

# Benskjørhet og benmodulerende medisiner

Tormod Krüger ved Institutt for klinisk odontologi ved Universitetet i Oslo har undersøkt om benskjørhet og medikamentbruk kan ha en effekt på utviklingen av kjevebensnekrose. Funnene kan bidra til et mer fullstendig bilde rundt utviklingen av medikamentrelatert kjevebensnekrose.

 **KARI ØVERBY**  
 **MARIE LINDEMAN JOHANSEN, OD/UIO**

**A**ndelen eldre i befolkningen er økende, og det samme er antall tilfeller med aldersrelaterte sykdommer. Benskjørhet, eller osteoporose, er en sykdom som påvirker skjelettet og fører til redusert benmasse og benkvalitet, noe som gjør at brudd lettere skjer. Benskjørhet rammer mange, og bare i Norge regner man med at omtrent 300 000 har denne lidelsen. Hyppigheten resulterer i at mange pasienter må bruke benmodulerende medikamenter for å unngå smertefulle brudd.

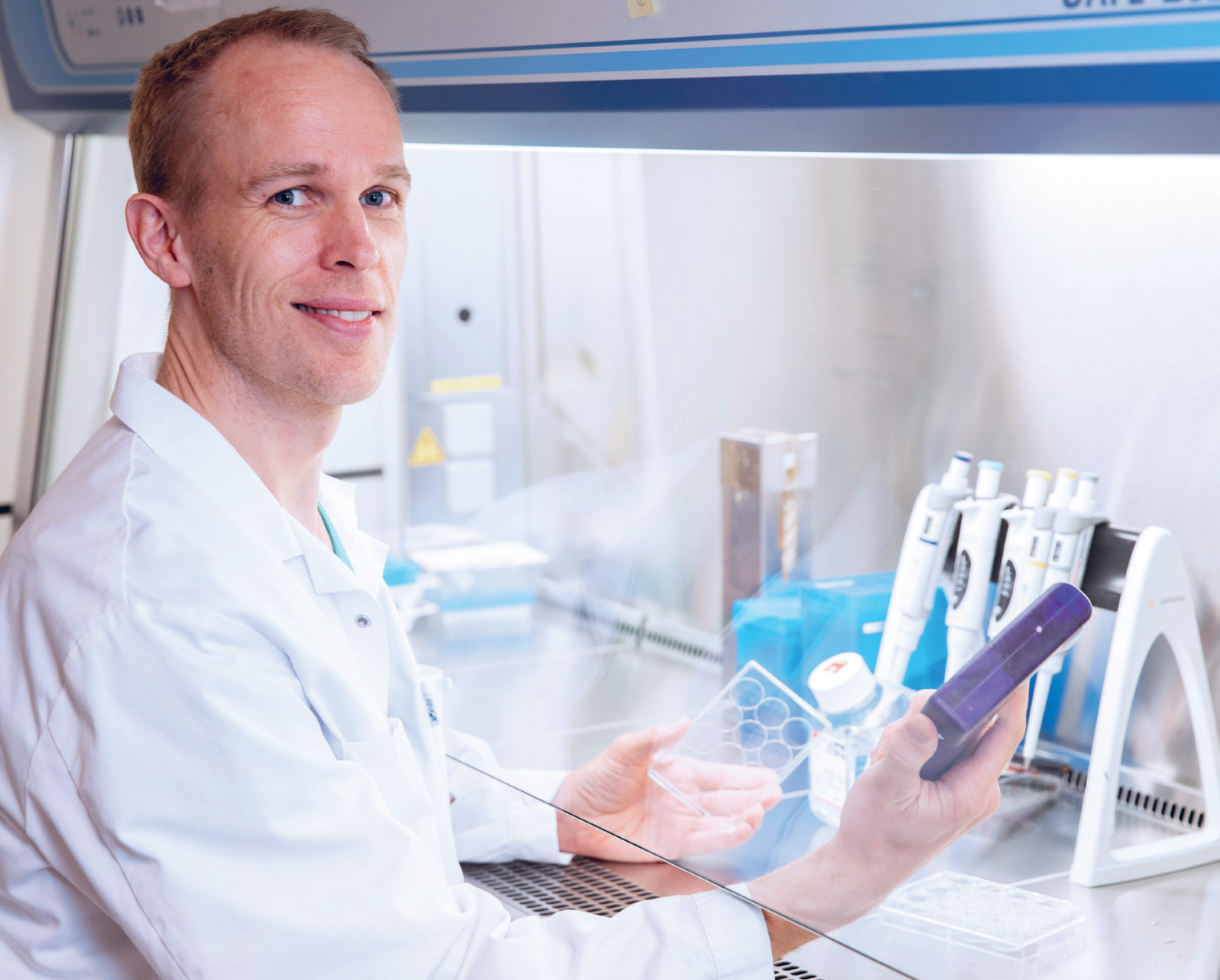
## **Bivirkninger ved medikamenter**

Selv om det er lansert nye og lovende behandlinger mot osteoporose de siste årene, er fortsatt bisfosfonatet alendronat (ALN), som tas i tablettform, et av førstegangsvalgene på verdensbasis. Medisiner kan gi bivirkninger,

spesielt hvis de brukes over lengre tid. Den vanligste bivirkningen ved bruk av ALN er magesproblemer og sure oppstøt.

En annen, og svært uheldig bivirkning ved bruk av bisfosfonater, er kjevebensnekrose («dødt kjeveben»). Denne tilstanden kan påvirke evnen til å snakke, spise, smile og fungere normalt i samfunnet noe som reduserer pasientenes livskvalitet. Selv om medikamentrelatert kjevebensnekrose er en tilstand som første gang ble beskrevet i litteraturen på begynnelsen av 2000-tallet, er patogenesen fortsatt uklar. Det er også lite kjent om bisfosfonater i kombinasjon med andre medikamenter kan øke risikoen for kjevebensnekrose.

Osteoklaster, cellene som bryter ned benvev, er målcellene for ALN, men flere studier har vist at også andre celler blir påvirket. Osteoblaster er essensielle for opprett-



holdelse og nydannelse av ben, og fibroblaster har tilsvarende rolle i bindevev.

I sin nylig forsvarte avhandling undersøkte Tormod Krüger og medarbeidere om sykdomsutviklingen til medikamentrelatert kjevebensnekrose kan forklares ut fra osteoblasters og fibroblasters respons på eksponering for ALN. Cellene ble også eksponert for ALN i kombinasjon med protonpumpehemmeren omeprazol (OME), et vanlig brukt medikament mot sure oppstøt.

#### **Laborariestudier på benceller**

– Tre publiserte artikler er inkludert i avhandlingen min, forteller Krüger.

– I hovedsak tar studiene for seg hvordan osteoblaster, de benbyggende cellene, reagerer på alendronat, som da altså er det vanligste medikamentet i bruk mot osteoporose.

Alle tre studiene er gjort in vitro, det vil si at resultatene kommer fra laboratorieforskning.

– Arbeidet er gjort ved Klinisk forskningslab ved Institutt for klinisk odontologi. I grove trekk har vi dyrket fram cellekulturer av osteoblaster og fibroblaster, og tilsatt medisinene ALN alene eller sammen med OME, sier Tormod.

– Vi høstet celler og medium etter 1, 3, 7 eller 14 dager, og analyserte hvordan den cellulære responsen artet seg ved de ulike tidsintervallene.

– I den første artikkelen ser vi på hvordan en høy konsentrasjon av alendronat påvirker de benbyggende cellene. Hva slags respons ser vi etter hos de aktuelle cellene? En av parameterne angir om celleveggen blir skadet, som kan indikere at behandlingen fører til celledød.

– Videre måler vi effekten på proliferasjon eller celledeling. Basert på endringer i sekresjon av en del markører som påvirker

benets evne til regenerering og danning av nye blodkar, kan vi si noe om hvilken mulig effekt dette har på benet lokalt.

– I artikkel to ser vi på hvilke konsentrasjoner av ALN som reflekterer en terapeutisk dose og slik er relevant for in vitro forskning på disse cellene. Ofte må det testes et spekter av ulike konsentrasjoner for å kunne si noe om effekten av et medikament på celletypen som er relevant, dette på tross av at andre har testet lignende konsentrasjoner tidligere.

– Terapeutisk dose identifiseres ved å sammenligne med andre sine in vitro og kliniske funn. Bestemmelsen av en terapeutisk relevant dose vil kunne gjøre kommende studier mer kostnadsbesparende og tidseffektive, og gi mer relevant kunnskap om cellulære responser.

– I den tredje og siste studien ser vi på medisiner med ALN sammen med OME, som er en protonpumpehemmer brukt mot refluks (sure oppstøt). Da sure oppstøt er en bivirkning av ALN er dette svært klinisk relevant. Effekten ble testet på både osteoblaster og fibroblaster, da både benvev og bindevev er viktig vev i munnhulen og blir påvirket om det utvikles medikamentrelatert kjevebensnekrose.

### **Negativ effekt av høy dose ALN og kombinasjonsterapi med OME**

– I den første studien konkluderer vi med at høyere dose av ALN definitivt er uheldig, og reduserte både cellevekst og blodkardannelse, noe som kan fasilitere osteonekrose eller kjevebensnekrose som er den bivirkningen vi som tannleger kanskje er mest redd for.

– I den andre studien konkluderer vi med at den laveste konsentrasjonen ALN vi har testet er den som trolig er terapeutisk relevant for videre in vitro arbeid med ALN og osteoblaster.

– I den tredje studien konkluderer vi med at kombinasjonen av ALN og OME ga mer uheldige resultater enn ALN alene. Vi fant en markant tidsavhengig nedgang i proliferasjonen hos både osteoblaster og fibroblaster, og viktige markører for danning av nye blodkar var helt redusert. En tilstrekkelig blodtilførsel er kritisk for å kunne nydanne, remodelere og reparere benvev.

– Den overordnede konklusjonen er at høy dose ALN alene, og ALN i kombinasjon med OME gir en svekket evne til regenerasjon av ben og bindevev. Våre funn tyder på at man ikke skal se bort fra at andre celler enn målcellene (osteoklastene) påvirkes, og at medikamentene bidrar til cellulære responser som man finner under utviklingen av kjevebensnekrose.

– Det er viktig å huske at dette er basert på in vitro-studier, og ikke funn hos pasienter, men funnene er interessante og kan bidra med en bit eller to i puslespillet rundt utviklingen av medikamentrelatert kjevebensnekrose.

### **Relaterte forskningsprosjekt**

– I tillegg til OME ble en hel rekke andre medikamenter som er vanlig brukt av den aktuelle pasientgruppen testet i tilsvarende oppsett, med og uten ALN. Alle analysene og statistikk er ferdig på dette materialet, og manuskripter basert på funnene vil bli fullført innen kort tid.

– Igjennom hele ph.d-perioden har jeg jobbet med en større klinisk studie om orale effekter av medisiner med bisfosfonater, og datainnsamlingen ble gjort ferdig parallelt med avhandlingen. Det ble for omfattende å inkludere dette arbeidet i avhandlingen, så en annen stipendiat har jobbet med et manus basert på noen av funnene. Dette er klart til å sendes til et aktuelt tidsskrift innen kort tid.

– Vi har tidligere publisert en studie som konkluderer med at tannleger underrapporterer funn av osteonekrose hos sine pasienter. Observasjoner fra oralkirurger ved norske sykehus ble sammenlignet med tallene som var rapportert inn til RELIS. Det viste seg at det var en underreportering av denne tilstanden, og at de reelle tallene for osteonekrose trolig er en del høyere enn tidligere antatt.

– Dette understreker ytterligere at det er viktig med en økt forståelse av mekanismene bak medikamentrelatert kjevebensnekrose. Andelen av befolkningen som bruker medisiner mot benskjørhet øker, da vil bivirkningene følge etter.

– Tannhelse og generell helse er ikke adskilt. De viktigste tiltakene for å begrense antallet medikamentrelaterte kjevebensnekroser i fremtiden er muligens profylakse og et tettere samarbeid mellom de forskjellige helsearbeiderne som jobber med de aktuelle pasientgruppene, avrunder Tormod Krüger.

### **REFERANSER**

1. Krüger, Tormod Bjartveit; Syversen, Unni; Herlofson, Bente Brokstad; Lian, Aina-Mari & Reseland, Janne Elin (2022). Targeting a therapeutically relevant concentration of alendronate for in vitro studies on osteoblasts. *Acta Odontologica Scandinavica*. ISSN 0001-6357. doi: 10.1080/00016357.2022.2072522.
2. Krüger, Tormod Bjartveit; Herlofson, Bente Brokstad; Lian, Aina-Mari; Syversen, Unni & Reseland, Janne Elin (2021). Alendronate and omeprazole in combination reduce angiogenic and growth signals from osteoblasts. *Bone Reports*. ISSN 2352-1872. 14:100750, s. 1–7. doi: 10.1016/j.bonr.2021.100750.
3. Krüger, Tormod Bjartveit; Herlofson, Bente Brokstad; Landin, Maria Augusta Dos S Silva & Reseland, Janne Elin (2016). Alendronate alters osteoblast activities. *Acta Odontologica Scandinavica*. ISSN 0001-6357. 74(7), s. 550–557. doi: 10.1080/00016357.2016.1217041.