

Elkerülhető-e az állkapocsízületi osteonecrosis az osteoporosis kezelése során?

A csonttritkulás a leggyakoribb csontanyagcsere-betegség, melyet a csont ásványianyag-tartalmának megfogyatkozása, a mikroarchitektúra károsodása, következményes fokozott csonttörékenység jellemez. Hátterében a remodelling károsodása (csontbontás és csontépítés aránya), fokozott csontbontás áll. Nemcsak a csont mennyisége, hanem a minősége is csökken, ezért kis erőbehatásra is törnek a csontok.

Az osteoporosis kockázati tényezői közül a legfontosabbak: a női nem, a 45 év feletti életkor, az alacsony fiatalkori csúcscsonttömeg, az alacsony testsúly és a vékony testalkat. Ezekon felül bizonyos endokrin betegségek (pl. hypogonadismus, hyperthyreosis, hyperparathyreosis), gyógyszerek (pl. kortikoszteroidok, pajzsmirigyhormonok, protonpumpagátlók, antiepileptikumok, metotrexát, heparin), a fokozott alkoholfogyasztás és dohányzás is növelik a csonttritkulás kockázatát.

Az osteoporosis kezelése összetett: a rizikófaktorok csökkentéséből, a fizikai aktivitás növeléséből és gyógyszeres kezelésből áll. Az elsődleges cél a csonttörések megelőzése és csak másodsorban az ásványianyag-tartalom növelése.

Primer prevencióként fontos a fiatalkori maximális csúcscsonttömeg elérése, a gerinc axiális terhelése (pl. futás, torna, tánc), a rizikótényezők kiiktatása (dohányzás, alkohol, drog), valamint a kalciumdús táplálkozás követése.

A szekunder prevenció szintén magában foglalja a megfelelő testmozgást, a kalciumdús táplálkozást, a kockázati tényezők felismerését és csökkentését.

A nagy rizikójú egyének szűrése segíthet a mielőbbi kezelésbe vételben. A gyógyszeres terápia a remodelling javítását (csontbontás gátlása vagy csontépítés fokozása) célozza.

A tercier prevenció egyrészt az újabb törések kialakulását hivatott kivédeni, másrészt az elszennvedett törés miatt kialakult funkciócsökkenést és életminőség-változást kell javítani a rehabilitáció eszközeivel. Természetesen a gyógyszeres kezelés ilyenkor is elengedhetetlen.

AZ OSTEOPOROSIS GYÓGYSZERES TERÁPIÁJA

A gyógyszeres kezelés úgynevezett bázisterápiája a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel. A kalcium szükséges a normális növekedéshez, valamint a megfelelő felnőttkori csontanyagcseréhez. Magyarországon átlagosan naponta csak 400–600 mg kalciumot viszünk be táplálkozással. Posztmenopauzában a napi kalciumigény 1500 mg, férfiaknál 1200 mg. A táplálkozáson felül a napi szükségletet gyógyszer formájában kell kielégíteni, kalcium-citrát (felszívódása pH-független, nem okoz tápcsatornai mellékhatásokat, véd a vesekö-

vesség ellen) vagy komplex kalciumsó formájában. A kalciumbevitel szív- és érrendszeri megbetegedések gyakoriságát fokozó hatását vizsgálatok nem támasztották alá; ugyanakkor igazolták, hogy a kalcium szükséges az antiporotikumok hatásának érvényesüléséhez.

A D-vitamin-ellátottság kiemelt jelentőségű a primer és szekunder prevencióban egyaránt. A D-vitamin-hiány nemcsak a csontanyagcserében okoz zavart, de myopathiához, kardiovaszkuláris komplikációkhoz, gyakoribb infekciókhoz (pl. tbc), daganatképződéshez (vastagbél, prosztata, emlő stb.), autoimmun betegségekhez is vezethet. Prevenció céljára napi 800–1000 NE, osteoporosis kezelésére napi 1000–2000 NE javasolt. A D-vitamin-kezelés során a csontdenzitás nem emelkedik jelentősen, viszont a törési kockázat csökken (részben csontthatás, részben az izomrendszerre gyakorolt pozitív hatás révén). Hidroxilált D-vitamin (alfa-kalcidol) adása csökkent veseműködés esetén előnyös; adagja napi 0,25–1,0 mikrogramm.

Az antiporotikumok hatásmechanizmusuk alapján három csoportba oszthatók: (1) csontbontást gátló (antireszorptív) sze-

rek, (2) csontképzést fokozó (anabolikus) szerek és (3) vegyes hatásmechanizmusú szerek.

A csontbontást gátló készítmények az osteoclastok érését és működését gátolják. Első vonalbeli készítmények a biszfoszfonátok, melyek közül az újabb generációs aminobiszfoszfonátok (alendronát, rizedronát, ibandronsav, zoledronát) terjedtek el a csontritkulás kezelésére. A biszfoszfonátok nagy affinitással kötődnek a csontban lévő hidroxipatathoz, elsősorban a csontreszorpció helyén. Az erősebben kötődő készítmények lassabban ürülnek ki. A mevalonát útvonal gátlásával az osteoclastok csontreszorpciós tevékenységét csökkentik. A csontritkulás mellett egyéb, fokozott csontanyagcserével járó kórképekben, áttétes csontbetegségben, tumoros hypercalcaemiában is alkalmazzák, szájon át vagy intravénásan.

AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉNEK MELLÉKHATÁSAI

Az orális készítmények gyakori mellékhatása a nyelöcsőriritáció, a gyomorfájdalom, illetve vénás készítményeknél az akutfázis-reakció. Rettegett mellékhatás az állkapocs osteonecrosis (osteonecrosis of the jaw, ONJ), melyről az elmúlt években sok közlemény jelent meg. Elsősorban onkológiai betegeknél jelentkezik 1–15%-os, más adatok szerint 0–27,5%-os gyakorisággal, amikor a biszfoszfonátokat nagyobb dózisban és parenterálisan adják. Csontritkulás kezelése során az ONJ incidenciája 0,001–0,01%.

Az állkapocs-osteonecrosis hátterében avaszkuláris necrosis vagy az érellátás zavara áll. A biszfoszfonátok részben osteoclast-gátláson keresztül, részben angiogenezisgátló hatáson (csökkent sebgyógyulás, főleg a magas csontturnoverű állkapocscsontban) keresztül vezethetnek osteonecrosis kialakulásához, bár a pontos mechanizmus nem ismert.

Az anti-reszorptív szereken kívül egyéb rizikófaktori is vannak az ONJ-nek, például a női nem; a magasabb életkor; az immunvédekezés csökkenése; autoimmun betegségek, cukorbetegség és genetikai tényezők fennállása.

A KEZELÉS KÖLTSÉGES, A HANGSÚLY A PREVENCIÓN VAN

Az ONJ kezelése költséges, időigényes, és maradandó károsodás maradhat vissza, ezért a hangsúly a megelőzésen van. Érdemes a terápia bevezetése előtt megfelelő szájhigiénéről gondoskodni, fogászatra küldeni a beteget. Az esetleges infekciót (pl. szuvas fog, periodontitis) szanálni, a meglévő pótlásokat (korona, híd, protézis) ellenőrizni, a nem menthető fogakat eltávolítani szükséges. Biszfoszfonátkezelés alatt, fogászati beavatkozás esetén nem kell a kezelést felfüggeszteni, de szájsebészeti beavatkozás esetén érdemes a kezelést 2–4 hónappal előtte leállítani és a beavatkozás után 2–3 hónap múlva folytatni. A kezelés alatt is rendszeres fogászati ellenőrzés javasolt!

Átlagos törési kockázatú egyénnél 3–4 év biszfoszfonátkezelés után érdemes 2–3 év gyógyszeres szünetet tartani, azaz a kezelést felfüggeszteni. Fontos azonban megjegyezni, hogy nincs olyan vizsgálat, amely igazolta volna, hogy a biszfoszfonátok adásának leállítása csökkentené az ONJ kockázatát. Összefüggést mutattak ki a biszfoszfonátkezelés időtartama és az ONJ kialakulása között; 4 évnél hosszabb kezelés esetén növekedhet az előfordulás (0,21%), de hangsúlyozni kell, a töréscsökkentő hatás messze felülmúlja az ONJ kockázatát! A biszfoszfonát készítmények váltogatása az ONJ kockázatát növelheti! Kedvező eredmények láttak napvilágot az osteonecrosis kezelésében egy másik csontritkulás-gyógyszerrel, a teriparatiddal, ami feltehetően a sebgyógyulást segíti.

TOVÁBBI TERÁPIÁK

Az anti-reszorptív szerek másik leggyakrabban alkalmazott tagja az osteoclastok differenciálódását és aktivitását serkentő fehérjét, a nukleális faktor kappa-B receptor aktiváló ligandot (RANKL) megkötő humán monoklonális antitest, a denozumab. Hatását az osteoclastokra már azelőtt kifejti, mielőtt azok elérnék a csontot. Reverzibilis kezelési lehetőséget jelent, mivel fél év után kiürül a szervezetből. Gyorsan hat a csontanyagcserére, ezért a gyors csontvesztéssel jellemezhető betegek számára kifejezetten előnyös (csontritkulás mellett az emlő-, illetve prosztatadaganat hormondeprivációs kezelése okozta csontvesztésre is). Mind a trabecularis, mind a corticalis csontállomány denzitását növeli. A szolid tumor okozta csontáttétek kezelésében hatékonyabb a zoledronátnál. Csonttörés után adott denozumabkezelés mellett jobb callus-képződést találtak, mint biszfoszfonát mellett. Beszűkült vesefunkció esetén is adható, mivel nem a vesén át ürül. Denozumabkezelésnél a gyógyszereszedési szünetnek nincs létjogosultsága, mivel elhagyásával a törési kockázat meredeken emelkedik. Annak ellenére, hogy a biszfoszfonátokhoz képest kedvezőbb a mellékhatásprofilja, denozumabkezelés mellett is kialakulhat ONJ. Ezért denozumab bevezetése előtt is érdemes fogászati ellenőrzést kérni, illetve a szükséges fogászati, szájsebészeti beavatkozásokat az indítás előtt elvégezni. A biszfoszfonátokkal ellentétben azonban a denozumab gyorsabb kiürülése miatt az általa okozott ONJ gyorsabban is gyógyul.

Az anabolikus szerek közé tartozik a rekombináns parathormon (1–34) peptid, a teriparatid, mely nagy áttörést jelentett a csontritkulás-kezelésben. E naponta subcutan adagolt injekció növeli a csontképzést, a csonttömeget, javítja a csontminőséget és jelentős a töréscsökkentő hatása, mely független az életkortól,

a csontdenzitástól és a korábbi törések számától. Az újonnan jelentkező vagy fokozódó hátfájalmat is mérsékli. Mind a vertebrális, mind a nonvertebrális törési kockázatot csökkenti törésen átesett betegeknél (65%-kal, illetve 53%-kal). A 18 hónapos kezelés abbahagyása után a következő 18 hónapban a közepesen súlyos vagy súlyos csigolyatörések relatív kockázata 57%-kal csökkent. Nonvertebrális töréscsökkentő hatása a kezelést követő 31 hónap után is fennáll. Férfiak csonttritkulásában és glükokortikoid indukálta csonttritkulásban (amikor csökkent az osteoblast-funkció) is törzskönyvezett. A 18 hónapos teriparatidkezelés után a megnövekedett csontsűrűséget antireszorptív kezelés tudja stabilizálni, ráadásul további csontdenzitás-növekedés érhető el. Teriparatid után tehát biszfoszfonátot vagy RANKL-gátlót kell adni. Fordított esetben azonban, ha biszfoszfonátkezelést követően adunk teriparatidot, akkor az utóbbi denzitást növelő hatása csak később (kb. 1 év eltolódással) jelenik meg. Kombinált kezelés nem javasolt, mivel a biszfoszfonát rontja a teriparatid hatását. Parathormon-analóg nem adható metabolikus csontbetegségekben (Paget-kór, hyperparathyreosis), a csont előzetes besugárzása után, a csontrendszer érintő malignus daganatok, metasztázis esetén. Anabolikus hatása miatt refrakter állkapocs-ízületi osteonecrosisban is hatékonynak találták.

A vegyes hatású szerek képviselője a stroncium-ranelát. A stroncium a csontba beépülve lassítja a reszorpciót, stimulálja a csontképzést, így a csontanyagcsere a csontképződés irányába tolódik el (a ranelát a bélből való felszívódáshoz szükséges). Hatékonyan csökkenti az újabb törések kockázatát, illetve a hátfájalmat. 2014-ben a fokozott kardiovaszkuláris és thromboemboliás kockázat miatt korlátozták az indikációt; csak a súlyos osteoporosis kezelésére javasolták akkor, ha

a kórtörténetben nem szerepelt ischaemiás szívbetegség, perifériás érbetegség, cerebrovascularis betegség, illetve nem jól kontrollált vagy kezeletlen hypertonia. 2017-ben végül a gyártó cég stratégiai/üzleti megfontolásból a forgalmazását megszüntette.

A csontritkulás kezelésében tehát a legfontosabb a törésmegelőzés, főleg nagy törési kockázatú, súlyos osteoporosisban szenvedő betegeknél. Magyarországon évente körülbelül 100 000 törés következik be csontritkulás miatt, és a csonttörést szenvedettek mindössze 20%-a részesül gyógyszeres kezelésben. A csípőtáji törésen átesettek nagy része mozgáskorlátozott marad. Ezért bír nagy jelentőséggel a súlyos poroticus betegek kezelési stratégiája. Orális biszfoszfonát után nem érdemes parenterális biszfoszfonátot adni, mert nem növeli a csontdenzitást. Viszont a biszfoszfonát utáni denozumabkezelés a csonttömeg növekedését eredményezi. Gyógyszerszedési szünet után is – a csontdenzitás növelése érdekében – ajánlatos denozumabot alkalmazni és nem a biszfoszfonát adását folytatni. Fordított esetben, denozumab abbahagyása után biszfoszfonátot kell adni legalább 6–12 hónapig, mert a leállításkor rebound hatásként fokozott csontturnover figyelhető meg, ami a csontsűrűség hirtelen csökkenéséhez, elsősorban csigolyatörésekhez vezethet. Denozumab hatástalansága esetén teriparatidra is válhatunk, ám ilyenkor átmeneti csontvesztést észlelhetünk. Ezért lehetőség szerint a teriparatidot a legjobb eredmény elérése céljából első vonalban érdemes adni alacsony csontdenzitást mutató, többszörös törést szenvedett súlyos poroticus betegeknél.

A csontritkulás gyógyszeres kezelésének tervezésekor tehát több tényezőt kell figyelembe venni: a csontanyagcsere jellege, társbetegségek, primer vagy szekunder csontritkulásról van-e szó, előfordult-e már csonttörés. Nagy rizikójú, súlyos osteopo-

rosisban szenvedő betegeknél a legjobb hatás elérése céljából érdemes első vonalban teriparatidot adni, majd antireszorptív kezeléssel folytatni. Egyéb esetekben biszfoszfonáttal vagy denozumabbal indítunk, amikor is mérlegeljük a *per os* vagy parenterális adagolási módot, illetve feltérképezzük a szájhigiénét és a gyógyszer bevezetése előtt elvégzettjük a szükséges fogászati, szájszészeti beavatkozásokat. A páciens rendszeres monitorozásával tudjuk a kezelést optimalizálni és a szövődményeket elkerülni.



Levelezési cím:

kirmarta@hotmail.com

A szerzők munkahelye:

Dr. Király Márta: PhD, reumatológus, rehabilitációs szakorvos, manuálterapeuta, Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Reumatológiai Osztály, Győr



Ajánlott irodalom:

1. Czirájk L. A csontmetabolizmus zavarával járó kórképek. Osteoporosis. In: Czirájk L. (szerk). Reumatológia. Czirájk Egészségügyi Betéti Társaság, 2020.
2. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, 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 Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health* 2017;20:8–24
3. Kim KM, Park W, Oh SY, Kim HJ, Nam W, Lim SK, Rhee Y, Cha IH. Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Internat* 2014;25:1625–1632
4. Lakatos P, Lakatos G. Az osteoporosis gyógyszeres kezelése. In: Lakatos P, Takács I. (szerk.). A csontanyagcsere betegségei. Semmelweis Kiadó, 2012
5. Szekeres L. Metabolikus csontbetegségek. In: Szekeres Z, Nagy Gy (szerk.). Reumatológia. Medicina, Budapest, 2019
6. Wan JT, Sheeley DM, Somerman MJ, Lee JS. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Research* 2020;8:1–12

A cikket a Stada Hungary Kft. támogatta. Az itt közölt információk a cikk írójának nézeteit tükrözik, melyek eltérhetnek a Stada Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.