

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Parodontológiai Klinika*,
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika**

Az osteoporosis antirezorptív kezelésének biológiai alapjai és az állcsontok antirezorptív kezelés okozta osteonecrosis

DR. GERA ISTVÁN*, DR. SZÜCS NIKOLETTE**

Az ötven év feletti lakosság egyik leggyakoribb, az életminőséget súlyosan rontó állapota az osteoporosis, aminek pontos pathomechanizmusa még a mai napig sem teljesen feltárt. Ma az életkorral együtt járó csonttömegvesztés lassításában az egyik legelfogadott gyógyszeres terápia a csontátépülésben fontos szerepet játszó osteoclastok blokkolása, az ún. antirezorptív szerek alkalmazása. Ezeket a szereket az osteoporosis mellett széles körben alkalmazzák metasztatikus csonttumrok, hiperkalcémiával társuló daganatok és más, fokozott osteoclast aktivitással társuló kórképek gyógykezelésében is. Az antirezorptív-kezelésben a leggyakrabban alkalmazott szer a biszfoszfonát csoport, azonban az utóbbi évtizedben a szelektív RANKL (*receptor activator for nuclear factor-kappa B ligand*), ellenes rekombináns monoclonalis antitest (denosumab) is széles körben alkalmazott. A két vegyület hatásmechanizmusa merőben eltérő. A biszfoszfonátok irreverzibilisen beépülnek a csont szervesetlen vázába, és a csontátépülés során az osteoclastok ezeket bekebelezik, metabolizálják, de nem képesek teljesen lebontani. Végül olyan toxikus metabolitok képződnek a sejtből, amelyek súlyosan károsítják a sejtek cytoskeletonját, a sejt nem képes a csontmátrixra tapadni, és végül apoptózis áldozata lesz. Ugyanakkor a denosumab a RANKL blokkolása révén az osteoclast neogenezist gátolja, és ezáltal a funkcióképes, differenciálódott, érett osteoclastok száma csökken. Tehát, amíg a biszfoszfonátok az érett OC sejteken hatnak, a denosumab az OC neogenezist állítja le. Az eltérő hatásmechanizmusok ellenére mindkét szer egyik, bár nem gyakori mellékhatása az invazív fogászati kezeléseket követő csontnecrosis, angol terminológiában *osteonecrosis of jaws*. Mivel mindkét szer az osteoclast aktivitást blokkolja, ezért nagy valószínűséggel a csontnecrosisért is elsősorban az OCL sejtek aktivitásának hiánya felelős. Ma még az ONJ evidenciákon alapuló kezelése nem adott. Több alternatív kezelési stratégiáról jelentek meg közlemények. Ezek közül az egyik a rekombináns h-PTH 1–34 hormonkészítmények (teriparatid) alkalmazása, amely ismételt beindíthatja a korábban blokkolt összehangolt csontátépülést.

Kulcsszavak: osteoporosis, antirezorptív terápia, összehangolt csont átépülés, medication related osteonecrosis of jaws

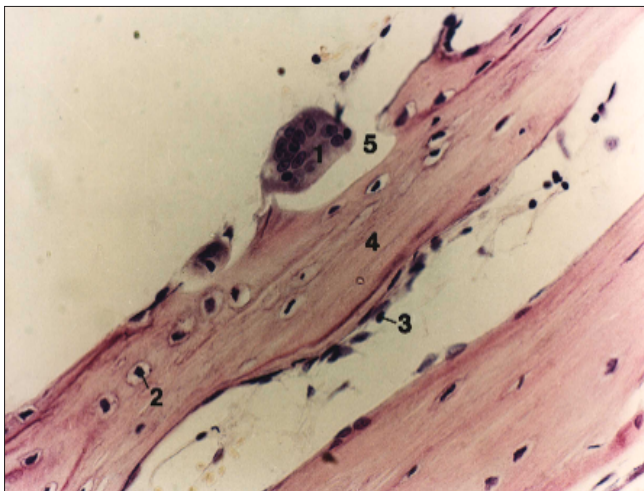
Bevezetés

A csont az emlősökben kettős funkciót tölt be: erős váza a szervezetnek, ugyanakkor elsődleges raktár számos anorganikus só és nyomelem számára. Központi szerepet játszik a szérum kalcium- és foszfátszint szabályozásában is. A csont látszólag statikus, inert szövet, de valójában az egyik legdinamikusabb anyagcserét folytató szövetünk. A csontszövetben mikro és makro méretekben is állandó átépülés zajlik, amelyben csontrezorpció és kompenzatórikus csontappozíció követi egymást [1]. Ennek révén tud a csont alkalmazkodni a mindenkori fizikai megterheléshez, korrigálni a kis sérüléseket, és szabályozni a szérum kalcium- és foszfátszintet. Ez a fiziológias körülmények között zajló csontátépülés finom mechanizmusok által szabályozott, összehangolt osteoclastos csontbontás és osteoblastos csontépülés formájában valósul meg. Ezt a folyamatot az angolszász irodalom a „*coupled bone remodeling*” terminológiával illeti [2, 3]

Az osteoporosis (OP) a civilizált világban az idősebb korosztályban, elsősorban nőkben, az egyik leggyakoribb, az életminőséget jelentősen rontó, súlyos esetekben sorozatos csonttörésekkel társuló állapot [4]. Oka a csontban fiziológiásan zajló összehangolt csontátépülés egyensúlyának fokozatos eltolódása a csontrezorpció irányába, amely progresszív nettó csonttömegvesztést eredményez. Az utóbbi évtizedekben a progresszív csonttömegvesztés egyik szuverén kezelését az antirezorptív gyógyszerek széles körű alkalmazása képezi [5]. A csontanyagcserébe azonban alig lehet úgy beavatkozni, hogy az egyik oldal serkentése vagy blokkolása ne lenne hatással a másik oldal ellenirányú változásával. Így a csontrezorpciót gátló faktorok, amelyeket logikusan választhatunk a csonttömegvesztés megelőzésére, végül olyan mértékben avatkozhatnak be ebbe az összehangolt folyamatba, hogy lelassítják a csontátépülés teljes folyamatát. Ilyenkor a csontszövet megújulási képessége csökken, elveszti finom alkalmazkodási képességét, amely az egyik legfontosabb biológiai sa-

Érkezett: 2023. október 18.
Elfogadva: 2023. október 31.

DOI <https://doi.org/10.33891/FSZ.117.1.11-21>



1. kép: Osteoclastok:

Az osteoclastos lakunális rezorpció histológiai képe
(BioMed Research International Volume 2015, Article ID 421746, 17.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/421746> alapján)

játja. Tehát az összehangolt csontátépülés lassítása a csont előregedéséhez és regeneratív képességének csökkentéséhez vezethet [3]. Az antirezorptív kezelések hatásmechanizmusának és a mellékhatások kialakulásának megértése érdekében fontos a legalapvetőbb csontbiológiai folyamatokat röviden összefoglalni [5].

Az összehangolt csontátépülés tényét már a 70-es, 80-as években jól ismerték, azonban ennek megközelítően pontos molekuláris-biológiai szabályozását csak jóval később ismerték meg a kutatók, mind a mai napig sok megválaszolatlan kérdés maradt [2, 3].

Az összehangolt csontátépülés elsődleges végrehajtó sejtjei az osteoclastok (OCL). Ezek a sejtek a monocita/makrofág rendszer leszármazottai. Az érett, aktiválódott OCL-ok mobilis többmagvú óriássejtek. Citoplazmájukban fejlett aktin filamentumokból felépülő citoskeleton struktúra található, amely a sejt aktív mozgását és a csontmátrixra történő tapadását szolgálja. Fő funkciójuk a csontmátrix enzimatikus lebontása, az állandó összehangolt csontátépülés fenntartása, valamint a szérumszint szabályozása. Közvetlen érintkezésbe kerülve a csontmátrixszal kifinomult, összehangolt enzimatikus és fizikokémiai úton bontja le a csontot [6, 7]. (1. kép)

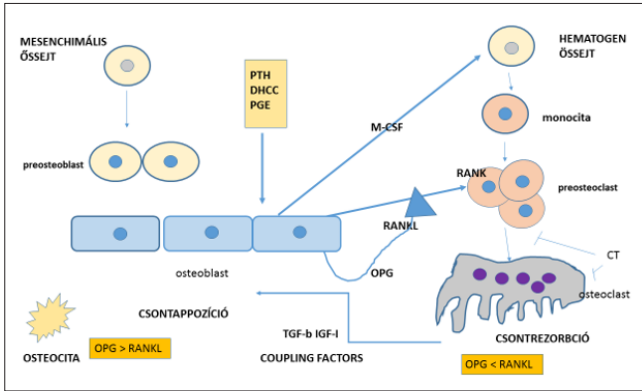
Az összehangolt csontátépülés mechanizmusának megértésében fontos szerepet játszottak azok a tiszta osteoclast sejt kultúrákon végzett in vitro tanulmányok, amelyek rámutattak arra, hogy a csontszövet-kultúrákon és in vivo körülmények között erős csontrezorpciót serkentő faktoroknak parathormon (PTH), prosztaglandin E (PGE₂) nem volt semmilyen hatása az izolált osteoclast sejteken [7]. Világossá vált, hogy az osteoclast sejtek membrán felszínén nincsenek PTH, PGE, sem D-vitamin receptorok. Tehát, fiziológiai körülmények között, a teljes osteoclastogenezis folyamatát és az érett osteoclastok funkcióját az osteoblastok és

egyéb mesenchimális sejtek irányítják [9, 10, 11, 12]. A csontvelőből kilépő monociták a keringésből csontszövetbe vándorolva mononukleáris preosteoclast sejté differenciálódnak, végül ezek fúziója révén fejlődnek ki a többmagvú nyugvó OCL sejtek.

Az elmúlt évtized kutatásai egyértelművé tették, hogy az osteoblastok (OB) nem csupán a csont képződésére, hanem alapvetően a csontrezorpcióra is hatással vannak [8, 9, 10]. Így az OB, amellett, hogy alapvető feladatuk a csontmátrix képzése és annak mineralizációja, a teljes átépülési folyamat helyi irányítói, és közvetlenül rajtuk keresztül érvényesül több szisztémás hormon, így a PTH, 1,25 dihidroxi-vitamin-D₃, ösztrogén és PGE₂ csontbiológiai hatása is [1, 6, 11, 12]. Az osteoblast-osteoclast sejtek közötti molekuláris kommunikáció két, ma már ismert faktora: a *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF) és a *Receptor Aktivator of Nuclear Factor K Ligand* (RANKL) [11, 12, 13]. A M-CSF kötődik a mononukleáris sejt vonalból származó OCL precursorok membrán receptoraihoz, ami megindítja proliferációjukat és több sejt fúzióját. Ennek révén többmagvú preosteoclast sejtek jönnek létre [8, 10]. A RANKL pedig kötődik a preosteoclastok RANK membrán receptoraihoz, és elindítja az osteoclast precursor sejtek differenciálódását, és aktiválja az érett osteoclast sejtek rezorpciók képességét [11, 12, 13]. Ugyanakkor az osteoblast termel egy ellenreguláló molekulát is, az *osteoprotegerint* (OPG), amely kötődik a RANKL molekulához és ezzel meggátolja a RANKL/RANK kapcsolódást, leállítva az osteoclastok rezorpciók tevékenységét [14, 15]. Alapvetően fiziológiai körülmények között az osteoblastok által expresszált RANKL/OPG egyensúly határozza meg az összehangolt csontátépülés harmóniáját. Amennyiben a RANKL/OPG arány valamelyik irányban eltolódik, az nettó csontképzéshez vagy csontvesztéshez vezet [16, 17] (2. kép).

A PGE₂, Interleukin-1, tumor necrosis factor - α (TNF- α) mind az OB és stromasejtek RANKL/OPG expressziójának kontrollja révén fokozzák a csontrezorpciót. Az OCL sejtmembrán receptoraihoz közvetlenül kötődik a calcitonin, amely képes megbénítani a sejt mozgását és rezorpciók aktivitását. Hasonló módon az interleukin-6 (Il-6) is képes direkt módon az OCL specifikus membrán receptoraihoz kötődni, és közvetlenül aktiválni a sejteket. Jelenleg az Il-6 expressziójának fontos szerepet tulajdonítanak az osteoporosis patomechanizmusában. Mivel az ösztrogén hormon antagonizálja a Il-6 hatását, ezért fertilis korban ennek fontos csontvédő hatása van. A menopauza során a fokozatosan csökkenő ösztrogénszint ezért lehet felelős a postmenopauzás osteoporosis kialakulásáért [26].

Ugyanakkor a lebomló csontmátrix-fehérje frakciójából olyan nem kollagén protein molekulák (osteopontin, osteoclastin) szabadulnak fel, amelyek bizonyos látens növekedési faktorokat aktiválnak: transzformáló növekedési faktor bétát (TGF-beta), inzulinszerű növekedési faktor-I-t (IGF-I), amelyek stimulálják és differenciálódásra bírják a felszíni preosteoblast sejteket [22, 23, 24, 25] (1., 2. kép).



2. kép: Az összehangolt csontátépülés mechanizmusa

Az érett osteoblastok elindítják a szerves csontmatrix szintézisét (kollagén), majd annak mineralizációját. Ennek az egyensúlynak fenntartásában nagyon fontos szerepe van a női és férfi nemi hormonoknak, elsősorban az ösztrogén hormonoknak is [25].

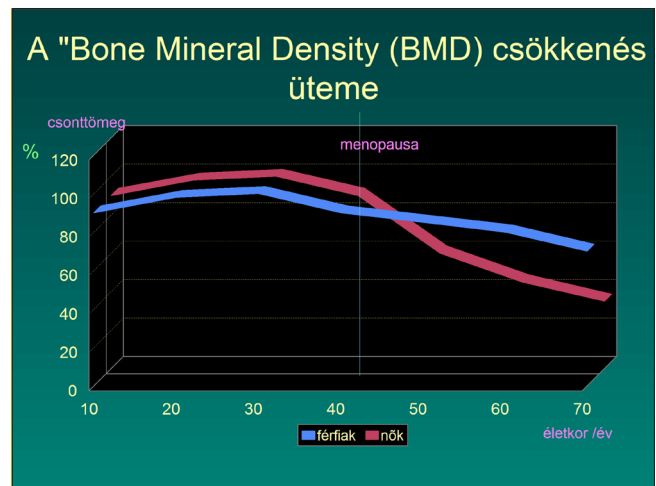
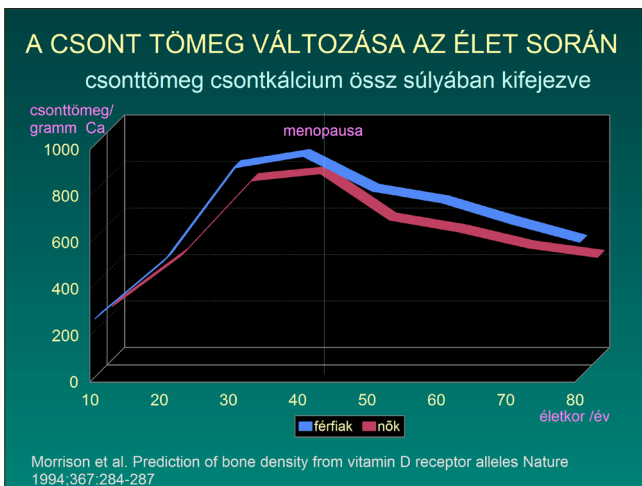
Amíg ezt a harmóniát külső faktorok nem zavarják meg, az összehangolt csontátépülés biztosítja a stabil csonttömeget és megújulási képességét. Azonban a gyulladásosejtek (monociták, limfociták, és egyébstromasejtek) mellett, hogy nagy mennyiségben expresszálják gyulladásosejtek citokineket, képesek direkt RANKL expresszióra is, amelyet már az osteoblast eredetű endogén OPG expresszió nem képes ellensúlyozni. A RANKL/OPG egyensúly felborul, amelynek nettó csonttömegvesztés az eredménye [17, 18, 19, 20, 21].

Az OP életkorral összefüggő betegség/állapot, amely során a csont térfogata nem, de tömege és denzitása fokozatosan csökken. A menopauzát követő I-es típusú ún. posztmenopauzális osteoporosis a legismertebb. A szenilis osteoporosis, bár kisebb mértékben, a fehér férfiak körében is előfordulhat. Az osteoporosis pontos patomechanizmusa még a mai napig sem tisztázott teljes egészében [27, 28]. Úgy tűnik, hogy bizonyos etnikai, genetikai és számos környezeti tényező (táplálko-

zás, dohányzás, koffein fogyasztása, fizikai aktivitás) hatására, az arra fogékony egyéneknél az összehangolt csontátépülés folyamata („coupled bone remodeling”) eltolódik a rezorpció irányába, és ezt már nem képes ellensúlyozni a csontappozíció. Az életkor növekedésével egyre kevesebb új csont képződik [27, 28, 29]. Ennek eredményeképpen egyre fokozódó nettó csonttömegvesztés következik be [30] (3. kép).

A WHO definíció szerint osteoporosisról akkor beszélhetünk, ha a combcsonton vagy a lumbális csigolyákon dxa technikával mért BMD értéke legalább 2,5 SD-vel alacsonyabb, mint az egészséges fiatal nőkben mért átlagérték [27, 28, 29, 30]. Egy vizsgálat az USA-beli National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), adatbázisából származó 1948 férfi és 1639 nő adatait dolgozta fel. Az ötven évnél idősebb férfiak 16%-a, míg a nők 29,9%-a merítette ki az osteoporosis kritériumát (T-score $\leq -2,5$). 80 éves korra az OP prevalencia férfiak esetében 46,3%, míg nők esetében 77,1%-ra emelkedett [31, 32]. Egy 2010-es adat szerint az EU-ban a WHO kritériumok alapján 22 millió nő és 5,5 millió férfi szenved osteoporosisban. A porotikus törések incidenciája 2010-ben 3,5 millió volt, ebből 610.000 medencetörés, 520.000 gerinctörés, 560.000 alkartörés és 1,8 millió egyéb. A fraktúrák kétharmada a nőket érintette. Mivel az EU lakossága fokozatosan elöregszik, a várható demográfiai változások miatt 2025-re a prognosztizálható osteoporosisos összefüggő törések előfordulása elérheti az évi 5,5 milliót [3].

A klinikai gyakorlatban ma az osteoporosis kezelésében alapvetően három különböző támadáspontú gyógyszercsoport szerepel [34]. A D-vitamin és kalcium supplementáció mellett, az egyik lehetséges alternatív kezelés az osteoclastok gátlásával a csontrezorpció sebességének és mértékének csökkentése, ill. teljes blokkolása [33, 35]. Azonban a csontrezorpció blokkolása révén preosteoblastok differenciálódása is blokkolt, ilyenformán nem képződik új csont sem [24, 35]. Az osteoporosis kezelésében az utóbbi két évtizedben fokozatosan egyre nagyobb teret követelnek maguknak a formációt elősegítő anabolikus hormonkészítmények, elsősor-



3. kép: A csonttömeg és csontsűrűség életkorral összefüggő változásai

ban a humán recombináns parathormon 1–34 (hPTH 1–34) [36]. Azonban ezekkel a hormonkészítményekkel a hosszan tartó kúraszerű kezelés igen drága, és indikációs körük is nagyon szigorúan és pontosan meghatározott [37].

Az antirezorptív gyógyszerek

E gyógyszerek alapvetően az osteoclastok működésének gátlása útján fejtik ki hatásukat [38]. Ebben a csoportban ma a legszélesebb körben alkalmazott gyógyszerek a biszfoszfonátok (BP), amelyek elektíven a differenciálódott és érett osteoclastok rezorpciós funkcióit blokkolják [38, 39, 40, 41]. A másik, újabban felfedezett család az osteoclastok differenciálódását és érését gátolja [42].

A szintetikus BP-ok szerkezetileg nagyon hasonlóak a csontszövet normál metabolizmusa során termelődő pirofoszfáthoz, amelyet az osteoclastok a csontrezorpció során felvesznek, és tovább hidrolizálják. A BP-ok szintén beépülnek a csont szervesen vázába, és a rezorpció során az OCL sejtek ezt is felveszik. Ezeket azonban a hidrolitikus enzimrendszerük nem képes tovább bontani, és olyan toxikus melléktermékek keletkeznek, amelyek károsítják az OCL sejtet [5, 39, 40, 41, 42]. A másik kritikus pont a BP-ok hatásmechanizmusában, hogy irreverzibilisen épülnek be a csont szervesen vázába, és onnan nagyon lassan szabadulnak fel. Egyes tanulmányok szerint a bevitt dózis fele a vesén keresztül a vizeletbe választódik ki, azonban a másik fele gyakorlatilag irreverzibilisen beépül a csontba hiszen felezési idejük, akár 7–10 év is lehet [5, 41, 43]. Tehát hatásuk évekig kitarthat.

A BP-ok szerkezetük és hatásmechanizmusuk alapján további két nagy csoportra oszthatók: nem nitrogén tartalmú (*non-nitrogen-containing bisphosphonates -BP*) és nitrogén tartalmú (*nitrogen-containing bisphosphonates N-BP*) biszfoszfonátok [38, 39]. Ezek citotoxikus támadáspontja is eltérő. BPs (etidronate, clodronate, tiludronate), intracellularisan toxikus ATP analóggá alakulnak át, amely végül sejthalálhoz vezet [43]. N-BPs (pamidronate, alendronate, ibandronate, risedronate, zoledron sav.) az osteoclastokban szelektíven blokkolják a farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) enzimet, ezáltal a cytoskeletális szerkezetet, a vesicula transzport és a sejt működésében kulcsfontosságú szerepet betöltő membránfunkciókat (sealing zone, és ruffled border képzést) károsítják. Ennek hiányában az OCL nem képes rátapadni a csontmátrixra, leválik a csontfelszínről, csontrezorpciós funkciója megáll, és végül apoptózis áldozata lesz [5, 38, 39, 40, 41].

A BP hatástartalma és hatásereősége annak függvénye, hogy a szer milyen erősen kötődik a csont hydroxyapatit struktúrához, és milyen tartós a kötődése. Amennyiben a nem N tartalmú, első generációs BP etidronate osteoclast inhibitoros hatását egynek vesszük, akkor Chlodronate 10, és a nitrogéntartalmú vegyületek

közül Pamidronate 100x, Alandronate 500x, az Ibandronate 1000x, Risendronate 2000x és a Zoledron sav 10,000-szor hatékonyabb (4. kép).

Egy posztmenopauzális nők körében végzett, kontrollált klinikai vizsgálat szerint a leghatékonyabb BP, a zoledron sav, egyszeri 4-5 mg intravénás dózisa után még egy év múlva is nagyon alacsony értékek voltak a csonttépülés biokémiai szérumszámok értékei. Bár a pontos biológiai felezési időt illetően eltérőek a vélemények, de nemzetközileg elfogadott, hogy egyszeri iv. zoledronate aledronet injekció után a biológiai felezési idő meghaladhatja a 10 évet [5, 44, 45].

Az iv. készítményeket többnyire súlyos hiperkalcémiával társuló malignus csonttáttételekkel járó megbetegedésekben alkalmazzák, ilyenkor a beteg havonta kap 1-1 injekciót. Osteoporosisban általában évente egy-egy N-BP injekció javallott. Intravénás alkalmazás során a bevitt dózis közel 60%-a épül be a csontba [5, 40]. A perorális szerek indikációs köre: közepesen súlyos osteoporosis, osteopenia, és Paget-kór. Az N-BP gastrointestinalis felszívódása nagyon rossz, és a bevitt dózishoz csupán 1-2%-a épül be a csontba. Így orális alkalmazás mellett a beépült kumulatív BP dózis lényegesen kisebb, mint akár az évente egyszer adott iv. dózishoz.

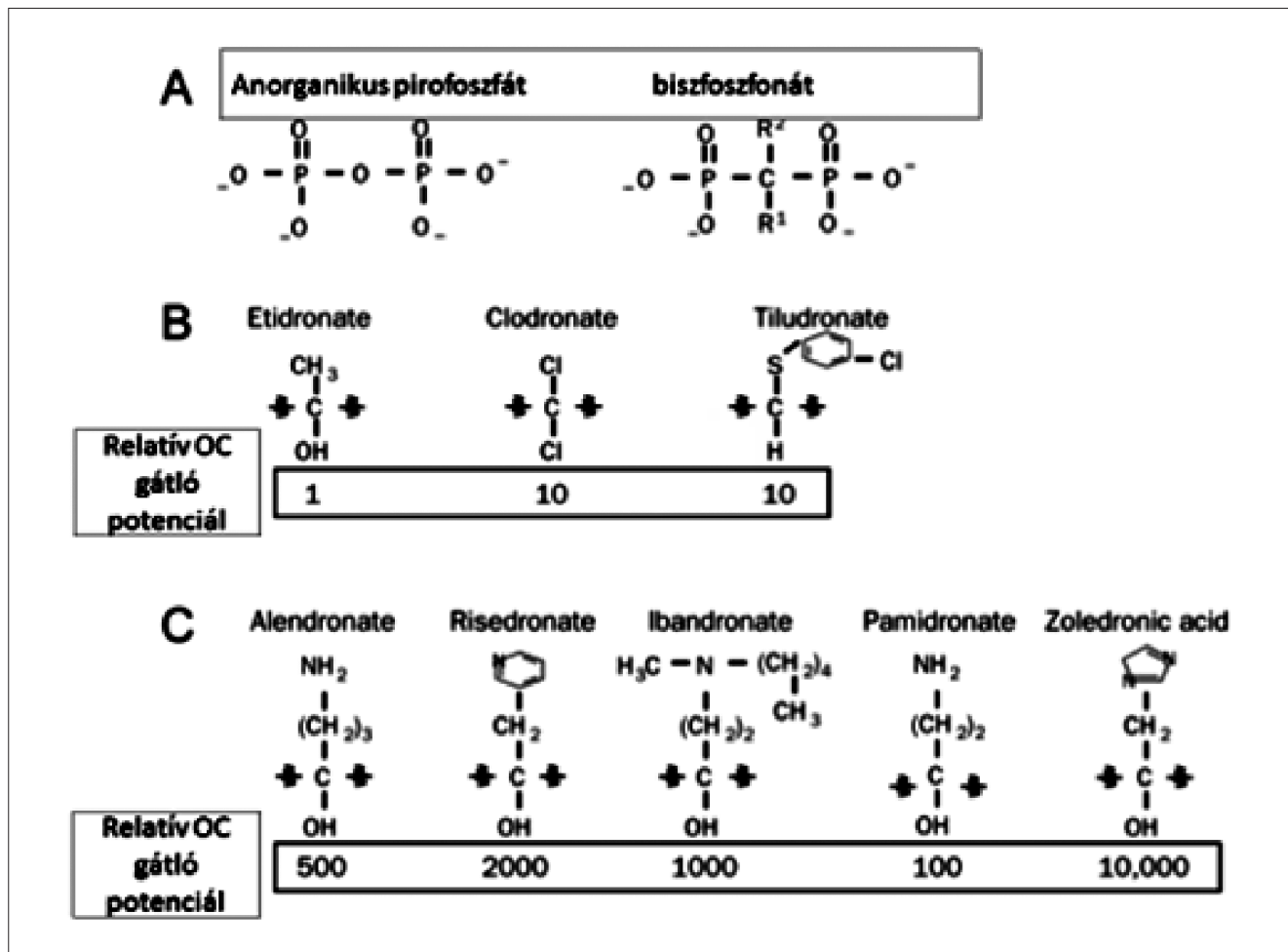
A biszfoszfonátok (BP) ma az osteoporosis hatékony farmakológiai kezelésének bázisát jelentik, és ezek elterjedt használatának köszönhetően világszerte folyamatosan nőtt a kezelt betegek száma, és csökkent a porotikus törések száma [42, 46, 47, 48].

Az antirezorptív szerek számos kontrollált klinikai vizsgálat szerint csökkentik a vizsgált csoportban a csonttömegvesztést és a radiológiai csontdenzitás csökkenésének mértékét, és jelentősen csökkentik a porotikus csonttörések incidenciáját is. Ugyanakkor új csontképződését nem serkentik [46, 47, 48]. Egy reprezentatív felmérés szerint a 80 éves korcsoportban az alendronate terápia a kontrollcsoporthoz viszonyítva 34%-kal csökkentette a második fraktúra incidenciáját és 12% a mortalitási mutatókat.

A szelektív RANKL gátló monoklonális antitest, amelyet elsőnek 2011-ben a FDA denosumab néven regisztrált, a korábbiakban már tárgyalt osteoclast neogenezist irányító RANKL molekula blokkolásával, avatkozik be az összehangolt csonttépülésbe. Az antitest szelektíven a RANKL- OCL RANK receptor kapcsolódást akadályozza meg, ezzel az osteoclast neogenezist blokkolja, és ezáltal a funkcióképes, differenciálódott, érett osteoclastok száma csökken. Az BP készítményekkel ellentétben, hatása nem olyan tartós, mint a BP-ké [42, 49, 50]. Tehát a BP-k az érett osteoclastok működését, a denosumab pedig a preosteoclastok differenciálódását blokkolja.

BP-kezelés sztomatológiai vonatkozásai

Állatkísérletek szerint a BP-kezelés lassítja a tapadásvesztés progresszióját, ill. javította a parodontális mű-



4. kép: A biszfoszfónatok kémiai szerkezete és relatív osteoclast inhibitoros potenciáljuk (Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc. 2008; 83: 1032–1045. 1. képe alapján)

tétek gyógyulási esélyeit [51, 52]. Az eddig végzett kontrollált humán klinikai vizsgálatok a BP pozitív parodontális hatását azonban nem tudták megerősíteni [53, 54]. Állatkísérletek szerint a BP szisztémás vagy lokális alkalmazása gyorsította az implanátumok osteointegrálódását [55, 56], ugyanakkor egyes kontrollált humán klinikai vizsgálatok szerint a BP-kezelés alatt álló páciensekben emelkedett a sikertelen implantációs esetek száma [57, 58].

A BP-kezelés számos enyhébb-súlyosabb mellékhatása ismert, azonban az egyik ritka, bár súlyos és nehezen kontrollálható komplikációja az invazív szájszészeti beavatkozások után előforduló állkapocs-necrosis, angol terminológia szerint „Medication Related Osteonecrosis of the Jaw” (MRONJ) [59, 60]. Tartós BP-kezelés során mindig fennáll – kisebb-nagyobb valószínűséggel – az állkapocs-necrosis lehetősége, amelynek patomechanizmusában döntő tényező az osteoclastok működésének tartós blokkolása. Mivel a gyógyszer okozta állcsont-necrosis kezelése mind ez ideig empirikus alapon áll, a fogorvosok lehetőleg elkerülik ezeknek a betegeknek a kezelését. Ma a BP-készítmények az egyik leggyakrabban

használt receptköteles szerek, az USA-ban egy 2006-as adat szerint alendronate, risedronate, ibandronate típusú gyógyszerekből összesen 30 millió receptet váltottak ki [40]. Ezekből az adatokból megérthető, hogy a fogorvosi rendeléseken megjelenő idősebb korosztályban nagy a valószínűsége annak, hogy a fogorvos/szájszész szakorvos olyan pácienssel találkozik, aki a csont ásványianyag csökkenése (osteoporosis vagy osteopenia) miatt tartós BP gyógyszeres kezelés alatt áll.

Az antirezorptív kezeléssel társuló MRONJ esetekről az első közlemény 2003-ban jelent meg, amely beszámolt a zoledronate kezelés alatt álló betegekben kifejlődő avascularis csontnecrosisról [61]. Amerikai adatok szerint előfordulása hozzávetőlegesen 1:100.000. A metastatikus csontbetegségekben azonban, ahol a kumulatív dózis magasabb intravénás BP-kezelésben részesülők körében ez az arány szignifikánsan nagyobb, egyes adatok szerint eléri a ~10%-ot [62, 63].

Ezt követően az elmúlt közel 20 év alatt nagyszámú esettanulmány [64, 65, 66, 67] és klinikai-epidemiológiai közlemény jelent meg [68, 69]. Egy ausztráliai kérdőíves reprezentatív felmérés szerint a megkérdezett

több mint 10.000 páciensből összesen 158 MRONJ esetet regisztráltak. A heti egyszeri perorális alendronate kezelés alatt álló osteoporosisban szenvedő betegek között extrakciót követően az MRONJ incidenciája csak 0,01–0,04% között mozgott. Paget-kórban szenvedők között 0,26%–1,8%, ezzel szemben a malignus tumoros betegeknél alkalmazott intravénás zoledronate-vagy pamidronate-kezelés mellett az MRONJ incidencia 0,88%–1,15% értékeket ért el. Azonban ez utóbbi csoportban extrakciót követően a MRONJ incidenciája már 6,67–9,1%-ra emelkedett. Tehát az orális BP-kezelésben részesülők körében a MRONJ incidencia közel százszor volt alacsonyabb, mint intravénás alkalmazás mellett [68]. Egy kanadai esetkontroll vizsgálat szerint az iv. pamidronate-kezelésben részesült 665 myeloma multiplexes betegben a MRONJ incidenciája 3,2% volt. Minél hosszabb ideje kapta a páciens a BP-kezelést, annál nagyobb volt a posztraktációs MRONJ rizikója [69]. Igazolódott, hogy az intravénás N-BP-terápiában sokkal gyakrabban fordult elő súlyos 2-3. stádiumú osteonecrosis [70].

Hazánkban az elmúlt évtizedben több esettanulmány [71, 72]. és prospektív klinikai vizsgálatból származó közlemény jelent meg [73, 74]. Ezen a területen kiemelkedő Vaszilko és munkatársai munkássága, több esettanulmányról és klinikai-epidemiológiai kutatásról számoltak be az elmúlt évtizedben. Egy közelmúltban publikált, a Magyar Társadalombiztosítás Központ adatbázisa alapján 2010–2014 időszakban BP-kezelés alatt álló összesen 236 207 egyén adatait feldolgozva ez alatt az idő alatt összesen 340 BP-kezelés alatt álló páciensnél lépett fel MRONJ, amely alig több, mint az esetek 0,1%. Összességében az MRONJ esetekben a nők aránya 2,5-szer volt magasabb, mint a férfiaké. Bár a teljes populáció csupán alig 15%-a volt férfi (31.896/204.255), arányában azonban a férfiak körében háromszor magasabb volt az MRONJ incidenciája, mint a nők körében 0,3%/0,1%. Ez annak is tulajdonítható, hogy a férfiak körében domináltak a tumoros esetek, ilyenformán a parenterális alkalmazás száma, míg a nők körében nagyobb arányban fordult elő a posztmenopauzás osteoporosis esetek száma és az orális BP-alkalmazás. A malignus tumorok kezelésében alkalmazott iv. BP-kezelés alatt azonban az MRONJ incidenciája a nők körében 1%, a férfiak esetében 0,9% volt. Ez a nemzetközi adatokkal megegyezően azt támasztotta alá, hogy az iv. BP-kezelés az orális alkalmazáshoz viszonyítva 10× magasabb (OR 9.7) rizikót jelent az MRONJ kialakulásában [75].

Kérdés továbbra is, hogy mi az oka annak, hogy látványosan random módon egyesekben előre kiszámíthatatlan okoknál fogva fejlődik ki terápiareszisztens MRONJ akár iv. vagy sokkal kisebb arányban orális BP-kezelés kapcsán. Ezért az utóbbi időben az érdeklődés középpontjába került a járulékos rizikótényezők kutatása [76]. Ma már a jól ismert rizikótényezők között említhető az alkalmazás módja és a gyógyszer típusa (BP- és N-BP), az alkalmazás időtartama és a II. típusú diabetes [77, 78].

Összességében az MRONJ is sokkal gyakoribb posztmenopauzás nőkben. Klinikai tanulmányok szerint az emlőrákban szenvedő nőkben az antiösztrogén kezelés szignifikánsan emelte az MRONJ incidenciáját. Ez mind arra mutat, hogy az ösztrogén hormon „csontvédő” hatásának megszűnése fontos tényező lehet a mellékhatás kialakulásában [73]. Egyes, az MRONJ páciensek körében végzett genetikai vizsgálatok arra mutatnak, hogy BP-kezelés alatt álló páciensekben bizonyos jól körülhatárolható egyedi nukleotid polimorfizmusa esetén szignifikánsan gyakrabban fejlődik ki MRONJ [79, 80].

Hosszú ideig úgy hitték, hogy a szelektív RANKL bénító kezelés kisebb rizikót jelent az MRONJ kialakulásában. Egy klinikai randomizált kontrollált vizsgálat szerint 1904 prosztatacarcinómás férfiak körében denosumab-kezelésben 2%, zoledronsav-kezeltek körében kevesebb mint 1% eset fordult elő MRONJ [81]. Egy 2020-ban megjelent, nyolc randomizált kontrollált klinikai vizsgálat eredményeit feldolgozó szisztematikus review közlemény elemzése szerint összesen 13.857 különböző daganatos beteg közül a denosumab-kezelés alatt állók körében az MRONJ incidenciája 1 év után 0,5–2,1%, két év után 1,1–3,0% és három év után 1,3–3,2% között mozgott. Ezzel szemben a zoledronate-kezelés alatt állók körében a MRONJ incidencia egy év után 0,4–1,6%, két év után 0,8–2,1%, míg három év után 1,0–2,3% volt. Tehát ezek szerint a denosumab-kezelés statisztikailag szignifikáns mértékben nagyobb rizikót jelentett az MRONJ kialakulásában, mint a BP terápia [82].

Az MRONJ patomechanizmusa még nem teljesen világos. Több feltételezett mechanizmus állhat a csontnecrosisok hátterében. Első és legkézenfekvőbb a csontturnover túlzott lassítása vagy teljes blokkolása, de szóba jöhet az angiogenesis blokkolása, lokális immunválasz zavara és a bakteriális felülfertőződés is [83, 84].

Állatkísérletek tanúsága szerint a csontturnover 3 hónapos zoledronate-kezelés után szignifikánsan lelassult, és hat hónap után a csontbiopszia gyakorlatilag csontátépülésre utaló hisztológiai jeleket nem mutatott [84, 85]. Tehát az antirezorbív szerek előbb-utóbb teljesen leállítják a csontban zajló összehangolt csontátépülést (*coupled bone remodeling*), ezért bármilyen csontsérülésnél a gyógyulás első fázisa, a törmelék eltávolítása és később új csont képzése is akadályozott. Ugyanakkor hisztológiai vizsgálatok azt is igazolták, hogy BP-terápiában a csontban az osteoclastok száma emelkedik, hiszen az osteoclast neogenezis nem blokkolt, sőt a gyulladásos faktorok útján még stimulált is. Azonban az osteoclastok nem képesek a csontmátrixra letapadni, és lacunaris csontrezorpciót elindítani [85]. Ezzel párhuzamosan csontrezorpció hiányában leáll az osteoblast-osteoclast feed-back mechanizmus is, azaz a csontképzést sem stimulálják azok a faktorok, amelyek normálisan beindítják a preosteoblastok differenciálódását. Ezért nem csupán a csontrezorpció blokkolt, de a kompenzatórikus csontképzés sem indulhat be. A csont stagnáló, apátiás csontszöveté alakul.

Az osteonecrosis ellenében, AR-terápiával összefüggő megzavart angiogenezisről nem számolt be az irodalom [86]. A monociták-makrofágok szintén képesek kisebb mennyiségű BP felvételére, és ezekre szintén toxikus hatást fejt ki a molekula. Kisebb mértékben elvileg ez is hozzájárulhat az elhúzódó sebgyógyuláshoz és végül a kialakuló osteonecrosis-hoz az MRONJ [87].

Kérdés, hogy miért fejlődik ki csupán az állcsontokban osteonecrosis. Erre logikus válaszuk lenne az orális baktériumok állandó jelenléte és a következményes, nem steril sebgyógyulás. Invazív beavatkozások után ezzel az egészséges szervezet természetes immunreakciója megbirkózhat, azonban az iv. BP-kezelés alatt álló, többnyire tumoros betegek legyengült immunrendszere erre már nem képes. Állatkísérletek igazolták, hogy experimentális paradontitisben a BP-csoportban súlyos osteonecrosis alakult ki, míg a kontrollcsoportban nem, ugyanakkor antibiotikummal az osteonecrosis megelőzhető volt [88, 89].

A lokális infekció szerepét hangsúlyozzák a ma elfogadott protokollok is. A BP-kezelés alatt álló egyéneknél végzett invazív orális beavatkozások előtt javasolt prevencióban adott 0,2% chlorhexidine gluconate szájjóblító és szélespektrumú antibiotikumok (amoxicillin/clavulanic acid, metronidazole, vagy clindamycin) alkalmazása. A már kialakult osteonecrosis ON kontrolljában is, csupán empirikus alapon, ugyanez a masszív antibakteriális terápiás protokoll és maximális szájhigiéniá biztosítása ajánlott [90, 91, 92].

Összefoglalva, megállapítható, hogy mivel jelenleg a MRONJ oka és patomechanizmusa még csak részben tisztázott, előre nem jósolható meg, hogy egy bizonyos elkerülhetetlen invazív szájsebészeti, paradontológiai beavatkozás kinél és mikor vezet majd nehezen kontrollálható csontnecrosis-hoz, és kinél vállalható fel egy invazív kezelés. Mely nagy felelőséget ró a fogorvos-társadalomra szerte a világon [91, 92, 93, 94, 95]. Ezért mai álláspont szerint a BP-kezelésre váró páciensek fogászati kivizsgálása, a kérdéses prognózisú fogak szanálása az egyetlen biztos tényező a MRONJ kialakulásának megelőzésében. Az iv. BP-kezelés alatt álló páciensekben hozzávetőlegesen 10-szer nagyobb a valószínűsége annak, hogy egy invazív orális beavatkozást követően osteonecrosis MRONJ fejlődne ki, mint az orális BP-kezelés alatt álló páciensekben. Bár ez utóbbi csoportban a MRONJ valószínűsége csupán 1:10.000, de annak az egy páciensek, akinél ez kifejlődik, a kedvező statisztika nem nyújt vigasztalást [68, 69, 70, 75].

Ma már az osteoporosis kezelésében különböző hatásmechanizmusú szerek széles palettája áll rendelkezésre. A ma elfogadott és évtizedek óta használt, e közleményben tárgyalt BP és RANKL gátló szerek mellett az osteoporosis kezelésében az utóbbi két évtizedben fokozatosan egyre nagyobb teret követelnek maguknak az anabolikus hormon készítmények, elsősorban a humán recombináns parathormon (hPTH 1–34), valamint

a human parathormon-related peptid 1–34 (PTHrP 1–34) abaloloparatide alkalmazása [96]. A recombináns humán parathormon hPTH 1–34 Teriparatide néven már több mint két évtizede van klinikai alkalmazásban. A Teriparatide szisztematikus összefoglaló közlemények és metaanalízis szerint hatásosabb a csontsűrűség megtartásában, ill. növelésében, valamint a patológiás gerinc-csonttörések kezelésében, mint az antirezorptív gyógyszer. Igazolt, hogy napi egyszeri dózisban adott hPTH fokozza az összehangolt csontátépülést, és a folyamatot a csontképzés irányába tolja el, ezáltal gyorsíthatja a csonttörések gyógyulási idejét mind normál, mind osteoporotikus egyéneknél [96, 97, 98, 99, 100]. Számos állatkísérlet és humán klinika vizsgálat igazolta, hogy a szisztémásan, napi egyszeri dózisban adott Teriparatide gyorsította a callus-képződést, lerövidítette a gyógyulási időt, és egyben javultak a csont mechanikai tulajdonságai is [100, 101, 102, 103, 104, 105]. Azonban a hPTH hormon ún. „off-label” indikációja még mindig nem megalapozott. Ugyanakkor egyre több olyan adat gyűlt össze a nemzetközi irodalomban, amely arra mutat, hogy bizonyos feltételek mellett a teriparatide hatásos az egyébként hagyományos kezelésre rezisztens állcsontnekrózis (MRONJ) gyógyításában is [106, 107, 108, 109]. Az elmúlt 15 évben megjelent nagyszámú esetközlemény és a limitált számú klinikai vizsgálatok eredményei alapján feltételezhető, hogy a teriparatide készítményeket alkalmazni lehetne a hagyományos kezelésre rezisztens állcsont-nekrózisok kezelésében is. A legutóbb megjelent szisztematikus összefoglaló közlemény 2005 és 2020 között publikált, összesen 91 eset kezelési eredményeit foglalta össze. Arra a konklúzióra jutott, hogy további randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy megerősíthessük, hogy a néhány hónapos teriparatide-kúra valóban hatékony kezelési alternatíva lehetne az eddig empirikusan alkalmazott, „hagyományos kezelésre” nem reagáló MRONJ esetek kezelésében [110, 111].

Rövidítések

hPTH	– human parathyreoida hormon
BP	– bisphosphonat
M-CSF	– Macrophage Colony Stimulating Factor
RANKL	– Receptor Activator of Nuclear Factor K Ligand
RANK	– Receptor Aktivator of Nuclear Factor K
OPG	– osteoprotegerin
FDA	– Food and Drug Administration
MRONJ	– medication related osteonecrosis of jaws
BP-ok	– non-nitrogen-containing bisphosphonates
N-BP-ok	– nitrogen-containing bisphosphonates
OP	– osteoporosis
OB	– osteoblast
OCL	– osteoclast
PTH	– parathormon
PGE ₂	– prosztaglandin E2

TNF	– α tumor necrosis factor- α
IL-6	– interleukin-6
SNA	– single nucleotid polymorphism
BMD	– bone mineral density (csontsűrűség)
DXA	– Bone Density Test

Irodalom

- SIDDIQUI JA, PARTRIDGE NC: Physiological bone remodeling: systemic regulation and growth factor involvement. *Physiology (Bethesda)* 2016; 31: 233–245. <https://doi.org/10.1152/physiol.00061.2014>
- RAISZ LG, KREAM BF: Regulation of bone formation New Engl. *J Med* 1983; 309: 83–89. <https://doi.org/10.1056/NEJM198307143090206>
- JAWORSKI ZGF: Coupling of bone formation to bone resorption: A broader view. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 531–535. <https://doi.org/10.1007/BF02405360>
- HERNLUND E, SVEDBOM A, IVERGÅRD M, et al: Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Archives of Osteoporosis* 2013; 8: 136. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>
- DRAKE MT, CLARKE BL, KHOSLA S: Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008 Sep; 83 (9): 1032–1045. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
- KENKRE JS, BASSETT J: The bone remodeling cycle. *Ann Clin Biochem* 2018 May; 55: 308–327. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
- WONG GL, COHN DV: Target cells in bone for parathyroid hormone and calcitonin are different: enrichment for each cell type by sequential digestion of mouse calvarias and selective adhesion in polymeric surfaces. *Proc Natl Acad Sci* 1975; 72: 3167–3171. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.8.3167>
- ONO T, NAKASHIMA T: Recent advances in osteoclast biology. *Histochem Cell Biol* 2018; 149: 325–341. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1636-2>
- CHAMBERS TJ: Osteoblasts releases osteoclast from calcitonin-induced quiescence. *J Cell Sci* 1982, 57: 247–260. <https://doi.org/10.1242/jcs.57.1.247>
- CHAMBERS TJ, MCSHEENY PMJ, THOMSON BM, et al: The effect of calcium regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. *Endocrinology* 1985; 116: 234–349. <https://doi.org/10.1210/endo-116-1-234>
- CHAMBERS TJ, FULLER K: Bone cells predispose bone surfaces to resorption by exposure of mineral to osteoclastic contact *J Cell Sci* 1985 Jun; 76: 155–165. <https://doi.org/10.1242/jcs.76.1.155>
- TEITELBAUM SL: Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504–1508. <https://doi.org/10.1126/science.289.5484.1504>
- YASUDA H, SHIMA N, NAKAGAWA N, et al: Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597–3602. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3597>
- LEARNER UH: New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 64–81. <https://doi.org/10.1177/154411130401500202>
- SIMONET WS, LACEY DL, DUNSTAN CR, et al: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–319. <https://doi.org/10.1083/jcb.145.3.527>
- LACEY DL, TIMMS E, TAN HL, et al: Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–176. <https://doi.org/10.1083/jcb.145.3.527>
- NAGASAWA T, KIJU M, YASHIRO R, HORMDEE D, et al: Roles of receptor activators of nuclear factors κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. *Periodontol 2000* 2007; 43: 65–84. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00185.x>
- LIU D, XU JK, FIGLIOMENI L, et al: Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease: possible involvement in bone destruction. *Int J Mol Med* 2003; 11: 17–21. <https://doi.org/10.3892/ijmm.11.1.17>
- TAUBMAN MA, KAWAI T: Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 12: 125–135. <https://doi.org/10.1177/10454411010120020301>
- KONG Y-Y, FEIGE U, SAROSI I, et al: Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304–309. <https://doi.org/10.1038/46303>
- TENG YT, NGUYEN H, GAO X, et al: Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J Clin Invest* 2000; 106: R59–R67. <https://doi.org/10.1172/JCI10763>
- PFEILSHIFTER J, LAUKHUF F, MULLER-BECKMANN B, et al: Parathyroid hormone increases the concentration of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor beta-1 in rat bone. *J Clin Invest* 1995; 96 (2): 767–774. <https://doi.org/10.1172/JCI118121>
- WU Y, KUMAR R: Parathyroid hormone regulates transforming growth factor beta1 and beta2 synthesis in osteoblasts via divergent signaling pathways. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (5): 879–884. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.5.879>
- SIDDIQUI JA, PARTRIDGE NC: Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda)* 2016 May; 31 (3): 233–245. <https://doi.org/10.1152/physiol.00061.2014>
- WEIN MN, KRONENBERG HM: Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018 Aug 1; 8 (8): a031237. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031237>
- VÄÄNÄNEN HK, HÄRKÖNEN PL: Estrogen and bone metabolism. *Maturitas* 1996 May; 23 Suppl: S65–69. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(96\)01015-8](https://doi.org/10.1016/0378-5122(96)01015-8)
- Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90218-E](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-E)
- World Health Organization – Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1–129.
- AKKAWI I, ZMERLY H: Osteoporosis: current concepts. *Joints* 2018; 6: 122–127. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660790>
- MORRISON NA, QI JC, TOKITA A, KELLY PJ, CROFTS L, NGUYEN TV, SAMBROOK PN, EISMAN JA: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994 Jan 20; 367 (6460): 284–287. <https://doi.org/10.1038/367284a0>
- KANIS JA, COOPER C, RIZZOLI R, et al: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* 2019; 30: 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
- WRIGHT NC, SAAG KG, DAWSON-HUGHES B, et al: The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA. *Osteoporos Int* 2017; 28: 1225–1232. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3865-3>

33. WRIGHT NC, LOOKER AC, SAAG KG, et al: The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 2520–2526. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2269>
34. EL-GHORAB COSMAN F, DE BEUR SJ, LEBOFF MS, et al: Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2359–2381. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
35. BODY JJ, FACON T, COLEMAN RE, LIPTON A, GEURS F, FAN M, et al: A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1221–1228. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1933>
36. HOCK JM: Anabolic actions of PTH in the skeletons of animals. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001; 2: 33–47.
37. SONG J, JIN Z, CHANG F, LI L, SU Y: Single and combined use of human parathyroid hormone (PTH) (1–34) on areal bone mineral density (aBMD) in postmenopausal women with osteoporosis: evidence based on 9 RCTs. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2624–2632. <https://doi.org/10.12659/MSM.892581>
38. ROGERS MJ: New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643–2658. <https://doi.org/10.2174/1381612033453640>
39. GERTZ BJ, HOLLAND SD, KLINE WF, et al: Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos Int* 1993; 3 (Suppl 3): S13–16. <https://doi.org/10.1007/BF01623002>
40. KIMMEL DB: Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res* 2007; 86: 1022–1033. <https://doi.org/10.1177/154405910708601102>
41. KHAN SA, KANIS JA, VASIKARAN S, et al: Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1700–1707. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.10.1700>
42. DEEKS ED: Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging* 2018 Feb; 35 (2): 163–173. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0525-7>
43. FRITH JC, MONKKONEN J, BLACKBURN GM, et al: Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1358–1367. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.9.1358>
44. REID IR, BROWN JP, BURCKHARDT P, et al: Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346 (9): 653–661. [PubMed: 11870242] <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011807>
45. BLACK DM, DELMAS PD, EASTELL R, et al: HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356 (18): 1809–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312>
46. BLACK DM, CUMMINGS SR, KARPF DB, et al: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–1541. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07088-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07088-2)
47. CUMMINGS SR, BLACK DM, THOMPSON DE, et al: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–2082. <https://doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>
48. AXELSSON KF, WALLANDER M, JOHANSSON H, et al: Hip fracture risk and safety with alendronate treatment in the oldest-old. *J Intern Med* 2017; 282: 546–559. <https://doi.org/10.1111/joim.12678>
49. HENRY DH, COSTA L, GOLDWASSER F, et al: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125–1132. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3304>
50. BEAUDOIN C, JEAN S, BESSETTE L, STE-MARIE LG, et al: Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016 Sep; 27 (9): 2835–2844. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3607-6>
51. REDDY MS, WEATHERFORD TW, SMITH CA, et al: Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* 1995; 66: 211–217. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.3.211>
52. MENEZES AM, ROCHA FA, CHAVES HV, et al: Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2005; 76: 1901–1909. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11.1901>
53. JEFFCOAT MK, CIZZA G, SHIH WJ, et al: Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007; 9: 70–76.
54. ROCHA ML, MALACARA JM, SANCHEZ-MARIN FJ, et al: Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2004; 75: 1579–1585. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.12.1579>
55. YILDIZ A, ESEN E, KURKCU M, et al: Effect of zoledronic acid on osseointegration of titanium implants: an experimental study in an ovariectomized rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 515–523. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.066>
56. CHACON GE, STINE EA, LARSEN PE, et al: Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1005–1009. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.01.007>
57. YIP J, BORRELL L, CHO S, et al: Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 408–414. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01854.x>
58. GRANT BT, AMENEDO C, FREEMAN K, KRAUT RA: Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.09.019>
59. KHOSLA S, BURR D, CAULEY J, et al: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479–1491. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>
60. YAMASHITA J, McCAULEY LK: Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. *J Evid Base Dent Pract* 2012; S1: 233–247. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70046-5](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70046-5)
61. MARX RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
62. GLIKLICH R., WILSON J: Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: the utility of a national registry. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 71–74. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.005>
63. RUGGIERO SL, FANTASIA J, CARLSON E: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 433–441. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.06.004>
64. BROOKS JK, GILSON AJ, SINDLER AJ, et al: Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 780–786. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.10.010>

65. MALDEN NJ, PAI AY: Oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws: three case reports. *Br Dent J* 2007; 203: 93–97. <https://doi.org/10.1038/bdj.2007.636>
66. LEITE AF, FIGUEIREDO PT, MELO NS, et al: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 Jul; 102 (1): 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.10.045>
67. LEVIN L, LAVIV A, SCHWARTZ-ARAD D: Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2007 Sep; 138 (9): 1218–1220. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0346>
68. MAVROKOKKI T, CHENG A, STEIN B, GOSS A: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415–423. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.10.061>
69. JADU F, LEE L, PHAROAH M, REECE D, WANG L: A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronaterelated necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007; 18: 2015–2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm370>
70. WILKINSON GS, KUO YF, FREEMAN JL, GOODWIN JS: Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1016–1024. [PubMed: 17596574] <https://doi.org/10.1093/jnci/djm025>
71. VASZILKÓ M, BARABÁS J, SZABÓ G, et al: [Osteonecrosis of the jaws by using bisphosphonates]. *Fogorvosi Szemle* 2007 Jun; 100 (3): 115–911.
72. UDVARDY E, REDL P, MÁRTON I: [Osteonecrosis of the jaw developing during bisphosphonate treatment]. *Magy Onkol* 2008; 52 (1): 81–87. <https://doi.org/10.1556/MOnkol.52.2008.1.12>
73. VASZILKÓ M, KOVACS E, RESTAR L, et al: Potential significance of antiestrogen therapy in the development of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Craniomaxillofac Surg* 2014; 42 (8): 1932–1936. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.08.002>
74. KOPPÁNY F, JOÓB-FANCSALY Á, NÉMETH Z, et al: [Risk assessment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw based on CBCT scans]. *Orv Hetil* 2020 May; 161 (21): 867–872. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31732>
75. VESZELYNÉ KOTÁN E, BARTHA-LIEB T, PARISEK Z, et al: Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients. *BMJ Open* 2019 22; 9 (5): e025600. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025600>
76. SAAD F, BROWN JE, VAN POZNAK C, et al: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341–1347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>
77. SZENTPÉTERI S, RESTAR L, NÉMETH Z, VASZILKÓ M: [Prognostic factors of the medication-related osteonecrosis of the jaw]. *Orv Hetil* 2020 Feb; 161 (8): 283–289. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31621>
78. FUNG P, BEDOGNI G, BEDOGNI A, et al: Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis* 2017 May; 23 (4): 477–483. <https://doi.org/10.1111/odi.12632>
79. BALLA B, VASZILKO M, KÓSA JP, et al: New approach to analyze genetic and clinical data in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis* 2012; 18 (6): 580–585. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2012.01912.x>
80. YANG G, HAMADEH IS, KATZ J, et al: SIRT1/HERC4 Locus Associated With Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: An Exome-Wide Association Analysis. *J Bone Miner Res* 2018; 33 (1): 91–98. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3285>
81. FIZAZI K, CARDUCCI M, SMITH M, et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
82. LIMONES A, SÁEZ-ALCAIDE LM, DÍAZ-PARREÑO SA, et al: Medication-related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Cancer Patients Treated With Denosumab VS. Zoledronic Acid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020 May 1; 25 (3): e326–e336. <https://doi.org/10.4317/medoral.23324>
83. HUJA SS, BECK FM: Bone remodeling in maxilla, mandible, and femur of young dogs. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 1–5. <https://doi.org/10.1002/ar.20780>
84. ALLEN MR, KUBEK DJ, BURR DB: Cancer treatment dosing regimens of zoledronic acid result in near-complete suppression of mandible intracortical bone remodeling in beagle dogs. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 98–105. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090713>
85. KUROSHIMA S, GO VA, YAMASHITA J: Increased numbers of nonattached osteoclasts after long-term zoledronic acid therapy in mice. *Endocrinology* 2012; 153: 17–28. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1439>
86. WOOD J, BONJEAN K, RUETZ S, et al: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1055–1061. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.035295>
87. MASUDA T, DENG X, TAMAI R: Mouse macrophages primed with alendronate down-regulate monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1alpha (MIP-1alpha) production in response to Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 agonist via Smad3 activation. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 1115–1121. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.05.010>
88. AGHALOO TL, KANG B, SUNG EC, et al: Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1871–1882. <https://doi.org/10.1002/jbmr.379>
89. MAWARDI H, GIRO G, KAJIYA M, et al: A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2011; 90: 1339–1345. <https://doi.org/10.1177/0022034511420430>
90. KHAN AA, MORRISON A, KENDLER DL, et al: Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017 Jan–Mar; 20 (1): 8–24. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>
91. BATA Z, VASZINÉ SZABÓ E, TÓTH Z: [Considerations of elderly patient's dental rehabilitation treated with bisphosphonate]. *Orv Hetil* 2018 Dec; 159 (48): 2031–2036. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31200>
92. JANOVSKY Á, VEREB T, SZABÓ A, PIFFKÓ J: [Current approaches for early detection and treatment of medication-related osteonecrosis of jaw]. *Orv Hetil* 2014 Dec 7; 155 (49): 1960–1966. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.30046>
93. KAPOSVÁRI I, KÖRMÖCZI K, CSURGAY K, HORVÁTH F, ASHOURIOUN AH, BUGLYÓ A, TURAI AR, JOÓB-FANCSALY Á: Delayed-onset infections after lower third molar surgery: a Hungarian case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021; 132: 641–647. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.04.052>
94. KAPOSVÁRI I, KÖRMÖCZI K, LÁSZLÓ ZB, OBERNA F, HORVÁTH F, JOÓB-FANCSALY Á: A preoperatív antibiotikus és antiszeptikus kezelés hatása a műtéti úton eltávolított alsó bölcsességfogak sebgyógyulására – prospektív randomizált vizsgálat [Prospective randomized study regarding the effect of the preoperative antibiotic and chlorhexidine rinse on wound healing after mandibular third molar surgery].

- Orv Hetil* 2017 Jan; 158 (1): 13–19. Hungarian.
<https://doi.org/10.1556/650.2017.30645>
95. SZALMA J, JOÓB-FANCSALY, Á: A vérzékeny betegek fogorvosi ellátása. *Fogorvosi Szemle* 2015; 108: 57–60.
<https://doi.org/10.33891/FSZ.108.2.57-60>
96. AYERS C, KANSAGARA D, LAZUR B, et al: Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2023 Feb; 176: 182–195.
<https://doi.org/10.7326/M22-0684>
97. QUATTROCCHI E, KOURLAS H: Teriparatide: a review. *Clin Ther* 2004; 26: 841–854.
[https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(04\)90128-2](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(04)90128-2)
98. HAN SL, WAN SL: Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 199–209.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02837.x>
99. DIEZ-PÉREZ A, MARIN F, ERIK F, ERIKSEN EE, et al: Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 2019; 120: 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.09.020>
100. GREENSPAN SL, BONE HG, ETTINGER MP, et al: Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326–339.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00005>
101. NAKAJIMA A, SHIMOJI N, SHIOMI K, et al: Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1–34). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2038–2047.
<https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.11.2038>
102. CAMPBELL EJ, CAMPBELL GM, HANLEY DA: The effect of parathyroid hormone and teriparatide on fracture healing. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 119–129.
<https://doi.org/10.1517/14712598.2015.977249>
103. COLLINGE C, JUAN FAVELA J: Use of Teriparatide in Osteoporotic Fracture Patients. *Injury* 2016; 47 Suppl 1: S36–38.
[https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(16\)30009-2](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(16)30009-2)
104. LOU S, LV H, WANG G, ZHANG L, ET AL: The Effect of Teriparatide on Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6040379.
<https://doi.org/10.1155/2016/6040379>
105. SHI Z, ZHOU H, PAN B, et al: Effectiveness of Teriparatide on Fracture Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 Dec 20; 11 (12): e0168691
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168691>
106. SPANOU A, LYRITIS GP, CHRONOPOULOS E, TOURNIS S: Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis* 2015; 21: 927–936.
<https://doi.org/10.1111/odi.12333>
107. SIBAI T, ELISE F, MORGAN EF, et al: Anabolic Agents and Bone Quality. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 2215–2224.
<https://doi.org/10.1007/s11999-010-1722-9>
108. GERA I, SZÜCS N: Humán recombináns parathormon (teriparatide) mint alternatív megoldás a gyógyszer okozta állcsontnekrosis terápiájában *Orv Hetilap* 2023; 164, 36: 1405–1415.
<https://doi.org/10.1556/650.2023.32861>
109. MORISHITA K, YAMADA SI, KAWAKITA A, et al: Treatment outcomes of adjunctive teriparatide therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A multicenter retrospective analysis in Japan. *J Orthop Sci* 2020; 25: 1079–1083.
<https://doi.org/10.1016/j.jos.2020.01.012>
110. ON SW, CHO SW, BYUN SH, et al: Various Therapeutic Methods for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and Their Limitations: A Narrative Review on New Molecular and Cellular Therapeutic Approaches. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(5): 680.
<https://doi.org/10.3390/antiox10050680>
111. ANABTAWI M, TWEEDALE H, MAHMOOD H: The role, efficacy and outcome measures for teriparatide use in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2021; 50: 501–510.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.07.021>

Review

GERA I, SZÜCS N

The biological mechanisms of the antiresorptive therapy of osteoporosis, and the antiresorptive drug related osteonecrosis of jaws

Osteoporosis (OP) is one of the most common debilitating conditions in the population over the age of 50. Its pathomechanism is still not fully understood. Nowadays, in elderly population, the most common approach to control bone loss is blocking osteoclastic activity by administration of antiresorptive drugs. Such drugs are also used for the management of metastatic bone cancer, hypercalcemia of malignancy, and other conditions with elevated osteoclastic activity. Bisphosphonate therapy is the first choice, but recently monoclonal antibody to RANKL (receptor activator for nuclear factor-kappa B ligand), has also been used; each with distinct mechanism of actions. Bisphosphonates irreversibly adhere to bone minerals, and during bone remodelling, osteoclasts internalise and metabolise matrix-bound bisphosphonates. Subsequently, they damage cytoskeletal organization and ruffled border integrity, resulting in the eventual osteoclast apoptosis. On the other hand, denosumab blocks osteoclast neogenesis by neutralizing RANKL, which is necessary for osteoclast precursor differentiation into mature osteoclasts. Thus, bisphosphonates acts on mature osteoclasts, while denosumab hinders osteoclast formation from its precursors. Although their antiresorptive actions are different, recent case reports and controlled clinical studies indicated that administration of either of these may be associated with development of osteonecrosis of the jaw (ONJ). The fact that ONJ is associated with both bisphosphonates and denosumab convincingly suggests that osteoclast suppression is essential in the pathomechanism of ONJ. The evidence-based, cause-related therapy for MRONJ still remains missing. Many alternative therapeutic approaches has recently been tested and published, amongst them, using recombinant human parathyroid hormone (rh-PTH, teriparatide) may become a promising treatment modality.

Key words: osteoporosis, antiresorptive therapy, coupled bone remodelling, medication related osteonecrosis of jaws