

# Az otosclerosis gyógyszeres kezelési lehetőségeinek áttekintése

Liktor Balázs dr.<sup>1</sup>, Szekanecz Zoltán dr.<sup>2</sup>, Batta József Tamás dr.<sup>3</sup>, Sziklai István dr.<sup>3</sup>, Karosi Tamás dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>BAJCSY-ZSILINSZKY KÓRHÁZ FÜL-ORR-GÉGE OSZTÁLY, BUDAPEST

<sup>2</sup>DEOEC, REUMATOLÓGIAI TANSZÉK, DEBRECEN

<sup>3</sup>DEOEC, FÜL-ORR-GÉGÉSZETI ÉS FEJ-NYAKSEBÉSZETI KLINIKA, DEBRECEN

## ÖSSZEFOGLALÁS

Irodalmi áttekintésünkben összefoglaljuk az otosclerosisos csontanyagcsere-zavar alapmechanizmusait és ezzel összefüggésben a gyógyszeres kezelés jelenleg elérhető lehetőségeit. Az otosclerosis korai stádiumában különböző hatóanyagok késleltethetik vagy feltartóztathatják a folyamatos progressziót és a következményes szenzorineurális halláscsökkenést. Annak ellenére, hogy kifejezetten hatékony anti-oszteoporotikus készítmények állnak rendelkezésünkre, az alapvegyületek – mint a nátrium-fluorid és a biszfoszfonátok – alkalmazása nem hozott átütő sikert. A bioflavonoidok enyhíthetik ugyan az otosclerosis miatt kialakult fülzúgást (tinnitus), azonban nincs hozzáférhető adat a hosszú távú használatukról és a halláscsökkenésre gyakorolt hatásairól. A kezdeti gyulladásos fázisban a kortikoszteroidok és a nemszteroid-gyulladáscsökkentők (NSAID) eredményesek lehetnek, mindamellett az elhúzódó szisztémás kezelés súlyos mellékhatásokat rejthet magában. A különféle immunszuppresszív szerek alkalmazásáról nincs elérhető információ, azonban a célzott anti-citokin terápia megvalósíthatónak tűnik az elkövetkező években. A gyulladás által generált csontátépülést a D-vitamin-pótlás előnyösen befolyásolhatja. Okvetlen megemlíthető az osteoprotegerin (OPG), a RANK ligand (RANKL), a cathepsin és a Wnt- $\beta$ -catenin jelátviteli út, mint a jövőbeli kezelés lehetséges célpontjai. Hosszú távon, a kanyaróvírus-ellenes vakcináció csökkentheti a betegség incidenciáját. Összefoglalva, jelen tudásunk szerint az otosclerosisban elfogadott kezelési eljárások egyértelműen sebészi természetűek, a mai napig a gyógyszeres kezelési lehetőségek egyikére sincs „evidence-based” ajánlás.

## KULCSSZAVAK

CSONTANYAGCSERE, CATHEPSIN, CÉLZOTT TERÁPIA, OSZTEOBLASZT, OSZTEOKLASZT, OSTEOPROTEGERIN, OTOSCLEROSIS, RANKL, SCLEROSTIN, TNF- $\alpha$ , WNT

Az otosclerosis az emberi temporális csont (os temporale) embriónális maradványainak egyedülálló és patológiai értelemben vett gyulladásos csontanyagcsere rendellenessége (1, 2). Az

## An overview of the pharmacological treatment in otosclerosis

### SUMMARY

To review our current knowledge of the pathologic bone metabolism in otosclerosis and to discuss the possibilities of non-surgical, pharmacological intervention. Otosclerosis has been suspected to be associated with defective measles virus infection, local inflammation and consecutive bone loss in the human otic capsule. In the early stages of otosclerosis, different pharmacological agents may delay the progression or prevent further deterioration of the disease and consecutive hearing loss. Although effective anti-osteoporotic drugs have become available, the use of sodium fluoride and bisphosphonates in otosclerosis has not yet been successful. Bioflavonoids may relieve tinnitus due to otosclerosis, but there is no data available on long-term application and effects on sensorineural hearing loss. In the initial inflammatory phase, corticosteroids or non-steroidal anti-inflammatory drugs may be effective; however, extended systemic application may lead to serious side effects. Vitamin D administration may have effects on the pathological bone loss, as well as on inflammation. No information has been reported on the use of immunosuppressive drugs. Anti-cytokine targeted biological therapy, however, may be feasible. Indeed, one study on the local administration of infliximab has been reported. Potential targets of future therapy may include osteoprotegerin (OPG), RANK ligand (RANKL), cathepsins and also the Wnt- $\beta$ -catenin pathway. Finally, anti-measles vaccination may delay the progression of the disease and potentially decrease the number of new cases. In conclusion, stapes surgery remains to be widely accepted treatment of conductive hearing loss due to otosclerosis. Due to lack of solid evidence, the place of pharmacological treatment targeting inflammation and bone metabolism needs to be determined by future studies.

### KEYWORDS

BONE TURNOVER, CATHEPSIN, OSTEOBLAST, OSTEOCLAST, OSTEOPROTEGERIN, OTOSCLEROSIS, RANKL, SCLEROSTIN, TARGETED THERAPY, TNF- $\alpha$ , WNT

otosclerosis meglehetősen összetett etiológiája napjainkban sem tisztázott minden részletében (1, 2). Az apró gyulladásos góccal kizárólag a capsula oticában és a stapestalpban alakulnak ki (1, 2). Ezen léziók 90%-a az ovális ablak szomszédságában (fissula ante fenestram) manifesztálódik és ezzel stapesfixációt valamint következményes vezetési halláscsökkenést okoz. Az így létrejött állapot sebészileg eredményesen kezelhető, hiszen a mozgásképtelen, azaz ankylotikus stapes helyébe protézis illeszthető (3). A csontelváltozások involválhatják a cochlearis és a vesztibuláris részt is, szenzorineurális halláscsökkenést, tinnitust és szédüléssel panaszokat (vertigo, bizonytalanságérzés) okozva ezzel (1, 4, 5). A felnőtt fehér kaukázusi populációban a klinikai oto-

Levelező szerző:

Dr. Karosi Tamás

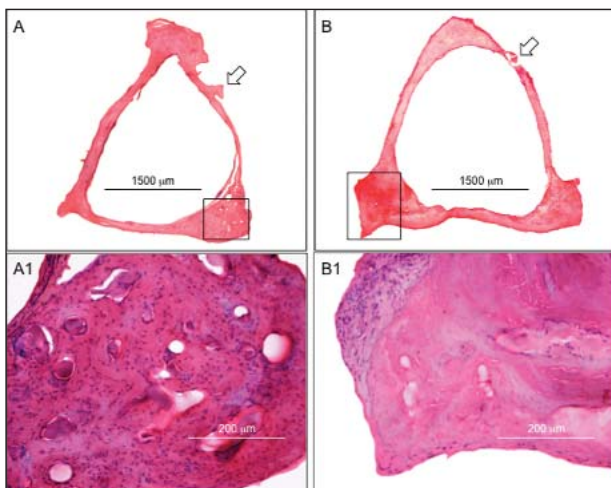
DEOEC, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika  
Debrecen, Nagyerdei Krt. 98., 4032

Telefon: +36/52-255-805, Fax: +36/52-255-809

Mobil: +36/20-969-0590

Web: www.fulorrgege.deoec.hu, www.rcmm.dote.hu

E-mail: karositamás@gmail.com



**1. ábra: Az otosclerosis különböző szövettani stádiumainak szövettani ábrázolása (H.E.)**

A: Lézió az otoszklerotikus stapedialp hátsó pólusában, fehér nyíl jelzi a stapedius inának maradványát.

Jobb fül

A1: A korábbi metszet bekeretezett részének nagyítása. Az aktív otosclerosis hypercellularitás és széles pszeudovaszkuláris terek jellemzik bazofil oszteoid háttérben.

B: Lézió az otoszklerotikus stapedialp mellső pólusában, fehér nyíl jelzi a stapedius inának maradványát.

Bal fül

B1: A korábbi metszet bekeretezett részének nagyítása. Az inaktív otosclerosis sajátossága a hypocellularitás és a lemezes mintázatot mutató eozinofil oszteoid álomágy.

sclerosis incidenciája 0,3-0,4%, az idegi halláscsökkenéssel rendelkezők között 5-7%, míg a vezetékes hallászavarral bírók közül 18-25% (5, 6). A szubklinikai otosclerosis valószínűleg sokkal gyakoribb: szövettanilag igazolt kórbonctani leletek alapján a teljes populáció 8-11%-ában találhatóak panaszt nem okozó otoszklerotikus fókuszok (2, 5).

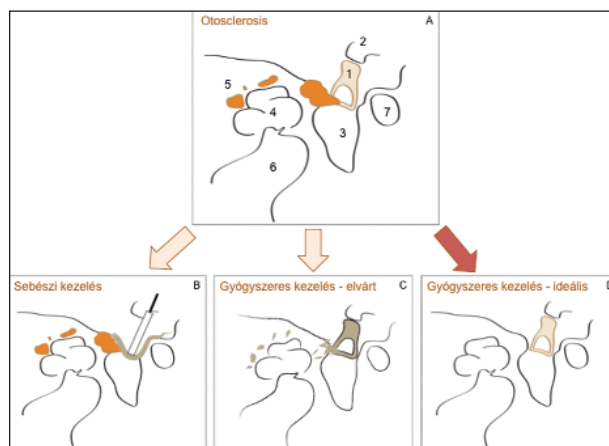
Az elmúlt évtizedek alatt a csontanyagcsere molekuláris mechanizmusait intenzíven tanulmányozták. Mára lehetőségünk nyílt arra, hogy gyógyszeres kezeléssel befolyásoljuk a különböző csont-asszociált betegségek lefolyását, mint például az otosclerost (2, 7, 8). A csontanyagcsere szabályozása kettős. A jól ismert endokrin rendszeren kívül egy komplex és kifinomult kölcsönhatásokból álló lokális hálózatot azonosítottak oszteoblasztok (OB), oszteoklasztok (OC) és számtalan nemrég identifikált mediátor között. A csont lebontását (reszorpció) és felépítését szigorúan szabályozott egyensúly tartja fenn citokinek és egyéb, később leírandó mediátorok szofisztikált összjátéka által.

Az OC-k a monocita/makrofág család progenitor sejtjeinek fúziója által alakulnak sokmagvú óriássejteké, hogy ellássák elsődleges feladatukat, a csontreszorpciót. Az OB-k a csont felépítéséért felelnek, szerepük a csontanyagcsere modulálásában nélkülözhetetlen (9). Egészséges szervezet esetén a lebontó és felépítő folyamatok szimultán futnak és fenntartják a fiziológiai egyensúlyt a csontmetabolizmusban (10).

Az úgynevezett RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) a legtöbb sejtben expresszálódik, beleértve az OB-kat is. Az OC-kon elhelyezkedő specifikus RANK receptor aktivációján keresztül a RANKL kötődése elősegíti az OC-k differenciálódását, aktivációját és túlélését (10). Állatkísérletek tanúsága szerint a RANKL-deficiens egerekben az OC-k hiánya miatt oszteoporózis fejlődik ki, továbbá a RANKL parenterális adagolása normál egerekben oszteoporózist eredményez (10). Az osteoprotegerin (OPG) erőteljesen gátolja a csontreszorpciót és jelentősen csillapítja az oszteoklasztogenezist. Az OPG egy oldott állapotban lévő „csali” (decoy)-receptor, amely a

RANK-kal verseng a RANKL-ért. Így, az OC-kon és prekursoraikon jelen lévő RANK-ot az OPG kompetitív módon gátolja, ezzel a lebontó sejtek csökkent differenciálódását, túlélését és a prekursor sejtek redukált fúzióját okozza. Sőt, elfojtja az OC aktivációt és facilitálja az apoptózist is (9, 10). Nagymértékben emelkedett OPG mRNS szinteket mutattak ki otoszklerotikus ligamentum spirale-ban, a Corti-féle szerv támasztósejtjeiben és a limbus spiralis interdentális sejtjeiben. Mindemellett a perilympa is meglehetősen magas koncentrációban tartalmazott OPG-t. Immunhisztokémiai vizsgálat segítségével a csontos otikus kapszulában nem volt kimutatható OPG expresszió. Mindebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az OPG feltételezhetőleg a cochlea lágy szöveteiben keletkezik, innen szekretálódik a perilymphába, aminek segítségével az otikus kapszula lacunocanalicularis rendszerét használva folyamatosan diffundál a környező csontba (10, 11). Az egészséges otikus kapszula elenyésző csontforgalommal bír, és valószínűleg a nagy mennyiségű OPG miatt majdnem teljesen OC-mentes (12). Elképzelhető, hogy ez az egyik oka annak, hogy az otikus kapszula mind morfológiájában, mind fejlődésében páratlan az emberi szervezetben (10, 11).

Az otoszklerotikus fókuszok histológiai aktivitását a cellularitástól, a vaszkularizáció mértékétől, az extracelluláris kollagén mátrix mennyiségétől és az oszteociták jelenlététől függően I-től (aktív) IV-ig (inaktív) osztályozhatjuk (5). Egy aktív otoszklerotikus gócban számottevő OC, fibroblaszt (FB), óriás sejt és proliferáló endothelsejt helyezkedik el, amelyek a megnövekedett metabolikus aktivitásért és a szekunder módon kialakuló szivacsos szerkezetért felelősek. Erre a megnövekedett csontreszorpcióra válaszolva regeneratív folyamat indul be a fókuszban, ami OB-k és FB-k által vezérelt fibrózus átalakuláshoz vezet (13, 14). Az otosclerosis korai stádiumát kanyaróvírus fertőzés és az egyidejűleg fennálló gyulladás jellemzi. Egyszerűen, a betegség aktív fázisa detektálható kanyaróvírus részecskékkel, járulékos gyulladással, bőséges tumor nekrozis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) expresszióval és OPG negativitással jellemezhető. Az inaktív fázist a kanyaró és OPG pozitivitás, a TNF- $\alpha$  negativitás és a gyulladás egyöntetű hiánya reprezentálja (5, 11, 15).



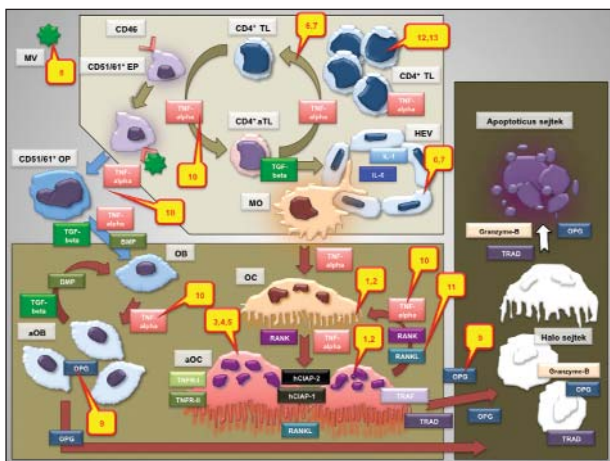
**2. ábra: Az otosclerosis aktuális terápiás lehetőségeinek sematikus áttekintése**

A: Otosclerosis stapediális és pericochleáris góccal. 1 stapes, 2 processus lenticularis, 3 vestibulum, 4 cochlea, 5 otikus kapszula, 6 meatus acusticus internus, 7 nervus facialis

B: Stapesectomia – az ankylotikus stapes eltávolítása után, annak protézissel történő helyettesítése. A sebészi kezelés nem befolyásolja az otoszklerotikus góccokat.

C: A gyógyszeres kezelés remélhetőleg az otoszklerotikus fókuszokat inaktíválja.

D: Az ideális nem-sebészi kezelés helyreállítja az eredeti állapotot.



**3. ábra: Az otoszklerotikus csontátépülési zavar patomechanizmusának sematikus áttekintése a lehetséges terápiás célpontok ábrázolásával**

1 nátrium-fluorid, 2 biszfoszfonátok, 3 bioflavonoidok, 4 D-vitamin, 5 A-vitamin, 6 kortikoszteroidok, 7 NSAID-ok, 8 kanyaró ellenes vakcináció, 9 rekombináns OPG, 10 anti-TNF- $\alpha$ , 11 anti-RANKL, 12 methotrexate, 13 leflunomide. MV kanyaró vírus, CD46 kanyaró vírus receptor, CD51/61 oszteoklaszt funkcionális antigén, TL T-limfocita, aTL aktivált T-limfocita, EP embrionális prekursor, OP oszteoklaszt prekursor, MO monocita, HEV magas endoteliális venula, OB oszteoblaszt, aOB aktivált oszteoblaszt, OC oszteoklaszt, aOC aktivált oszteoklaszt.

A hiányos kanyaróvírus antigének MHC I molekulák közbenjárásával expresszálódnak a fertőzött OC-k, OB-k, FB-k és endotelsejtek felszínén. Ennek következtében, CD8+ T-sejt függő immunválasz vezet TNF- $\alpha$  felszabaduláshoz és konsekutív csontlebonlathoz (4). Ez a legéletképesebb teória, bár az aktivált monociták, makrofágok, T- és B-sejtek és OC-k is képesek az oszteolitikus fókuszba TNF- $\alpha$ -t kiválasztani, és így állandó jelleggel továbbra is fenntartani a gyulladásos eseményeket (13, 14). A TNF- $\alpha$  egy pro-inflammatorikus citokin, ami nélkülözhetetlen szerepet játszik a csontvelőből származó mononukleáris sejtek OC-tá és a strómális sejtek OB-tá differenciálódásában. Ez a citokin az OC-k és OB-k közötti intercelluláris kommunikáció elengedhetetlen parakrin mediátora. Az emelkedett TNF- $\alpha$  koncentráció stimulálja az OC aktivációt, facilitálja a RANKL expressziót és csökkenti az OC apoptózist. Így oszteolízishez, míg hosszú távon a csont szivacsosodáshoz vezet (11, 14). A korai otosclerosisban végbemenő TNF- $\alpha$  túlermelődés az OPG szekréció gátlásának és a RANKL termelés fokozásának kettős hatása által tovább stimulálja az OC képződést (15). A TNF- $\alpha$  ugyanazokat a csatornákat felhasználva, mint az OPG – a perilymphából az otikus kapszulába vándorlása során – bekerülhet a perilymphába és a cortilymphába is. A TNF- $\alpha$  gátolja a külső szőrsejtek elektromotilitását, ezzel szenzorineurális hallászavart képes kiváltani. Mivel az otoszklerotikus góc állítja elő a TNF- $\alpha$ -t, így elképzelhető, hogy az otosclerosisban előforduló szenzorineurális halláscsökkenés hátterében is a gazdagon felszabaduló TNF- $\alpha$  áll (16).

Eltekintve a RANKL/OPG rendszertől és a proinflammatorikus citokinektől, az otosclerosisban a TNF- $\alpha$  és a proteolitikus enzimek is részt vehetnek a csontreszorpcióban. Otosclerosisban a cathepsinek szerepe régóta feltételezett. Példaként megemlítendő, hogy a cathepsin B és D expresszió az otosclerosis aktivitásával szoros összefüggésben áll (17, 18). Otosclerosisban a korai gyulladást és a csontreszorpciót megnövekedett csontképződés és szklerotizáció követi. Manapság az ún. „szárnynélküli” fehérje, a Wnt- $\beta$ -catenin rendszer felelőssége merül fel az OB aktiváció és a csontfelépülés folyamatában (19). A Sclerostin és a Dickkopf-1 (DKK-1) fehérje a Wnt és ezáltal a csontképződés gátló

szerei is (19,20). Így a RANKL/OPG rendszeren kívül a Wnt/DKK-1 sclerostin egyensúly is befolyásolja a csontátépülést (remodeling) jelenségét. Érdekes azonban, hogy a TNF- $\alpha$  nem csak elősegíti a csontfogyást a RANKL indukciója által, hanem képes stimulálni a DKK-1-et és indirekt módon blokkolni a Wnt-mediált csontfelépülést (19, 20). Sajnálatos, hogy csak nagyon kevés információ érhető el a Wnt- $\beta$ -catenin/sclerostin-DKK-1 rendszer lehetséges szerepéről otosclerosis esetén, azonban a Wnt-t és a cél-génjét sikerült azonosítani a belső- és középfül különböző részein (21, 22).

Egy fontos citokin, a transzformáló növekedési faktor  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) is bonyolítja az otosclerosis patogenezisét. A TGF- $\beta$  a legnagyobb mennyiségben megtalálható növekedési faktor az emberi csontban. Kritikus szerepet játszik a mezenchimális sejtek OB-tá történő érésének előmozdításában. Továbbá befolyásolja a mátrixképződést, a szöveti fibrózist és a mineralizációt is. A TGF- $\beta$  kölcsönhatásba kerül a legtöbb jól ismert jelátviteli útvonallal az OB működése kapcsán, többek között a Wnt- $\beta$ -catenin rendszerrel (23, 24). Korábban már említésre került, hogy az otosclerosisban létrejövő csontreszorpciót követő fibrózis és csontújdonképződés javító mechanizmusnak tekinthető (1, 2, 5). Ezen folyamatokban szerepet játszó, TGF- $\beta$  géncsaládba tartozó csontmorfogenetikus fehérjék (bone morphogenetic proteins, BMP) is bonyolítják az otosclerosis patogenezisét (24, 25).

Jelenleg az otosclerosis legfontosabb kezelése még mindig sebész (stapedectomy és stapedotomy) alapokon nyugszik, amely teoretikusan képes megszüntetni a halláscsökkenés vezetékes komponensét, azonban abszolút tehetetlen a progresszív szenzorineurális hallásvesztéssel szemben (1, 2, 26). Ezért szükséges megérteni az otosclerosis patogenezisét és molekuláris mechanizmusait, hogy képesek legyünk olyan farmakológiai vegyületek kifejlesztésére, amelyek segítségével be tudunk avatkozni a fent leírt molekuláris vagy sejtes mechanizmusokba. Jelen tanulmányunk szeretrnének összefoglalni az otosclerosis még gyerekcipőben járó gyógyszeres kezelésére tett eddigi kísérleteket.

## A gyógyszeres kezelés lehetőségei

### A csontanyagcserére közvetlenül ható szerek

#### NÁTRIUM-FLUORID

A nátrium-fluorid (NaF) és a különböző fluorid derivátumok a patológiás csontremodellingnek potens antagonistái, hatékonyan csökkentik az OC aktivációt és a következményes oszteolízist. A fluorid vegyületek képesek stabilizálni az oszteoporotikus csontfogyást (27, 28). *Vartiainen és munkatársai* (29, 30) tudósítottak arról, hogy a fluoridokban gazdag ivóvíz fogyasztó otoszklerotikus betegek lég- és csontvezetékes hallásküszöbe szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a csak fluoridszegény csapvízhez hozzáférőké. Ugyanez a kutatócsoport elemezte később a stapedectomy hosszú távú eredményeit Finnországban. Megfigyeléseik alapján, ekkor nem találtak a betegek hallására nézve szignifikáns különbséget az ivóvíz magas vagy alacsony fluorid tartalma között. A szerzők következtetése szerint az alacsony fluorid mennyiséget tartalmazó régiókban a napi 1-3 mg-os fluoridpótlás túl kevés ahhoz, hogy stapedectomy után megelőzhető legyen a későbbi idegi halláskárosodás (31). *Causse és munkatársai* (27) feltételezték, hogy a NaF befolyásolhatja a csontos labirinthban végbementő alapvető változásokat. Napi rendszerességgel több, mint 60 mg fluorid bevétele újraépítheti a Havers-féle csontcsatornákat. *Colletti és munkatársai* otosclerosisos esetek korai stádiumában monitorozta a stapedius reflexet, annak érdekében, hogy megbecsülhessék a NaF terápia lét-

jogosultságát. 2 éves követési idő után a betegség természetes lefolyását a NaF több mint 60%-ban, 5 év után több, mint 50%-ban feltartóztatta, így joggal demonstrálták a fluorid stabilizáló hatását aktív otosclerosisban (28). *Bretlau és munkatársai* (32, 33) otoszklerotikus betegek NaF terápiájának hatékonyságát értékelték ki egy prospektív, kettős vak, placebokontrollált klinikai tanulmányban. Eredményeik alapján a placebocsoport hallása szignifikánsan többet romlott, mint a napi 40 mg fluoriddal aktívan kezelték. Összegzésképpen megállapítható, hogy a NaF potenciális jelölt a korai otosclerosis gyógyszeres kezelésében, azonban a legfőbb korlátja eme terápiának az, hogy csak napi 40-60 mg feletti orális NaF bevitel bizonyulhat hatékonynak, ami komoly mellékhatásokat idézhet elő, beleértve a vese-, máj-, szívelégtelenséget, dysostosis, spinalis stenosis stb. Habár a NaF-dal történő otosclerosis kezelésnek lassan történelme van, a további alkalmazás nem támasztható alá „evidence-based” adattal.

#### BISZFOSZFONÁTOK

A biszfoszfonátok a szerves pirofoszfátok kémiai stabil származékai (8, 12). Nitrogén tartalmú oldalláncuk hiánya különbözteti meg az első generációs biszfoszfonátokat a második generációs vegyületektől. A jelen gyógyszercsoportba tartozó anyagok képesek a két vegyértékkel bíró ionokat megkötni (például a  $Ca^{2+}$ -ot), rapidan felszívódnak a keringésből és a csont aktív hydroxil-apatite kristályainak felszínéhez tapadnak (12, 34). A csontlebonthatás során az OC-k endocitózissal veszik fel a hatóanyagot, így a biszfoszfonátok szelektíven képesek OC aktivitás csökkentését, csontreszorpció gátlást és korai OC apoptózist kiváltani (12, 34). 1985-ben *Stutzmann és munkatársai* vizsgálták a biszfoszfonátok lehetséges jótékony hatásait Paget-kóros és egyidejűleg aktív otosclerosisban is szenvedő betegeken. Az alapbetegség 3-6 hónapos kezelése első generációs biszfoszfonátokkal jelentősen csökkentette az otoszklerotikus csontreszorpciót, mineralizációt és a csontújdonképződést is (35). Némely szerző a biszfoszfonátokat anti-oszteolitikus tulajdonságuk miatt a NaF terápia alternatívájaként javasolta fluorid-intolerancia esetén (8, 27). Ezt követően egy prospektív, kettős vak tanulmány született azzal a céllal, hogy kiértékelje az otoszklerotikus progresszív halláscsökkenés etidronate-tal történő kezelését. Az eredmények szerint a biszfoszfonátok előnyös hatással lehetnek az otosclerosisban szenvedők hallásának stabilizálására. Annak ellenére, hogy nem szignifikáns különbséget detektáltak, a csont- és a légvezetési hallásküszöb javulását észlelték (36). Egy másik vizsgálatban 2 betegnél jelentős mértékű auditoros funkciójavulást figyeltek meg, különböző típusú biszfoszfonát kezelés hatására (12). A súlyos biszfoszfonát asszociált mellékhatások szerencsére elképesztően ritkák, dózistól és adagolási időtől is függenek, azonban nem lehet megfedkezni a mandibula oszteonekrózisáról, a vesetoxicitásról, az oesophagus malignoma kialakulásáról, a pitvarfibrillációról, az akut idegi hallásvesztésről és a perzisztens fülzúgásról sem (34, 37). A mellékhatások dacára a biszfoszfonátoknak jelentős szerep juthat az otosclerosis progresszív tüneteinek megfékezésében. Ehhez további kettős vak, placebokontrollált tanulmányok szükségesek, hogy megállapíthassuk eme gyógyszercsoport gyakorlati hasznosságát otosclerosisban.

#### BIOFLAVONOIDOK

Az lpriflavone-t (7-isopropoxy-isoflavone) az oszteoporózis kezelésének egyik ígéretes hatóanyagaként tartották számon (38), azonban ez a vegyület Magyarországon többé már nem szerepel a klinikai gyakorlatban. Az lpriflavone in vitro csökkenti a csont-

reszorpciót a foszfodiészteráz enzim gátlása révén (38, 39), és dózis-dependens módon növeli a kollagén-szintézist az egészséges és az otoszklerotikus csontkultúrákban is. Ezáltal elősegítheti az otoszklerotikus csont lítikus üregeinek organikus mátrix-szal való kitöltését (40). Patkányokon végzett kísérletek bizonyítják, hogy a NaF-dal ellentétben az lpriflavone még magas koncentrációban sem változtatja meg a csontok kristályszerkezetét, ezáltal nem is növeli azok fragilitását (41, 42). *Sziklai és munkatársai* egy kis elemszámú kettős vak kísérletet bonyolítottak le, amelynek 16 – túlnyomórészt mély frekvenciákon jelentkező – szubjektív tinnitusban szenvedő otosclerosisos beteg volt a főszereplője. Az alanyokat napi  $4 \times 200$  mg lpriflavone-nal vagy placebóval kezelték 3 hónapig preoperatíván és további 3 hónapig stapedectomy után. A preoperatíván alkalmazott lpriflavone hatására a csontvezetési küszöb kismértékben emelkedett (szignifikáns hallásjavulás nem történt), azonban a fülzúgás 9 páciensből 4-nél elmúlt. Ez idő alatt a placebo csoport 7 tagja közül 1 esetben észleltek mérséklődő tinnitust. Stapedectomy és a teljes 6 hónapos kezelés után, az lpriflavone-nal kezelt csoport minden tagjának egyértelműen javult a fülzúgása, míg a placebót szedők körében csupán a résztvevők fele tapasztalt hasonlót (43). Általánosságban elmondható, hogy az lpriflavone kellőképpen biztonságos és jól tolerálható. Egy tudományos összefoglaló értekezés alapján az lpriflavone-nal kezelt betegek kevesebb mellékhatástól szenvedtek, mint a placebót szedő társaik (38). Összegezve, az otosclerosis következtében kialakult fülzúgás kezelésében hatékonyan tűnnek a bioflavonoidok, mindamellett további vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy képesek-e ezek a vegyületek megállítani az otosclerosis progresszióját vagy megelőzni a szenzorineurális halláscsökkenés kialakulását?

#### D-VITAMIN

A D-vitamin a szteroid típusú vegyületek csoportjába tartozik, és a PTH-nal karöltve alapvető szerepet játszik a  $Ca^{2+}$  homeosztázis fenntartásában, és a csontanyagcsere szabályozásában (44). Szervezetünk D-vitamin-szükségletének csak meglehetősen kis hányadához jutunk étrendünk által, a legnagyobb részét szteroid előalakokból, a napsütés részeként a Földre érkező UV sugárzás hatására az emberi bőr szintetizálja. A  $D_3$ -vitamin aktiválásának első lépése a máj mikroszómáiban történik, ahol 25-hidroxi- $D_3$ -vitaminná (25-OH  $D_3$ ) módosul, majd a vese tubulaiban további hidroxiláció során 1,25-dihidroxi- $D_3$ -vitaminná alakul (44, 45, 46). Az említettek ismeretében megállapítható, hogy számos tényező vezethet D-vitamin- hiányállapothoz, amelyek közül mindenképpen említést érdemel az elégtelen UV fény expozíció, a táplálkozás során nem megfelelő bevitel, a bélből való csökkent felszívódás, krónikus vese- vagy májbetegségek és bizonyos gyógyszerek mellékhatásai (dominánsan antikonvulzív szerek) (45, 47). D-vitamin-hiányban – hasonlóan a mineralizációs zavarral jellemezhető angolkórhoz és oszteomaláciához – patológias töréseket, diffúz csontfájdalmat (44, 46) és cochleáris süketiséget figyeltek meg (44, 45). Albinó patkányok 10 hetes D-vitaminmentes diétájának hatására, a kontroll csoportokhoz képest szignifikánsan csökkent az állatok agytörzsi kiváltott auditoros válaszában amplitúdója, és gyengült az átlagos hallásküszöbük is (47). Egy humán tanulmány 47 otosclerosisban szenvedő beteget vizsgált a D-vitamin alutápláltság lehetséges etiológiai szerepével kapcsolatban. 10 alanyban (21,7%) rendellenesen alacsony és további két személynél kis mértékben csökkent 25-OH  $D_3$ -szintet mértek. 16 otosclerosisos egyén közül 3-nak a hallása szignifikánsan javult megfelelő mennyiségű D-vitamin és  $Ca^{2+}$  pótlás hatására, és további 3 betegnek emelkedett az idegi hallásküszöb, azonban ez jelentős hallásnyereséget nem jelentett (44). Otosclerosisban a D-vitamin pótlás nem csak a csontanyagcsere-

rére gyakorolt direkt hatása miatt válhat hasznossá, hanem az anti-inflammatorikus befolyása révén is. Ennélfogva, az otosclerosis patogenezisében és a betegség progressiójában is szerepet játszhat az alacsony D-vitamin-szint. A D-vitamin-hiányos páciensek csekély részének esélye lehet szignifikáns hallásjavulásra elegendő mennyiségű D-vitamin-kiegészítéssel (2, 44).

#### A-VITAMIN

A gerincesek normál növekedéséhez, látásához és szaporodóképességéhez nélkülözhetetlen a zsírban oldódó A-vitamin és aktív metabolitja a retinsav. Állatkísérletes adatok szerint az A-hyperitaminosis a csöves csontok elvékonyodását felgyorsítja, fragilitásukat fokozza és spontán törésekhez vezethet. A hatásmechanizmus pillanatnyilag még kevésbé érthető, ám feltételezhetően OC-mediált csontreszorpciónak tulajdonítható módon megy végbe (48, 49). Embereken és rágcsálókön végzett in vitro vizsgálatok szerint a sejt kultúrákban az OC progenitor sejtek osztódását a retinsav jelentősen facilitálja, és akadályozza a RANK-stimulált OC differenciálódást (48). A csontszövet kultúrákon végzett kutatások a retinsav adagolására következetesen fokozódó reszorpciót és emelkedő OC aktivitást mutatnak, szöges ellentétben a publikációk többségével – amelyekhez a sejteket rágcsálók csontvelőjéből nyerték – itt azonban retinsav inkább gátolta az OC differenciációt (48).

#### Gyulladáscsökkentő szerek

Az otosclerosis korai, aktív fázisa gyaníthatóan kanyaróvírus fertőzés által kiváltott oszteolitikus gyulladás (50) és az otikus kapszula ellen létrejövő autoimmun reakció (2, 51). Ezen folyamatok alapján otosclerosisban létjogosultsága van a gyulladásgátló terápiának.

#### NEM SZTEROID GYULLADÁSCSÖKKENTŐK (NSAID)

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) legfontosabb hatása a ciklooxygenáz enzim gátlása, amely felelős az arachidonsav prosztaglandinokká (PG) történő átalakításáért (52, 53). A PG-

ok pleiotróp módon hatnak a csontanyagcserére, ugyanis in vivo és in vitro is képesek elősegíteni a csontreszorpciót és meglepő módon a csontfelépítést is (53). Ennek tudatában elképzelhető, hogy a PG-ok és gátlószerei képesek modulálni az otosclerosisban előforduló kezdeti lebontó folyamatokat. *Huang és munkatársai* (54) II-es típusú kollagénnel immunizált patkányokban otosclerosis-szerű léziókat hoztak létre és ezek segítségével morfológiai szempontok alapján értékelték az indomethacin és a calcitonin csontabszorpcióra gyakorolt hatását. A modellben mind az indomethacin, mind a calcitonin gátolta a csontreszorpciót az otosclerosis-szerű léziókban, sőt az indomethacinnak jóval hevesebb gátló hatása mutatkozott, mint a calcitoninnak. Ezek alapján az NSAID-ok elméletileg gátolhatják az otosclerosisral összefüggő csontreszorpciót, azonban otosclerosisban az NSAID-ok alkalmazásáról nincs elérhető adat.

#### KORTIKOSZTEROIDOK

A kortikoszteroidok a célsejtek citoplazmájában nagy affinitású glükokortikoid receptorokhoz kötődnek és szteroid-receptor komplexeket alkotnak, amelyek géntranszkripció által képesek a sejtek működését befolyásolni. A szteroid terápia hatására eredményesen csökken a proinflammatorikus mediátorok, citokinek és növekedési faktorok felszabadulása, ezáltal vezet csillapodó gyulladáshoz (55). *Niedermeyer és munkatársai* stapedectomián áteső otoszklerotikus betegek perilymphájában megjelenő kortizolszinteket értékelték ki, különböző mennyiségű intravénásan adagolt prednisolon hatására. A perilymph kortizolszintjét 250 mg prednisolon szignifikánsan emelte, a 125 mg-mal ellentétben. Ezek alapján elképzelhető, hogy nagy dózisú prednisolonnal gyulladáscsökkentő terápiás hatást lehet elérni otoszklerotikus betegek belső fülében. A hosszú távú, szisztémásan alkalmazott glükokortikoid terápia számos nemkívánatos mellékhatást válthat ki, mint például a cukorbetegség, a magas vérnyomás, a gyomorfekély és a csontritkulás. Így a szisztémás mellékhatások elkerülése végett a kortikoszteroidokat lokálisan jóval előnyösebben alkalmazhatjuk (56). A dobhártyán keresztül a középfülbe juttatott glükokortikoidok vélhetően a kerek ablak membránján keresztül

### I. táblázat: Az otosclerosis gyógyszeres kezelési lehetőségeinek áttekintése

Hatóanyag	Hatásmechanizmus	Első közlés (EBM szint) <sup>1</sup>
<b>Nátrium-fluorid</b>	Oszteoklaszt inaktiváció, az oszteolitikus zónák obliterációja	Shambaugh és mtsai 1964 (5)
<b>Biszfoszfonátok</b>	Oszteoklaszt inaktiváció, az oszteolitikus zónák obliterációja	Causse és mtsai 1982 (4)
<b>Bioflavonoidok</b>	Az oszteoklasztok anyagcseréjének gátlása	Sziklai és mtsai 1985 (3b)
<b>D-vitamin</b>	Oszteoblaszt anyagcsere stabilizálása	Brookes 1983 (3b)
<b>A-vitamin</b>	Oszteoblaszt anyagcsere stabilizálása	Grimaldi 1956 (n.a.)
<b>Kortikoszteroidok</b>	A perivaszkuláris térben akumulálódó T-sejtek inaktivációja	Goodhill 1952 (n.a.)
<b>NSAID<sup>2</sup></b>	A ciklooxygenáz rendszer gátlása, csökkent gyulladási mediátor felszabadulás	Huang és mtsai 1990 (3b)
<b>Kanyaróvírus-ellenes vakcináció</b>	Kanyaróvírus-ellenes IgG termelődés	Arnold és mtsai 2007 (2b)
<b>Rekombináns OPG<sup>3</sup></b>	Oszteoblaszt aktiváció, oszteoklaszt inaktiváció és apoptózis	Zehnder és mtsai 2006 (3b)
<b>Anti-TNF-<math>\alpha</math> antitest<sup>4</sup></b>	A szolubilis TNF- $\alpha$ inaktivációja	Hipotézis – n.a.
<b>Anti-RANKL antitest<sup>5</sup></b>	A RANK-RANKL tengely gátlása	Hipotézis – n.a.
<b>Metothrexat</b>	Citosztatikum. T-sejt gátlás és apoptózis	Hipotézis – n.a.
<b>Leflunomid</b>	Immunomoduláns szer. T-sejt gátlás és apoptózis	Hipotézis – n.a.

<sup>1</sup>Evidenciaszint: 1a: randomizált, kontrollált tanulmányok rendszerezett áttekintése; 1b: egyedi randomizált, kontrollált tanulmány; 2a: kohort vizsgálatok rendszerezett áttekintése; 2b: egyedi kohort vizsgálat; 2c: kimeneti tanulmány; 3a: eset-kontroll tanulmányok rendszerezett áttekintése; 3b: egyedi eset-kontroll tanulmány; 4: eset-megbeszélések; 5: szakember által adott tapasztalati vélemény.

<sup>2</sup>„Non-steroidal anti-inflammatory drug”. <sup>3</sup>Osteoprotegerin. <sup>4</sup>Tumor Nekrózis Faktor-alfa. <sup>5</sup>„Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-b Ligand”

penetrálnak a perilymphába, és fejtik ki hatásukat. Egy tanulmány szerint öt alkalommal megismételt, 4 mg/ml-es intratympanális dexamethasone injekció nem idézett elő változást a külső szőrsejtek funkciójában, amelyet otoakusztikus emisszió segítségével monitoroztak. Ezáltal az intratympanális dexamethasone használat biztonságosnak mondható (57). A jövőben remélhetőleg a dobhártyába helyezett tubuson keresztül otoszklerotikus betegek napi rendszerességgel kortikoszteroiddal intratympanálisan kezelhetőek lesznek.

#### IMMUNSZUPRESSÍV SZEREK

Bár az otosclerosis gyulladáshoz vezető, a számtalan gyulladáshoz vezető sejtek és mediátor közreműködése a betegség korai fázisában világosan feltérképezett (2), azonban az irodalomban senki sem számolt be immunszuppresszív anyagok használatáról, mint például a methotrexate-ról, a leflunomide-ről, az azathioprine-ről és a cyclophosphamide-ről. Pusztán a cyclosporine A használata merült fel eddig (50).

#### Célzott (biológiai) terápiás lehetőségek

##### REKOMBINÁNS OSTEOPROTEGERIN (OPG)

A csontreszorpció legerősebb inhibitora az OPG, amely közvetlenül gátolja az oszteoklasztogenezist, és közvetve akadályozza a TNF- $\alpha$  mediált RANK-RANKL kölcsönhatást (9, 10). Az otoszklerotikus csontremodelling során a megnövekedett TNF- $\alpha$  expresszió elnyomja az OPG csontanyagcserére ható balanszírozó képességét (15). Teoretikusan exogén OPG hatására visszaállítható a normál egyensúlyi állapot. Valójában a rekombináns humán OPG kísérletek állatokon már megindultak (58), azonban az emberi felhasználás még várat magára.

##### ANTI-TNF- $\alpha$ SZEREK

A csontforgalom egyik legfőbb szabályzója a RANKL- és a DKK1-függő útvonalon keresztül ható TNF- $\alpha$  (19), amelyről nemrégiben bebizonyították, hogy otosclerosisban bőségesen termelődik (11, 14). Az otikus kapszulában lévő lokális TNF- $\alpha$  túlprodukciónak válthatja ki a gyulladáshoz vezető reakciót és a fokális csontreszorpciót. Elméletileg lokálisan vagy szisztémásan adagolt TNF- $\alpha$  inhibitorokkal konzervatív módon lehetne kezelni az otosclerost és az általa kiváltott szenzorineurális halláscsökkenést (2). Az anti-TNF- $\alpha$  vegyületeket már régóta széles körben használják autoimmun reumatikus, bőr és gyulladáshoz vezető betegségek kezelésére (59). Két fontosabb stratégia létezik a szervezetben a TNF- $\alpha$  semlegesítésére: az egyik az anti-TNF- $\alpha$ -val, a másik az oldott állapotban lévő rekombináns p75 TNF receptorokkal való kötés (59, 60). Csak egy olyan kísérleti jellegű tanulmány jelent meg eddig, amely transztympanikus infliximab kezelésben részesített autoimmun belsőfül betegség (AIED) miatt szenzorineurális halláscsökkenésben szenvedő pácienseket. Öt szisztémás kortikoszteroidra nem megfelelően reagáló beteget állítottak át helyi anti-TNF- $\alpha$  kezelésre, és 4 hétig tartó heti rendszerességű infliximab kezelés hatására az 5-ből 4 betegnél a methylprednisolon terápia hallásromlás nélkül fokozatosan leépíthetővé vált. Másik 4 páciensnek a folyamatos szteroid terápia abbahagyása után újból jelentős mértékben hanyatlott a hallása, így ők is intratympanikus anti-TNF- $\alpha$  kúrában részesültek. Infliximab hatására 4-ből 3 esetben a tisztahang audiometrián a beszéd frekvenciák átlaga 22,6 dB-lel javult, amely jelentős hallásnyereségnek számít. Összességében elmondható, hogy 9-ből 7 beteg előnyösen reagált az infliximab kezelésre, és relapsusaik száma nagymértékben redukálódott (61).

#### ANTI-OSZTEOPOROTIKUS CÉLZOTT TERÁPIÁK

A TNF- $\alpha$ -n, B-sejteken és az OPG-n kívül a cathepsinek, RANKL, Wnt- $\beta$ -catenin, sclerostin és DKK1 is a gyógyszeres terápia lehetséges célpontjává válhat a fent leírtak szerint. Az anti-RANKL antitestet a denosumab-ot jóváhagyták a posztmenopauzális osteoporosis kezelésében (62). A cathepsin K-gátló odanacatib-bel vizsgálatok folynak az osteoporosis kezelésével kapcsolatban (63).

#### Kanyaróvírus-ellenes vakcináció

Az otosclerosis egyik legfontosabb etiológiai faktora az otoszklerotikus léziókban perzisztáló kanyaróvírus. Ez a kanyaróvírus fertőzés váltja ki az otikus kapszulában létrejövő konzekutív autoimmun reakciót (4, 64). Már 20 évvel korábban aktív otoszklerotikus fókusz OB-jaiban paramyxovírus-szerű filamentózus struktúrákat fedeztek fel, és később azonosították kanyaróvírus nukleokapszid szemcséként, elektronmikroszkóp és immunfluoreszcens festés segítségével (65). Kanyaróvírusra specifikus IgG antitesteket mutattak ki otoszklerotikus betegek perilympa és vérsavómintáiból (66). A csökkent kanyaróellenes IgG szérumszint és a vezetéssel halláscsökkenés között magas diagnosztikus specificitást (90%) és szenzitivitást (96%) jelentettek. (4) A kanyaró a fejletlen országokban széles körben elterjedt betegség, míg az otosclerosis extrém ritkán fordul elő (14). Németországban 1974 óta kanyaróelleni vakcina önkéntes alapon elérhető. Egy retrospektív tanulmány vizsgálta a kanyaróelleni oltás hatékonyságát az otosclerosis gyakoriságának függvényében. 1993 és 2004 között az otosclerosis miatt kórházban kezelt betegek száma szignifikánsan csökkent a beoltott páciensek között a beoltatlanokhoz viszonyítva (67). Egy másik német beszámoló szerint a műtetre kerülő páciensek átlagéletkora fokozatosan növekszik (68). Az eredmények szerint a kanyaróellenes kampány immunizáció sikeresen mérsékli az újonnan kialakuló otosclerosis esetek számát, és késlelteti a betegség progresszióját.

#### Köszönetnyilvánítás

Tanulmányunk az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok támogatásával jött létre (OTKA PD75371). Jelen közlemény másodközlés, melyet a Springer Kiadó a 299031141947 licenc számon engedélyezett.

#### Irodalom

1. Szekanez Z, Szekanez E, Morvai K, et al. [Current aspects of the pathogenesis and clinical characteristics of otosclerosis: possibilities of drug therapy]. *Orv Hetil* 1999; 140 (44): 2435-2440.
2. Karosi T, Szekanez Z, Sziklai I. Otosclerosis: an autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2009; 9 (2): 95-101.
3. Niedermeyer HP, Arnold W, Neubert WJ, et al. Persistent measles virus infection as a possible cause of otosclerosis: state of the art. *Ear Nose Throat J* 2000; 79 (8): 552-554, 556, 558 passim.
4. Karosi T, Konya J, Petko M, et al. Antimeasles immunoglobulin G for serologic diagnosis of otosclerotic hearing loss. *Laryngoscope* 2006; 116 (3): 488-493.
5. Sziklai I, Batta TJ, Karosi T. Otosclerosis: an organ-specific inflammatory disease with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266 (11): 1711-1718.
6. Karosi T, Konya J, Petko M, et al. Two subgroups of stapes fixation: otosclerosis and pseudo-otosclerosis. *Laryngoscope* 2005; 115 (11): 1968-73.
7. Uppal S, Bajaj Y, Rustom I, et al. Otosclerosis 1: the aetiopathogenesis of otosclerosis. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (10): 1526-1530.
8. Uppal S, Bajaj Y, Coatesworth AP. Otosclerosis 2: the medical management of otosclerosis. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (2): 256-265.
9. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289 (5484): 1504-1508.
10. Zehnder AF, Kristiansen AG, Adams JC, et al. Osteoprotegerin in the inner ear may inhibit bone remodeling in the otic capsule. *Laryngoscope* 2005; 115 (1): 172-177.
11. Karosi T, Jokay I, Konya J, et al. Detection of osteoprotegerin and TNF- $\alpha$

- pha mRNA in ankylotic Stapes footplates in connection with measles virus positivity. *Laryngoscope* 2006; 116 (8): 1427–1433.
12. Brookler K. Medical treatment of otosclerosis: rationale for use of bisphosphonates. *Int Tinnitus J* 2008; 14 (2): 92–96.
  13. Karosi T, Konya J, Petko M, et al. Histologic otosclerosis is associated with the presence of measles virus in the stapes footplate. *Otol Neurotol* 2005; 26 (6): 1128–1133.
  14. Karosi T, Konya J, Szabo LZ, et al. Codetection of measles virus and tumor necrosis factor- $\alpha$  mRNA in otosclerotic stapes footplates. *Laryngoscope* 2005; 115 (7): 1291–1297.
  15. Karosi T, Csomor P, Szalmas A, et al. Osteoprotegerin expression and sensitivity in otosclerosis with different histological activity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268 (3): 357–365.
  16. Csomor P, Sziklai I, Liktó B, et al. Otosclerosis: disturbed balance between cell survival and apoptosis. *Otol Neurotol* 2010; 31 (6): 867–874.
  17. Ribari O, Sziklai I, Kiss JG, et al. Cathepsin-B activity in otosclerosis. *Arch Otorhinolaryngol* 1983; 238 (2): 123–125.
  18. Ribari O, Sziklai I. Cathepsin D activity in otosclerotic bone and perilymph. *Acta Otolaryngol* 1988; 105 (5–6): 549–552.
  19. Schett G, Zwerina J, David JP. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4 (9): 473–480.
  20. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13 (2): 156–163.
  21. Chai R, Xia A, Wang T, et al. Dynamic expression of Lgr5, a Wnt target gene, in the developing and mature mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 2011; 12 (4): 455–469.
  22. Hawkins RD, Bashardes S, Powder KE, et al. Large scale gene expression profiles of regenerating inner ear sensory epithelia. *PLoS ONE* 2007; 2 (6): e525.
  23. Kanaan RA, Kanaan LA. Transforming growth factor beta1, bone connection. *Med Sci Monit* 2006; 12 (8): RA164–169.
  24. Csomor P, Liktó B, Szekanez Z, et al. Expression of bone morphogenetic protein 2, 4, 5, and 7 correlates with histological activity of otosclerotic foci. *Acta Otolaryngol* 2012 Mar 4 (Epub)
  25. Schrauwen I, Thys M, Vanderstraeten K, et al. Association of bone morphogenetic proteins with otosclerosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (4): 507–516.
  26. Bajaj Y, Uppal S, Bhatti I, et al. Otosclerosis 3: the surgical management of otosclerosis. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (4): 505–510.
  27. Causse JR, Causse JB, Uriel J, et al. Sodium fluoride therapy. *Am J Otol* 1993; 14 (5): 482–490.
  28. Colletti V, Fiorino FG. Effect of sodium fluoride on early stages of otosclerosis. *Am J Otol* 1991; 12 (3): 195–198.
  29. Vartiainen E, Vartiainen J. The effect of drinking water fluoridation on the natural course of hearing in patients with otosclerosis. *Acta Otolaryngol* 1996; 116 (5): 747–750.
  30. Vartiainen E, Vartiainen T. Effect of drinking water fluoridation on the prevalence of otosclerosis. *J Laryngol Otol* 1997; 111 (1): 20–22.
  31. Vartiainen E, Vartiainen J. The influence of fluoridation of drinking water on the long-term hearing results of stapedectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997; 22 (1): 34–36.
  32. Bretlau P, Causse J, Causse JB, et al. Otospongiosis and sodium fluoride. A blind experimental and clinical evaluation of the effect of sodium fluoride treatment in patients with otospongiosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94 (2 Pt 1): 103–107.
  33. Bretlau P, Salomon G, Johnsen NJ. Otospongiosis and sodium fluoride. A clinical double-blind, placebo-controlled study on sodium fluoride treatment in otospongiosis. *Am J Otol* 1989; 10 (1): 20–22.
  34. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)* 2009; 8 (2): 96–110.
  35. Stutzmann JJ, Petrovic AG. Diphosphonates for otospongiosis. *Am J Otol* 1985; 6 (1): 89–95.
  36. Kennedy DW, Hoffer ME, Holliday M. The effects of etidronate disodium on progressive hearing loss from otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109 (3 Pt 1): 461–467.
  37. Yesil S, Comlekci A, Guneri A. Further hearing loss during osteoporosis treatment with etidronate. *Postgrad Med J* 1998; 74 (872): 363–364.
  38. Head KA. Ipriflavone: an important bone-building isoflavone. *Altern Med Rev* 1999; 4 (1): 10–22.
  39. Ribari O, Sziklai I. Effect of flavonoid on PGE2-induced alterations in percentage collagen synthesis in ossicle organ cultures. *Acta Otolaryngol* 1987; 103 (5–6): 657–660.
  40. Sziklai I, Ribari O. The effect of Flavone treatment on human otosclerotic ossicle organ cultures. *Arch Otorhinolaryngol* 1985; 242: 67–70.
  41. Civitelli R, Abbasi-Jarhomi SH, Halstead LR, et al. Ipriflavone improves bone density and biomechanical properties of adult male rat bones. *Calcif Tissue Int* 1995; 56 (3): 215–219.
  42. Ghezzi C, Civitelli R, Cadel S, et al. Ipriflavone does not alter bone apatite crystal structure in adult male rats. *Calcif Tissue Int* 1996; 59 (6): 496–499.
  43. Sziklai I, Komora V, Ribari O. Double-blind study on the effectiveness of a bioflavonoid in the control of tinnitus in otosclerosis. *Acta Chir Hung* 1992; 33 (1–2): 101–107.
  44. Brookes GB. Vitamin D deficiency and otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93 (3): 313–321.
  45. Brookes GB. Vitamin D deficiency and deafness: 1984 update. *Am J Otol* 1985; 6 (1): 102–107.
  46. Michigami T. [Vitamin D metabolism and action]. *Clin Calcium* 2007; 17 (10): 1493–1498.
  47. Brookes GB. Vitamin D deficiency—a new cause of cochlear deafness. *J Laryngol Otol* 1983; 97 (5): 405–420.
  48. Hu L, Lind T, Sundqvist A, et al. Retinoic acid increases proliferation of human osteoclast progenitors and inhibits RANKL-stimulated osteoclast differentiation by suppressing RANK. *PLoS One* 2010; 5 (10): e13305.
  49. Ruppe MD. Medications that affect calcium. *Endocr Pract* 2011; 17 (Suppl 1): 26–30.
  50. Arnold W, Kau R, Schwaiger M. [Clinical aspects of the osteolytic (inflammatory) phase of cochlear otosclerosis]. *Laryngorhinootologie* 1999; 78 (1): 20–23.
  51. Karosi T, Csomor P, Petko M, et al. Histopathology of nonotosclerotic stapes fixations. *Otol Neurotol* 2009; 30 (8): 1058–1066.
  52. Zerbini LF, Tamura RE, Correa RG, et al. Combinatorial effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and NF- $\kappa$ B inhibitors in ovarian cancer therapy. *PLoS ONE* 2011; 6 (9): e24285.
  53. Guez D, Lesclous P, Barouk B, et al. Impact of the timing of indomethacin treatment in a model of synchronized bone remodelling in rats. *Exp Physiol* 2001; 86 (3): 373–379.
  54. Huang CC, Yabe Y, Yan SD. Effects of indomethacin and calcitonin on bone absorption in type II collagen-induced otosclerosis-like lesions in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103 (6): 1002–1008.
  55. Riechelmann H, Tholen M, Keck T, et al. Perioperative glucocorticoid treatment does not influence early post-laser stapedotomy hearing thresholds. *Am J Otol* 2000; 21 (6): 809–812.
  56. Niedermeyer HP, Zahneisen G, Luppá P, et al. Cortisol levels in the human perilymph after intravenous administration of prednisolone. *Audiol Neurootol* 2003; 8 (6): 316–321.
  57. Yilmaz I, Yilmazer C, Erkan AN, et al. Intratympanic dexamethasone injection effects on transient-evoked otoacoustic emission. *Am J Otolaryngol* 2005; 26 (2): 113–117.
  58. Miyaji Y, Kurihara A, Kamiyama E, et al. Pharmacokinetics and disposition of recombinant human osteoprotegerin (rhOPG) after intravenous administration in female fischer rats. *Xenobiotica* 2009; 39 (2): 113–124.
  59. Szekanez Z, Szanto S, Szabo Z, et al. Biologics – beyond the joints. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 820–824.
  60. Mpofo S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF- $\alpha$  therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44 (3): 271–273.
  61. Van Wijk F, Staecker H, Keithley E, et al. Local perfusion of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurootol* 2006; 11 (6): 357–365.
  62. Lewiecki EM. Denosumab update. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21 (4): 369–373.
  63. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res* 2011; 26 (2): 242–251.
  64. Karosi T, Konya J, Szabo LZ, et al. Measles virus prevalence in otosclerotic foci. *Adv Otorhinolaryngol* 2007; 65: 93–106.
  65. McKenna MJ, Mills BG. Ultrastructural and immunohistochemical evidence of measles virus in active otosclerosis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1990; 470: 130–139; discussion 139–140.
  66. Arnold W, Niedermeyer HP, Lehn N, et al. Measles virus in otosclerosis and the specific immune response of the inner ear. *Acta Otolaryngol* 1996; 116 (5): 705–709.
  67. Arnold W, Busch R, Arnold A, et al. The influence of measles vaccination on the incidence of otosclerosis in Germany. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264 (7): 741–748.
  68. Niedermeyer HP, Hausler R, Schwub D, et al. Evidence of increased average age of patients with otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol* 2007; 65: 17–24.