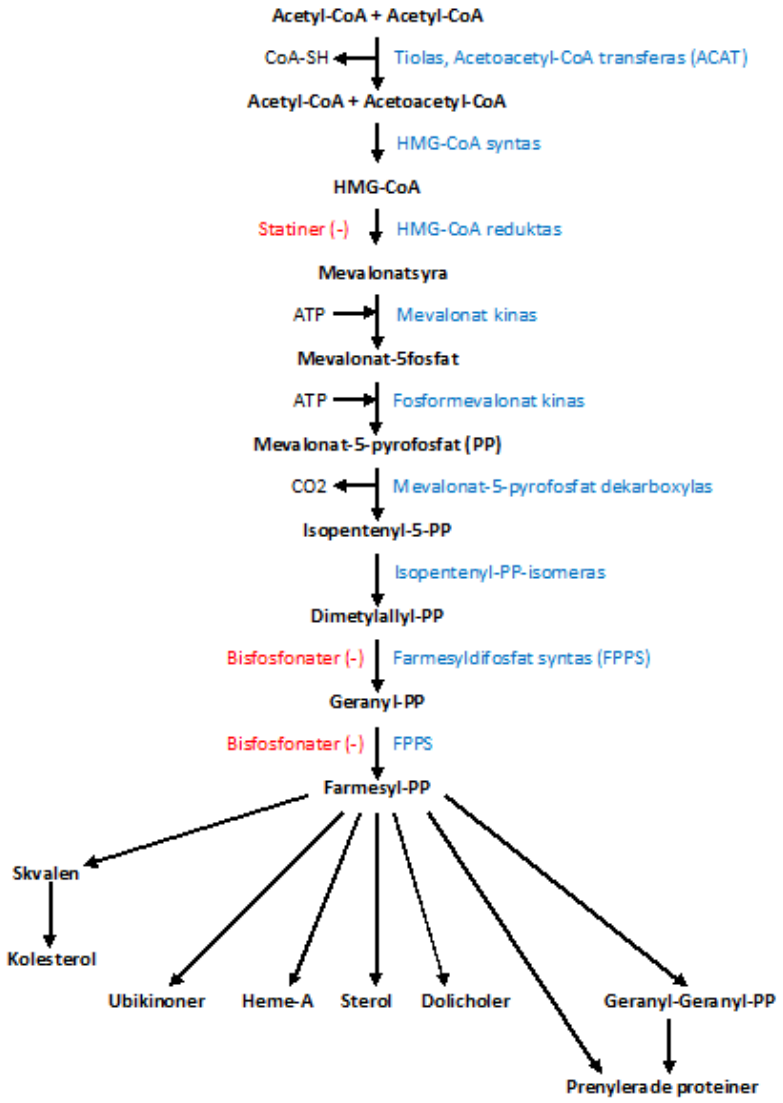
Bisfosfonater ackumuleras främst i benvävnad eftersom de binder till kalcium. Där tas de upp av osteoklaster och detta leder så småningom till att cellerna dör. Det finns två huvudgrupper av bisfosfonater, de som innehåller en kväve-grupp och de som inte gör det. De bisfosfonater som saknar en kvävegrupp kallas difosfonater. Dessa två grupper fungerar olika i sitt sätt att döda osteoklaster (van Beek m.fl. 2003). Den dominerande gruppen på läkemedelsmarknaden är de som innehåller kväve då dessa ger bättre effekt i förhållande till dosen.
Första gången som en bisfosfonat synteserades var 1865 och detta skedde i Tyskland. Användningsområdet var då som kemikalie inom industri och då främst för textil-, gödsel -

och oljeindustrin. Kunskapen om dess biologiska egenskaper har däremot bara funnits sen 1960-talet (Fleisch 2002). I början av 1960-talet gjorde flera forskare i USA försök där man behandlade personer med natriumfluorid och detta ledde vidare till utvecklingen av bisfosfonater (Rich och Ensinck 1961, Rich m.fl. 1964, Francis och Valent 2007). Den första bisfosfonaten som var Etidronat testades som komponent i tvättmedel av ett företag i Tyskland. Då dessa också hade som mål att hitta ett bra tandstensborttagningsmedel så testades ett medel beståendes av bland annat Etidronat för detta ändamål. Etidronat visade sig då ha bra egenskaper för att binda kalcium vilket gav upphov till ett omfattande forskningsprogram för att förstå de kemiska- och biologiska egenskaperna hos bisfosfonater. Under 1970- och 1980-talet godkändes Etidronat i USA för behandling av bland annat Pagets sjukdom. I mitten av 1980-talet undersökte ett forskarlag i USA om man på ett effektivt och säkert sätt kunde använda Etidronat för att behandla *Osteoporos* men detta ledde *istället* till utvecklingen av en den mycket effektivare bisfosfonaten Risedronat. Därefter följde en rad olika bisfosfonater som till exempel Pamidronat och Zoledronat (Francis och Valent 2007).

Bisfosfonater har också använts som markör vid skelettscanning genom att en bisfosfonat kopplas ihop med en radioaktiv teknetium-isotop. På så vis kan man upptäcka metastaser vid cancer och identifiera andra skelettsjukdomar (Russell och Rogers 1999). Bisfosfonater har också visat sig ha en effekt på bröstcancer genom att minska risken för återfall i sjukdomen (Gnant m.fl. 2009). Man använder också bisfosfonater för att minska komplikationerna vid cancerbehandling och på så sätt kan livslängden för den drabbade personen öka (Russell och Rogers 1999).

N-innehållande bisfosfonater

Verkningsmekanismen hos de kväveinnehållande bisfosfonaterna är att den cellulära process som kallas mevalonatreaktionsvägen blockeras (figur 4). Bisfosfonater inhiberar stegen där enzymet FPPS (farnesyldifosfat syntas) ska katalysera en reaktion vilket leder till att cykeln blir ofullständig. Detta leder till att de metaboliter som är viktiga för cellen inte kan syntetiseras. Dessa behövs exempelvis för att prenyleringen i cellmembranet ska fungera och för att cytoskelettets struktur ska bibehållas. Detta leder slutligen till att osteoklasten initierar apoptos och dör (Bukowski m.fl. 2005). Till denna grupp hör exempelvis Pamidronat (Aredia) och Alendronat (Fosamax) som används i den svenska sjukvården. Statiner är en annan läkemedelsgrupp som också inhiberar denna reaktionsväg men dessa används främst för att sänka högt kolesterol eftersom de har låg affinitet för benvävnad (Uzzan m.fl. 2007).



Figur 4. En schematisk bild över mevalonatreaktionsvägen. De rödmarkerade orden representerar läkemedelsgrupperna statiner och bisfosfonater och visar vilket av stegen de inhiberar. De blåmarkerade orden visar på vilka enzymer som katalyserar de olika stegen.
Omarbetad efter Buhaescu och Izzedine (2007).

Mevalonatreaktionsvägen kallas också HMG-CoA-reaktionsvägen, mevalonat beroende reaktionsvägen eller isoprenoid reaktionsvägen. Processen är viktig för alla högre eukaryota celler och många bakterier. I processen synteseras bland annat kolesterol vilket också är den del av processen som man har bäst kunskap kring. Reaktionsvägen är också viktig för produktionen av dimetylallyl pyrofosfat (DMAPP) och isopentenyl pyrofosfat (IPP) som i sin tur behövs för biosyntesen av andra molekyler som till exempel proteiner (Rauthan och Pilon 2011).

Icke-N-innehållande bisfosfonater (difosfonater)

Inne i cellen bildar difosfonat en icke-funktionell ATP-molekyl som kommer att konkurrera ut de fungerande adenosintrifosfaterna. Detta leder till att cellen dör eftersom energiomsättningen inte fungerar. När allt fler osteoklaster genomgår apoptos och dör så leder

det till att den totala bennedbrytningen i skelettet minskar (Bukowski m.fl. 2005). Ett exempel på ett sådant läkemedel är Etidronat vilket också används som referens när man jämför effekten (potency) hos olika bisfosfonater. Icke-N-innehållande bisfosfonater kallas också för 1:a generationens bisfosfonater eftersom de utvecklades först och de används i princip inte längre (Kennel och Drake 2009).

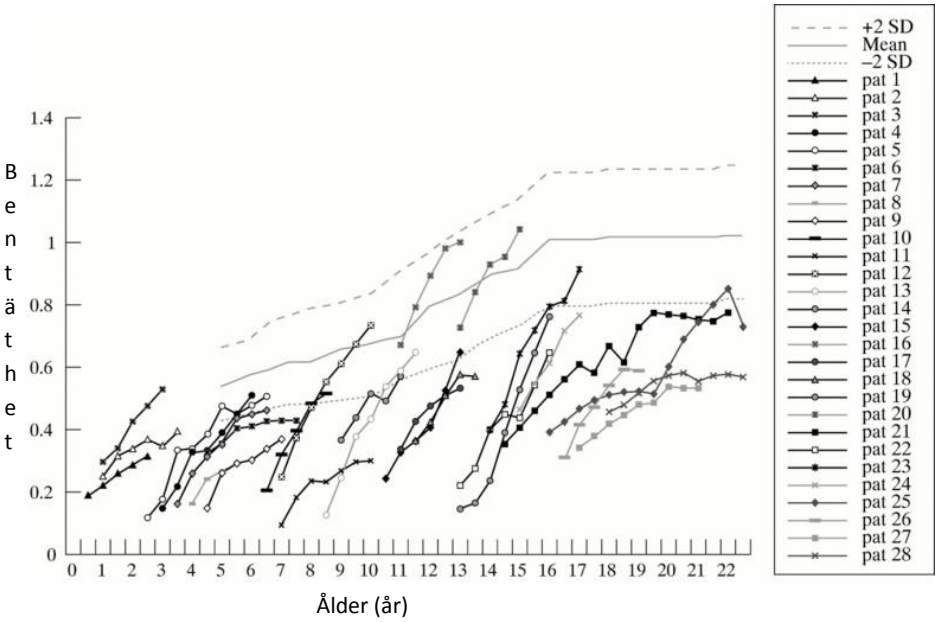
Effekt och Biverkningar för N-innehållande bisfosfonater

Pamidronat

Mellan åren 1991 och 2001 genomfördes en studie vid Astrid Lindgrens barnsjukhus där man behandlade patienter med Pamidronat (Aredia). I studien ingick 28 patienter som alla var under 18 år och skulle uppfylla vissa kriterier. Dessa var att personerna antingen skulle ha en svår form av OI eller haft kompressionsfrakturer i ryggraden. Pamidronat gavs intravenöst med en månads mellanrum. Vissa personer fick till följd av medicineringen lägre kalciumnivåer i blodet vilket kompenserades med kalciumtillskott.

Under studien genomfördes regelbundna bentätshetsmätningar för att se läkemedlets effekt. Bentäthetsmätningarna gjorde med en så kallad DXA-mätning (Dual energy X-ray absorptiometry). Detta illustrerades i form av en graf där man jämförde normal utveckling av bentäthet för barn och ungdomar med patienter som fått läkemedlet. Man kunde där se att alla patienters kurvor hade en positiv trend vilket visar på en ökning i bentäthet under behandlingsperioden (figur 5). Innan behandlingen påbörjades hade 26 av de 28 patienterna lägre bentäthet än vad som är normalt för en person i deras ålder.

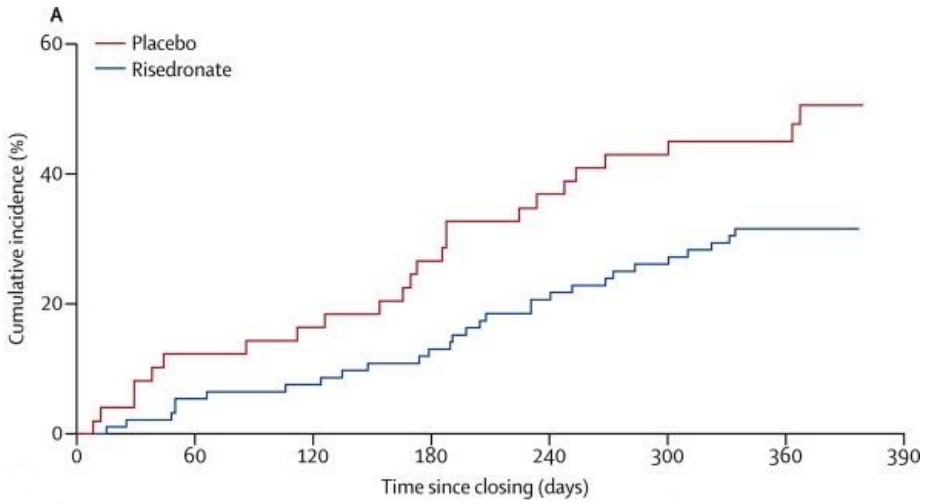
Inget av barnen fick några allvarliga biverkningar av läkemedlet (Åström och Söderhäll 2002). Dock är det relativt vanligt med influensasymptom vid insättning av medicinen med dessa avtar vanligtvis inom 48 timmar. Några ovanliga men allvarliga biverkningar är exempelvis problem med att andas och insjuknande i Osteonekros, vilket är en allvarlig skelettsjukdom som drabbar käken (Zarychanski m.fl. 2006). Läkemedelsföretaget Novartis som marknadsför pamidronat under varunamnet Aredia listar risken för förändringar i serumkoncentrationer av vissa ämnen. De metabola parametrar som kan påverkas är serumnivåerna av kalcium, fosfat, magnesium och kalium (Novartis 2014).



Figur 5. Bentäthet i g/cm^2 vid behandling med Pamidronat. Patientdata är plottad mot jämförelsekurvor för friska barn. Varje individ representeras av en kurva. Det finns tre stycken jämförelsekurvor; den nedersta kurvan är minsta rekommenderade bentäthet, den mittersta är optimal bentäthet och den översta är den maximala bentäthet, vilket inte bör överskridas.
Omarbetad efter Åström och Söderhäll (2002).

Risedronat

Denna typ av bisfosfonat distribueras oralt. I en dubbelblindstudie med en placebogrupp studerades läkemedlets effekt på barn. I studien ingick 147 personer varav 97 fick behandling och 50 stycken fick placebo. Man undersökte hur bentätheten utvecklades men även antalet frakturer under perioden. I figur 6 kan man se en signifikant minskning av antalet frakturer i den grupp som fått läkemedlet jämfört med placebo-gruppen (Bishop m.fl. 2013). Även bentätheten ökade signifikant under behandlingsperioden.



Figur 6. Risken för en fraktur som funktion av tiden för patienter som behandlats med risedronat. Båda kurvorna har en positiv trend vilket är logiskt eftersom risken för en fraktur alltid ökar med tiden. Dock kan man se att risken för en fraktur alltid är lägre för individerna som fått behandling. Man kan också se att skillnad mellan försöks- och kontrollgruppen ökar desto längre tid som behandlingen pågått.
Omarbetad efter Bishop m.fl. (2013).

Andra läkemedel

Hormonbehandling

Alla dessa läkemedel är så kallade anti-resorptiva vilket innebär att de minskar bennedbrytningen och på så sätt ökar bendensiteten. Hormonbehandling används vid *Osteoporos* men har inte testats i lika stor utsträckning på patienter med OI. Läkemedel som innehåller östrogen eller selektiv östrogen receptor modulatorer (SERs) används speciellt till kvinnor som fått Osteoporos. Läkemedel innehållandes östrogen kan påverka många av kroppens organ och har därför relativt många biverkningar medan de så kallade SERs inte ger lika mycket biverkningar (Office of the Surgeon General (US) 2004).

Kalcitonin är ett annat hormon som används mot *Osteoporos* och var faktiskt det första läkemedlet mot just denna sjukdom. Detta läkemedel har också en anti-resorptiv verkningsmekanism genom att inhibera osteoklasternas aktivitet (Office of the Surgeon General (US) 2004). I början av 1970-talet var det ett av de få läkemedel som fanns mot just *Osteoporos* men under 1980-talet så började det ersätts av nya mediciner som exempelvis bisfosfonater och östrogenpreparat. Man försöker fortfarande utveckla kalcitoninpreparat som administreras oralt eller nasalt. Dessvärre finns det få studier gjorda på området och de som genomförts har blivit kritiserade för att ha brister. Effekten av kalcitoninpreparat är ifrågasatt men en klar fördel är att biverkningarna är få (Office of the Surgeon General (US) 2004).

Anabola läkemedel

Andra behandlingar fokuserar på att stimulera nybildandet av ben. Dessa kallas anabola läkemedel (Office of the Surgeon General (US) 2004). Man använder sig då av ett hormon som kallas parathormon (PTH) och detta bildas naturligt i bisköldkörteln. Detta hormon reglerar kalcium-, fosfor- och D-vitaminbalansen i kroppen. Genom att dagligen tillsätta extra PTH genom läkemedel börjar kroppen bilda mer benvävnad. Detta kan verka paradoxalt då höga halter PTH i blodet vanligtvis leder till att bennedbrytningen ökar. Det är inte helt klarlagt hur detta fungerar men man tror att det kan ha att göra med att läkemedlet ges vid ett tillfälle, jämfört med att kroppen utsöndrar hormonet kontinuerligt (Office of the Surgeon General (US) 2004). Dessutom kan man kombinera olika anti-resorptiva (t.ex. bisfosfonater) med anabola läkemedel för att eventuellt få en bättre behandling.

Nya behandlingar

För några månader sedan publicerades en artikel i Nature medicine som ger hopp om en ny behandlingsmetod (Grafe m.fl. 2014). Det finns många olika mutationer som ger upphov till OI men den senaste forskningen visar på att alla dessa påverkar en vanlig reaktionsväg. Det finns en signalmolekyl som kallas transforming growth factor beta (TGFβ) som går till celler i skelettet, denna påverkas vid OI. I djurstudier har man blockerat detta protein med hjälp av en antikropp och på så vis har benmassan blivit normal. Denna metod är troligen mer effektiv än den med bisfosfonater då man behandlar själva orsaken till OI. Det utvecklas redan läkemedel som ska kunna blockera denna reaktionsväg i människor (Lee Nature Medicine 2014).

En annan relativt ny upptäckt är att man genom att inhibera ett hormon som kallas sclerostin

kan öka skelettets uppbyggnad. Detta sker eftersom hormonet påverkar osteoblaster och osteoklasterna (Li m.fl. 2009). Hormonet påverkar även en celltyp som kallas kondrocyt vilket är den cell som bildar broskvävnad vilket också försämras vid OI. Kalcitonin, som jag tidigare nämnt, ger en ökad produktion av sclerostin (Gooi m.fl. 2010).

Ett enzym som har en viktig roll i bennedbrytningen är katepsin K. Forskare i japan har gett personer som har Osteoporos en katepsin K inhibitor för att på så vis minska bennedbrytningen. Personer som behandlats med inhibitorn fick en större benmassa och till skillnad från när man behandlar med bisfosfonater så minskade inte benuppbyggnaden (Duong 2012). Detta kan alltså vara ett effektivare alternativ än bisfosfonater.

OI kan idag upptäckas hos ett foster genom ett vanligt ultraljud. I ett internationellt samarbete med forskare från Sverige, Singapore och Taiwan har man behandlat barn med stamceller. De stamceller som används är mesenkymala multipotenta stamceller (MSC) vilket är de celler som bland annat bildar ben, brosk och muskler. Den första stamcellstransplantationen skedde i Sverige 2005 på ett flick-foster. När flickan var åtta år började hon få symtom på OI i form av benfrakturer och skolios. Då gavs en ny injektion med stamceller och under de två åren som uppföljningen pågick så var hon symtomfri. I Taiwan behandlades en annan flicka med stamceller med skillnaden att hon fick en ny injektion vid ett års ålder och vid fyra års ålder var hon fortfarande symtomfri. Forskarna säger dock att det krävs fler studier för att kunna avgöra om stamcellstransplantationer kan lindra sjukdomen (Götherström m.fl. 2014).

Diskussion

Bisfosfonater är i dagsläget den bästa läkemedelsgruppen för att behandla personer med OI om man jämför med de alternativ som finns. Symtomen av sjukdomen i form av exempelvis smärta blir vid behandling oftast mindre och frakturfrekvensen sjunker. Det är dock inte helt bekymmersfritt då vissa patienter får biverkningar och en del till och med allvarliga sådana. Food and drug administration (FDA) är USA:s kontrollmyndighet för livsmedel och läkemedel. År 2009 gick den ut med en varning om att personer som tar bisfosfonater kan få allvarliga ben-, led- och/eller muskelskelett smärtor. Detta kan ske när som helst under behandlingsperioden. Vanligtvis upphör biverkningen vid avslutad behandling men i vissa fall kvarstår symtomen. Orsaken till denna biverkning är än så länge okänd (Kennel och Drake 2009). Jag har själv fått erfara denna biverkning och för mig kom symtomen efter några års behandling. Detta var före 2009 och då var denna biverkning ganska okänd inom svensk sjukvård. Efter att ha avslutat behandlingen så klingade symtomen av under loppet av ett par år.

Det utvecklas hela tiden nya bisfosfonater som är mer potenta och ett exempel på en sådan är risedronat som jag skriver om i mitt arbete. En studie pågick så sent som för ett år sedan men innan dess har det gjorts flera liknande studier. I denna studie säger Bishop m.fl. att man tycker sig ha klara bevis för läkemedlets positiva effekter och att biverkningarna är få. Därmed rekommenderar man att denna behandling ska erbjudas till patienter med OI. En sak som bör påpekas är att denna studie gjordes på barn med en mild form av OI och därför inte

kan appliceras på barn med moderata eller svåra former av OI. Vanligtvis ges heller ingen läkemedelsbehandling till personer med milda former av OI (i Sverige).

Zoledronat är en annan bisfosfonat som är mycket potent, till och med en av de mest potenta bisfosfonater som finns i dagsläget. I ett försök där man jämförde pamidronat och zoledronats effekt på benvävnadsuppbyggnad såg man att zoledronat var 100 gånger mer potent i att skapa spongiös benvävnad (Pataki m.fl. 1997). Som jag nämnde tidigare i mitt arbete används också bisfosfonater för att behandla cancer och då handlar det framförallt om just zoledronat (Gnant m.fl. 2009). Det finns också nyare studier där man undersökt om det är möjligt att behandla *Osteoporos* med zoledronat. I en studie som pågick under tre år gavs läkemedlet intravenöst en gång om året. Efter behandlingen kunde man konstatera att risken för olika frakturer minskat med mellan 25 och 77 procent och även att bentätheten hade ökat (Black m.fl. 2007). Anledningen till att jag skriver om en studie på *Osteoporos* och inte OI är för att det mig veterligen bara finns en studie med enbart OI-patienter. I denna nya studie med enbart OI-patienter såg man att zoledronat gav ett resultat som är jämförbart med pamidronat. Dessutom är behandlingen med zoledronat lättare då det kan ges intravenöst på endast 15 minuter. Det ska dock poängteras att det krävs ytterligare studier för att hitta en optimal dosering och för att undersöka de långsiktiga effekterna av läkemedlet (Vuorimies m.fl. 2011).

Det är osäkert hur många fler studier man kommer göra i framtiden då det redan finns relativt bra fungerande bisfosfonater mot OI. Som Russel och Rogers (1999) skriver i sin artikel finns det många svårigheter att få ett läkemedel hela vägen till marknaden och exempel på detta är pamidronat i tablettform och tiludronat. De säger också att sannolikheten för att det utvecklas bättre bisfosfonater är liten, trots att kunskapen finns där, eftersom utvecklingskostnaderna är så höga. Chansen finns dock om man tror sig kunna hitta betydelsefulla fördelar med nya läkemedel att det är värt kostnaden (Russell och Rogers 1999).

År 2009 gavs en så kallad Cochrane-översikt ut där man jämförde olika bisfosfonater. En Cochrane-översikt är, enligt SBU, en systematisk översikt över studier som undersöker effekten av en specifik behandling (SBU 2014). Dessa översikter ges ut av Cochrane Collaboration som är en icke-vinstdrivande organisation som jobbar med att jämför olika behandlingar inom hälsovården. Organisationen samarbetar bland annat med Världshälsoorganisationen (WHO). I denna översikt av olika bisfosfonater ingick åtta olika studier med sammanlagt 403 patienter. Författarna säger att studierna visar att bisfosfonater ökar bentätheten hos både vuxna och barn med OI. Man har inte kunnat se någon skillnad mellan olika bisfosfonaters förmåga att öka bentätheten. Det är också oklart huruvida bisfosfonatbehandling ger en minskad risk för frakturer. Förklaringen till detta är att ökad bentäthet inte säkert innebär minskad risk för frakturer för personer med OI. Detta då OI både påverkar bentätheten och kollagenets struktur. Man har också tittat på om studierna kan ge svar på huruvida tillväxt, smärtor och livskvalité kan påverkas av medicineringen. Författarna kommer fram till att alla dessa tre områden behöver undersökas mera för att man med säkerhet ska kunna dra några slutsatser (Phillipi m.fl. 2008). Man kan också ställa sig frågan huruvida bisfosfonater försämrar eller försenar läkning av frakturer. I Sverige ges oftast rådet att avbryta läkemedelsbehandlingen vid benbrott eller då man planerar en ortopedisk

operation eftersom läkarna är osäkra på läkemedlets effekter. Benläkningsförmågan vid bisfosfonatbehandling bör alltså också undersökas så att sjukvården kan göra en korrekt bedömning.

Det finns mycket forskning kvar att göra kring OI och olika behandlingsmetoder men man har redan kommit en lång bit på vägen. I dagsläget finns det i princip bara resurser för att behandla barn och ungdomar under 18 år med OI. Jag hoppas att det i framtiden ska vara en självklarhet att även vuxna ska kunna få behandling i Sverige.

Tack

Jag skulle vilja rikta ett tack till min handledare Anders Ödeen för bra konstruktiv kritik på seminarierna, under handledarsamtalen och för den skriftliga återkoppling som han gett. Jag vill även tacka mina återkopplare Christoffer Fransson och Martin Rosén som gett mig bra feedback under arbetets gång.

Referenser

Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, Devogelaer JP m.fl. 2013. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet **382**: 1424–32.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F m.fl. 2007. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. New England Journal of Medicine **356**: 1809–22.

Bone Remodeling - Wheeless' Textbook of Orthopaedics. 2014. WWW-dokument 2011-09-13: http://www.wheelessonline.com/ortho/bone_remodeling. Hämtad 2014-06-03.

Buhaescu I, Izzedine H. 2007. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. Clin. Biochem. **40**: 575–584.

Bukowski JF, Dascher CC, Das H. 2005. Alternative bisphosphonate targets and mechanisms of action. Biochemical and Biophysical Research Communications **328**: 746–50.

Duong, Le T. 2012. Therapeutic inhibition of cathepsin K—reducing bone resorption while maintaining bone formation. BoneKEy Reports **1**. doi:10.1038/bonekey.2012.67.

Encyclopedia Britannica. 2014. Osteoclast. WWW-dokument 2014-01-24: http://global.britannica.com/EBchecked/topic/434277/osteoclast. Hämtad 2014-02-22.

Fleisch H. 2002. The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates. Breast Cancer Research **4**: 30–34.

Francis MD, Valent DJ. 2007. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. Journal of Musculoskeletal and

Neuronal Interactions **7**: 2.

Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, Jakesz R. m.fl. 2009. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. New England Journal of Medicine **360**: 679–91.

Gooi JH, Pompolo S, Karsdal MA, Kulkarni NH, Kalajzic I, McAhren SHM, Han B m.fl. 2010. Calcitonin impairs the anabolic effect of PTH in young rats and stimulates expression of sclerostin by osteocytes. Bone **46**: 1486–97.

Grafe I, Tao Y, Stefanie A, Homan EP, Lietman C, Jiang MM, Bertin T m.fl. 2014. Excessive transforming growth factor-[beta] signaling is a common mechanism in osteogenesis imperfecta. Nature Medicine **20**: 670–75.

Götherström C, Westgren M, Shaw S, Åström E, Biswas A, Byers P, Mattar C m.fl. 2014. Pre- and postnatal transplantation of fetal mesenchymal stem cells in osteogenesis imperfecta: a two-center experience. Stem Cells Translational Medicine **3**: 255–64.

Kennel K, Drake M. 2009. Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management. Mayo Clinic Proceedings **84**: 632–38.

Lee Nature Medicine. 2014. Baylor press release. WWW-dokument 2014-05-04: http://www.oif.org/site/DocServer/Baylor_Press_Release_on_Lee_Nature_Medicine_5_4_14_FINAL.pdf?docID=16403. Hämtad 2014-07-15.

Luckman SP, Coxon FP, Ebetino FH, Russell RGG, Rogers MJ. 1998. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. Journal of Bone and Mineral Research **13**: 1668–1678.

National Osteoporosis Foundation. 2014. Types of osteoporosis medications. WWW-dokument: http://nof.org/articles/22. Hämtad 2014-02-23.

Novartis Pharmaceuticals Corporation. 2014. Aredia. WWW-dokument 2012-05-01: http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/aredia.pdf. Hämtad 2013-11-07.

Office of the Surgeon General (US). 2004. Prevention and treatment for those who have bone diseases. WWW-dokument: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45501/. Hämtad 2014-02-23.

Osteoporosdoktor.se. Benskörhet, osteoporos, kunskap om benskörhet till patienter och hälsovårdspersonal. 2014. WWW-dokument: http://osteoporosdoktor.se/kortfattat-om/patient/om-benv%C3%A4vnad. Hämtad 2014-04-09.

Pataki A, Müller K, Green JR, Ma YF, Li QN, Jee WSS. 1997. Effects of short-term treatment with the bisphosphonates zoledronate and pamidronate on rat bone: a comparative histomorphometric study on the cancellous bone formed before, during, and after treatment. The Anatomical Record **249**: 458–68.

Phillipi CA, Remmington T, Steiner RD. 2008. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database of Systematic Reviews. doi:1002/14651858.CD005088.pub2. http://www.who.int/entity/globalchange/ecosystems/ecosys.pdf.

Rauthan M, Pilon M. 2011. The mevalonate pathway in C. Elegans. Lipids in Health and Disease **10**: 243.

Rich C, Ensinck J, Ivanovich P. 1964. The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone diseases. Journal of Clinical Investigation **43**: 545–56.

Russell RGG, Rogers MJ. 1999. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone **25**: 97–106.

SBU. 2014. Vad är en Cochrane-översikt? WWW-dokument: http://www.sbu.se/sv/Evidensbaserad-vard/Cochrane-Library/Vad-ar-en-Cochrane-oversikt/. Hämtad 2014-04-09.

Socialstyrelsen. 2010. Osteogenesis imperfecta. WWW-dokument 2010-08-26: http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/osteogenesisimperfecta. Hämtad 2014-02-22.