

Biszfoszfónátok alkalmazása nem osteoporotikus eredetű ortopédiai és reumatológiai betegségekben

Somogyi Péter dr., Keszthelyi Péter dr. és Gaál János dr.

Semmelweis Egyetem ÁOK Ortopédiai Klinika Budapest, Pándy Kórház Gyula és Kenézy Gyula Kórház Debrecen

Összefoglalás: Posztmenopauzás osteoporosisban évek óta alkalmazunk biszfoszfónátokat, melyek törés preventív hatékonyságát számos multicentrikus, randomizált, kontrollált tanulmány és mindennapi klinikai gyakorlatunk is bizonyítja. Alkalmazásuk során kiemelkedő fontosságú az adekvát kalcium és D vitaminpótlás. A biszfoszfónátok antiresorptív hatása gyors, különösen igaz ez az intravénás készítményekre. Jelen közleményünkben összefoglaljuk azokat a vizsgálatokat, amelyek nem osteoporotikus eredetű ortopédiai és reumatológiai betegségekben alkalmaztak biszfoszfónátokat. Számos közlemény számol be protézis implantációkat követően a denzitás értékének stabilizálásáról mind a térd, mind a csípőprotézisek közvetlen környezetében, aminek fontos szerepe lehet a kilazulás megelőzésében. Osteogenesis imperfecta esetén a biszfoszfónátok az egyedüli hatékony törésmegelőzést biztosító gyógyszerek. Paget-betegségben a biszfoszfónátok pár hét alatt normalizálják a csont turnover-t és akár teljes panaszmentességet is elérhetünk. Hypercalcaemiás állapotokban az intravénás biszfoszfónátok képesek a szérumban lévő kalcium szintjének csökkentésére a kalcium csontba történő bejuttatása révén. Osteolytikus folyamatokban, leginkább csontáttétekben a biszfoszfónátokat sikerrel alkalmazzák.

THE USE OF BISPHOSPHONATES IN ORTHOPEDIC AND RHEUMATOLOGIC DISORDERS OF NON-OSTEOPOROTIC ETIOLOGY

The evidence for the fracture prevention efficacy of bisphosphonates, which have been used in osteoporosis since years, comes from an abundance of multicenter, randomized controlled studies, as well as from routine clinical practice. Adequate supplementation with calcium and vitamin D is essential during the administration of these agents. Their antiresorptive action is rapid – as seen especially with intravenous bisphosphonates. This paper reviews the studies conducted with bisphosphonates in orthopedic and rheumatologic disorders of non-osteoporotic origin. Many publications have reported stabilization of bone density values following joint replacement surgery in the immediate proximity of knee and hip prostheses – this may contribute to the prevention of implant loosening. Administering bisphosphonates is the only option for effective fracture prevention in osteogenesis imperfecta. In Paget's disease, bisphosphonates can restore normal bone turnover and may even achieve complete resolution of symptoms over several weeks. In conditions associated with hypercalcemia, bisphosphonates can reduce serum calcium level through integrating calcium into bone tissue. Bisphosphonates have proven effective also in conditions involving osteolysis, such as in osteolytic bone metastases.

A polifoszfátok, mint vízlágyító szerek az 1960-as években jelentek meg a piacon. Ezekben az években ismerték fel, hogy a pirofoszfát, mint a legkisebb anorganikus polifoszfát az emberi szervezetben képes a kalcifikáció gátlására (7). A biszfoszfónátok (BP) első generációit az anorganikus pirofoszfát szerkezeti

analógiaként fejlesztették ki abból a célból, hogy a hydroxyapatit-hoz kötődve az azt bontó sejt (osteoclast) energia háztartását (ATP anyagcseréjét) blokkolva a csont bontását lelassítsák. Az első generációs BP-k az ATP szintézisének folyamatában annak analógiaként (AMP-BP) az ATP bontását teszik lehetetlenné a

foszfatázok számára, így az osteoclast energia háztartása megbénul (26). Az újabb, amino-biszfoszfátok az osteoclast mevalonát útvonalát gátolják a fehérje preniláció gátlásával. Ilyen módon a cytoskeleton fenntartását és az alapvető funkciókat (vesicularis transzport, resorptio) teszik lehetetlenné (1). A BP-k alapstrutúrját a P-C-P kötés adja, amely a fizikokémiai tulajdonságaiért is felelős. Jellemzőjük a rossz vízzoldékonyság és a membránokon át való csekély penetrációs képesség, illetve az emiatti rossz felszívódás a gyomor-bél rendszerből. Ezt jól mutatja, hogy például a per os alendronatnak éhgyomri állapotban csak 0,7%-a szívódik fel, amit radikálisan csökkent az azonos időben elfogyasztott kávé, tea, narancslé vagy akár ásványvíz. A P-C-P kötéshez kapcsolódó oldalláncok (R1 és R2) közül az R1 a hydroxyapatit-hoz való kötődés, az R2 pedig a biokémiai hatás erősségét határozza meg, ezek együttesen felelnek az antiresorptív hatás erősségéért is. Az oldalláncokon nitrogént nem tartalmazó vegyületeket (etidronát, klodronát, tiludronát) elsősorban a tumoros eredetű hypercalcaemia kezelésében használjuk. A mevalonát útvonalat gátló nitrogéntartalmú BP-kat többnyire osteoporosis és ezen közleményben tárgyalt foglalkozó ritkább kórképek kezelésére alkalmazzuk.

A BP-k jellegzetes hatása a hidroxipatit kristályhoz való kötődés, amely rendkívül stabil és lebomlása a teljes csontátépülést követően történhet meg, ami hosszú években mérhető – nagyjából 10 év. Az osteoclastok lizoszomális enzimjeik révén kioldják, majd bekebelezik a BP-kat, melyek apoptózist indukálnak, ilyen módon osteoclastoknak nemcsak a funkciója, hanem azok száma is csökken. Nem szabad elfeledkezni a vérbe kerülő lebomló BP molekulákról sem, amelyek recirkulálnak, tehát visszakerülhetnek a csontba. A hidroxipatit kristályhoz erősebben kötődő szerek kiürülése hosszabb ideig tart. Valamennyi BP a vesén keresztül ürül változatlan formában, azaz a máj nem metabolizálja, így annak funkciózavara esetén is adható.

A BP-k orális és intravénás formában egyaránt alkalmazhatók. Orális adagolás esetén csapvízzel való bevételt követően még 30 percig nem szabad visszafeküdni, illetve ételt-italt és egyéb gyógyszert bevenni, ami heti vagy havi egyszeri adagolás mellett a beteg számára lényeges terheléssel nem jár. Az intravénás szerek megjelenése azon betegek számára is lehetővé tette a BP-k alkalmazását, akik egyébként ezeket a szereket gyomor-bélrendszeri betegségek illetve felszívódási zavarok miatt szájon keresztül nem szedhetik. A parenterális BP-k (évente egyszeri infúzió illetve negyedévente egyszeri intravénás injekció formájában) kiemelkedően hatékonyak, kényelmesek és a rossz compliance-ű betegek esetén is biztosak lehetünk a gyógyszer bevitelében.

A posztmenopauzás osteoporosison kívül egyéb csontanyagcsere betegségek kezelésére is alkalmazunk biszfoszfátokat.

PAGET-BETEGSÉG

A Paget kór gyakorisága egyes országokban a lakosság 5%-át is érintheti. Hazánkban a becslések szerint több száz főt érint. Jelentőségét a felfokozott csontanyagcsere kapcsán kialakult deformitások, csonttörések, neurológiai károsodások és csontfájdalmak adják. Régebben számos gyógyszer adásával próbálkoztak, de érdemi sikert eddig csak a BP-k tartós adásával sikerült elérni. Ezen hatóanyagok alkalmazásával először volt elérhető a részleges vagy teljes biokémiai remisszió (a szérumszint normalizálása vagy legalább 50%-kal való csökkenése). Évekig csak a tiludronát állt rendelkezésre, melyet napi 400 mg dózisban alkalmaztunk. Az 1990-es évek végére az intravénás szerek közül a pamidronáttal gyűlt össze a legtöbb klinikai tapasztalat (34).

Hazánkban a nemzetközi ajánlásnak megfelelően 3 éve van lehetőség a zoledronát kiemelt támogatással való alkalmazására Paget kórban, mely két évente adva képes megállítani vagy legalábbis jelentősen lassítani a betegség következtében felgyorsult csontanyagcserét. Két, 6 hónapon át tartó összehasonlító vizsgálat szerint, az egyszeri 5 mg zoledronsav infúzió hatásosabb, mint a két hónapon át adott 30 mg/nap rizedronát (24). Hat hónap után a zoledronát esetében a terápiás válasz aránya 96% volt, a szérumszint normalizálódási aránya pedig 89%. A csontfájdalom látványosan csökkent az infúzió beadása után, a terápiás hatás sokszor éveken át panasz és tünetmentességet biztosított. Az osteoporosisos betegek kezeléséhez képest sokkal markánsabb terápiás siker érhető el, ami nem csupán laboratóriumi és BMD értékekben, hanem a betegek szubjektív tüneteinek csökkenésében is megnyilvánul.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Az osteogenesis imperfecta meggyógyítása ma még reménytelen, kezelése is nagy kihívás, komplex teammunkát igényel. A betegség lényege a kollagén szintézisének genetikai alapon létrejött zavara, mely klinikailag csontdeformitások illetve atraumatikus vagy, minimális terhelésre létrejött csonttörések formájában jelentkezik. A törések-deformitások sorozatos ortopédiai műtéteket igényelnek. Műtétechnikailag fontos, hogy az immobilizációt minden esetben intramedulláris rögzítéssel lehet csak megnyugtatóan kivitelezni, mivel lemezes osteosynthesis spongalizálódást eredményezhet, amelyet tökéletlen csontszerkezet és csonttörések követhetnek. Nagyfokú deformitás esetén szalámi-osteotomia látványos segítséget nyújthat. A scoliosisok progressiója olykor komoly gondot és cardiovascularis szövődmények sorozatát rejtheti. A fül-orr-gégészeti, fogászati kontroll mellett pszichológus, gyógytornász, ergoterapeuta is sokat segíthet, billentyűhibák miatt kardiológus bevonása is szükséges lehet.

A BP-k közül eredményes alendronát (5), (4), risedronát

(2), pamidronát (23) kezelésről közölnek adatokat osteogenesis imperfectában szenvedő betegekben.

ÍZÜLETI IMPLANTÁTUMOK

Az ortopédiában egy érdekes és egyre többet vizsgált terület az ízületi implantátumok beültetését követően a beültetett anyaggal közvetlenül érintkező csont vizsgálata. A beültetést követő 6-12 hónapban jelentős csontvesztéssel kell számolni a protézis közvetlen környezetében. Ebben több tényező játszhat szerepet, többek között a lokális trauma, az immobilizáció, a cement kötése közben fellépő hőhatás. A protézisek körüli csontvesztés vizsgálatára a DEXA készülékek elterjedése nyújtott segítséget. A csont protézis körüli teljes területét 7 darab, úgynevezett Gruen-zónára osztották, melyeken belül a csont denzitás változása már akár néhány hónapos különbséggel jól nyomon követhető és reprodukálható. Erre alapozva számos kutató arra a következtetésre jutott, hogy a protézis után elkezdett BP kezelés preventív hatású lehet a későbbi periprotetikus csontvesztésre illetve a protézis kilazulására nézve. Valamennyi közölt vizsgálatra jellemző, hogy normális csontanyagcseréjű pacienseket vizsgáltak és kizárták az osteoporosisos betegeket (A Norvég protézis regiszter szerint az septicus protézis lazulás gyakoribb combnyaktörést elszenvedettek (9) és corticosteroidot tartósan használók (6) körében ez egyben bizonyítja azt is, hogy rosszabb csontminőség esetén gyakrabban kell számolni lazulással.)

Wang és mtsai. (35) 96 total térd protézises beteget vizsgáltak, akiknek az átlagéletkora 71 év volt. A kontroll csoporttal szemben az aktív csoportban lévők 6 hónapon át kaptak napi 10 mg alendronátot. A DEXA vizsgálatokat preoperative, 6 hónap és 12 hónap után végezték el. A distalis femuron és a proximális tibián a 6. hónapban az alendronát szedőkön kifejezett csontdenzitás növekedést találtak a kontroll csoporttal összehasonlítva (+10% vs. -13.8%) illetve (+9.4% vs. -6.5%). 12 hónap után a különbségek mérséklődtek, de még mindig megmaradtak. *Venesma* és mtsai. (33) 13 cement nélküli csípőprotéziselt páciens követek 6 hónapon át. Az átlagosan 62 éves férfiak és nők aktív karon lévő csoportja alendronátot kapott és kalciumot, míg a kontroll csoport csak kalciumot szedett. Az alendronát csoportban a Gruen zónákban +3,8% és -5,1% közötti denzitásértékeket mértek a kiinduláshoz képest, míg a kalciumot szedő kontrollcsoportban -4,4% és -19,6% közötti eltérést tapasztaltak. *Soininvaara* és mtsai. (27) 19 total térdprotézises páciens követek 12 hónapon át. Az ezen idő alatt alendronátot szedőkben nem volt a Gruen-zónákban szignifikáns változást, míg a csak kalciumot szedő kontrollcsoport körében a centrális régióban 23,6%-os csökkenést, a total régióban 19%-os csökkenést mértek. *Yamasaki* és mtsai (32) 43 cement nélküli csípőprotéziselt páciens vizsgáltak. A betegeket két részre osztották, az egyik csoport naponta 2,5 mg rizedronátot kapott, a

másik kezelést nem kapott. A rizedronátot csoportban szignifikánsan magasabb denzitást mértek 6 hónapos vizsgálat végén, mint a kezelés nélküli csoportban.

Friedl és mtsai. (8) combfejnecrosist követően protéziselt betegeket vizsgáltak. Valamennyien zolendronátot kaptak (4 mg iv. egy alkalommal), míg a kontroll csoport kizárólag kalciumot és D-vitamint szedett. A 49 vizsgált egyénben speciális szoftvert alkalmaztak, amellyel a protézis elmozdulását mérték. Az infúzió beadása után már 7 héttel szignifikáns eltérést találtak az elmozdulásban a két csoport között a zolendronátot szedők javára. *Suratvala* és mtsai. (30) 16 patkány combcsontjába ültettek be intramedullaris implantátumot hyroxiapatittal illetve hydroxyapatittal és zolendronáttal bevonva. 6 hét, majd 6 hónap után az implantátum szignifikánsan stabilabbnak bizonyult a zolendronáttal is bevont felületűekben. *Hilding* és mtsai. (14) 60 és 75 év közötti térdprotéziselt betegeket vizsgált. 25 betegnek NexGen Zimmer cementes térdprotézist ültettek be, míg a 25 főnél az implantátumot ibandronáttal is bevonták. Radiostereometriás mérésekkel azt találták, hogy az ibandronát szignifikánsan csökkentette a protézis elmozdulását a vizsgálat 24 hónapja alatt.

Mindezen eredmények a BP terápia alkalmazhatósága mellett szólnak ezen az orthopédiai-reumatológiai határterületen is. Ezek a vizsgálatok azért is érdekesek, mert nem osteoporotikus betegek körében folytak. Valószínűsíthető, hogy a csökkent csonttömeggel rendelkező betegek a protézis kilazulására nézve nagyobb veszélynek vannak kitéve, tehát preventív BP kezelésük megfontolandó, ahogyan az Amerikai Ortopéd Társaság (11) ajánlásában is szerepel.

A NE TÖRJ Program (28) tapasztalatai alapján azoknál, akik tartósan cortocosteroidot szednek; vagy típusos osteoporotikus csonttörést szenvedtek el; vagy rossz csontminőségű protéziselt betegek; vagy műtét közben rossz csontszerkezetet észleltek, a MOOT, a Magyar Traumatológiai Társaság és a Magyar Ortopédiai Társaság közös írott konszenzusban (29) javasolja kivizsgálásukat és antiprotetikus kezelésüket.

FIBROSUS DYSPLASIA

A fibrosus dysplasia gyakran tünetmentesen mellékletként kerül felismerésre. Nagyobb kiterjedésű vagy súlyosabb, több csontot is érintő formáknál a vezető klinikai tünet az érintett végtágrész fájdalma, esetleg duzzanata. Az érintett csontszegmens állománya puhább, mint az egészségesé, így főleg a teherviselő csontokon lassan fokozódó görbület alakulhat ki. A pathológiás csonttörések kialakulása és a következő csonttörések emelkedett kockázata komoly problémákat jelenthet.

A BP-k az eddigi tapasztalataink alapján hatékonyan állítják meg ebben a kórképben a csontszerkezet gyengülését; a corticalis megvastagodhat és a cystosus üregek denzitása növekedhet, mivel a BP-k erősen kötődve a

hidroxiapatit kristályokhoz gátolják az osteoclastok aktivitását. Az ortopédiai beavatkozások mellett, olykor azt megelőzve is látványos segítséget jelenthet az alkalmazásuk régiótól függetlenül (16).

CAMURAT-ENGELMAN SZINDROMA

A felgyorsult csontanyagcsere és az ennek talaján kialakult hyperostosisok kezelése ritka, de annál nagyobb problémát jelenthet. A Camurati-Engelman szindróma autoszomális dominánsan öröklődő betegség, amelynek lényegét a hosszú csöves csontok corticalisán a periostealis és endostealis részben kóros új csont képzése adja. Klinikailag a végtagok fájdalma, izomgyengeség, abnormális járás (széles alapon, kifelé rotált csípőkkel, kacsázva), a hosszú csöves csontok diaphysis részének megvastagodása, fokozott lumbalis lordosis, scoliosis, illetve az alacsony termet (leginkább gyermekkorban) jellemző. A fokozódó hyperostosis a koponyacsontok megvastagodását eredményezheti, ami látás, hallászavarhoz, szédüléshez is vezethet. Kezelésében a tartós corticosteroid terápia mellett beszámolnak több esetben sikeres BP alkalmazásról is, melyet intravénás készítményekkel (régebben pamidronát (3), ma inkább zolendronát) végeztek.

OSTEOLYSISSEL JÁRÓ BETEGSÉGEK

A lokálisan felgyorsult csontanyagcserével járó betegségek osteolysisel járhatnak. Ezen betegségek többsége rendkívül ritka (masszív osteolysis, Hajdu-Cheney-féle acroosteolysis, idiopathiás multicentrikus osteolysis, multicentrikus osteolysis neuropathiával, hereditár multicentrikus osteolysis, neurogén osteolysis, Joseph-féle illetve Snitz-féle acro-osteolysis, Winchester szindróma stb.) Ezek közül a Gorham betegség („eltűnő csont”) egy kivételesen ritka csontbetegség, melynek lényege a megmagyarázhatatlan lokális osteolysis, mely leginkább a medence és vállöv csontjait érinti. Az osteolysist nem kísérik reparatív elváltozások, a szövettani kép fibrosissal és fokozott érképződéssel jellemezhető. Eddig 200 esetet írtak le (20). A betegség kezelése nem megoldott, az anti -angiogén terápia (irradiáció, interferon (2b) részleges sikere mellett szupportív jelleggel történtek próbálkozások kalcium és D vitamin pótlás mellett orális illetve parenterális BP kezeléssel (22). Az intravénás pamidronáttal (13), zolendronáttal (18) az orális clodronáttal (12) és alendronáttal (21) vannak eddig mérsékelt eredményes tapasztalatok.

A lokális osteolysisek másik fontos területe csontáttétek keletkezése, mely a daganatos betegségek gyakori szövődménye. A csontáttétek gyakorisága myeloma multiplexben 95%-os, előrehaladott emlő- és prostatadaganatoknál 70%-os, vese és colon carcinómában 40%-os, pajzsmirigyrákban 15-30%-os gyakoriságot is elérhet. A csontmetastasisos betegek száma hazánkban a becslések szerint évente 15 000-re tehető. A litikus csontáttétek

következtében fellépő erős csontfájdalom, a patológiás csonttörések, az életveszélyes hypercalcaemia, a gerincvelői kompresszió, a szükségessé váló stabilizáló műtétek, a folyamatos sugárkezelések és kemoterápiák miatt a betegek általános állapota, életminősége lényegesen romlik. Az áttétképződés pathogeneze bonyolult, többlépcsős folyamat (25). A csontáttét képződés során a daganat sejtek az érrendszerbe lépve a csontba jutnak, ott megtelepedve először mikrometasztázist, majd folyamatosan növekedve makrometasztázist alakítanak ki. Az általuk termelt faktorok az osteoclastokat aktiválják és leállítják az osteoblastok formációs aktivitását és érújdonképződést indítanak el. Ezen folyamatok eredőjeként lokálisan litikus góccok alakulnak ki. Ez alól a formációs aktivitást fokozó anyagokat termelő prostatarák metastasisai képeznek kivételt, ahol a párhuzamosan zajló resorptió és formáció egyensúlya az utóbbi javára billen és kóros mennyiségű és minőségű csont képződik.

Daganatos betegségben a BP-at a hypercalcaemia rendezésére és a csontáttétek okozta vázrendszeri események számának csökkentésére használják. Elsősorban az intravénás készítmények használatosak erre a célra, a pamidronáttal és zolendronáttal vannak elsősorban kedvező tapasztalatok (15), de több országban van már forgalomban egy új, intravénás aminobiszfoszfónát készítmény a neridronát, mely a csontátépülés helyeihez különösen nagy affinitással kötődve gátolja a resorptiót a metasztázisok helyein (10). Számos nagyobb klinikai vizsgálat szerint a BP-k hosszú idejű adagolás esetén 30-40%-kal csökkentik a vázrendszeri események számát, és legalább a betegek 50%-ánál jelentős fájdalomcsillapító hatást lehet elérni (19) Nagy betegszámú, randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízisei amellel szólnak, hogy daganatos betegekben a vázrendszeri események gyakoriságát a zolendronát jobban csökkentette, mint a pamidronát (17). Óriássejtes csonttumoros betegeknek curettage vagy excisio után közvetlenül orális vagy intravénás BP-kat (31) adva a kontrollcsoporthoz képest jelentősen csökkenthető a recidiva lehetősége (4,2% vs. 30%).

IRODALOM

1. Benford HL, Frith JC, Auriola S et al. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999. 56. 131-140.
2. Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009.51.17-29.
3. Cherie-Ligniere G, Santalena G, Parafioriti A. Pamidronate in the treatment of progressive diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann disease). *Clin Exp Rheumatol* 1999.17.264.
4. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2006. 21. 300-6.

5. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J. Bone Miner. Res.* 2006.; 21. 132-40.
6. Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB *Et al.* Patient-related risk factors for early revision of total hip replacements. A population register-based case-control study of 674 revised hips. *Acta Orthop Scand* 1997.68.207-15.
7. Fleisch H, Bisaz S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Am J Physiol* 1962. 203. 671-675.
8. Friedl G., Radl R., Stihsen C. *et al.* The Effect of a single infusion of zoledronic acid on early implant migration in total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.ery (Am.)*. 2009.91.274-281.
9. Furnes O, Lie SA, Espehaug B *et al.* Hip disease and the prognosis of total hip replacements. A review of 53,698 primary total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-99. *J Bone Joint Surg* 2001.83-B.579-86.
10. Gatti D, Viapiana O, Idolazzi L *et al.* Neridronic acid for the treatment of bone metabolic diseases. *Exp. Opin Drug Metab Toxicol.* 2009.51.305-11.
11. Gehrig L., J. Lane, M. I. O'Connor: Osteoporosis: Management and Treatment Strategies for Orthopaedic Surgeons. *J. Bone Joint Surg. (Am.)*. 2008.90.1362-1374.
12. Hagberg H, Lamberg K, Aström G. Alpha-2b interferon and oral clodronate for Gorham's disease. *Lancet.* 1997 20-27;350(9094):1822-3.
13. Hammer F, Kenn W, Wesselmann U, *et al.* Gorham-Stout disease—stabilization during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res.* 2005. 20.50-3
14. Hilding M, Aspenberg P. Intraoperative Ibandronate Reduced Prosthesis Migration After Implantation of Total Knee Prosthesis. *J. Bone and Joint Surg. (Am.)*. 2008.90.2555.
15. Kohno N. Treatment of breast cancer with bone metastasis: bisphosphonate treatment – current and future. *Int J Clin Oncol.* 2008.,13.18-23.
16. Kos M., Luczak K., Godzinski J *et al.* Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.ery* 2004. 32, 10-15
17. Machado M, Cruz LS, Tannus G *et al.* Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther.* 2009.31.962-79.
18. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, *et al.* Treatment of Gorham's disease with zoledronic acid. *Oral Oncol.* 2005.41.747-50.
19. Nagykálnai T. Biszfoszfónátok a daganatos csontáttétek kezelésében. *LAM* 2007.17.195-201.
20. Othman S. Absent right iliac bone on Tc99m MDP bone scan in a patient with Gorham's vanishing bone disease. *Indian J Nucl Med.* 2010. 25.23-4.
21. Pedroletti F, Rangarajan S, McCain JP, *et al.* Conservative treatment of a pathologic fracture in a patient with Gorham-Stout disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010.109.49-52.
22. Prasanna R, Sankar J, Ramachandran P. Gorhams disease: vanishing bone syndrome. *Indian Pediatr.* 2009.46.255-6.
23. Rauch F, Munns C, Land C *et al.* Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006.91.1268-74.
24. Reid IR, Miller P, Lyles K, *et al.* Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005.353.898-908.
25. Rose AA, Siegel PM. Emerging therapeutic targets in breast cancer bone metastasis. *Future Oncol.* 2010.6.55-74.
26. Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone.* 1999. 25. 97-106.
27. Soininvaara T. A., Jurvelin J.S., Miettinen H.J.A., *et al.* Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after total knee arthroplasty: A one-year, randomized, controlled trial of 19 patients. *Calcif Tissue Int* 2002.71.472-477
28. Somogyi P., Lakatos Péter, Poór Gyula és mtsai. Nemzeti törésmegelőző és kockázatjavító program. Szakmai összefoglalás az osteoporosis talaján kialakult ismételt csonttörések megelőzéséért, a törést szenvedett betegek kivizsgálásáért és hatékony védelméért. *Ca és Csont* 2003.6. 22-29.
29. Somogyi P, Poór Gy, Bucsi L és mtsai. Közös szakmai állásfoglalás az osteoporosisal összefüggésbe hozható csonttörések másodlagos megelőzése, a törést elszenvedett betegek kivizsgálása és hatékony védelme érdekében. *Ca és Csont* 2004.7.153-157
30. Suratwala S.J., Cho S.K., Raalta J.J *et al.* Enhancement of peroprosthetic bone quality with topical hydroxiapatite-bisphosphonate composite. *J. Bone Joint Surg. (Am.)*. 2008.90.2189-2196.
31. Tse L. F, Wong K. C., Kumta S. M. *et al.*: Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: A case-control study. *Bone* 2008.42. 68-73
32. Yamasaki S, Masuhara K, Yamaguchi K. *et al.* Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty. *Osteop Int* 2007,18:1009-1015
33. Venesma P.K., Kroger H.P., Miettinen H.J. *et al.* Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: A prospective randomized study. *J Bone Miner Res* 2001,11:2126-2131
34. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, *et al.* A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 2004.34.747-54.
35. Wang C.J., Wang J.W., Weng L.H. *et al.* The effect of alendronate on bone mineral density in the distal part of the femur and proximal part of the tibia after total knee arthroplasty. *JBJS* 2003.85A. 11:2121-2126.