

# Διφωσφονικά: Αμφίστομος μάχαιρα στην οστική νόσο του πολλαπλού μυελώματος

Δρ Αναστασία Πουλή

Επιμελητής Α΄  
Αιματολογική Κλινική, Α.Ο.Ν.Α «Ο Άγιος  
Σάββας»

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Από την εποχή που η συστηματική χορήγηση των διφωσφονικών, με πρώτο το pamidronate, καθιερώθηκε για την πρόληψη της οστικής νόσου στο πολλαπλούν μυέλωμα έχει περάσει μια δεκαετία. Τα τελευταία χρόνια δημιουργήθηκε σοβαρό πρόβλημα σε πολλούς ασθενείς με την εμφάνιση της οστεονέκρωσης της γνάθου, που αποδίδεται και στη λήψη των διφωσφονικών. Για την κατανόηση της συμμετοχής τους στη νέο-εμφανιζόμενη αυτή μάστιγα κρίνεται απαραίτητο να αναφερθούν αρχικά, στοιχεία σχετικά με τη φυσιολογία του οστίτη ιστού, την παθογένεια της οστικής νόσου στο πολλαπλούν μυέλωμα και τη δράση των διφωσφονικών στα οστά.

## 1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τα οστά εξυπηρετούν δύο κύριες λειτουργίες: α) τη στήριξη και την αντοχή στις στατικές και δυναμικές φορτίσεις που δέχεται καθημερινά ο σκελετός και β) την ομοιοστασία του ασβεστίου σε συνεργασία με το ορμονικό σύστημα.

Όπως είναι γνωστό, στις κοιλότητες των οστών κατασκηνώνει ο αιμοποιητικός ιστός και κάθε διαταραχή της λειτουργίας του τα επηρεάζει άμεσα. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στο πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ).

Τα οστά αποτελούνται από δύο τύπους οστίτη ιστού, τον συμπαγή ή φλοιώδη και τον σπογγώδη ή δοκιδωτό, σε διαφορετική σχέση μεταξύ τους ανάλογα με την θέση του οστού στο σκελετό.

Ο οστίτης ιστός έχει σημαντική ικανότητα προσαρμο-

γής στις βιολογικές και μηχανικές μεταβολές που υφίσταται. Κατά την φάση της σκελετικής ανάπτυξης, νέο οστό σχηματίζεται και αυτή η οστική κατασκευή (bone modeling) ρυθμίζεται από γενετικούς και κατά δεύτερο λόγο από ορμονικούς και άλλους παράγοντες.

Καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής όμως, ο οστίτης ιστός συνεχώς ανανεώνεται αντικαθιστώντας τον παλαιό ιστό, που έχει υποστεί μικροφθορές από την μηχανική καταπόνηση, με νέο υγιή ιστό. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **ανακατασκευή των οστών** (bone remodeling) και γίνεται κατά τόπους. Σε ένα σημείο της οστικής επιφάνειας απορροφάται μια ορισμένη ποσότητα οστού και η οπή που δημιουργήθηκε γεμίζει με νέο ιστό. Η ομάδα των κυττάρων που εκτελεί την λειτουργία αυτή λέγεται Μονάδα Ανακατασκευής Οστού (Bone Remodeling Unit) και αντιστοιχεί στην Βασική Μεταβολική ή Πολυκυτταρική Μονάδα του οστού (Bone Metabolic ή Multicellular Unit - BMU)<sup>1</sup>.

## ΦΑΣΕΙΣ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Κάθε κύκλος ανακατασκευής διαιρείται σε πέντε φάσεις, οι οποίες συνυπάρχουν την ίδια χρονική στιγμή σε διαφορετικά σημεία της Μεταβολικής Μονάδας.

### ΦΑΣΗ ΗΡΕΜΙΑΣ (quiescent phase)

Στη φάση αυτή η μεταβολική μονάδα του οστού (BMU) ταυτίζεται με την μικροκατασκευαστική του μονάδα (BSU). Η ελεύθερη επιφάνεια της μονάδας επιστρώνεται από άφθονα επενδυματικά κύτταρα (lining cells), τους «αναπαυόμενους» οστεοβλάστες, μεταβολικά ανενεργείς. Η φάση ηρεμίας μπορεί να διαρκεί πολλούς μήνες.

### ΦΑΣΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ (activation phase)

Στη φάση της ενεργοποίησης οι οστεοβλάστες από αποπεπλατυσμένοι γίνονται κυβοειδείς, καταστρέφουν

με πρωτεολυτικά ένζυμα το υποκείμενο λεπτό στρώμα οστεοειδούς και έτσι η αποτιτανωμένη επιφάνεια μένει εκτεθειμένη στο σημείο εκείνο, πράγμα απαραίτητο για να αρχίσει η οστεοκλαστική δραστηριότητα. Η έκφραση του RANKL (Receptor Activator of NF-Kappa B Ligand) στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και η σύνδεση του με τον υποδοχέα του RANK στην επιφάνεια των προοστεοκλαστών προκαλεί την ενεργοποίηση των τελευταίων ώστε να αρχίσει η φάση της απορρόφησης. Η φάση αυτή διαρκεί ~ 2 μήνες.

### ΦΑΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ (resorption phase)

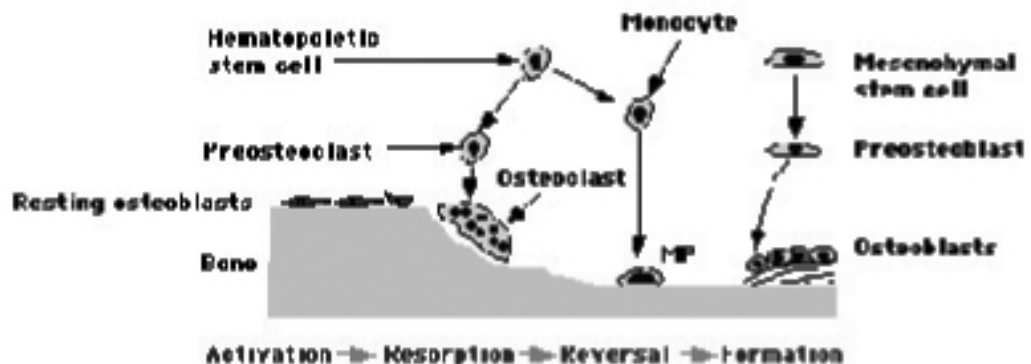
Οι ενεργοποιημένες οστεοκλάστες απορροφούν προοδευτικά το αποτιτανωμένο οστεοειδές. Μέσα στον κώνο ή το σκάμμα προηγούνται οι οστεοκλάστες και ακολουθούν οι οστεοβλάστες και τα νεοσχηματιζόμενα οστεοκύτταρα.

### ΦΑΣΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ (reversal phase)

Μετά το τέλος της φάσης απορρόφησης οι οστεοκλάστες αποκολλώνται, ενώ οι οστεοβλάστες αρχίζουν το έργο της οστικής παραγωγής. Αυτή είναι η φάση της κυτταρικής αναστροφής. Ο μηχανισμός δεν είναι ακριβώς τεκμηριωμένος, φαίνεται όμως ότι κατά την φάση της διάλυσης του οστεοειδούς απελευθερώνονται οι εκεί αποθηκευμένοι αυξητικοί παράγοντες TGF-β και IGF-I. Οι παράγοντες αυτοί δρουν πάνω στα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα και τα μετατρέπουν σε προοστεοβλάστες και οστεοβλάστες ενώ προάγουν την απόπτωση των οστεοκλαστών. Διάρκεια: 4-5 εβδομάδες.

### ΦΑΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ (formation phase)

Στη φάση της οστικής παραγωγής οι συσσωρευμένοι οστεοβλάστες, εναποθέτουν προοδευτικά οστεοειδές (κολλαγόνο και πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας) και ακολουθεί η *υπό-φάση της μετάλλωσης*.



**ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΣΥΖΕΥΞΗΣ (Coupling phenomenon)**

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το οστό το οποίο απορροφάται αντικαθίσταται από ίση ποσότητα νέου οστού. Αυτή η ισορροπία αποτελεί το φαινόμενο της σύζευξης (coupling phenomenon), το οποίο πάντως είναι χρονικά οριοθετημένο. Στην παιδική ηλικία και μέχρι την επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας η οστεοβλαστική δραστηριότητα υπερέρχει, ενώ μετά το 40ο έτος της ηλικίας, και ιδίως σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, υπερέρχει η οστεολυτική δραστηριότητα. Αυτό το φαινόμενο αποσύζευξης, όπως λέγεται, αποτελεί ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της οστικής νόσου στο ΠΜ<sup>1,2</sup>.

**2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟ ΠΜ**

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στη διευκρίνιση της παθογένειας της οστικής νόσου στο ΠΜ.

Η προαναφερόμενη διαταραχή του φαινομένου σύζευξης οφείλεται αφ' ενός μεν σε αύξηση της οστικής απορρόφησης, αφ' ετέρου δε σε μείωση της οστικής παραγωγής<sup>3,4</sup>.

**ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ**

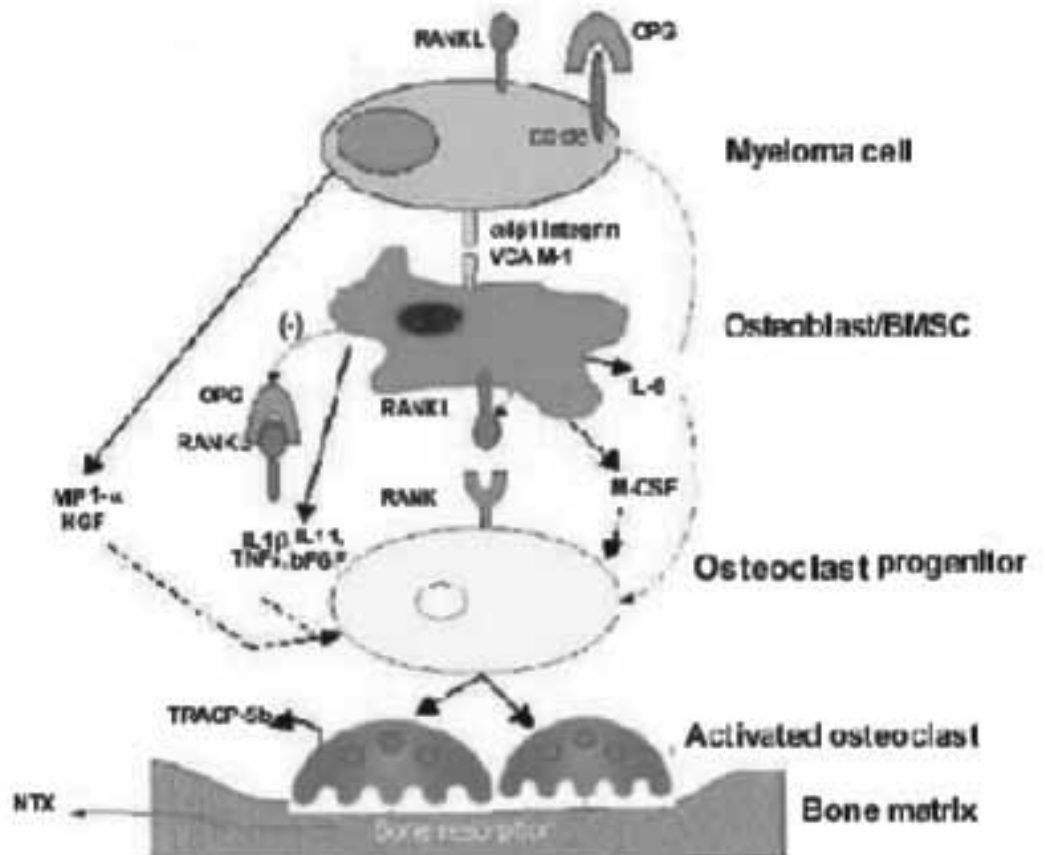
Τα μυελωματικά κύτταρα μέσω άμεσης επαφής με τα στρωματικά κύτταρα του μυελού προκαλούν διαταραχή στο σύστημα RANKL/RANK/ osteoprotegerin (OPG): αυξάνουν την έκφραση του RANKL, μειώνουν την παραγωγή της OPG (ουσία που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες και δεσμεύει το διαλυτό RANKL αναστέλλοντας έτσι την οστική απορρόφηση) καθώς και τη διαθεσιμότητα της (προκαλούν ενδοκύττωση μέσω συνδεκάνης -1 (CD138) και αποδόμηση της από τα λυσοσώματα του πλασματοκυττάρου).

Τα μυελωματικά κύτταρα, επίσης, αυξάνουν την έκκριση κυτταροκινών (IL-6, IL1-β, IL-6, IL-11, TNFs, bFGFs, IGFs, M-CSF) και του παράγοντα Macrophage Inflammatory Protein-a (MIP-1-a), που προκαλεί άμεση ενεργοποίηση οστεοκλαστών.

**ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

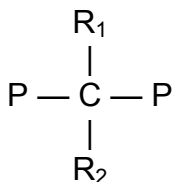
Η κυτταρική επαφή πλασματοκυττάρου - στρωματικών κυττάρων προκαλεί απόπτωση οστεοβλαστών. Επίσης τα πλασματοκύτταρα παράγουν την πρωτεΐνη Dickkopf-1 protein (DKK1), που προκαλεί αναστολή της ωρίμανσης των οστεοβλαστών.

Review



### 3. ΔΡΑΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΑΛΑΤΩΝ

Τα διφωσφονικά είναι σταθερά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος, χημικής ουσίας με βασική δομή P-O-P, στην οποία η γέφυρα του



οξυγόνου έχει αντικατασταθεί από ένα άτομο άνθρακος με δύο διαφορετικές πλευρικές αλυσίδες, γεγονός που τα καθιστά ανθεκτικά στην υδρόλυση από τις πυροφωσφατάσες.

Η ικανότητά τους να αναστέλλουν την οστική απορρόφηση εξαρτάται από δύο βασικές ιδιότητες του μορίου τους:

**Η πρώτη ιδιότητα** είναι η μεγάλη τους συγγένεια με το μεταλλικό τμήμα των οστών. Στην συγγένεια αυτή οφείλεται η ταχεία και σχεδόν αποκλειστική καθήλωση των ουσιών αυτών στα οστά. Η ιδιότητα αυτή οφείλεται στην δομή P-C-P, που επιτρέπει να σχηματίζονται χηλικές ενώσεις με τα ιόντα ασβεστίου του υδροξυαπατίτη, όπως ακριβώς γίνεται και με το πυροφωσφορικό οξύ. Όταν η πλευρική αλυσίδα R<sup>1</sup> είναι ένα υδροξύλιο (-OH) η συγγένεια αυτή γίνεται ακόμα μεγαλύτερη. **Η δεύτερη σημαντική ιδιότητα** είναι η δομή της πλευρικής αλυσίδας R<sub>2</sub>, που προσδιορίζει την αντιαπορροφητική τους ισχύ. Τα διφωσφονικά που περιέχουν πρωτογενή αμινομάδα στην R<sub>2</sub> αλυσίδα (όπως το ramidronate και το alendronate) είναι 100 φορές πιο δραστικά από τα διφωσφονικά που δεν την περιέχουν (etidronate και clodronate). Η μεθυλίωση της αμινομάδας ή η ύπαρξη ετεροκυκλικού δακτυλίου στην R<sup>2</sup> αλυσίδα (ibandronate, risedronate, zoledronic acid) καθιστά τα διφωσφονικά ακόμη πιο δραστικά ως προς την αντιαπορροφητική τους ισχύ.

Η κατανομή τους στα οστά εξαρτάται από το ρυθμό της οστικής ανακατασκευής. Στα σπογγώδη οστά, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, επιτελείται το 80% της οστικής ανακατασκευής και εκεί παρατηρείται η μεγαλύτερη συγκέντρωση του φαρμάκου. Όταν υπάρχουν οστεολύσεις, τα διφωσφονικά καθηλώνονται στα σημεία των οστεολύσεων. Αυτή η ανομοιόμορφη κατανομή εξηγείται από το δεδομένο, ότι τα διφωσφονικά έχουν πρόσβαση μόνο στους "γυμνούς" κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, κάτι το οποίο συμβαίνει κατά την διάρκεια της απορρόφησης του οστού. Ένα κοινό χαρακτηριστικό των διφωσφονικών είναι η μεγάλη διάρκεια ημισείας ζωής στον ανθρώπινο οργανισμό, που φθάνει περίπου τα 10 χρόνια. Από την στιγμή που θα ενσωματωθούν στα οστά απελευθερώνονται μόνον όταν επισυμβεί οστική απορρόφηση στο σημείο εναπόθεσης. Όσο είναι ενσωματωμένα θεωρούνται βιολογικά αδρανή. Τα διφωσφονικά που απελευθερώνονται από τα οστά κατά την οστική ανακατασκευή παραμένουν βιολογικά δραστικά, γεγονός που συμβάλλει

στην παρατεταμένη διάρκεια δράσης τους.

Η κύρια δράση των διφωσφονικών είναι η **αναστολή της οστικής απορρόφησης**. Η αναστολή της οστικής απορρόφησης συνεπάγεται μείωση της ολικής οστικής ανακύκλωσης λόγω του φαινομένου της σύζευξης και κατά συνέπεια μείωση της οστικής απώλειας. Επειδή τα διφωσφονικά δεν επηρεάζουν την οστική παραγωγή προκύπτει θετικό ισοζύγιο οστού.

#### ΤΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΑΛΑΤΑ ΣΤΟ ΠΜ

Στο άρθρο αυτό αναφέρονται κυρίως τα διφωσφονικά εκείνα, που η χορήγησή τους στο ΠΜ έχει πλέον καθιερωθεί διεθνώς<sup>1</sup>.

**Το pamidronate (Aredia)** είναι 100 φορές πιο δραστικό από το etidronate και 10 φορές πιο δραστικό από το clodronate. Ανήκει στα 2ης γενιάς διφωσφονικά (αμινοδιφωσφονικά). Το ramidronate καθιερώθηκε σαν το κύριο φάρμακο για την οστική νόσο του ΠΜ μετά τη δημοσίευση το 1996 στο NEJM της τυχαίοποιημένης μελέτης φάσης III των Berenson και συνεργατών. Χορηγήθηκε ramidronate 90 mg ανά μήνα σε 2 ώρες έγχυση έναντι placebo σε 377 ασθενείς με αποτέλεσμα τη μείωση των σκελετικών συμβάντων στο μισό στους 9-21 πρώτους μήνες χορήγησης<sup>5</sup>. Τότε δόθηκε και η έγκριση του ramidronate για το ΠΜ από το FDA. Το **alendronate (Fosamax)** ανήκει στα αμινοδιφωσφονικά, είναι 7 φορές πιο δραστικό από το ramidronate και χορηγείται από του στόματος. Θεωρείται θεραπεία εκλογής για τη νόσο του Paget και την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Το **ibandronate (Bodronate)** ανήκει επίσης στα αμινοδιφωσφονικά και είναι 40 φορές πιο δραστικό από το ramidronate. Το **zoledronic acid (Zometa)** είναι 100 φορές πιο δραστικό από το ramidronate. Το 2001 οι Rosen και συνεργάτες δημοσίευσαν στο Cancer τη τυχαίοποιημένη μελέτη ramidronate 90 mg έναντι zoledronate 4 ή 8 mg σε 510 ασθενείς με ΠΜ. Δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά στα σκελετικά συμβάντα<sup>6</sup>. Με τη μελέτη αυτή καθορίστηκε η δόση του ζολενδρονικού οξέος σε 4 mg, η χορήγησή του σε 15' έγχυση και έλαβε έγκριση από το FDA για την οστική νόσο του ΠΜ, ως πιο εξυπηρετικό λόγω της ταχείας έγχυσης.

Από το 2002 σύμφωνα με το άρθρο του ASCO: «clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in MM» συστήθηκε ουσιαστικά η επ' άοριστον μηνιαία χρήση των διφωσφονικών<sup>7</sup>.

#### ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Τα διφωσφονικά είναι γενικά καλά ανεκτά. Η συνηθέστερη παρενέργεια είναι η αντίδραση οξείας φάσης που εκδηλώνεται με πυρετό ή/και ρίγος μέσα σε 48-72 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου. Άλλες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι οστικά άλγη, λεμφοπενία, αναιμία, υπασβεστιαϊμία (ιδίως σε ασθενείς με νεφρική

ανεπάρκεια), ιριδοκυκλίτιδα και επιπεφυκίτιδα καθώς και αύξηση κρεατινίνης και πρωτεϊνουρία (που έχουν σχέση με το ρυθμό έγχυσης).

Το 2003 σε δημοσίευση των Marx και συνεργατών, μία γνωστή από παλιά κατάσταση η οστεονέκρωση της γνάθου, αποδόθηκε η αύξησή της και συσχετίστηκε η εμφάνισή της με τη χορήγηση των ramidronate και zoledronate<sup>8</sup>. Εκτοτε περίπου 120 άρθρα έχουν δημοσιευθεί αναφερόμενα στη νέα αυτή επιπλοκή. Αλλά τι είναι η οστεονέκρωση της γνάθου;

#### 4. ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΗΣ ΓΝΑΘΟΥ

Η πρώτη περιγραφή της νόσου χρονολογείται από το 19ο αιώνα, όπου περιγράφηκε σε εργάτες βιομηχανίας σπέρτων. Ο φώσφορος που περιείχαν τα σπέρτα και κρατούσαν οι εργάτες στο στόμα τους, ενοχοποιήθηκε τότε για την αυτόματη έκθεση του οστού και τον πόνο. Με την εισαγωγή της ακτινοθεραπείας για τους όγκους κεφαλής και τραχήλου η «οστεοραδιονέκρωση γνάθου» άρχισε να εμφανίζεται. Αποδόθηκε στην υποξία, υποκυτταραιμία και υποαγγειοβρίθεια που προκαλεί η ακτινοβολία στα οστά της γνάθου, συνεπικουρούμενη ή όχι από χειρισμούς ή/και λοιμώξεις στη στοματική κοιλότητα. Γνωστή επίσης ήταν η αρνητική επίδραση της χημειοθεραπείας και της χρήσης κορτικοστεροειδών<sup>9</sup>.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά τα πρώτα περιστατικά οστεονέκρωσης γνάθου άρχισαν να εμφανίζονται από το 2000-2001 και άρχισαν να αποδίδονται σε αυτά με την ανωτέρω αναφερόμενη δημοσίευση του Marx<sup>8</sup>. Η παθοφυσιολογία της, από όσα γνωρίζουμε μέχρι σήμερα, είναι περίπου η αυτή με της ραδιοστεονέκρωσης, οι βλάβες όμως αποδίδονται στη χρόνια χρήση των διφωσφονικών και ειδικά του ζολενδρονικού οξέος ως το πλέον δραστικό. Όπως έχει αναφερθεί, λόγω της παρατεταμένης και εκσεσημασμένης μείωσης της ολικής οστικής ανακύκλωσης προκαλείται μία κατάσταση που ονομάζεται «παγωμένο οστό» (frozen bone)<sup>10</sup> ή adynamic bone disease<sup>11</sup> και οδηγεί σε μείωση της ικανότητας του οστού για ανακατασκευή. Αυτός είναι ίσως ένας λόγος που εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στη γνάθο, η οποία δέχεται μεγάλες φορτίσεις με τη μάσηση και κυρίως μετά από επεμβάσεις ή λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας<sup>12</sup>.

Η συχνότητα του φαινομένου δεν είναι επακριβώς γνωστή. Ως νεοεμφανιζόμενη οντότητα δεν έχουν ολοκληρωθεί οι μελέτες που θα διαφωτίσουν την παθοφυσιολογία ή θα περιγράψουν την επιδημιολογία του. Τα περισσότερα από τα 120 άρθρα που έχουν δημοσιευθεί είναι μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων και αφορούν ασθενείς με κακοήθειες και κυρίως με ΠΜ. Το Διεθνές Ίδρυμα Μυελώματος (International Myeloma Foundation) το 2004 διενήργησε δημοσκόπηση μέσω

του διαδικτύου σε ασθενείς που είχαν λάβει διφωσφονικά. Από τους 1203 ανταποκριθέντες, 152 είχαν οστεονέκρωση ή ύποπτα συμπτώματα. Εβδομήντα τοις εκατό είχαν λάβει ζολενδρονικό οξύ και 29% παμιδρονάτη. Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν στην εταιρεία παραγωγής του φαρμάκου, η οποία το Σεπτέμβριο του ίδιου έτους εξέδωσε νέες οδηγίες για τη χρήση των διφωσφονικών της<sup>13</sup>. Σε προοπτική, από το 2003, μελέτη, οι Bamias και συνεργάτες σε 252 ασθενείς με κακοήθειες παρατήρησαν 17 περιπτώσεις οστεονέκρωσης (11/111 είχαν ΠΜ)<sup>14</sup>. Νεότερη δημοσίευσή τους αναφέρει 15 περιπτώσεις σε 202 ασθενείς με ΠΜ15. Οι Zervas και συνεργάτες αναφέρουν 28 περιστατικά με οστεονέκρωση σε 254 ασθενείς με ΠΜ, άμεση σχέση με τη χορήγηση ζολενδρονικού οξέος καθώς και με το χρόνο χορήγησης<sup>16</sup>.

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Από το σύνολο των δημοσιεύσεων φαίνεται ότι οι παράγοντες οι οποίοι ευθύνονται εν πρώτοις για την εμφάνιση της νόσου είναι η χρήση των διφωσφονικών πάνω από 2 χρόνια<sup>15-17</sup>, η χρήση του ζολενδρονικού οξέος έναντι της παμιδρονάτης<sup>13-18</sup>, η κακή στοματική υγιεινή, επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα και ενδεχομένως η διάγνωση του ΠΜ. Η συχνότητα στο ΠΜ φαίνεται να είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στις άλλες κακοήθειες, χωρίς αυτό να έχει επιβεβαιωθεί στατιστικά<sup>13, 15</sup>. Μία εύλογη εξήγηση είναι ότι, το ΠΜ ως γενικευμένη νόσος με οστεοπενία και αυξημένη οστική απορρόφηση σε όλο το σκελετό, καθλώνει μεγαλύτερες ποσότητες διφωσφονικού στη γνάθο σε σχέση με άλλες κακοήθειες<sup>19</sup>. Μία άλλη εξήγηση ίσως είναι ότι τα διφωσφονικά δίδονται συχνότερα, συστηματικότερα και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο ΠΜ. Μελλοντικές μελέτες θα διευκρινίσουν τα παραπάνω ερωτήματα.

Μετά τις ανωτέρω εξελίξεις υπήρξε η ανάγκη για αναθεώρηση των κλινικών οδηγιών σχετικά με τη χρήση των διφωσφονικών και δημιουργία νέων για την πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης.

#### 5. ΝΕΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΓΝΑΘΟΥ ΣΤΟ ΠΜ

Οι Lacy και συνεργάτες<sup>9</sup> σε δημοσίευση τους στο περιοδικό Mayo Clinic Proceedings τον Αύγουστο του 2006 βασιζόμενοι στις πρόσφατες δημοσιεύσεις και κυρίως στη δημοσίευση των Bamias και συνεργατών<sup>14</sup> προτείνουν για το ΠΜ μηνιαία χορήγηση διφωσφονικών μέχρι τα 2 χρόνια και μετά μείωσή τους κάθε 3 μήνες. Επίσης συνιστούν έναρξη θεραπείας με παμιδρονάτη έναντι του ζολενδρονικού οξέος. Εάν πρόκειται να γίνουν οδοντιατρικές εργασίες, συνιστούν διακοπή των διφωσφονικών για τουλάχιστον 1 μήνα και επανέναρξη μετά την πλήρη

**Table 1**

Mayo Clinic Practice Guidelines for the use of Bisphosphonates in Patients with multiple myeloma

Clinical scenario	Guideline
MM and lytic disease evident on plain radiographs	Intravenous bisphosphonates should be administered monthly for patients with MM and lytic disease evident on plain radiographs
Osteopenia or osteoporosis but no lytic disease evident on plain radiographs or bone mineral density studies	It is reasonable to start intravenous bisphosphonates in these patients with MM who do not have lytic bone disease if osteopenia or osteoporosis is evident on bone mineral studies but not in patients with normal results on bone density studies
Smoldering MM	Bisphosphonates are not recommended in patients with smoldering MM; bisphosphonate therapy should be used only in the setting of a clinical trial
Duration of bisphosphonate therapy	Patients should receive infusions of bisphosphonates monthly for 2 y After 2 y If the patient has achieved remission and is in stable plateau phase off treatment, the bisphosphonates can be discontinued. If the MM sell requires acute treatment. the frequency of bisphosphonate infusions can be decreased to every 3 mo
Choice of bisphosphonate	In patients with newly diagnosed MM. we favor use of pamidronate over zoledronic acid
Dental evaluation and follow-up of patients taking bisphosphonates	Encourage patients to Have comprehensive dental evaluation before receiving any bisphosphonate treatment Undergo invasive dental procedures before starting bisphosphonate treatment See a dentist at least annually and maximize preventive care; report oral/ dental symptoms promptly Manage new dental problems conservatively and avoid dental extractions unless absolutely necessary See an oral and maxillofacial surgeon if surgery is required Practice good dental hygiene Encourage physicians to Withhold bisphosphonate treatment for at least 1 month before the procedure and do not resume until the patient has fully recovered and healing of the surgery is complete

επούλωση της προκαλούμενης βλάβης. Παρόμοιες οδηγίες δίδονται και από άλλους ερευνητές<sup>18</sup>.

Για λόγους πλήρους ενημέρωσης του αναγνώστη, παρατίθεται παρακάτω αυτούσιος ο πίνακας με τις οδηγίες όπως δημοσιεύθηκε στο ανωτέρω περιοδικό.

Τον Ιανουάριο του 2006 δημοσιεύθηκαν οδηγίες για την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία της οστεονέκρωσης της γνάθου<sup>20</sup>. Όσον αφορά την πρόληψη, φαίνεται ότι η καλή στοματική υγιεινή παίζει τον πρωτεύοντα ρόλο και συνιστάται ολοκλήρωση πάσης φύσεως οδοντικών εργασιών πριν την έναρξη των διφωσφονικών και ετήσια παρακολούθηση έκτοτε από οδοντίατρο ή στοματολόγο. Οι εξαγωγές οδόντων και άλλες επεμβατικές πράξεις στη στοματική κοιλότητα πρέπει να αποφεύγονται κατά το δυνατόν. Η διάγνωση της οστεονέκρωσης δεν συνιστά ιδιαίτερο πρόβλημα. Ξεκινά με πόνο, λοίμωξη των ούλων, ευσειστότητα οδόντων, οίδημα. Η οπτική εικόνα είναι χαρακτηριστική. Η θεραπεία είναι επίπονη και συ-

χνά δεν επιτυγχάνεται ίαση. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι πρέπει να αποφεύγεται ο χειρουργικός καθαρισμός και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συντηρητική με πλύσεις στόματος με χλωρεξιδίνη και από του στόματος αντιβιοτικά. Η μόνιμη βλάβη ενδεχομένως σημαίνει μόνιμη βλάβη στην οστική ανακατασκευή της γνάθου.

Το ερώτημα στο οποίο οι ερευνητές διαφωνούν είναι αν πρέπει να γίνεται διακοπή της χορήγησης των διφωσφονικών με την εμφάνιση της νόσου. Ορισμένοι προτείνουν συνέχιση της αγωγής με το σκεπτικό ότι με τη διακοπή του φαρμάκου δεν έχει παρατηρηθεί ίαση της νόσου<sup>20-22</sup>. Η λογική βέβαια συνιστά διακοπή του πιθανότερου κύριου αιτιολογικού παράγοντα, του διφωσφονικού. Εχουν σποραδικά παρατηρηθεί και περιπτώσεις μεγάλης βελτίωσης με τη διακοπή του<sup>23</sup>.

Είναι σίγουρο ότι η εμφάνιση αυτής της σοβαρής επιπλοκής θα θέσει το θέμα της ωφέλιμης διάρκειας χορή-



γησης των διφωσφονικών σε ασθενείς με ΠΜ, αλλά κυρίως σε υγιή άτομα με ή χωρίς οστεοπόρωση τα οποία λαμβάνουν διφωσφονικά από του στόματος προφυλακτικά για χρόνια. Μέχρι τώρα δεν είχε τεθεί το ενδεχόμενο βλάβης στα οστά από τη μακροχρόνια μείωση της οστικής ανακατασκευής. Η οστεονέκρωση γνάθου είναι το πρώτο συμβάν. Ηδη ερευνητές πιστεύουν ότι δεν ωφελεί να χορηγούνται πάνω από 5 χρόνια σε υγιή άτομα με οστεοπενία<sup>11</sup>. Νέες προοπτικές μελέτες αναμένεται να δώσουν απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα.

Είναι αναμφισβήτητο ότι η ανακάλυψη και χορήγηση των διφωσφονικών σε ασθενείς με κακοήθειες και οστική συμμετοχή συνέβαλε τα μέγιστα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η συνετή χορήγηση των ουσιών αυτών ζυγίζοντας το κόστος και το όφελος είναι η μόνη λύση στις επιπλοκές που προκύπτουν.

## SUMMARY

### Biophosphonates: A two – armed sword

#### A. Pouli

A decade has elapsed since the systematic administration of bisphosphonates for multiple myeloma bone disease prevention. In recent years a serious problem has emerged named "jaw-osteonecrosis". Jaw-osteonecrosis has been attributed to bisphosphonates administration, as well as other factors such as bad oral hygiene. To understand the problem, a comprehensive review of bone physiology, multiple myeloma bone disease pathophysiology and bisphosphonates mode of action will be discussed.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πουλή Α. Μελέτη επίδρασης θεραπευτικών χειρισμών, συμβατικών και σε συνδυασμό με χορήγηση

διφωσφονικών αλάτων, στα επίπεδα των κυτταροκινών του ορού σε ασθενείς με πολλαπλόν μυελώμα [Διδακτορική Διατριβή]. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, 1999.

2. Raisz LG. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. *UpToDate* 2005;13(2):1-9.
3. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J Bone Miner Res* 2002;17(11):1921-5.
4. Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol* 2005;16(8):1223-31.
5. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(8):488-93.
6. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, 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(5):377-87.
7. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3719-36.
8. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
9. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1047-53.
10. Whyte MP. The long and the short of bone therapy. *N Engl J Med* 2006;354(8):860-3.
11. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1897-9.
12. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone. *Cancer* 2005;104:83-93.
13. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102; discussion 99-102.
14. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with

- bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-7.
15. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91(7):968-71.
  16. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006.
  17. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24(6):945-52.
  18. Thakkar S, Isada C, Smith J, al e. Jaw complications associated with bisphosphonates use in patients with plasma cell dyscrasias. *Med Oncol* 2006;23(1):51-6.
  19. Delibasi T, Altundag K, Kanlioglu Y. Why osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment is more frequent in multiple myeloma than in solid tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(6):995-6.
  20. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, al e. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Cancer. *Journal of Oncology Practice* 2006;2(1):7-14.
  21. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7(6):508-14.
  22. Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg* 2005;33(6):395-403.
  23. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(7):588-93.