

# Humán rekombináns parathormon (teriparatid) mint alternatív megoldás a gyógyszer okozta állcsontnekrózis terápiájára

Gera István dr.<sup>1</sup> ■ Szücs Nikolette dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Parodontológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

*Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.*

Az osteoporosis a civilizált világban az ötven évesnél idősebb korosztályban az egyik leggyakoribb, az életminőséget súlyosan rontó állapot. A csonttömegvesztés megelőzésében és kezelésében ma a legelterjedtebb az antireszorptív gyógyszerek alkalmazása, amelyek az osteoclastok blokkolása révén lassítják a csonttömeg vesztését. Az antireszorptív kezelés egyik, bár nem gyakori vezető mellékhatása az invazív szájszöveti beavatkozások után előforduló csontnekrózis, amely „medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)” néven szerepel az angolszász irodalomban. Az osteoporosis kezelésében az utóbbi két évtizedben fokozatosan egyre nagyobb teret követelnek maguknak az anabolikus hormonszítványok, elsősorban a rekombináns humán parathormon (1–34) alkalmazása. E hormonszítvány teriparatid néven már több mint két évtizede van klinikai alkalmazásban. Egyes közlemények szerint a teriparatid hatásosabb a csontsűrűség megtartásában és a patológiás csonttörések kezelésében, mint az antireszorptív gyógyszerek. Igazolt, hogy a napi egyszeri dózisban adott parathormon fokozza az összehangolt csontátépülést, és a folyamatot a csontképzés irányába tolja el. Számos állatkísérlet és humán klinikai vizsgálat igazolták, hogy a szisztémás, napi egyszeri dózisban adott teriparatid gyorsította a callusképződést, lerövidítette a gyógyulási időt, és egyben javultak a csont mechanikai tulajdonságai is. A parathormon ún. „off-label” indikációja azonban még mindig nem megalapozott. Ugyanakkor egyre több olyan adat gyűlt össze a nemzetközi irodalomban, miszerint a teriparatid hatásos az egyébként hagyományos kezelésre rezisztens, gyógyszer okozta állcsontnekrózis gyógyításában is. A közlemény célja összefoglalni a parathormon anabolikus farmakológiai hatásával kapcsolatos irodalmat és az elmúlt évtizedben az irodalomban közölt eredmények alapján a parathormon alkalmazásával az antireszorptív gyógyszerek okozta állcsontnekrózisok terápiájában elért eredményeket. Az elmúlt 15 évben megjelent nagyszámú esetközlemény és a limitált számú klinikai vizsgálat eredményei alapján feltételezhető, hogy a teriparatidkészítményeket alkalmazni lehetne a hagyományos kezelésre rezisztens állcsontnekrózisok kezelésében is. Ám még további randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy kimondható legyen: a teriparatid valóban hatékony és biztonságos kezelési alternatíva lenne a hagyományos kezelésre nem reagáló, gyógyszer okozta állcsontnekrózis-esetek kezelésében. *Orv Hetil.* 2023; 164(36): 1406–1415.

**Kulcsszavak:** osteoporosis, a humán parathormon anabolikus farmakológiai hatása, antireszorptív kezelés, gyógyszer okozta állcsontnekrózis

## The recombinant human parathyroid hormone, teriparatide as an alternative remedy for the medication-related osteonecrosis of the jaw

In developed countries, osteoporosis is one of the most common debilitating conditions in the population over the age of 50. Unfortunately, the pathomechanism of the disease is still not fully understood. Nowadays, the administration of antiresorptive drugs blocking osteoclastic activity is the most commonly used medication to slow down the speed of the bone loss. One of the uncommon side effects of such drugs is the medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Recently, a number of alternative therapeutic approaches has been tested and published, amongst them the recombinant human parathyroid hormone (rhPTH, teriparatide) use, which is turning into a promising treatment modality. According to certain meta-analyses, its pharmacological effect on increasing bone mineral density and controlling pathological vertebral fractures is superior to antiresorptive drugs; however, the so-called “off-label” application of teriparatide remains controversial. As intermittent administration of teriparatide stimulates bone for-

mation, several animal and clinical studies indicated that systemic application of teriparatide shortened fracture healing time and improved quality of the callus and the newly formed bone. Furthermore, recently several clinical studies showed the beneficial effect of the intermittent rhPTH administration in the management of MRONJ. This article reviews the history of the anabolic effect of the low-dose rhPTH discovery, provides evidence-based data from animal and human studies, summarizes its biological mechanisms and the clinical benefits of the anabolic therapy and also their possible role in the management of MRONJ. The majority of the clinical data indicates that, in the case of therapy-resistant osteonecrosis, it may be worthwhile to apply short-term intermittent teriparatide therapy. Notwithstanding, more randomized clinical trials are necessary in order to confirm the efficacy and the safety of the use of teriparatide in the treatment of MRONJ.

**Keywords:** osteoporosis, anabolic pharmacological effect of human parathyroid hormone, antiresorptive drug therapy, medication-related osteonecrosis of the jaw

Gera I, Szücs N. [The recombinant human parathyroid hormone, teriparatide as an alternative remedy for the medication-related osteonecrosis of the jaw]. *Orv Hetil.* 2023; 164(36): 1406–1415.

(Beérkezett: 2023. június 6.; elfogadva: 2023. június 30.)

### Rövidítések

1,25-DHCC = (1,25-dihydroxycholecalciferol) 1,25-dihidroxi-kolecalciferol; CTX = C-terminális telopeptid; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; hPTH(1–34) = humán rekombináns parathormon (1–34); IGF1 = (insulin-like growth factor 1) inzulinszerű növekedési faktor-1; IU = (international unit) nemzetközi egység; mRNS = (messenger) hírvivő ribonukleinsav; MRONJ = (medication-related osteonecrosis of the jaw) gyógyszer okozta állcsontnekrózis; OPG = osteoprotegerin; PTHrP = (parathormone-related peptid) parathormonszerű peptid; RANKL = (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) a nukleáris faktor kappa-B receptoraktivátor ligandja; rhBMP2 = (recombinant human bone morphogenetic protein-2) rekombináns humán csont morfogenetikus fehérje-2

Az osteoporosis az utóbbi évtizedekben a civilizált világban az ötven évesnél idősebb korosztályban, elsősorban nőkben, az egyik leggyakoribb, az életminőséget súlyosan rontó, extrém esetekben sorozatos csonttörésekkel járó megbetegedés [1]. Kezelésében ma a legelterjedtebb a különböző antireszorptív gyógyszerek alkalmazása [2–4]. A biszfoszfonátok ma az osteoporosis hatékony farmakológiai kezelésének bázisát jelentik, és ezek elterjedt használatának köszönhetően hazánkban is folyamatosan nőtt a kezelt betegek száma, és csökkent a porotikus törések előfordulása. Az antireszorptív kezelés vezető mellékhatása a felső gastrointestinalis traktus nyálkahártya-eróziója vagy -fekélye, amely azonban megfelelő módszerekkel megelőzhető vagy kezelhető. Az antireszorptív kezelés egyik ritka, bár súlyos és nehezen kontrollálható komplikációja az invazív szájszöveti beavatkozások után előforduló állkapocsnekrózis. A fogorvosok-szájszövetek számára szerte a világon nagy kihívás vállalni annak rizikóját, hogy tartós antireszorptív kezelés alatt álló páciensek esetében invazív parodontális vagy szájszöveti beavatkozásokat indikálnak. Ilyenkor ugyanis fennáll kisebb-nagyobb valószínűséggel az állkapocsnekrózis lehetősége. Mivel a gyógyszer okozta áll-

csontnekrózis (MRONJ) kezelése mind ez idáig empirikus alapon áll, a fogorvosok lehetőleg elkerülik ezeknek a betegeknek a kezelését, és a világban olyan közhangulat alakult ki, amely sajnálatos módon csökkentette biszfoszfonátkezelés alatt álló betegek számát, és ezzel ismét emelkedett a porotikus csonttörések incidenciája [3–5].

Az osteoporosis kezelésében az utóbbi két évtizedben fokozatosan egyre nagyobb teret követelnek maguknak az anabolikus hormonkészítmények, elsősorban a humán rekombináns parathormon (1–34) (hPTH[1–34]) [6]. Ugyanakkor egyre több olyan adat gyűlt össze a nemzetközi irodalomban, amely arra mutat, hogy bizonyos feltételek mellett a hPTH hatásos az egyébként kezelésre rezisztens állcsontnekrózis gyógyításában is [7]. A közlemény célja összefoglalni a PTH anabolikus farmakológiai hatásával kapcsolatos irodalmat és az elmúlt évtizedben az irodalomban közölt eredmények alapján a hPTH(1–34) alkalmazásával az antireszorptív gyógyszerek okozta állcsontnekrózisok terápiájában elért eredményeket.

### Anabolikus szerek az osteoporosis kezelésében

Az osteoporosis ma elfogadott, de lényegesen kisebb mértékben alkalmazott terápiás lehetősége az anabolikus formációt serkentő gyógyszerek alkalmazása [6, 8]. Elsőnek 2002-ben az USA-beli Food and Drug Administration (FDA) regisztrálta az Eli Lilly & Co. (Indianapolis, IN, USA) által kifejlesztett rekombináns hPTH(1–34) készítményt (teriparatid) Forteo® néven [8]. Azóta ezt a szert Európában és hazánkban is több cég regisztrálta különböző gyári nevek alatt. Az eredeti Forteo® (USA) mellett Forsteo® 20, 80 µg (Eli Lilly Nederland) néven, a TEVA Teriparatide Teva® néven és a Richter Gedeon 2019-ben mint Terrosa® törzskönyvezette.

A PTH fiziológiai körülmények között a kalcium/foszfat anyagcsere és ezen keresztül a szérumkalcium-

szint fontos szabályozója. A szérumkalciumszint csökkenésére azonnal reagálva serkenti az 1,25-dihidroxi-kolekalciferol (1,25-DHCC)-szintézist, mely a bélből a kalciumfelszívódást, a vesében a kalciumreabszorpciót fokozza és ezzel párhuzamosan a foszfátürítést is. Tartós hypocalcaemia esetén az osteoclast-aktivitás fokozása révén a csontszövetből szabad kalciumionokat szabadít fel, helyreállítva a normocalcaemiás szérumhomeosztasist, amely többek között kulcsfontosságú az ingerületvezetés és a neuromuscularis funkciók szempontjából [9].

A PTH paradox farmakológiai hatása már közel hét évtizede ismert. Az 1930-as években Selye János leírta a hormon csontszövetre gyakorolt anabolikus hatását [10, 11]. Az elkövetkező 40 évben az anabolikus csonthatást számos szerző vizsgálta humán és állatvizsgálatok sorozatában, *in vivo* és *in vitro* szövetkultúrákon, de a hatásmechanizmust hosszú ideig homály fedte. A kísérletek megerősítették, hogy az anabolikus hatás alapvetően az alkalmazott dózistól, az alkalmazás módjától (folyamatos vagy intermittáló) és időtartamától függ [12].

Később igazolódott, hogy a 84 aminosavat hordozó PTH biológiai aktivitásáért az aminoterminális első 34 aminosav molekulája felelős, ezért ezt követően a kutatásokban a szintetikus hPTH(1–34)-analógot alkalmazták [12]. A hPTH(1–34)-molekulával végzett *in vivo* vizsgálatok megerősítették, hogy tireoparathormonizált patkányokban a hormon direkt módon fokozta az osteoblast-aktivitást, így növelve a csonttömeget. Az is igazolódott, hogy folyamatos nagy dózisokban adva fokozza az osteoclast-aktivitást, és nettó csontreszorpciót vált ki. Ezzel szemben napi egyszeri kis dózisokban adva jelentős anabolikus csonthatást fejt ki [12]. Tehát a hPTH állandó jelenléte egyértelműen a csontlépülést fokozza, ha azonban csak lökésszerűen alkalmazzák, akkor hatása ellentétes: először stimulálja az osteoblastsejteket, és csak bizonyos időeltelődéssel fokozza az osteoclast-aktivitást, és ezáltal az összehangolt csontátépülés folyamata felgyorsul [12].

Az 1980-as évek közepén fiatal, növekedőfélfen lévő patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatok lényegesen közelebb vittek a hPTH(1–34) anabolikus csonthatásának megértéséhez. Kimutatták, hogy 12/18 napig, napi egyszeri 4–8 µg/100 g normocalcaemiás dózisban adva fokozta fiatal patkányok hosszú csöves csontjának nettó tömegét, kalcium- és kollagéntartalmát [12, 13]. Ezzel szemben a folyamatos hPTH(1–34)-infúzióknak nem volt anabolikus csonthatása [12, 13]. Patkánymodellben anabolikus csonthatást nem lehetett reprodukálni egyik kalcitrop hormon (1,25-DHCC, kalcitonin) alkalmazásával sem [14, 15]. Az anabolikus hatás nem volt függvénye a lokális prosztaglandin-E2-termelésnek [16]. Az alacsony dózisu hPTH(1–34) egyaránt fokozta a corticalis és trabecularis csonttömeget, és nem tolódott el sem a kalcium és a száraz súly, sem pedig a trabecularis és a corticalis csonttömeg aránya [12]. Patkányokban az első hPTH(1–34)-injekció követően az első 24 órában jelentősen emelkedett a csontmátrixprotein mennyisége

és a trabecularis csontlécek csontképző felszíne, ugyanakkor a reszorpciós aktivitás nem változott. Hisztomorfometriás vizsgálatok jelentősen felgyorsult trabecularis és corticalis csontappozíciót mutattak ki [12]. Továbbá bizonyítást nyert, hogy ovariektomizált vagy orchidektomizált patkányokban, illetve lokális inaktivációs osteopeniás modellen a kis dózisu, napi egyszeri bolusban adott hPTH(1–34) anabolikus hatása szintén megfigyelhető volt [17, 18]. Az 1980-as évek végén patkánymodellvizsgálatokban sikerült kimutatni, hogy a PTH anabolikus csonthatásának nem előfeltétele az intakt osteoclast-aktivitás, ugyanis biszfoszfonáttal előkezelt patkányokban is létrejött az anabolikus csonthatás. Gyorsan növekvő állatokban a hPTH(1–34) + biszfoszfonát csoportban a két szer anabolikus csonthatása nagyobb volt, mint a csak hPTH(1–34)-kezelt csoportban [19, 20]. Fiatal, rapid növekedő fázisban lévő hipofizektomizált patkányokban a masszív anabolikus csonthatás előfeltétele volt a növekedési hormon vagy az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF1) szubsztitúciója, ugyanakkor idős állatokban az anabolikus hatás nem volt növekedésfaktor-függő [12]. Idős, ovariektomizált patkányokban a PTH analógja 6 hónapos kezelés során 2–4-szeresen növelte a csigolya és a hosszú csöves csontok csontsűrűségét [12]. A patkánykísérletek tehát igazolták, hogy a hPTH(1–34) és a „parathormone-related peptid 1–34” (PTHrP[1–34]) arányosan fokozta mind a trabecularis, mind a corticalis csont tömegét, és javította fizikai-mechanikai tulajdonságait [12].

Az *in vivo* és *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a PTH elsődleges célsejtje az osteoblast [12]. Ugyanakkor a PTH által kiváltott fokozott csontátépülésnek fontos fázisa a csontreszorpció is, de a bolusban adott PTH-injekciók mellett a reszorpciós aktivitás késleltetett, ami lehetővé teszi, hogy először a csontképzés dinamikája növekedjen [12]. Másodlagosan az osteoblastsejtek által expresszált „receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand” (RANKL)- és osteoprotegerin (OPG)-molekulák szabályozzák a praeosteoclastsejtek differenciálódását [12]. Különböző *in vitro* csontsejtkultúrákon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a PTH 1 órán belül csökkenti az OPG-termelést, míg a RANKL-expresszióért felelős ’messenger’ (hírvívő) ribonukleinsav (mRNS-) molekula expresszióját fokozza, tehát osteoclast-aktivitást indít el [12]. A korai osteoblast-aktivitás direkt PTH-hatás, amely olyan extracelluláris csontmátrixszintézist eredményez, amely feltehetően fokozza a csont ’turnover’-t és a nettó csonttömeget [12]. Úgy tűnik, hogy a fiatal állatokban a PTH nem fokozza az osteoblastok proliferációját, de fokozza a pluripotens mesenchymalis sejtek osteoblasttá történő differenciálódását, és ezáltal fokozza az aktív osteoblastok számát is [12]. Idősebb állatokban a nyugvó osteoblastsejtek stimulálása révén fokozza az aktív osteoblast-állományt, és egyes tanulmányok szerint lassítja az érett osteoblastsejtek apoptózisát [12, 21]. Mivel az osteoclast-aktiválás indirekt és késleltetett, szakaszos PTH-kezelés mellett az

osteoblast-aktivitás dominál, mert mire a RANKL/OPG rendszer aktivizálódna, a direkt anabolikus PTH-hatás már lecseng. Folyamatos PTH-alkalmazás mellett az osteoblastok által expresszált OPG/RANKL arányának eltolódása támogatja a folyamatos osteoclast-aktivitást, és így nettó csonttömegvesztéséget idéz elő [12]. Patkánymodell-kísérletsorozatban igazolódott, hogy a trabecularis és a corticalis csonttömeg aránya nem tolódott el. Mivel a patkány corticalis csontszerkezete azonban jelentősen eltér a nagyobb emlősökétől és az emberétől, ezek a kezdeti eredmények a humán osteon struktúrájú corticalis csontra nem adaptálhatók, ezért a továbbiakban a hPTH anabolikus csonthatását kutyákon és többségében majmokon végezték [12, 22].

Az 1990-es években – főként kutyákon végzett vizsgálatok – elsősorban a trabecularis és a corticalis csonttömeg arányának változásait illetően nem adtak konzisztens eredményeket [22]. Ezzel szemben ovariektomizált, humán osteon struktúrával bíró majmokon végzett 12 hónapos, napi egyszeri 5 µg/kg hPTH(1–34)-kezelés masszív csonttömeg- és csontdenzitás-növekedést eredményezett. A kontrollcsoporthoz viszonyítva a teljes test anorganikus ásványianyag-tartalma 8,6%-kal volt nagyobb, a gerinc csontsűrűsége 14,3%-kal, míg a tibia csontsűrűsége 10,8%-kal emelkedett. A napi 1 µg/kg hPTH(1–34)-dózis mérsékeltebb anabolikus hatást fejtett ki [23].

Korábbi humán klinikai vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy hyperparathyreosisban a PTH hatására a trabecularis csonttömeg a corticalis csonttömeg kárára növekedett. Ugyanakkor ovariektomizált majmokban hPTH(1–34)-kezelés hatására a perifériás csontok trabecularis csonttömege szignifikánsan emelkedett, de a corticalis csonttömege nem változott, tehát a trabecularis csonttömeg növekedése nem a corticalis csonttömeg kárára következett be [24].

Ovariektomizált majmokon végzett hosszú távú, 18 hónapos, napi bolusban 1 µg/kg, illetve 5 µg/kg dózisban adott hPTH(1–34)-kúra hisztomorfometriás értékelése szerint mind az axiális (lumbalis csigolya), mind a perifériás (radius, femurnyak, pelvis) csontokban jelentős mértékben nőtt a trabecularis csont tömege, a velőürök szűkültek, a csontlécek száma emelkedett, tehát javult a spongiosa architektúrája. A 12 + 6 hónapos protokoll szerint kezelt csoportokban, ahol a 12. hónap után a hPTH(1–34)-kezelést leállították, a 6 hónappal később végzett hisztomorfometriás leletek szerint nem csökkent a trabecularis csont tömege, és nem romlott a trabecularis csont architektúrája, tehát a hPTH(1–34) anabolikus csonthatása szövettanilag is tartósnak bizonyult [25].

Az előbbi protokollokat követő kezelésnek a humán corticalis csontszerkezetére gyakorolt hatását vizsgáló hisztomorfometriás adatok szerint mind az 1 µg/kg, mind az 5 µg/kg hPTH(1–34)-dózis hatására megnőtt a corticalis csontban az intracorticalis osteon aktív 'remodeling' aktivitása. Ennek következtében emelkedett a corticalis csont porozitása is. Ez azonban a csontok me-

chanikai szilárdságát nem gyengítette meg, mivel ezt kompenzálta a corticalis csontok endostealis felszínén a fokozott appozíciós aktivitás. Emelkedett a corticalis csont vastagsága és az endostealis felszín ásványianyagtartalma is. A corticalis csont porozitása leginkább csak a corticalis csont endocorticalis harmadára korlátozódott. Azokban a kísérleti csoportokban, amelyekben a 12. hónapban felfüggesztették a gyógyszeres kezelést, a corticalis csont porozitása – elsősorban az 1 µg/kg hPTH(1–34)-dózis mellett – jelentősen csökkent, és közelített a kezelés előtti értékekhez. Az 5 µg/kg hPTH(1–34)-dózis mellett még 6 hónappal a gyógyszeres kezelés leállítása után sem csökkent jelentősen a corticalis csont porozitása az endostealis harmadában, ezt azonban ellensúlyozta a jelentősebb corticalis csont-appozíció. A szerzők szerint tehát a bolusban adott PTH nem rontja a hosszú csöves csontok biomechanikai tulajdonságait [25, 26].

Azok a pontos biológiai folyamatok, amelyek révén a csontszövet különbséget tud tenni a folyamatos PTH-infúzió és a napi bolusban adott farmakológiai PTH-csonthatás között, még mindig csak részben ismert [12]. A PTH-kezelés leállítása után az összehangolt csontátépítési folyamatok hamar a bázisértékekre tértek vissza, azonban a csont biomechanikai tulajdonságára gyakorolt hatás tartós volt. Hosszú ideig akadály volt a kiterjedt humán, fázis III. vizsgálatoknak az a patkányokon észlelt mellékhatás, miszerint a tartós, nagy dózisban adott hPTH(1–34) fokozta az osteosarcoma előfordulását [12, 27]. Ezt azonban sem emlős-, sem humán vizsgálatok később nem erősítették meg [12, 28, 29]. A teriparatid indikációs köre azonban még a mai napig igen körülhatárolt, és a humán vonatkozásban teljesen ki nem zárható malignizációs veszély miatt alkalmazása maximum két évre korlátozódik [28, 29].

A teriparatid regisztrációja előtt több fázis III. klinikai vizsgálat született, amely megerősítette az állatkísérletek eredményeit, miszerint a napi egyszeri, normocalcaemiás dózisban adott hPTH(1–34) szignifikánsan fokozta a teljes csonttömeget és a csontsűrűséget, valamint csökkentette a poroticus csonttörések incidenciáját. Az anabolikus csonthatás a PTH-kezelés leállítása után is tartósnak bizonyult [29, 30, 31]. Egy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat szerint, amelyet korábban már gerinctörést szenvedett 1637, postmenopausában lévő nő körében végeztek, a hPTH(1–34) a dózistól (20, illetve 40 µg) függő módon a kontrollcsoporthoz képest 9–13%-kal növelte a csigolya és 3–6%-kal a femurnyak csonttömegét. A 21 hónapos követési periódusban a placebót kapó kontrollcsoportban az új csigolyatörések incidenciája 14%, míg az aktív kezelésben részesülő csoportban – dózistól függően – 4–5% volt. Megállapították, hogy bár a nagyobb, 40 µg dózissal kezelt csoportban nagyobb volt a csonttömegnyereség, nem volt szignifikáns különbség a két tesztcsoportban az új csonttörések előfordulásában [32].

Kontrollált klinikai vizsgálatok szerint a normocalcaemiás dózisban adott hPTH(1–34) anabolikus csonthatását nem fokozta a kombinációban alkalmazott kalcitonin [33]. A korai klinikai vizsgálatokban a csontmetabolizmust monitorozó szérum biokémiai csontmarkerek egyértelmű fokozott korai csontképzést és később elinduló csontreszorpciós folyamatokat mutattak ki [33]. A teriparatid 2002. évi regisztrálása és széles körű klinikai alkalmazása során nagy esetszámú, kontrollált klinikai vizsgálatok igazolták a hPTH(1–34) anabolikus hatását. A legtöbb közlemény szerint nagyobb mértékben csökkent a poroticus csonttörések incidenciája, mint az antireszorptív kezelés mellett. Postmenopausás osteoporosisban a napi egyszeri 20 µg teriparatid más placebokontrollált vizsgálatok metaanalízise szerint is szignifikánsan növelte a gerinc és a combnyak csontsűrűségét, azonban csak mérsékelt hatással volt az alkarcsontra [34–36].

Egy szisztematikus tanulmány és metaanalízis 23 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményeit értékelte, melyben az összes esetszám 8644 és az átlagéletkor 67 év volt. Megállapították, hogy az elfogadott protokoll szerint átlagosan 18 hónapig 20 µg sc./nap teriparatiddal kezelt közel 3893 nő esetében a kontroll (placebo)-csoporthoz képest a medencetörések incidenciája 56%-kal csökkent, azonban a humerus- és alkartörések esetében a különbségek nem voltak statisztikailag szignifikáns értékek [36].

Egy multicentrikus, 18 hónapon átívelő, randomizált, kettős vakvizsgálatban összesen 2532, postmenopausás osteoporosisban szenvedő nő vett részt. A tesztcsoportban a nők 100 µg sc./nap rekombináns hPTH(1–84)-injekciót kaptak. A kezelést mind a teszt-, mind a placebo csoportban napi 700 mg kalcium- és 400 IU D-vitamin-adagolással egészítették ki. A tesztcsoportban a placebo csoporthoz képest a csigolya csontsűrűsége 6,5%-kal, a medencéé 2,1%-kal volt nagyobb, a gerinctörések incidenciája is csökkent, azonban a tesztcsoportban az alkarcsont denzitása csökkent. A nagyobb hPTH-dózisok adagolása azonban jelentős mellékhatásokkal társult: hypercalcaemia 23%-ban, hypercalciuria 24%-ban és hányinger 14%-ban fordult elő [37]. Mindezek alapján napjainkban az összefoglaló közlemények többsége a 20 µg sc./nap normocalcaemiás hPTH-dózis alkalmazása mellett foglalt állást [34–36].

Több összefoglaló közlemény hasonlította össze az antireszorptív és az anabolikus hatású szerek hatékonyságát. Egy, a közelmúltban publikált metaanalízis 6 kontrollált, klinikai vizsgálat összegzése alapján 618 beteg eredményeit értékelte: a postmenopausás nőkben egyszeri 20 µg sc./nap teriparatidkezelés esetén az alendronátkezelésben részesülővel összehasonlítva szignifikáns lumbalis csontsűrűség-növekedést mutatott ki, a femur nyak esetében azonban a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A két szer hatásában a legnagyobb különbség a 12. hónapban adódott. A poroticus törések incidenciája tekintetében a teriparatidkezelés nem adott jobb eredményeket, mint az alendronát [38]. A legtöbb

randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat szerint azonban a teriparatid hatásosabb volt súlyos osteoporosisban szenvedő nők másodlagos csigolyatörésének megelőzésében [39, 40]. Egy 2011. évi metaanalízis szerint a teriparatid a biszfoszfonátcsoporthoz viszonyítva szignifikáns csontsűrűség-növekedést eredményezett a medencében és a lumbalis csigolyában, bár az alendronátkezelés jobban javította a radius csontsűrűségértékeit [41]. Egy legutóbbi, összesen 1360 beteg bevonásával folytatott 2 éves kontrollált, kettős vakvizsgálat szerint jelentős különbség volt a 20 µg sc./nap teriparatid és a heti egyszeri orális rizedronát (35 mg/hét) töréscsökkentő hatásában. A szerzők megállapítják, hogy súlyos osteoporosisban szenvedő nők esetében a poroticus fracturák megelőzéséhez előnyben kell részesíteni az anabolikus kezelést az antireszorptív kezeléssel szemben [42]. Biszfoszfonátkezelés alatt álló, osteoporosisban szenvedő nőkben a teriparatidkezelés csökkentette a mikrosérülések akkumulációját, fokozta a csont 'turnover't', jelentősen emelkedett az újonnan képződött csont aránya, javította a trabecularis csont mikroarchitektúráját, és csökkentette a corticalis csont mineralizációját. Mindezekkel lényegesen jobb biomechanikai feltételeket teremtett [43].

A két szer esetében a különböző csontszöveten mért eltérő csontsűrűség-változások a teljesen eltérő farmakológiai hatásmechanizmussal magyarázhatók. A PTH felgyorsítja az összehangolt csontátépülési folyamatokat, ami nettó csontképzést eredményez. Ezzel szemben a biszfoszfonát tartósan blokkolja az osteoclast-aktivitást, leállítja a csontátépülést, és fokozza a meglévő csontmátrix mineralizációját [12, 38, 43].

Már az 1990-es évek elején végzett patkánykísérletek kimutatták a hPTH(1–34) + biszfoszfonát kombináció additív hatását a csont extraháltkalcium-tartalmának és csonttömegének a növekedésében [20]. Az utóbbi években teriparatid + biszfoszfonát kombinációs kezelésekről több klinikai esettanulmányt és néhány kontrollált klinikai vizsgálati eredményt tettek közzé [44–46]. Egy 2020-ban megjelent szisztematikus összefoglaló közlemény, elemezve az addig a kombinációs kezelések témakörében megjelent közleményeket, megállapította, hogy az anabolikus csontszerek rövid távon jobban fokozták a csontdenzitást, és csökkentették a poroticus fracturák előfordulását, mint az antireszorptív szerek, azonban az átlagos 18 hónapos kezelést követően hatásuk gyorsan lecseng. A kombinációs kezelések eredményeit illetően még kevés megbízható eredmény látott napvilágot. A szinkronban alkalmazott teriparatid + antireszorptív kombinációs kezelés eredményes [47], a teriparatid azonban az antireszorptív kezelést követően alkalmazva kevésbé hatásos. Mivel a súlyos osteoporosis évekig tartó kezelést igényel, a teriparatid a korábban említett okokból maximum 2 évig alkalmazható, ezért a teriparatidkezelésről idővel (18 hónap) tanácsos áttérni antireszorptív terápiára. Tehát a súlyos osteoporosisos esetek kombinációs terápiájában ajánlott először az anabolikus, majd az antireszorptív kezelés [47].

A teriparatid elsődleges indikációs köre a postmenopausás súlyos osteoporosis kezelése, valamint férfiakban a súlyos osteoporosis és mindkét nemben a tartós glükokortikoidkezeléshez társuló osteoporosis kezelése [29, 30, 34–36]. Az utóbbi évtizedben azonban egyre több ún. „off-label” (indikáción túli) alkalmazásáról számol be az irodalom. Elsősorban traumatológiában a hPTH(1–34) alkalmazásával komplikált csonttörések gyógyulásának serkentésében elért eredményekről számolnak be. Korai állatkísérletek igazolták, hogy a normocalcaemiás dózisban adott hPTH(1–34) gyorsította a törött hosszú csöves csontok callusképződését, a callus stabilitását, és így gyorsították a teljes csontregenerációt [48, 49]. Ez magyarázható a már ismert hPTH(1–34) farmakológiai hatásmechanizmusával, miszerint fokozta az osteoprogenitor sejtek differenciálódását, a mátrixprotein-szintézist és a ’remodeling’ fázisban serkenti az osteoclastogenezist, amelyek mind az aktív szöveti regeneráció irányába mutatnak [12, 46, 47].

Az első humán esettanulmányok megerősítették a preklinikai eredményeket. A szokásos 20 µg/nap dózisban adva a teriparatid siettetette a hosszú csöves csontokban a callusképződést, és rövidítette a törés radiológiaiag követhető gyógyulási idejét. Különösen jó hatású volt komplikált törések gyógyulására. Egy összesen 102, postmenopausás nő körében végzett randomizált klinikai vizsgálat szerint 20 µg sc./nap dózisban 8 héten át adott teriparatid a placebóval kezelt kontrollcsoporthoz viszonyítva szignifikánsan csökkentette a distalis, dorsalis radiustörések gyógyulási idejét, ugyanakkor 40 µg/nap dózisban adva már nem volt különbség a kontroll- és a tesztcsoport között [50]. Egy másik randomizált, kontrollált, fázis III. klinikai vizsgálatban a 6 hónapos 20 µg/nap teriparatidkezelés nem javította a femurnyaktörések gyógyulási idejét, és nem csökkentette a másodlagos korrekciós műtétek számát a placebokezelt csoporthoz képest [51]. Az elmúlt évtizedben megjelent szisztematikus összefoglaló közlemények megállapításai ellentmondók [52, 53]. Egy 2016. évi összefoglaló tanulmány 5 közleményben szereplő 251 beteg eredményeit feldolgozva arra a következtetésre jutott, hogy a teriparatidkezelés alatt álló csoportokban különösen az alsó végtagok radiológiai csontgyógyulási ideje szignifikánsan rövidebb volt, mint a placebo-kontrollcsoportban, és a gyógyult csont funkcionális paraméterei is jobbak voltak [54]. Más szisztematikus összefoglaló azonban nem talált szignifikáns különbséget a teriparatid- és a kontrollcsoport radiológiai csontgyógyulási idejében [55].

Összefoglalva tehát megállapíthatjuk, hogy a teriparatid „off-label” alkalmazása a csonttörések gyógykezelésében még igen eltérő hatékonyságot mutat [51–55].

Az antireszorptív gyógyszeres terápiával társuló állcsontnekrózis patomechanizmusa még a mai napig is az egyik misztikuma a szájsebészeti gyakorlatnak, és nincs biztosan elfogadott terápiás protokoll [7, 56]. Az utóbbi évtizedben azonban egyre több közlemény jelenik meg a

teriparatid „off label” humán parodontológiai, szájsebészeti és implantológiai alkalmazásáról [57].

A MRONJ esetén alkalmazott teriparatidkezelésekkel kapcsolatban a PubMed adatbázisában a *teriparatide*, *bisphosphonate osteonecrosis*, *parathyroid hormone* címszavak alatt összesen 30 cikket adott ki a rendszer. Ebben található a teriparatidkezeléssel kapcsolatos parodontalis közlemények, állatkísérletes eredmények, valamint 23, konkrétan a teriparatid és a MRONJ kapcsolatát bemutató humán esettanulmány, néhány randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat és egy-két ’review’ közlemény [58–75].

A teriparatid parodontalis alkalmazásáról több közleményt publikáltak [58–60]. Ebből egy volt randomizált, kontrollált humán klinikai vizsgálat [59], amelyben összesen 40, súlyos krónikus parodontitisben szenvedő páciens vett részt. Mindegyiknél lebenyes parodontalis tasakműtétet végeztek. A tesztcsoport 6 hétig 20 µg sc./nap teriparatidinjekciót kapott, a kontrollcsoport placebokezelésben részesült. Mindkét csoportot a műtét után 1 évig követték, értékelve a klinikai parodontalis paraméterek és a radiológiai csontnívó változását, valamint a szisztémás csont ’turnover’ markerek és a csontdenzitás változását. Hat hónappal később a teriparatidcsoportban az átlagos lineáris csontappozíció 29% volt, szemben a kontrollcsoport 3%-os értékével. Egy év után a tasakmélység a teriparatidcsoportban 33%-os, a kontrollcsoportban 20%-os csökkenést mutatott (2,42 mm vs. 1,32 mm), az átlagos klinikai tapadási nívóértékek pedig a teriparatidcsoportban 22% vs. 7% (1,58 mm vs. 0,42 mm) javulást jeleztek. A másodlagos szisztémás paraméterekben nem volt eltérés a két csoport között. A szerzők konklúziója szerint a szisztémás teriparatidkezelés elősegíti a lokális parodontalis csontsérülések gyógyulását és a marginális csontregenerációt. A másik 2 közlemény szintén a teriparatidkezelés jótékony adjuváns hatását emelte ki a parodontalis tasaksebészetben [58, 60]. Egy 2021. évi összefoglaló cikk szerint a teriparatid az egyik új biológiai szer lehet a regeneratív parodontalis sebészetben [61].

A teriparatid és a MRONJ kapcsolatát tanulmányozó állatkísérletek rámutattak arra, hogy a biszfoszfátkezelés alatt álló állatokban experimentálisan kiváltott postextractiós MRONJ-laesiók kezelésében, a placebokezelt kontrollcsoportokkal összehasonlítva, a teriparatid szignifikánsan gyorsabb gyógyulást eredményezett [62]. A krónikus biszfoszfátkezelés alatt álló kísérleti állatokban az extractiók előtt alkalmazott teriparatid-előkezelés jelentősen csökkentette a postextractiós MRONJ kifejlődését, szemben a placebokezelt biszfoszfát-kontrollcsoporttal [63]. A teriparatid hisztológiai hatásait patkánykísérletes MRONJ-modellen tanulmányozva megállapították, hogy a biszfoszfát blokkolta az osteoclast-aktivitást, és csökkentette a csontgyógyulással társuló gyulladási reakciót. Ugyanakkor teriparatid hatására emelkedett az aktív osteoclastok száma, valamint fokozódott a gyulladási reakció és az előregedett csont-

szövet eliminálása, s ezzel kivédhető volt a biszfoszfonát negatív hatása [64].

A szerzők az állatkísérletes eredményeik alapján arra a megállapításra jutottak, hogy a tervezhető extractio előtt 2 héttel korábban elkezdett PTH-kezelés a tartós biszfoszfonátkezelés alatt álló egyének esetében is hatékony lehet a MRONJ megelőzésében [63].

Az elmúlt évtizedben számos esettanulmány jelent meg, amelyek a napi egyszeri, szisztémásan bolusban alkalmazott PTH(1–34) jótékony, adjuváns hatásáról számoltak be. Az első esettanulmány 2007-ben jelent meg, amelyben egy tartós (70 mg/hét) alendronátkezelés alatt álló, 75 éves nőnél súlyos, hagyományos kezelésre nem reagáló postextractiós MRONJ esetében alkalmaztak napi egyszeri 20 µg sc. dózisban kezelést [65]. A 3 hónapos kezelés során a nekrotizált csont körül aktív gyulladási reakció lépett fel, a csont szekvesztrálódott, és a mély mandibularis fekély gyógyulásnak indult. A 10. hónapra a röntgenleletek alapján az extractiós üreg új csonttal telődött, és a lágyrész-fekély teljesen begyógyult. Az aktív csontmetabolizmusra jellemző szérum-biomarkerek szintje is emelkedett, igazolva, hogy a meg-bénult, összehangolt csontátépülés újra elindult [65].

Az ezt követő évtizedben sokan kísérelték meg a teriparatid „off-label” alkalmazását a hagyományos kezelésre nem reagáló MRONJ-laesiók kezelésében. A PTH-kezelés hatásáról szóló, eddig közölt esettanulmányokban megjelent eredményeket több közlemény összegezte. Az első, 2016-ban publikált közlemény megállapította, hogy a 2005 és 2015 között publikált közleményekben csupán 1 nem számolt be a PTH jótékony hatásáról a MRONJ kezelésében. 3 esettanulmány szerint az implantátumok körül kialakult MRONJ esetében alkalmaz-

tak teriparatidkezelést, és ennek jó hatásáról számoltak be (1. táblázat) [66].

Az utóbbi évtizedben a klinikai esettanulmányok eredményeit összefoglaló közlemények egyetértenek abban, hogy a MRONJ terápiájában a teriparatidkezelést csupán 1 találta hatástalannak és 1 részben hatásosnak. A többi közlemény még súlyos, 3. stádiumú nekrozisok esetén is jó klinikai és radiológiai eredményekről számolt be. Néhány esettanulmány implantátumok körül kialakult MRONJ sikeres teriparatidkezeléséről adott hírt: az egészséges, összehangolt csontátépülésre jellemző szérum-csontbiomarkerértékek – alkalikus foszfatáz, oszteokalcin és C-terminális telopeptid (CTX) – emelkedéséről számoltak be 2–6 hónapos 20 µg/nap teriparatidkezelés után [67, 68].

Az első esettanulmányt követő másfél évtizedben csak kevés kontrollált klinikai vizsgálatról jelent meg közlemény.

Kim és mtsai 2014-ben 24 teriparatidkezelésű, tartós D-vitamin- és kalciumkezelés alatt álló, extractiókat, illetve implantációt követő MRONJ-eseteket vontak be csoportkontrollos klinikai vizsgálatba. 15 páciens napi egyszeri sc. 20 µg teriparatidinjekciót kapott 6 hónapig, a kontrollcsoportban tovább folyt a D-vitamin- és kalciumpótlás. Míg 6 hónap alatt a kontrollcsoportban 60% mutatott némi javulást (1 stádiumot), és 40% egyáltalán nem javult, addig a teriparatidcsoportban 62,5% javult (legalább 1-2 stádiumot), és 37,5% teljesen meggyógyult [69].

A Pelaz és mtsai által 2014-ben közölt kontrollált vizsgálatba összesen 9, orális biszfoszfonátkezelés alatt álló MRONJ-nőt vontak be. 5 esetben a laesiót lokálisan thrombocytában gazdag plazmával kezelték, és 4 páciens

1. táblázat | A gyógyszer okozta állcsontnekrózis eseteiben 2007 és 2015 között alkalmazott teriparatidkezelés eredményeiről szóló humán klinikai vizsgálatok és klinikai esettanulmányok összesítő táblázata

Közlemény	Esetszám	Biszfoszfonát alkalmazása	Az állkapocs-nekrózis kiváltó oka	Stádium	A parathormon időtartama	Eredmény
Harper et al., 2007	1	Orális	Extractio	2.	3 hónap	Sikeres
Lau et al., 2009	1	Orális/iv.	Extractio	2.	2 hónap	Sikeres
Cheung et al., 2010	1	Orális	Extractio	2.	8 hét	Sikeres
Tsai et al., 2010	1	Orális	Implantátum	3.	5 hónap	Sikeres
Narongroeknawin et al., 2010	1	Orális	Implantátum	1	4 hónap	Sikeres
Lee et al., 2011	1	Orális	Extractio	2.	6 hónap	Sikeres
Kwon et al., 2012	6	Orális	–	2–3.	1–3 hónap	Sikeres
Narváez et al., 2013	1	–	–	2–3.	8 hónap	Eredménytelen
Yoshiga, 2013	2	Orális	–	2–3.	3 hónap Heti 20 µg	Sikeres
Kim et al., 2014	15 + 9 kontroll	Orális/iv.	Extractio/ implantátum	2.	6 hónap	Sikeres
Kakehashi et al., 2015	10	Orális	Extractio/ parodontitis		4–24 hónap	Sikeres: 7; sikertelen: 1; nem fejezte be: 2

A táblázat Kwon YD, Kim DY. Role of teriparatide in medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). Dent J (Basel). 2016; 4(4): 41. összefoglaló közleménye alapján készült [66]. (Az irodalmi hivatkozásokat lásd az összefoglaló közlemény irodalomjegyzékében.)

részesült 20 µg/nap teriparatidkezelésben. A plazmával kezelt csoportban teljes gyógyulásról adtak hírt, míg a teriparatidcsoportban csak 1 esetben számoltak be teljes gyógyulásról [70].

Egy közelmúltban végzett kontrollált, klinikai vizsgálatban 17, legalább fél éve MRONJ-ban szenvedő páciens vett részt [71]. A beválasztott pácienseket három csoportra osztották. Az első csoport 20 µg/nap teriparatidinjekciót és lokálisan rhBMP2-kezelést, a második csoport lokálisan csak rhBMP2-kezelést kapott, a harmadik csoport volt a kontroll, ők placebót kaptak. A változásokat klinikailag és 'cone-beam' (kúpsugaras) komputertomográfiával (CBCT) monitorozták. A 3 hónapos periódusban a csontnekrózis mindhárom csoportban javult, ugyanakkor a csontregenerációs ráta és az új csont mennyisége szignifikánsan nagyobb volt a PTH + BMP csoportban, mint a másik két csoportban. A lokális rekombináns fehérje alkalmazása is javította a gyógyulás esélyeit, de nem mutatott szignifikáns eltérést a kontrollcsoporthoz képest. Kiinduláskor, valamint 1 és 3 hónappal később mérték a szérumszteokalcin-, szérum-CTX-szintet. A PTH + rhBMP2 csoportban a szérumszintek szignifikánsan emelkedtek, a másik két csoportban nem mutattak változást. A szerzők azt a konklúziót vonták le, miszerint a rövid ideig alkalmazott szisztémás teriparatid + lokális rhBMP2 kombináció ígéretes terápiás lehetőség a MRONJ kezelésében [71].

Egy 2020-ban publikált, randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálatban 34 páciens összesen 47 állcsontlaesiójának eredményeit dolgozták fel. A tesztcsoport 8 hétig sc. napi egyszeri (20 µg) teriparatidkezelésben részesült, a kontrollcsoport placeboinjekciót kapott. Ezenfelül mindkét csoport kalcium- és D-vitamin-kezelést kapott. Az 52. hétre a tesztcsoportban a laesiók 45,4%-a, míg a kontrollcsoportban a 33,3%-a gyógyult meg. A tesztcsoportban lényegesen gyorsabb volt a MRONJ-laesiók gyógyulása, és a mellékhatások tekintetében nem volt különbség a két csoport között [72].

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy ma még a MRONJ gyógykezelése és annak eredményei kiszámíthatatlanok, és nem áll rendelkezésre magas evidenciájú vizsgálatokon alapuló elfogadott kezelési protokoll. Ennek egyik oka, hogy nem mérhető fel előre, kinél és mikor alakul ki akár spontán, akár invazív parodontális vagy szájszészeti beavatkozások után csontnekrózis. A legfontosabb lenne a prevenció, amely az onkológus, a reumatológus/ortopéd sebész és a fogorvos/szájszész sokkal szorosabb együttműködését igényelné. Megkövetelhető lenne legalább minden, nagy rizikójú csoportba tartozó, parenterális antireszorptív kezelésre váró páciens esetében a fogászati góc teljes szanálása, a fej/nyak régiót érő sugárkezelés előtti preventív fogászati beavatkozásokhoz hasonlóan. Ez sajnos ma hazánkban nem, de a világon sehol sem valósul meg. A tartós antireszorptív kezelés alatt álló páciensek esetében az invazív fogászati beavatkozások körét protokollok szabályozzák, bizonyos esetben azonban ettől kénytelen a szájszész a beteg vi-

tális érdekeit figyelembe véve eltérni. Elvileg szóba jöhet a biszfoszfonátkezelés átmeneti felfüggesztése, de ez egyrészt súlyos osteoporosis esetén növelheti a fracturák esélyét, másrészt a biszfoszfonát nagyon hosszú felezési ideje miatt sokat nem változtathat az állcsont metabolizmusán. Az anabolikus hatású teriparatid, amely képes még tartós antireszorptív kezelés mellett is beindítani az összehangolt csontátépülést, és fokozza mind a corticalis, mind a trabecularis csonttömeget, a szüneteltetés alatt szignifikánsan csökkentheti a csonttörések esélyét [73, 74]. Az elmúlt 15 évben megjelent nagyszámú esetközlemény és a limitált számú klinikai vizsgálatok eredményei alapján a teriparatidkészítményeket lehetne alkalmazni a hagyományos kezelésre rezisztens állcsontnekrózisok kezelésében is [73, 74]. Ám a legutóbb megjelent szisztematikus összefoglaló közlemény [75], amely 2005 és 2020 között publikált, összesen 91 eset kezelési eredményeit foglalta össze és analizálta, arra a konklúzióra jutott, hogy további randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy megerősíthessük: a néhány hónapos teriparatid valóban hatékony kezelési alternatíva lehetne az eddig empirikusan alkalmazott „hagyományos kezelésre” nem reagáló MRONJ-esetek terápiájában.

*Anyagi támogatás:* A szerzők a kutatómunkához anyagi támogatásban nem részesültek.

*Szerzői munkamegosztás:* G. I.: Irodalomkutatás, saját korábbi tudományos eredmények integrálása, a közlemény megírása; levelező szerző. Sz. N.: Az irodalmi hivatkozások ellenőrzése, a cikk végleges tartalmának és formájának összeállítása és végső ellenőrzése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013; 8: 136.
- [2] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019; 30: 3–44. Erratum: Osteoporos Int. 2020; 31: 209. Erratum: Osteoporos Int. 2020; 31: 801.
- [3] 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.
- [4] Szentpéteri S, Restár L, Németh Z, et al. Prognostic factors of the medication-related osteonecrosis of the jaw. [A gyógyszer okozta állcsontnekrózis prognózisát befolyásoló faktorok.] Orv Hetil. 2020; 161: 283–289. [Hungarian]
- [5] 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; 23: 477–483.



- [6] Sibai T, Morgan EF, Einhorn TA, et al. Anabolic agents and bone quality. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2215–2224.
- [7] Subramanian G, Cohen HV, Quek SY. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 112: 744–753.
- [8] Ebeling PR, Russell RG. Teriparatide (rhPTH 1–34) for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pract.* 2003; 57: 710–718.
- [9] Potts JT Jr. Chemistry and physiology of parathyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976; 5(Suppl): 307S–315S.
- [10] Selye H. On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinology* 1932; 16: 547–558.
- [11] Pugsley LI, Selye H. The histological changes in the bone responsible for the action of parathyroid hormone on the calcium metabolism of the rat. *J Physiol (Lond).* 1933; 79: 113–117.
- [12] Hock JM. Anabolic actions of PTH in the skeletons of animals. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2001; 2: 33–47.
- [13] Gera I, Dobrolet N, Hock JM. Intermittent but not continuous PTH (hPTH-1–34) increases bone mass independently of resorption. *J Bone Miner Res.* 1989; 4(Suppl 1): S744.
- [14] Gunness-Hey M, Hock JM, Gera I, et al. Human parathyroid hormone (1–34) and salmon calcitonin do not reverse impaired mineralization produced by high doses of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Calcif Tissue Int.* 1986; 38: 234–238.
- [15] Gunness-Hey M, Gera I, Fonseca J, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> alone or in combination with parathyroid hormone does not increase bone mass in young rats. *Calcif Tissue Int.* 1988; 43: 284–288.
- [16] Gera I, Hock JM, Gunness-Hey M, et al. Indomethacin does not inhibit the anabolic effect of parathyroid hormone on the long bones of rats. *Calcif Tissue Int.* 1987; 40: 206–211.
- [17] Hock JM, Gera I, Fonseca J, et al. Human parathyroid hormone (1–34) increases bone mass in ovariectomized and orchidectomized rats. *Endocrinology* 1988; 122: 2899–2904.
- [18] Steen-Hacket L, Gera I, Fonseca J, et al. Human parathyroid hormone 1–34 increases bone mass in denervated legs of rats. *J Bone Miner Res.* 1987; 2(Suppl): 57.
- [19] Hock JM, Hummert JR, Boyce R, et al. Resorption is not essential for the stimulation of bone growth by hPTH-(1–34) in rats *in vivo*. *J Bone Miner Res.* 1989; 4: 449–458.
- [20] Hock JM, Gera I. Effects of continuous and intermittent administration and of inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. *J Bone Miner Res.* 1992; 7: 65–72.
- [21] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1999; 104: 439–446.
- [22] Zhang L, Takahashi HE, Inoue J, et al. Effects of intermittent administration of low dose human PTH (1–34) on cancellous and cortical bone of lumbar vertebral bodies in adult beagles. *Bone* 1997; 21: 501–506.
- [23] Brommage R, Hotchkiss CE, Lees CJ, et al. Daily treatment with human recombinant parathyroid hormone-(1–34), LY333334, for 1 year increases bone mass in ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3757–3763.
- [24] Jerome CP, Burr DB, van Bibber T, et al. Treatment with human parathyroid hormone (1–34) for 18 months increases cancellous bone volume and improves trabecular architecture in ovariectomized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 2001; 28: 150–159.
- [25] Jerome CP, Johnson CS, Lees CJ. Effect of treatment for 3 months with human parathyroid hormone 1–34 peptide in ovariectomized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 1995; 17(4 Suppl): 415S–420S.
- [26] Burr DB, Hirano T, Turner CH, et al. Intermittently administered human parathyroid hormone (1–34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 157–165.
- [27] Haseman J, Hailey JR, Morris RW. Spontaneous neoplasm incidences in Fisher 344 rats and B6C3F1 mice in two-year carcinogenicity studies: a National Toxicology Program update. *Toxicol Pathol.* 1998; 26: 428–441.
- [28] Tashjian AH Jr, Gagel RF. Teriparatide [human PTH(1–34)]: 2.5 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 354–365.
- [29] Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 944–951.
- [30] Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 925–931.
- [31] Reeve J, Mitchell A, Tellez M, et al. Treatment with parathyroid peptides and estrogen replacement for severe postmenopausal vertebral osteoporosis: prediction of long-term responses in spine and femur. *J Bone Miner Metab.* 2001; 19: 102–114.
- [32] Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–1441.
- [33] Hodsmann AB, Fraher LJ, Watson PH, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 620–628.
- [34] Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. *Clin Ther.* 2004; 26: 841–854.
- [35] 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.
- [36] Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, 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.
- [37] 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.
- [38] Wang YK, Qin SQ, Ma T, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6970.
- [39] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3346–3355.
- [40] Boussein ML, Chen P, Glass EV, et al. Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from two randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 1329–1338.
- [41] Shen L, Xie X, Su Y, et al. Parathyroid hormone versus bisphosphonate treatment on bone mineral density in osteoporosis therapy: a metaanalysis of randomized controlled trials. *PloS ONE* 2011; 6: e26267.
- [42] Geusens P, Marin F, Kendler DL, et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: the VERO trial. *J Bone Miner Res.* 2018; 33: 783–794.

- [43] Dobnig H, Stepan JJ, Burr DB, et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 1998–2006.
- [44] Song J, Jin Z, Chang F, et al. 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.
- [45] Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9886): 50–56.
- [46] Tsai JN, Lee H, David NL, et al. Combination denosumab and high dose teriparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): a randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 767–775.
- [47] Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: combined and sequential approaches. *Bone* 2020; 139: 115516.
- [48] 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.
- [49] Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (1–34; teriparatide) enhances experimental fracture healing. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 731–741.
- [50] Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 404–414.
- [51] Bhandari M, Jin L, See K, et al. Does teriparatide improve femoral neck fracture healing: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1234–1244.
- [52] Campbell EJ, Campbell GM, Hanley DA. The effect of parathyroid hormone and teriparatide on fracture healing. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15: 119–129.
- [53] Collinge C, Juan Favela J. Use of teriparatide in osteoporotic fracture patients. *Injury* 2016; 47(Suppl 1): S36–S38.
- [54] Lou S, Lv H, Wang G, 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.
- [55] Shi Z, Zhou H, Pan B, et al. Effectiveness of teriparatide on fracture healing: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11(12): e0168691.
- [56] Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, et al. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis.* 2015; 21: 927–936.
- [57] Chan HL, McCauley LK. Parathyroid hormone applications in the craniofacial skeleton. *J Dent Res.* 2013; 92: 18–25.
- [58] Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2396–2405.
- [59] Bashutski JD, Kinney JS, Benavides E, et al. Systemic teriparatide administration promotes osseous regeneration of an intrabony defect: a case report. *Clin Adv Periodontics* 2012; 2: 66–71.
- [60] Grover HS, Luthra S, Maroo S. Teriparatide: a novel means to ultimately achieve true regeneration!!! *J Clin Diag Res.* 2013; 7: 1820–1823.
- [61] Kim WJ, Soh Y, Heo SM. Recent advances of therapeutic targets for the treatment of periodontal disease. *Biomol Ther (Seoul).* 2021; 29: 263–267.
- [62] Dayisoğlu EH, Şenel FÇ, Üngör C, et al. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 42: 1475–1480.
- [63] Zandi M, Dehghan A, Mohammadi-Mofrad A, et al. Short-term perioperative teriparatide therapy for the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized, controlled preclinical study in rats. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017; 45: 275–280.
- [64] Keskinruzzgar A, Bozdog Z, Aras MH, et al. Histopathological effects of teriparatide in medication-related osteonecrosis of the jaw: an animal study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 74: 68–78.
- [65] Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1–34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65: 573–580. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65: 1059.
- [66] Kwon YD, Kim DY. Role of teriparatide in medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Dent J (Basel)* 2016; 4: 41.
- [67] Chopra K, Malhan N. Teriparatide for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Am J Ther.* 2020; 28: e469–e477.
- [68] Dos Santos Ferreira L, Abreu LG, Calderipe CB, et al. Is teriparatide therapy effective for medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021; 32: 2449–2459.
- [69] Kim KM, Park W, Oh SY, et al. Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 1625–1632.
- [70] Pelaz A, Junquera L, Gallego L, et al. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014; 19: e320–e326.
- [71] Jung J, Yoo HY, Kim GT, et al. Short-term teriparatide and recombinant human bone morphogenetic protein-2 for regenerative approach to medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary study. *J Bone Miner Res.* 2017; 32: 2445–2452.
- [72] Sim IW, Borromeo GL, Tsao C, et al. Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: a placebo-controlled, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 2971–2980.
- [73] 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.
- [74] 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: 680.
- [75] 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.

(Gera István dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 47., 1088  
e-mail: gera.istvan@dent.semmelweis-univ.hu)