

# Biszfoszfónátok a daganatos csontáttétek kezelésében

Nagykálnai Tamás

## BISPHOSPHONATES IN THE TREATMENT OF BONE METASTASES

A biszfoszfónátokat a csontáttétes daganatos betegség és az osteoporosis kezelésére használják. A jelenleg hozzáférhető biszfoszfónátok hatásossága, tolerabilitása, adagolása széles skálán mozog. Daganatos betegségben a biszfoszfónátokat a hypercalcaemia rendezésére és a csontáttétek okozta vázrendszeri események számának csökkentésére használjuk. A nagy klinikai vizsgálatok szerint hosszú idejű adagolás esetén 30-40%-kal csökkentik a vázrendszeri események számát, és legalább a betegek 50%-ánál jelentős fájdalomcsillapító hatás észlelhető. Nagy betegszámú, randomizált klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy a zoledronát elsőbbséget élvez a régi standard pamidronáthoz képest. Bár a biszfoszfónátok általában jól tolerálhatók, hosszan tartó adagolás esetén figyelni kell bizonyos toxicitásokra: a vesefunkció esetleges károsodására és az állcsonti osteonecrosisra.

Bisphosphonates are used in the treatment of malignant diseases with bone metastases and of osteoporosis. The currently available bisphosphonates have a wide range of effectiveness, tolerability and dosing profiles. In metastatic disease, bisphosphonate therapy is aimed at the correction of hypercalcaemia and the reduction of skeletal-related events due to malignancy metastatic to bone. Large clinical trials have shown that long-term administration of bisphosphonates can reduce skeletal-related events by 30 to 40% and significant analgesic effect is reached in at least 50% of the patients. The superiority of zoledronate to the old standard pamidronate has been proved in large randomized trials. Despite the fact that bisphosphonates are generally well tolerated, certain toxicities such as renal toxicity and osteonecrosis of the jaw should be considered with prolonged use.

**biszfoszfónát, csontáttét,  
daganatok**

**bisphosphonate, bone metastasis,  
malignant diseases**

dr. Nagykálnai Tamás (levelezési cím/correspondence): Fővárosi Önkormányzat  
Uzsoki Utcai Kórház, Onkoradiológiai Központ/Uzsoki Hospital, Department of Oncoradiology;  
H-1145 Budapest, Uzsoki u. 29. E-mail: nagykálnai@uzsoki.hu

Érkezett: 2007. január 15. Elfogadva: 2007. február 16.

**A** csontáttétek keletkezése a rákbetegség gyakori szövődménye; előrehaladott emlő- és prosztata daganatoknál 70%-os gyakoriságot is elérhet, de tüdő-, colon-, gyomor-, hólyag-, uterus-, rectum-, vese-, pajzsmirigyrákban is 15-30%-ban fordul elő, nem beszélve a myeloma multiplexről. A csontáttétes betegek pontos száma nem ismert, hazánkban évente 10 000-re tehető. A litikus áttétek következtében fellépő erős fájdalom, a törések, az életveszélyes

hypercalcaemia, a gerincvelői kompresszió, a szükségessé váló stabilizáló műtétek, illetve sugárkezelések miatt a betegek általános állapota, életminősége, önállósága lényegesen romlik, végül teljesen kiszolgáltatottá válnak. Emlőrák esetén öt évvel a csontáttét megjelenése után e betegeknek mindössze 20%-a marad életben (1). Előrehaladott emlőrákban patológias törések várhatók a betegek 10-20%-ánál, hypercalcaemia jelenhet meg 10-15%-uknál; a legsúlyosabb gerincvelő-

kompresszió szerencsére csak néhány százalékban fordul elő. Az osteoblastos áttétekben is rossz minőségű az újonnan keletkezett csont, törésekkel itt is számolhatunk. A szövődmények ellátása tehát súlyos és költséges.

## A csontáttétek keletkezése

Két végletként osteolyticus és osteoblasticus áttéteket szoktunk megkülönböztetni, de a normális csontmegújulás (remodelling) folyamatában bekövetkező változásként először mindig a lebontás jelenik meg, majd több-kevesebb szekunder csontképződés következik be, kevert áttétek is megjelenhetnek (az izotópvizsgálat is a fokozott csontképződés területét jelzi). Csak myelomában látunk tisztán osteolyticus csontjelenségeket. Prostatarákban szintén csak a kezdeti reszorpció után jut túlsúlyra a blastos tevékenység.

Számos tényező játszik szerepet a csontáttétek keletkezésében. A legismertebb, hogy a nagy vérátáramlású vörös csontvelőben a daganatsejtek – adhéziós molekulák segítségével – a csontvelői stromalis sejtekhez és a csontmátrixhoz kötődnek. A tapadás hatására a daganatsejtek angiogenetikus faktorokat és csontlebontást elősegítő faktorokat bocsátanak ki, s azok tovább növelik a már megtapadt daganatot. Az egyes daganatok csontkereső tulajdonságát (osteotrophismust) részleteiben még nem pontosan értjük; feltehetően az újra és újra le- és felépülő (remodellálódó) normális csontmátrixból kibocsátott anyagok elősegítik a tumorsejtek letelepedését, mintegy a csonthoz csalogatva bizonyos daganatos sejteket. Az eredetileg *Pagettől* származó „vetőmag és termőtalaj” (seed and soil) elmélet megállja a helyét (2), hiszen a daganatsejtek (a

vetőmagok) letelepedést elősegítő anyagokat (például parathormonnal összefüggő peptidet, PTHrP-t) termelnek, a citokinekben és növekedési faktorokban [TGF- $\beta$  (transforming growth factor), IGF-I és IGF-II (insulin-like growth factor), FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), BMP (bone morphometric protein)] gazdag csont pedig termékeny talajként előbb megtelepedésre, majd szaporodásra serkenti a daganatsejteket. A csontfelszívódás megindulásakor felszabaduló TNF- $\beta$  visszahat a daganatsejtekre, növeli azok PTHrH-elmválasztását, és így tovább, azaz ördögi kör indul (1. ábra).

Az *osteoclastok* hematológiai eredetűek, a monocytamacrophag vonalból származnak, aktivizálódás után felszívják a csontot, és időnként apoptózis jön létre körükben. Mind a keringésből származó hormonok [közülük a parathyreoid hormon, az 1,25-OH-D<sub>3</sub> vitamin, a tiroxin, az IL-17 (IL: interleukin) pozitívan, a kortikoszteroidok, a prosztaglandin E<sub>2</sub>, IL-4 és IL-18, az IF- $\gamma$  (IF: interferon) negatívan], mind a helyben képződött citokinek [interleukin-1 és -6, RANK (receptor activator nuclear factor kappa-B), a kolóniastimuláló faktorok (CSFs) pozitívan, a TGF- $\beta$  és az osteoprotegerin negatívan] befolyásolják az osteoclastok keletkezését és működését. Az emlősdaganatos sejtek is – részben az osteoblastokon keresztül – elősegítik az osteoclastok képződését (3, 4). Az osteoclastok képződésében kritikus szerepet játszik a helyi környezet, mégpedig a stromalis sejtek (vagy osteoblastok) által termelt macrophagkolónia-stimuláló faktor termelődésén és a RANK ligandján (RANKL) keresztül (5). A serkentő, osteotrop anyagok (például a parathormon) nem az osteoclast-prekursorokon keresztül, hanem inkább a RANKL expressziójának fokozásával indukálják az osteoclastok képződését. Az osteoprotegerin pedig gátolja az osteoclastok differenciálódását, tehát végül is a RANKL-osteoprotegerin arány szabályozza az osteoclastok képződését és aktivizálódását (6). Az osteoprotegerin túlsúlya osteopetrosishoz, hiánya súlyos osteopeniához vezet. Az osteoclastok fehérjeoldó enzimeket (proteázokat) termelnek, ezek a mátrixot feloldják (7). Az osteoclastok tapadásának gátlása vagy a proteázok termelődésének gátlása (például katepszin K-val) megakadályozhatja az osteoclastok reszorpciós működését, és ez talán sikeresen felhasználható lesz a terápiában.

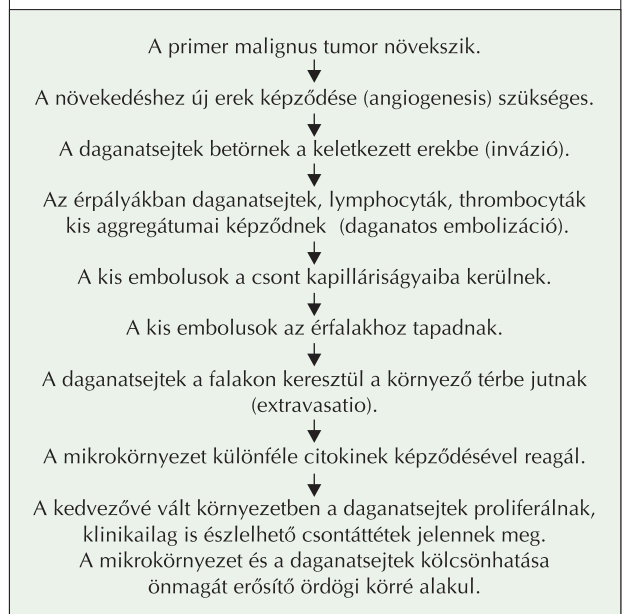
A csontképzést végző *osteoblastok* keletkezését a mesenchymalis őssejtekből, valamint működésüket szintén a szervezet hormonjai és a helyben képződött anyagok [például a CBFA1 (core binding factor  $\alpha$ -1), BMP, PDGF, FGF, TGF- $\beta$ ] szabályozzák.

## Biszfoszfónátok

A biszfoszfónátok megjelenése előtt nem ismertünk speciálisan a csontfelszívódásra ható, az osteoclastok tevékenységét gátló gyógyszert. Az utóbbi években használatba került biszfoszfónátok általánosságban az osteoclastok működését gátolják, és azok apoptózisát

### 1. ÁBRA

#### A csontáttét keletkezésének kaszkádmechanizmusa



okozzák. Nitrogént nem tartalmazó és nitrogént tartalmazó vegyületcsoportokról van szó:

– A régebben ismert – *nitrogénatomot nem tartalmazó* – biszfoszfonátok (etidronát, medronát, tiludronát, clodronát) az ATP egyik analógjává metabolizálódnak, ezek a kémiai termékek a macrophagokra és az osteoclastokra egyaránt toxikusak.

– A *nitrogéntartalmú harmadik generációs* biszfoszfonátok – az aminobiszfoszfonátok (alendronát, olpadronát, risedronát, neridronát, incadronát, pamidronát, ibandronát, zoledronát) – más úton hatnak: a sejtmembrán integritásáért (és egyéb feladatokért) felelős anyagcsereutat, a mevalonátutat támadják, és már nanomoláris mennyiségben is gátolják a farnezil-pirofoszfát-szintáz. A mevalonát-anyagcsereút jelentős szerepet játszik a sejtek növekedésében és túlélésében; a mevalonát a sejten belül szintetizálódik a HMGCoA-ból, ezt a folyamatot a HMGCoA-reduktáz katalizálja, azaz a reduktáz mennyisége befolyásolja a folyamat arányait (8). A farnezil-pirofoszfát-szintáz gátlása miatt a fehérjék (farnezil- vagy geranilgeranil izoprenoid csoportokkal végbemenő) poszttranszlációs prenilációja gátlódik: nem keletkeznek prenilált fehérjék. Márpedig a sejtek különféle fehérjeinek a sejtmembránhoz való erős kötődéséhez, lehorgonyzásához (és ezzel működőképessé tételéhez) a prenilcsoportok szükségesek: ha nincs prenilcsoport, nincs kötődés, és nem aktivizálódnak létfontosságú jelátviteli fehérjék. A legtöbb ilyen fehérje úgynevezett GTP-protein, köztük például az *rho*, valamint a *ras* (9). A működés végeredménye az osteoclastok apoptózisa.

*In vitro* bizonyítékok sokasága szerint a nitrogéntartalmú biszfoszfonátok közvetlenül is hatnak a daganatsejtekre, gátolják azok megtapadását, növekedését, és gátolják a csontból válaszképpen kibocsátott növekedési faktorok daganatsejtekre serkentő hatását is (10). A daganatsejtek adhéziójának részleges gátlásával csökken a valóban kialakuló csonttátek száma, de az aminobiszfoszfonátok gátolják a metasztáziskaszád összes többi mozzanatát is: a migrációt, a mátrix-metalloproteázok aktivitását, az inváziót stb. Preklinikai modellekben a zoledronát erős antiangiogén hatást is mutat [például gátolja a VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) által kiváltott sejtproliferációt]. Emlődaganatos sejttenyészeteket aminobiszfoszfonátokkal kezelve csökken az életben maradt sejtek száma, azaz a daganatos sejteken is apoptózis jön létre (kaspázaktivációval). A nitrogéntartalmú biszfoszfonátok önmagukban is csökkentik a myelomás sejtek proliferációját. Kísérletes emlőrákos sejteken a zoledronátexponációhoz a szokásos klinikai adagolással elérhető dózisu paclitaxelt adva a várható additív hatást jóval meghaladó arányban jött létre apoptózis, de tamoxifennel, gemcitabinnal, doxorubicinnal is, tehát az aminobiszfoszfonátok és a kemoterápia (részleteiben még kidolgozandó) együttes adagolásával a tumor elleni hatássűrűség is növekedhet. A klinikai gyakorlatban többek között e kedvező együttműködések miatt használjuk főként az ibandronátot és a zoledronátot.

## Klinikai vizsgálatok

Számos klinikai vizsgálatot végeztek különféle rosszindulatú daganatban szenvedő csonttátek betegekben, kezdetben placebóval, később a standarddá vált pamidronáttal összehasonlítva. A klinikai vizsgálatokban egy régebbi és egy újabb gyógyszer hatékonyságának összehasonlítására a megfigyelési idő alatt bekövetkező skeletalis események számát vagy az átlagos skeletalis morbiditási rátát szokás alapul venni.

## Emlőrák

Csonttátek emlőrákos nőknél úgy az orálisan, mint az intravénásan adagolt biszfoszfonátok akár 30-40%-kal csökkenthetik a bekövetkező skeletalis események gyakoriságát a placebohoz képest. A legnagyobb anyagot feldolgozó metaanalízist a Cochrane Libraryban találjuk: kilenc nagy klinikai vizsgálatban szereplő 2189, csonttátek emlőrákos nő adatai alapján a biszfoszfonátok általában 17%-kal ( $p < 0,00001$ ) csökkentik a skeletalis események keletkezését, a leghatásosabb zoledronát 4 mg-os intravénás adagjai pedig 41%-kal csökkentik a skeletalis események gyakoriságát (11).

A *clodronát* (1600 mg/nap per os) csökkenti a hypercalcaemiás epizódok számát és a csigolyatörések számát a placebohoz képest (12), szignifikánsan megnyúlik az első skeletalis eseményig eltelt idő. Csökken a törések száma, mérséklődik a fájdalom. A modernebb biszfoszfonátokhoz képest viszont kisse gyengébben gátolja a várható összes skeletalis esemény számát (13).

A *pamidronát* négyhetenkénti (90 mg) infúziója mellett csonttátek emlőrákos betegekben csökkent a bekövetkező skeletalis események száma, több mint 50%-kal nőtt az első skeletalis eseményig bekövetkező idő, és körülbelül egyharmaddal mérséklődött az évenkénti skeletalis morbiditási ráta aránya (14). Négyezredénél csonttátek emlőrákos nőbetegnél szignifikánsan csökkent a skeletalis események száma a placebohoz képest ( $p < 0,001$ ), sokkal több idő telt el a fájdalom újbóli erősödéséig, jóval kevesebb hypercalcaemiás epizód következett be és a betegek általános állapota kifejezetten jobb maradt (15).

A *zoledronát* 4 mg-os és a pamidronát 90 mg-os adagjait hasonlították össze egy igen nagy betegszámú (emlőrákos beteg: 1130 fő, myeloma multiplexes beteg: 510 fő) vizsgálatban. A skeletalis események száma gyakorlatilag azonos maradt (46% a zoledronát és 49% a pamidronát mellett), ezzel a zoledronát bizonyította, hogy nem rosszabb, mint a kiterjedten használt standard pamidronát (not inferiority). Többváltozós analízissel vizsgálva azt figyelték meg, hogy a zoledronát a pamidronáthoz képest további 20%-kal csökkentette

A harmadik generációs biszfoszfonátok a sejtmembrán integritásáért felelős mevalonát-anyagcsereutat támadják, de gátolják a metasztáziskaszád összes mozzanatát is.

( $p=0,025$ ) a skeletalis események bekövetkezésének kockázatát (16). Még jobb eredményt kaptak a zoledronát placebóval való összehasonlításakor 227, csontáttétes emlőrákos nőbetegen: egyévi kezelés után a skeletalis események aránya átlagosan 39%-kal csökkent (legalább egy skeletalis esemény lépett fel a placebo csoportban 49,6%-ban, a zoledronát csoportban 29,8%-ban,  $p=0,016$ ) (17).

Az *ibandronát* 6 mg-os havonkénti infúzióit és a napi 50 mg per os adagjait is vizsgálták csontáttétes emlőrákos nőknél placebóval összehasonlítva (18, 19). Mindkét adagolási forma szignifikánsan csökkentette a placebohoz képest az új csontesemények számát, valamint a skeletalis morbiditási rátát; különösen jól csökkentette a fájdalmakat. A fizikai teljesítőképesség és az általános állapot erősen szignifikánsan jobb maradt, mint a placebo csoportban ( $p=0,008$ ). Többváltozós analízissel a havonként adagolt 6 mg *ibandronát* statisztikailag szignifikánsan, 40%-kal csökkentette a placebohoz képest a skeletalis események bekövetkezését ( $HR=0,60$ ,  $p=0,003$ ), de a per os adagolt napi 50 mg *ibandronát* hatása is igen erősen szignifikáns, 38%-os volt ( $HR=0,62$ ,  $p<0,0001$ ). A beteg jó toleranciája esetén az orális *ibandronát* hatásos, adagolása kényelmes.

## Prostatarák

Csontáttétes prostatarákban – az emlőrákkal ellentétben – nem sikerült szignifikáns javulást kimutatni az első és második generációs biszfoszfonátok használatával, bár átmeneti fájdalomcsillapító hatást észleltek. Csak a 4 mg-os zoledronátinfúzió mutatkozott használhatóan: egy 643, csontáttétes prostatarákos beteget vizsgáló tanulmányban két év után a skeletalis események száma szignifikánsan csökkent a placebohoz képest (49%-ról 38%-ra,  $p=0,028$ ); minden skeletalis esemény csökkent, közülük is leginkább a törések száma mérséklődött (20). Többváltozós analízissel vizsgálva a zoledronát a placebohoz képest 36%-kal csökkentette a skeletalis események előfordulását ( $HR=0,64$ ,  $p=0,002$ ). Az első skeletalis eseményig eltelt idő csaknem fél évvel meghosszabbodott: 321 napról 488 napra ( $p=0,009$ ) (21). A prostatarák csontáttéteinek fájdalma a betegség előrehaladtával egyre fokozódik: a zoledronátadagolás mellett a fájdalmak kevésbé erősödtek és ez a hatás hosszasan fennmaradt.

## Nem kissejtes tüdőrák és egyéb szolid tumorok

Hétszázhetvenhárom, csontáttétes, nem kissejtes tüdőrákban (non small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő beteget (a vizsgált személyek 49%-a) és egyéb szolid daganatos (colorectalis, vesesejtes, hólyagrákos

stb.) beteget vizsgáltak: a betegek egyik csoportja háromhetenként 4 mg zoledronátot kapott, a másik csoportnak placebót adtak, a tervek szerint összesen 21 hónapig. Mivel ezekben a betegségekben csontáttétek fennállása esetén a prognózis már igen rossz (a várható túlélés mindössze hat hónap), ezért a betegek átlagosan csak négy zoledronátinfúzióban részesültek. Ennek ellenére a zoledronát csoportban többváltozós analízissel kimutathatóan szignifikánsan, 31%-kal csökkent a skeletalis események száma a placebohoz képest ( $HR=0,693$ ,  $p=0,003$ ), illetve az első skeletalis eseményig eltelt idő jelentősen meghosszabbodott: 155 napról 236 napra ( $p=0,009$ ) (22).

## Vesesejtes rák

A fent említett vizsgálatban külön kiszámították a 46, vesesejtes rákban (régeli terminológia szerint: világossejtes veserák) szenvedő csontáttétes beteg adatait. A placebo csoportba tartozó betegek 79%-a 21 hónapon belül legalább egy vagy több skeletalis eseményt elszenvedett. A zoledronátot kapó betegeknek viszont 41%-kal kevesebb skeletalis esemény fordult elő ( $p=0,011$ ), és szignifikánsan meghosszabbodott az első csonteseményig eltelt idő: 72 nap volt a placebo csoportban és 424 nap volt a zoledronát csoportban, ami egy évet jelent ( $p=0,007$ ). Többváltozós eseményanalízissel vizsgálva a zoledronát 58%-kal csökkentette a skeletalis események kockázatát ( $HR=0,418$ ,  $p=0,010$ ); ez kimagasló eredmény, hiszen eddig nem tudtuk igazán hatásos fegyverrel kezelni a vesesejtes rák csontáttéteit. A zoledronátot kapó betegeknek a csontlaesiók progressziója mintegy hat hónappal későbbre tolódott (89 napról 256 napra,  $p=0,014$ ).

## Myeloma multiplex

A myelomasejtek és a csontstromalis sejtjei által termelt citokinek (interleukin-1 és -6, TNF stb.) az osteoclast-aktivitás fokozásán keresztül a csontrendszer súlyosan érintő litikus elváltozásokat okoznak, azok következményeivel együtt. Az orálisan adagolt biszfoszfonátok nem hoztak eredményt, javulást csak az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásakor észleltek.

A pamidronát 90 mg-os intravénás adagjai hatásosabbak a placebohoz képest: a pamidronáttal kezelt csoportban kilenc hónap után jóval kisebbnek bizonyult az évenkénti skeletalis események aránya: évenként 1,1 esemény fordult elő a pamidronát csoportban, míg 2,1 eseményt észleltek a placebo csoportban ( $p=0,0006$ ). Ez az arány még 21 hónap után is lényegesen jobb maradt (23). Ez azt jelentette, hogy egy év alatt a pamidronáttal kezelt csoportjában a betegek 28%-ánál, a placebo csoportban viszont a betegek 44%-ánál következett be csontesemény ( $p=0,001$ ).

Egy 510 myelomás beteget (is) értékelő vizsgálatban a bevált 90 mg pamidronátot hasonlították össze a 4 vagy a 8 mg zoledronáttal (21). Egyik sem minősült

**Biszfoszfonát-  
adagolás  
közben kalcium  
és D-vitamin  
adása is  
javasolható.**

jobbnek a másiknál myelomában: a 8 mg-os zoledronátadagot már nem is használják.

A biszfoszfonátok adagolása tehát myelomában is jelentősen csökkenti a csontrendszeri komplikációkat, azonban a hosszas biszfoszfonátadagolás kockázatokkal is jár: láz, vesefunkció-romlás, myalgia, hypocalcaemia fordulhat elő, legújabban állcsonti osteonecrosis előfordulását is igazolták ennek kapcsán. A Mayo Klinika Myelomacsoportja 2006-ban ezért külön állásfoglalásban rögzítette a myelomában javasolt kezelést (24); ez némileg eltér a régebbi amerikai és francia állásfoglalástól (25, 26), de mindenképpen az infúziós kezeléseket preferálja.

## Tumor indukálta hypercalcaemia

Szerencsére ritka, viszont az életet közvetlenül fenyegető szövődmény a malignus daganatos csontáttétekhez társuló szérumkalciumszint-emelkedés. Megjelenésének gyakorisága függ a csontlebontás mértékétől, a laesiók számától és egyéb tényezőktől. Biszfoszfonátok infúziós adagolása szükséges. Leggyorsabban és leghatásosabban a zoledronát csökkenti az albuminra korrigált kalciumszintet: a beadás után a normocalcaemia kialakulásáig mindössze átlag négy nap telik el.

## Mellékhatások

A biszfoszfonátok általában jól tolerálhatók, mégis előfordulhatnak káros mellékhatások. Az orális biszfoszfonátok szedése esetén felső gastrointestinalis panaszok léphetnek fel (nyelőcsőgyulladás, epigastriális fájdalmak), viszont az adagolás kényelmes.

## Akutfázis-reakció

A nitrogéntartalmú biszfoszfonátok infúziója után a betegek ízületi és csontfájdalmakat, fáradtságérzést, körülbelül 10%-uknál hőemelkedést („flu-like” tünetek) jeleznek a citokinfelzabudulás következtében fellépő akutfázis-reakciónak megfelelően, amelyek néhány óra múlva spontán elmúlnak.

## Vesekárosító hatás

A vesefunkciók enyhe és reverzibilis romlása a pamidronát és a zoledronát rendszeres, prolongált adagolása esetén körülbelül 10%-os arányban várható (27). Az FDA (Federal Drug Administration, USA) a zoledronátot kapó betegek köréből 72 veseelégtelenség leírását gyűjtötte össze az irodalomból (28), míg az ibandronátinfúziók szokásos 6 mg-os adagolása mellett mindössze a placebóval azonos (4,0%) arányban figyeltek meg renalis mellékhatásokat (19). A jelenlegi konvenció szerint a zoledronát három-négy hetenkénti adagolása mellett ciklusonként, rendszeresen monitorozni kell a szérumkreatinin-értékeket; súlyos vesekárosodás eseteiben, illetve nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt alkalmazása nem javasolt (29). Az ibandronátinfúziók szokásos adagjai esetén viszont a renalis monitorozás a hétköznapi gyakorlatban nem szükséges, mivel eddig még nem figyeltek meg végzetes vesekárosodást ibandronátkezelés mellett. Az 1. táblázat a zoledronáttal és az ibandronáttal végzett infúziós kezeléseket vesefunkciótól függő adagolását tartalmazza (30).

## Állcsonti osteonecrosis

Mostanában figyeltek fel arra, hogy a hosszú ideig tartó biszfoszfonátadagolás mellett állcsonti osteonecrosis (osteonecrosis of the jaws, ONJ) alakulhat ki (31). *Bamias* hat évig tartó biszfoszfonátkezelés mellett összesen 6,7%-ban látott állcsonti osteonecrosist (32). A gyakoriság egyértelműen összefüggött a beadott infúziók számával: az osteonecrosist kapott betegek átlag 35 infúziót, a panaszmentesen maradtak átlag 15 infúziót kaptak ( $p < 0,001$ ), ezért a két évnél hosszabb folyamatos adagolás nem javasolható. Az összes csontelhalás a zoledronátkezelést kapott, vagy a pamidronátkezelés után zoledronátterápiában is részesült betegeknél következett be. *Kut* (33) a pamidronátot vagy zoledronátot kapó myelomás betegek körében mindössze 1,5%-ban látott osteonecrosist. Az összefüggés nem teljesen egyértelmű, hiszen a betegek jelentős része a daganatkezelések során kemoterápiát, kortikoszteroidokat is kapott (34). Kétségtelen viszont, hogy az aminobiszfoszfonátok által okozott

### 1. TÁBLÁZAT

A zoledronát és az ibandronát javasolt adagolása a vesefunkció függvényében (30)

	Zoledronát (Zometa®)	Ibandronát (Bondronat®)
Szokásos infúziós adagolás	4 mg 15 perc alatt három-négy hetente	6 mg egy óra alatt három-négy hetente
Gyengült vesefunkció esetén (kreatininclearance)	>60 ml/perc = 4 mg 50–60 ml/perc = 3,5 mg 40–49 ml/perc = 3,3 mg 30–39 ml/perc = 3,0 mg	a dózist nem kell csökkenteni
Súlyos vesekárosodás Vesefunkció-monitorozás	egyáltalán nem javasolt minden adag előtt szükséges	<30 ml/perc = 2 mg egy óra alatt nem kötelező, az orvos döntésétől függ

osteoclastfunkció-gátlás és angiogenezisgátlás csökkentheti a csont regeneratív képességét, így a lokális trauma (szájsebészeti beavatkozás) elhúzódó sebgöygyulást, felülfertőződést, osteomyelitist okozhat. Ezért infúziós biszfoszfonátkezelés előtt a szájüregi problémákat meg kell oldani, hosszú biszfoszfonátadagolás esetén pedig – fokozott szájhygiéné mellett – csak konzervatív szájüregi beavatkozások végezhetőek. Olasz szerzők az átlagosan 34 hónapig biszfoszfonátokkal kezelt betegek esetén 57 betegből három betegnél diagnosztizáltak állcsonti osteonecrosist (35).

## Megválaszolható kérdések

A daganatos betegségek csontáttétes eseteiben végzett fenti vizsgálatok megválaszolható kérdéseket is felvetnek.

**A renalis toxicitás lehetősége miatt progrediáló csontáttétek esetén kockázatos a dózis emelése.**

Az egyik például az, hogy *mikor kezdjük el* a biszfoszfonátkezelést, és *melyik gyógyszerrel?* A már egy skeletális eseményt elszenvedett betegeknél körülbelül kétszer annyi további jelentkezik, mint akiknél ilyen még nem lépett fel (58% versus 32%) (36). Ez arra utal, hogy a biszfoszfonátkezeléssel nem kell megvárni az első csonteseemény jelentkezését. Az ASCO ajánlása szerint is már a radiológiai diagnózis felállításakor el kell indítani a kezelést.

Az infúziós kezelések indításakor tekintetbe kell venni az adott daganatos betegség biológiai jellemzőit, a beteg állapotát és körülményeit. Például hormonérzékeny emlőrák első vonalú kezelése alatt észlelt egyetlen, panaszokat nem okozó csontlaesio esetén az orális ibandronátadagolás hatásosnak, tolerálhatónak és elégségesnek látszik, míg kiterjedt, panaszokat okozó, agresszíven jelentkező csontáttétek esetén az infúziós kezelés azonnali elkezdése szükséges és javasolt.

Második kérdésként felmerül, hogy *mikor hagyjuk abba* a biszfoszfonátkezelést, hiszen a csontáttétes betegség – természetéből adódóan – progrediál. Egyelőre úgy gondoljuk, hogy a biszfoszfonátok körülbelül két

éven keresztül biztonságosan adagolhatóak. Később meggondolandó, hogy a biszfoszfonátot váltsuk-e másik biszfoszfonátra, vagy térjünk-e át egy ritkább (például háromhavonkénti) adagolásra a túl hosszú adagolás esetleges toxicitásának elkerülésére.

Progrediáló csontáttétek esetén a beadott *dózis emelése* kockázatos a renalis toxicitás lehetősége miatt. Másrészt a skeletális morbiditási rátán mért kedvező hatás a legjobb esetben sem (tehát korai terápiaindításnál sem) haladja meg a 35-40%-ot, azaz: úgy tűnik, hogy a biszfoszfonátkezelés elérte terápiás csúcspontját. Esetleg más támadáspontokat (például molekuláris célpontokat) kell keresni a csontsejtekben. Igen biztató vizsgálatok folynak például a RANKL elleni humán antiszérummal (37, 38).

A gyógyszerek előírásaitól (adagolás, indikációk, kontraindikációk stb.) eltérni nem szabad. Figyelni kell a toxicitásokra, fel kell hívni a betegek figyelmét is az esetleges mellékhatásokra. Biszfoszfonátadagolás közben javasolható napi 400-500 mg kalcium és D-vitamin (például heti 3000 NE) adása is.

Az adjuváns, profilaktikus adásra jelenleg is folynak vizsgálatok.

Preklinikai modellekben a biszfoszfonátok erősíteni látszanak a standard kemoterápiás kezeléseket (doxorubicin, taxánok, gemcitabin stb.) hatásosságát, tehát különösen izgalmas és biztató a szokványos daganatgátló szerekkel való klinikai kombinációk kidolgozásának lehetősége is.

## Összegzés

A biszfoszfonátok bevezetésével nyílt valódi lehetőség a rosszindulatú daganatok által okozott csontelváltozások oki kezelésére. Csökkentek a fájdalmak, a vázrendszeri események, javult az életminőség. Az ismert osteotrop daganatok korai stádiumában alkalmazva valószínűleg csökkenthető lesz a manifesztálódó csontáttétek száma, nőhet a túlélés várható időtartama. A nitrogént tartalmazó biszfoszfonátok hatásosabbnak bizonyultak a régebbieknél. Mindamallett a kezelés során figyelni kell az igen ritka renalis toxicitásra és az esetleges maxillomandibularis osteonecrosisa.

## IRODALOM

1. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
2. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165-76.
3. Paget S. The distribution of secondary growth in cancer of the breast. *Lancet* 1889;1:571-3.
4. Roodman GD. Mechanism of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
5. Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, et al. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 1999;140:4451-8.
6. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
7. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
8. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science* 1989;245:855-7.
9. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343(6257):425-30.
10. Body JJ. Treatment and prevention of bone metastases and myeloma bone disease. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. *American Society for Bone and Mineral Research. 6th edition. 2006. p. 383-90.*
11. Fromigüé O, Kheddoumi N, Body JJ. Bisphosphonates antagonize bone growth factor effects on human breast cancer cells survival. *Br J Cancer* 2003;89:178-84.

12. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003474, pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub2.
13. Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:59-65.
14. Jagdev SP, Purohit P, Heatley S, et al. Comparison on the effect of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001;12:1433-8.
15. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. for the Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999;17:846-54.
16. Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Anticancer Res* 1999;19:3383-92.
17. Body JJ. Breast cancer: Bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res* 2006;12(Suppl20):6258-63.
18. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3314-21.
19. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14:1399-405.
20. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90:1133-7.
21. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87.
22. Saad F, Gleason D, Murray R, et al. Zoledronic acid is well tolerated for up to 24 months and significantly reduces skeletal complications in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *J Urol* 2003;169(Suppl):394.
23. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613-21.
24. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047-53.
25. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-36.
26. Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, et al. Maintenance treatment with thalidomide after autologous transplantation for myeloma: final analysis of a prospective randomized study of the „Inter-groupe Francophone du Myelome“ *Blood* 2005;106:335a(Abstr 1148).
27. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-44.
28. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003;349:1676-9.
29. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski R, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
30. Van Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *The Oncologist* 2005;10(Suppl1):19-24.
31. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
32. Bamias A, Kastritis E, Bamias C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-87.
33. Kut V, Mehta J, Tariman J, et al. Osteonecrosis of the jaw in myeloma patients receiving pamidronate or zoledronate. *Blood* 2004;104:4933.
34. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorcken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006;17:1197-204.
35. Guarneri V, Donati S, Nicolini M, et al. Renal safety and efficacy of iv. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *The Oncologist* 2005;10:842-8.
36. Kaminski M, Rosen L, Gordon D, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in patients with breast cancer and multiple myeloma who are at high risk for skeletal complications. *Proc ASCO* 2004;23:90(Abstr 857.)
37. Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:195-210.
38. Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al. A study of the biologic receptor activator of nuclear factor-κB ligand inhibitor, denosumab (AMG 162), in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221-8.



HÍR

## A MAGYAR KARDIOLÓGUSOK TÁRSASÁGA 2007. ÉVI TUDOMÁNYOS KONGRESSZUSA

**Helyszín:** Balatonfüred, Észak-Baltoni Regionális Konferencia Központ (8230 Balatonfüred, Horváth M. út)

**Időpont:** 2007. május 9–12.

**Jelentkezés:** on-line: [www.mkardio.hu](http://www.mkardio.hu), illetve [www.mkardio.hu/regisztracio](http://www.mkardio.hu/regisztracio), valamint a helyszínen.

**Akkreditáció:** 50 kreditpont a kongresszus végén az on-line tesztírásban sikeresen résztvevők számára. (Csak az on-line kongresszusi jelentkezést beküldők tudnak on-line tesztet kitölteni. Helyszíni regisztráció esetén 25 kreditpont adható.)

**Szervezés:** EKHO '94 Kft., Szendrey Éva, 4032 Debrecen, Babits M. u. 8. Tel.: 52) 537-537, fax: (52) 538-538, e-mail: [ekho94@t-online.hu](mailto:ekho94@t-online.hu), [www.ekho94.hu](http://www.ekho94.hu)

**További információ:** [www.mkardio.hu](http://www.mkardio.hu)