ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΗΝ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Η χρήση των διφωσφονικών και η επίδρασή τους στα οστά των γνάθων

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΔΟΥΚΑ

Οδοντίατρος

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΑΘΗΝΑ 2015

Επιβλέπουσα:
Αικατερίνη Νικοπούλου-Καραγιάννη Καθηγήτρια, Κλινικής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Αικατερίνη Νικοπούλου-Καραγιάννη Καθηγήτρια, Κλινικής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος

Κωνσταντίνος Τσιχλάκης Καθηγητής και Διευθυντής, Κλινικής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος

Αικατερίνη Δοντά Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Κλινικής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος

<u>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</u>

1) ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα διφωσφονικά αποτελούν μία κατηγορία συνθετικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων όπως η οστεοπόρωση, η ατελής οστεογένεση, η νόσος του Paget, αλλά και για την μείωση του οστικού πόνου, την υπερασβεστιαιμία και τη σταθεροποίηση των οστικών μεταστάσεων σε κακοήθη νοσήματα, καθώς και των λυτικών βλαβών του πολλαπλού μυελώματος (Watts και συν.1990, Liberman και συν. 1995). Εκτός όμως από την ευεργετική τους δράση σχετίζονται και με την εμφάνιση μίας επιπλοκής που εμφανίζεται με την μορφή της οστεονέκρωσης των γνάθων και η οποία εμφανίζεται με την μορφή εκτεθειμένου νεκρωτικού οστού στις γνάθους που παραμένει για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 8 εβδομάδων, σε ασθενείς που έλαβαν ή λαμβάνουν διφωσφονικά και οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία κατά το παρελθόν (AAOMS 2007 και 2009). Τα ενδοφλέβια χορηγούμενα είναι εκείνα που ευθύνονται για τις περισσότερες περιπτώσεις οστεονέκρωσης η διαχείριση των οποίων είναι ιδιαίτερα δυσχερής με τα αποτελέσματα να μην είναι τελείως προβλέψιμα. Τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα συνοδεύονται από μικρότερο επιπολασμό σε σχέση με την εμφάνιση αυτής της επιπλοκής και η διαχείρισή τους είναι περισσότερο προβλέψιμη και με σταθερότερα αποτελέσματα. Παρά την πληθώρα των βιβλιογραφικών αναφορών και την εντεινόμενη έρευνα δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως ο παθογενετικός μηχανισμός αυτής της νοσολογικής οντότητας με αποτέλεσμα να μην υφίσταται ένα κοινά αποδεκτό πρωτόκολλο αντιμετώπισης.

Σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης, είναι η παρουσίαση των βασικών χαρακτηριστικών των διφωσφονικών φαρμάκων, του τρόπου δράσης τους και των επιπλοκών που μπορούν να εμφανίσουν. Επίσης θα γίνει προσπάθεια διερεύνησης όλων των σύγχρονων βιβλιογραφικών δεδομένων που αφορούν τα κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα της οστεονέκρωσης και τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους συνέβαλαν με οποιοδήποτε τρόπο, στην ολοκλήρωση και συγγραφή αυτής της Διπλωματικής εργασίας.

Τον Καθηγητή και Διευθυντή της Κλινικής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Κωνσταντίνο Τσιχλάκη και την Καθηγήτρια της Κλινικής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος και Πρόεδρο της Οδοντιατρικής Σχολής κ. Αικατερίνη Νικοπούλου-Καραγιάννη για την πολύτιμη βοήθειά τους σε όλη την πορεία της μεταπτυχιακής μου εκπαίδευσης, αλλά και ειδικά στην καθοδήγηση τους σε ότι αφορά την Διπλωματική αυτή εργασία.

Επιπρόσθετα θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου, κ. Αικατερίνη Νικοπούλου-Καραγιάννη για τις συμβουλές της, τη βοήθειά της και την κατανόησή της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της Διπλωματικής μου εργασίας.

Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Κλινικής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος κ. Αικατερίνη Δοντά για την σημαντική συμβολή της , με τις εύστοχες παρατηρήσεις και διορθώσεις που έκανε.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό της Κλινικής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος, καθώς και όλους τους συναδέλφους μου , για την συνεργασία που είχαμε καθόλη τη διάρκεια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου για τη στήριξη που μου παρείχαν σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, αλλά και την οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση, κατανόηση και βοήθεια χωρίς τα οποία θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση αυτής της Διπλωματικής εργασίας.

2.ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Μακροσκοπικά, το οστούν διακρίνεται στην εξωτερική, φλοιώδη ή συμπαγή μοίρα η οποία αποτελεί το 70% του συνολικού σκελετού, και στην εσωτερική ή σπογγώδη μοίρα που αποτελείται από το σπογγώδη ιστό ή τις οστικές δοκίδες. Η μηχανική δομή των οστών είναι κατά άριστο τρόπο φτιαγμένη ώστε η συμπαγής σε συνδυασμό με την εσωτερική τρισδιάστατη μοίρα, λόγω των οστικών δοκίδων, να παρέχει την καλύτερη μηχανική υποστήριξη και λειτουργία.

Ιστολογικά, η φλοιώδης μοίρα περιέχει κυρίως τα οστεοειδή ή Αβέρσεια συστήματα τα οποία αποτελούν τις δομικές μονάδες ανάμεσα στις οποίες βρίσκονται τα οστεοκύτταρα και τα τροφικά αγγεία. Η σπογγώδης μοίρα αποτελείται επίσης από μονάδες οι οποίες καλούνται 'πακέτα'. Όταν βρίσκονται στην επιφάνεια ονομάζονται οστικές πολυκυτταρικές μονάδες, Bone Modelling Units'. Τα BMUs και τα πακέτα είναι αυτά που προσβάλλονται κυρίως από την οστεοπόρωση.(Im et al. 2004, Tchetina et al 2003)

Σύνθεση οστού

Το οστούν αποτελείται κυρίως από: α) μέταλλα (περίπου αποτελούν το 65%, με κύριο αντιπρόσωπο τον υδροξυαπατίτη), β) οργανική βάση (35%, αποτελείται από κολλαγόνο ~90%, άλλες πρωτείνες και λιπίδια,), γ) κύτταρα (οστεοκύτταρα, οστεοβλάστες οστεοκλάστες) και δ) νερό.

α) Μέταλλα. Αποτελούν τα δύο τρίτα του συνολικού ξηρού βάρους του οστού. Χημικά είναι βασικά υδροξυαπατίτης (Ca10(PO4)(OH)2, αν και περιέχει και πολλά άλλα στοιχεία όπως ανθρακικά, κιτρικά, μαγνήσιο, νάτριο, φθόριο και στρόντιο. Όλα μαζί τα στοιχεία αποτελούν τα οστικά μέταλλα και ονομάζονται γενικά calcium phosphate. Μερικά υλικά όπως, οι τετρακυκλίνες, τα πολυφωσφωρικά και τα διφωσφωνικά παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια με το calcium phosphate, μπορούν να ενσωματωθούν σε αυτό και κατ' επέκταση με το οστούν. Ο ισχυρός δεσμός των διφωσφωνικών με τα οστικά μέταλλα είναι θεμελιώδης για την φαρμακολογική τους δραστηριότητα.

β) Οργανική βάση (matrix). Το 90% αποτελείται από κολλαγόνο και το υπόλοιπο 10% από μη κολλαγονικές πρωτείνες, ο ρόλος των οποίων δεν είναι ακόμη γνωστός. (Im et al. 2004, Tchetina et al 2003)

γ) Οστικά κύτταρα

Οστεοβλάστες. Προέρχονται από τα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών και είναι τα κύτταρα τα οποία συνθέτουν την οργανική βάση (matrix) του οστού. Ανάμεσα στη σύνθεση και την ασβεστοποίηση της οργανικής βάσης υπάρχει συχνά μία στοιβάδα απομεταλλοποιημένης βάσης κάτω από τις οστεοβλάστες. Η μείωση της οργανικής βάσης και η καθυστέρηση της μεταλλοποίησης είναι χαρακτηριστικά της οστεομαλακίας, φαινόμενο που επίσης παρουσιάζεται όταν χορηγούνται μεγάλες ποσότητες ετιδρονάτης. Οι οστεοβλάστες εκφράζουν υποδοχείς αρκετών παραγόντων που επηρεάζουν την φυσιολογία των οστών, όπως είναι οι insulin-like growth factors (IGFs), transforming growth factor β (TGFβ), acidic και basic fibroblast growth factors (FGFs), plateletderived grouth factor (PDGF), bone morphogenetic proteins (BMPs) και προσταγλαδίνες, ο ρόλος των οποίων in vivo δεν είναι ακόμη εμφανής. Μέσω αυτών των υποδοχέων, η οστεοβλάστη ενεργοποιεί την οστική απορρόφηση, εκκρίνοντας τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου του τύπου της ουροκινάσης, μέσω του οποίου εξασφαλίζεται η πρόσβαση της οστεοκλάστης στην θεμέλια ουσία. Μεχρι τώρα, γνωστά μόρια τα οποία αυξάνουν τον οστικό σχηματισμό όταν χορηγούνται συστηματικά είναι το φθόριο, η παραθορμόνη (PTH), η σχετιζόμενη με την παραθορμόνη πρωτείνη (PTHrP), οι μεταβολίτες της βιταμίνης D, και οι κυτοκίνες όπως οι προσταγλαδίνες και ο IGF-1. Στη κλινική πράξη, έχουν χρησιμοποιηθεί μόνο το φθόριο και πρόσφατα η παραθορμόνη , κυρίως στην οστεοπόρωση. Τέτοιοι παράγοντες μπορούν να αποδειχθούν ιδιαίτερα χρήσιμοι στο μέλλον, όπως για παράδειγμα για την επούλωση καταγμάτων. Αντίθετα, τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν τον οστικό σχηματισμό, οδηγώντας στην οστεοπόρωση μετά από χρόνια χορήγηση. (Sims et al 2014, Capulli et al. 2014)

Οστεοκύτταρα. Σε δεδομένη στιγμή οι οστεοβλάστες σταματούν να συνθέτουν οργανική βάση και προσχώνονται εντός του οστού. Στη φάση αυτή καλούνται οστεοκύτταρα.

Παρά το γεγονός ότι αποτελούν ένα μεγάλο αριθμό κυττάρων, η λειτουργία τους δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Πιθανόν να σχετίζεται με την ομοιοστασία του ασβεστίου του πλάσματος και την ικανότητα προσαρμογής στα μηχανικά στρες των μεταβολών του οστικού σχηματισμού και της οστικής απορρόφησης.

Οστεοκλάστες. Διαφέρει η καταγωγή τους από τα άλλα οστικά κύτταρα. Προέρχονται από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και κυρίως από τα granulocytemacrophage colony-forming unit (GM-CFU). Οι οστεοκλάστες είναι μεγάλα πολυπύρηνα κύτταρα τα οποία εντοπίζονται είτε στην επιφάνεια του φλοιώδους ή σπογγώδους οστού ή εντός του φλοιώδους οστού. Τα κύτταρα αυτά είναι τοποθετημένα στην επιφάνεια των μονάδων ανακατασκευής, εκεί όπου σχηματίζεται το καινούργιο οστούν. Ο ρόλος των οστεοκλαστών είναι η απορρόφηση του οστού. Η διαδικασία αυτή εξελίσσεται σε ένα κλειστό μικροπεριβάλλον ανάμεσα στο κύτταρο και το οστούν. Η προσκόλληση εμπλέκει κυτταρικούς μεμβρανικούς υποδοχείς ονομαζόμενους ιντεγκρίνες, οι οποίες αναγνωρίζουν ειδικές πεπτιδικές αλληλουχίες στη οργανική βάση. Άλλο ειδικό μέρος των κυτταρικών μεμβρανών , τα πτυχωτά άκρα εκκρίνουν δύο τύπους προϊόντων τα οποία οδηγούν στην οστική καταστροφή: α) Τα ιόντα H^+ τα οποία διαλύουν τα οστικά μέταλλα και προέρχονται από το H_2CO_3 ως αποτέλεσμα της δράσης της καρβονικής ανυδράσης, και β) διάφορα πρωτεολυτικά ένζυμα, κυρίως καθεψίνες και κολλαγενάσες τα οποία πέπτουν την οργανική βάση. Η οστική απορρόφηση μπορεί να μεταβληθεί από δύο βασικές διαδικασίες δηλαδή την επιστράτευση νέων οστεοκλαστών ή την δραστηριοποίηση των ώριμων οστεοκλαστών. Και οι δύο διαδικασίες επηρεάζονται από διάφορες κυτοκίνες και ορμόνες. Τρείς είναι κυρίως οι ορμόνες που διαμορφώνουν την οστική απορρόφηση. Η παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH), η βιταμίνη D και η καλσιτονίνη. Οι δύο πρώτες αυξάνουν ενώ η τελευταία μειώνει την απορρόφηση. Επιπλέον τα οιστρογόνα στις γυναίκες και η τεστοστερόνη στους άνδρες αναστέλλουν την οστική απορρόφηση. Η εμμηνόπαυση και η ωοθηκεκτομή αλλά και η ορχιδεκτομή προκαλεί δραματική αύξηση της οστικής απορρόφησης. Οι πλέον σημαντικές κυτοκίνες που προκαλούν αύξηση της οστικής απορρόφησης in vitro, αλλά και in vivo είναι οι ιντερλευκίνες IL1, IL3, IL6, οι παράγοντες νέκρωσης του όγκου a και β (TNFα, TNFβ), macrophage colonystimulating factor (M-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM_CSF), stem cell factor (SCF) και οι προσταγλανδίνες. Η ιντερφερόνη γ (IFNγ), TGFb, Il-4 και IL-13 μειώνει την οστική απορρόφηση. Αντίθετα με τις οστεοβλάστες, οι οστεοκλάστες δεν αναπτύσσονται μέσα σε άλλα κύτταρα. Κατά την ολοκλήρωση της δραστηριότητας οστικής απορρόφησης, υφίστανται προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Κατά τον κυτταρικό θάνατο χάνουν το χαρακτηριστικό κυματιστό τους όριο και αποκολλούνται από την επιφάνεια του οστού. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών, όπως τα διφωσφονικά, προκαλούν απόπτωση.(Sims et al 2014, Capulli et al. 2014)

Οστική ανακατασκευή

Ο κύκλος οστικής ανακατασκευής αρχίζει με την ενεργοποίηση των οστεοβλαστών που βρίσκονται στην οστική επιφάνεια σε φάση ηρεμίας. Η ενεργοποίηση γίνεται με τη δράση συστηματικών και τοπικών παραγόντων όπως η αυξητική ορμόνη, η παραθορμόνη, η έλλειψη οιστρογόνων, η ιντερλευκίνη-1 και η ιντερλευκίνη-6. Η οστεοβλάστη παράγει τον παράγοντα διαφοροποίησης οστεοκλαστών (ODF ή RANKL), ο οποίος παρουσία του MCSF (macrophage colony stimulating factor) είναι υπεύθυνος για τη στρατολόγηση και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών από τα προγονικά κύτταρα που βρίσκονται στο μυελό των οστών. Οι οστεοκλάστες αρχίζουν να απορροφούν οστική ουσία , οπότε απελευθερώνονται στο περιβάλλον προϊόντα καταβολισμού του κολλαγόνου και παράγοντες TGF-β και IGF-1. Οι δύο τελευταίοι σε συνδυασμό με τον παράγοντα CBFA1 (Core Binding Factor A1) είναι υπεύθυνοι για τη στρατολόγηση και διαφοροποίηση των οστεοβλαστών από τα προγονικά μεσεγχυματικά κύτταρα. Οι οστεοβλάστες αρχίζουν να παράγουν οστεοειδές, το οποίο στη συνέχεια επιμεταλλώνεται.

Η οστική απορρόφηση είναι μία γρήγορη διαδικασία που διαρκεί 10-13 μέρες, ενώ ο οστικός σχηματισμός διαρκεί περίπου 3 μήνες. Υπολογίζεται ότι σε έναν υγιή ενήλικα σε κάθε δεδομένη στιγμή υπάρχουν περισσότερο από δύο εκατομμύρια ενεργά σημεία οστικού μεταβολισμού και εκτιμάται ότι περίπου το ένα τέταρτο του σπογγώδες οστού ανακατασκευάζεται ετησίως. (Generali et al 2008, Kaiser et al. 2013, Faillace et al. 2013)

3.ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Α) Είδη (Σύσταση-χημικές ιδιότητες-φαρμακευτικές ιδιότητες)

Τα διφωσφονικά (ΔΦ) φάρμακα χορηγούνται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, (μετεμμηνοπαυσιακής, ανδρικής και κορτιζονογενούς) σε ασθενείς με νόσο του Paget και σε ογκολογικούς ασθενείς. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι αναστέλλουν την οστική απώλεια, αυξάνουν την οστική πυκνότητα με αποτέλεσμα την ελάτωση των παθολογικών καταγμάτων, ειδικότερα αυτών του ισχίου. Προκαλούν τη μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας από όλα τα αντι-οστεοπορωτικά φάρμακα σε όλες τις περιοχές του σκελετού. Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 συνταγογραφήθηκαν διφωσφονικά ως εναλλακτική λύση για τη θεραπεία της ορμονικής υποκατάστασης για την οστεοπόρωση (Harris et al 1999, Reginster et al 2000).

Τα ΔΦ είναι ενώσεις που στο μόριο τους φέρουν δύο φωσφορικές ομάδες. Πρόκειται για κατηγορία συνθετικών φαρμάκων που έχουν παρόμοια δομή με το φυσικό πυροφωσφορικό οξύ. Εμφανίζουν μεγάλη χημική συγγένεια με το ασβέστιο, και έχουν τη δυνατότητα να συγκεντρώνονται εκλεκτικά στο οστό. Θεωρούνται ότι έχουν ισχυρή αντιοστεοκλαστική, αντιοστεοαπορροφητική και αντικαταγματική δράση λόγω καταστολής των οστεοκλαστών. Οι ιδιότητές τους αυτές διεύρυναν τις θεραπευτικές τους δυνατότητες (Harris et al. 1999, Feisenberg D. 1999).

Ανάλογα με τη χημική τροποποίηση του βασικού μορίου, το χρόνο σύνθεσης και δράσης και την αντιοστεοκλαστική ισχύ, τα ΔΦ διακρίνονται σε ομάδες πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς.

Υπάρχουν δύο οικογένειες αυτών των φαρμάκων:

Α) αυτά που περιέχουν το άζωτο και είναι τα ακόλουθα:

• Alendronate (Fosamax®, Fosalen®)

• Risedronate (Actonel®)

• Pamidronate (Aredia®, Pamidronate Disodium®)

• Zoledronate (Zometa®)

• Ibandronate (Bondronat®) και

Β) αυτά που δεν περιέχουν το άζωτο, και είναι τα ακόλουθα:

• Etidronate (Etiplus®, Feminoflex®, Ostopor®)

• Clodronate (Bonefos®, Ostac®)

• Tiludronate* (Skelide®, Fos®)

Τα διφωσφονικά σκευάσματα που περιέχουν άζωτο (nitrogen-containing bisphosphonates or nBPS) αποτελούν ουσίες οι οποίες αναστέλλουν τη συνθετάση του διφωσφονικού φαρνεσυλίου κατά προτίμηση στον οστίτη ιστό. Η αναστολή του ενζύμου οδηγεί σε ισχυρή αναστολή της οστικής απορρόφησης αλλά και της οστικής αναδιαμόρφωσης λόγω της ιδιότητας των διφωσφονικών να δεσμεύονται από το ασβέστιο. Χορηγούνται από το στόμα και ενδοφλεβίως (Πίνακας 1,2). Ο τρόπος χορήγησης επηρεάζει το ποσό της ουσίας το οποίο εναποτίθεται στα οστά. Η ενδοφλέβια χορήγηση οδηγεί σε σαφώς μεγαλύτερη εναπόθεση διφωσφονικών από τη στοματική χορήγηση (Migliorati et al. 2005, Woo et al 2006).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Ενδοφλέβια Χορήγηση	**Ένδειξη**
Pamidronate (Aredia)	Οστικές μεταστάσεις
Zoledronic acid (Zometa)	Οστικές μεταστάσεις
Ibandronate (Boniva)	Πολλαπλούν μυέλωμα

Πίνακας 1: Σκευάσματα χορηγούμενα ενδοφλέβια και ενδείξεις τους. (Λάσκαρης Γ., Γκάγκαρη Ε. 2008)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Χορήγηση από το στόμα	**Ένδειξη**
Alendronate (Fosamax)	Οστεοπόρωση
Alendronate-Colecalciferol (Fosavance)	Οστεοπόρωση
Risedronate (Actonel)	Οστεοπόρωση Νόσος Paget
Ibandronate (Boniva)	Οστεοπόρωση
Etidronate (Didronel,Ostopor)	Νόσος Paget
Tiludronate (Skelid)	Νόσος Paget
Clondronate (Bonefos,Ostac)	Οστικές μεταστάσεις

Πίνακας 2: Σκευάσματα χορηγούμενα από το στόμα και ενδείξεις τους (Λάσκαρης Γ., Γκάγκαρη Ε. 2008)

<u>**ΠΙΝΑΚΑΣ 3**</u>

Διφωσφονικό	Οδός χορήγησης	Ένδειξη χορήγησης	Αζωτούχο	Δόση	Συχνότητα χορήγησης
Etidronate (Didronel® ΗΠΑ)	Per os	Νόσος Paget	Όχι	5–10 ή	Ημερησίως για 3 ή 6 μήνες
		Ετεροτοπική οστεοποίηση μετά από τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης ή επέμβαση στο ισχίο		11–20 mg/kg	
Tiludronate (Skelid® ΗΠΑ)	Per os	Νόσος Paget	Όχι	400 mg	Ημερησίως για 3 μήνες
Alendronate (Fosamax®, Fosavance®)	Per os	Οστεοπόρωση	Ναι	35 ή 70 mg	Εβδομαδιαίως
Risedronate (Actonel®)	Per os	Οστεοπόρωση	Ναι	5 mg	Ημερησίως
				35 mg	Εβδομαδιαίως
				75 mg	Για 2 ημέρες (αντιστοιχεί σε δόση 2 μηνών)
Ibandronate (Bonviva® ΕΕ, Boniva® ΗΠΑ)	Per os	Οστεοπόρωση	Ναι	2,5 mg	Ημερησίως
				150 mg	Μηνιαίως
Ibandronate (Bondronat®)	Per os	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	50 mg	Ημερησίως
Ibandronate (Bonviva® ΕΕ, Boniva® ΗΠΑ)	IV	Οστεοπόρωση	Ναι	3 mg	Ανά 3 μήνες
Ibandronate (Bondronat®)	IV	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	6 mg	Μηνιαίως
Pamidronate (Aredia®)	IV	Νόσος Paget	Ναι	30 mg	Ημερησίως για 3 ημέρες
Pamidronate (Aredia®)	IV	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	30 ή 90 mg	Μηνιαίως
Zolendronate (Reclast® ΗΠΑ)	IV	Οστεοπόρωση	Ναι	5 mg	Ετησίως
		Νόσος Paget			
Zolendronate (Zometa®)	IV	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	4 mg	Μηνιαίως

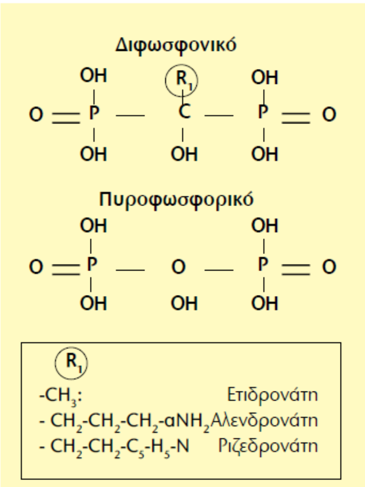
Πίνακας 3: Συνοπτική παρουσίαση σκευασμάτων που κυκλοφορούν σε Η.Π.Α.και Ε.Ε. καθώς και τα χαρακηριστικά τους (Νικητάκης και συν. 2009)

Στη δεκαετία του 1990 τα διφοσφωνικά ταξινομήθηκαν αδρά σε δύο ομάδες:

Ι) Τα απλά διφωσφονικά ,όπως η χλωδρονάτη και η ετιδρονάτη, που μοιάζουν περισσότερο με το πυροφωσφορικό οξύ. Αυτά μεταβολίζονται ενδοκυττάρια σε β,γ μεθυλενικά ανάλογα της τριφωσφορικής αδενοσίνης (AppCp μεταβολίτες), με τη μεσολάβηση της αμινο-ακυλο tRNA συνθετάσης (αντίστροφη δράση του ενζύμου, το οποίο σε φυσιολογικές συνθήκες συμμετέχει στην ενεργοποίηση αμινοξέων κατά την πρωτεϊνοσύνθεση). Με αυτόν τον τρόπο η ομάδα P-C-P των διφωσφονικών αντικαθιστά την ομάδα P-O-P στην τριφωσφορική αδενοσίνη(ATP). Οι μη υδρολυόμενοι μεταβολίτες συσσωρεύονται στο κυτταρόπλασμα των οστεοκλαστών και επάγουν τον κυτταρικό θάνατο, πιθανώς εμποδίζοντας τη δράση ενζύμων που χρησιμοποιούν την ATP (Frith και συν. 2001).

II) Τα δραστικότερα αμινοδιφωσφονικά (NBPs) που χαρακτηρίζονται από το άτομο αζώτου, είτε σε μια αλκυλομάδα είτε μέσα σε ετεροκυκλική δομή. Μέλη αυτής της ομάδας εμπλέκονται στην οδό βιοσύνθεσης της μεβαλονάτης (Luckman και συν. 1998), η οποία είναι γνωστή για το ρόλο της στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης και άλλων στερολών. Διάφορα ένζυμα αυτής της οδού χρησιμοποιούν ισοπρενοειδή διφωσφονικά ως υποστρώματα (IPP ισομεράση, FPPS, GGPP συνθετάση), επομένως τα διφωσφονικά θα μπορούσαν να δράσουν ως υποστρωματικά ανάλογα.
Σήμερα είναι πλέον γνωστό ότι κύριο στόχο των NBPs αποτελεί η FPPS (farnesyl pyrophosphate synthase), η οποία αναστέλλεται από το σύνολό τους σχεδόν (Fisher και συν. 1999). Το ένζυμο αυτό ανιχνεύεται τόσο στα υπεροξειδοσώματα όσο και στα μιτοχόνδρια και το κυτταρόπλασμα, ενώ η θέση δράσης των διφωσφονικών δεν είναι ακόμα γνωστή. Η αναστολή του ενζύμου εμποδίζει τη σύνθεση της FPP (farnesyl pyrophosphate), που αποτελεί υπόστρωμα και για τη συνθετάση της GGPP (geranyl-geranyl pyrophosphate synthase), προκειμένου να παραχθεί η GGPP. Τελικά τα κύτταρα στερούνται των FPP και GGPP που είναι μεταβολίτες απαραίτητοι για την μετα-μεταγραφική λιπιδική μετατροπή των μικρών GTPασών, όπως οι Ras, Rho και Rab (Dunford και συν. 2006). Οι GTP-άσες αυτές αποτελούν μια μεγάλη ομάδα πρωτεϊνών-σινιάλων σημαντικών για την επιβίωση και λειτουργία των

οστεοκλαστών. Η αναστολή της FPP συνθετάσης από τα NBPs οδηγεί επίσης στη συσσώρευση του άμεσου μεταβολίτη IPP (isopentenyl diphosphate) στο βιοχημικό μονοπάτι της μεβαλονάτης (για τη βιοσύνθεση στερολών). Αυτή η συσσώρευση του IPP αποτελεί από ότι φαίνεται και την αιτία για την αντίδραση οξείας φάσης, μία γνωστή παρενέργεια των διφωσφονικών που χορηγούνται κυρίως ενδοφλέβια, και χαρακτηρίζεται από την παρουσία πυρετού και συμπτώματα γρίπης. Εξάλλου πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι η συσσώρευση του IPP οδηγεί επίσης στην παραγωγή ενός νέου μεταβολίτη, του ApppI, από την ένωση της μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP) με το IPP. Όπως ακριβώς ο μεταβολίτης τύπου AppCp (μεθυλενικά ανάλογα του ATP) των απλών διφωσφονικών, έτσι και ο ApppI, αναστέλλει το ένζυμο ANT των μιτοχονδρίων και μπορεί να προκαλέσει την απόπτωση των οστεοκλαστών (Monkkonen και συν. 2006).



Ετιδρονάτη: 1ης γενιάς (πλάγια αλυσίδα αλκυλίου)

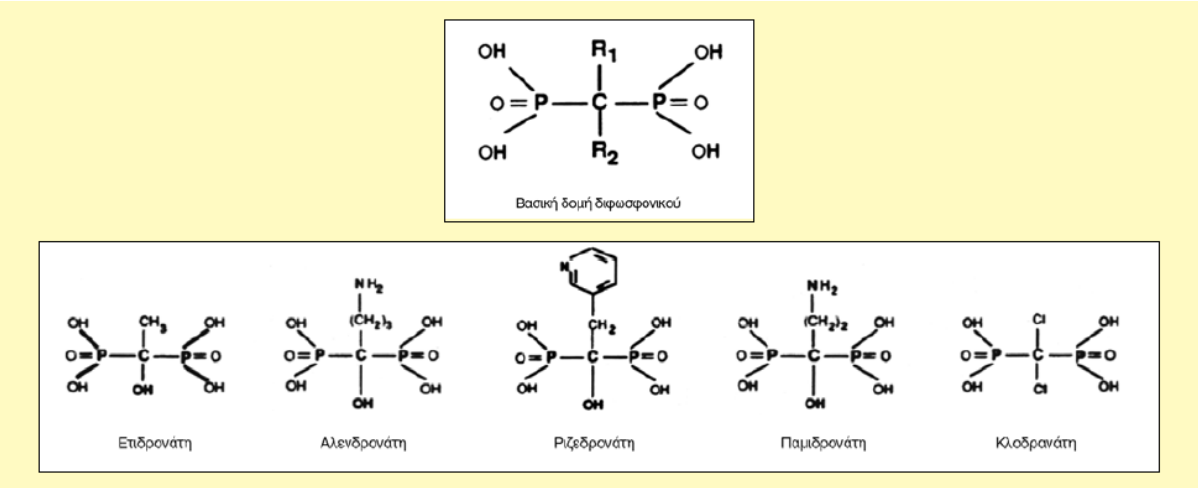
Αλενδρονάτη: 2ης γενιάς (αμινοδιφωσφονικά)

Ριζεδρονάτη: 3ης γενιάς (κυκλικές πλάγιες αλυσίδες)

(Rogers et al 1996)

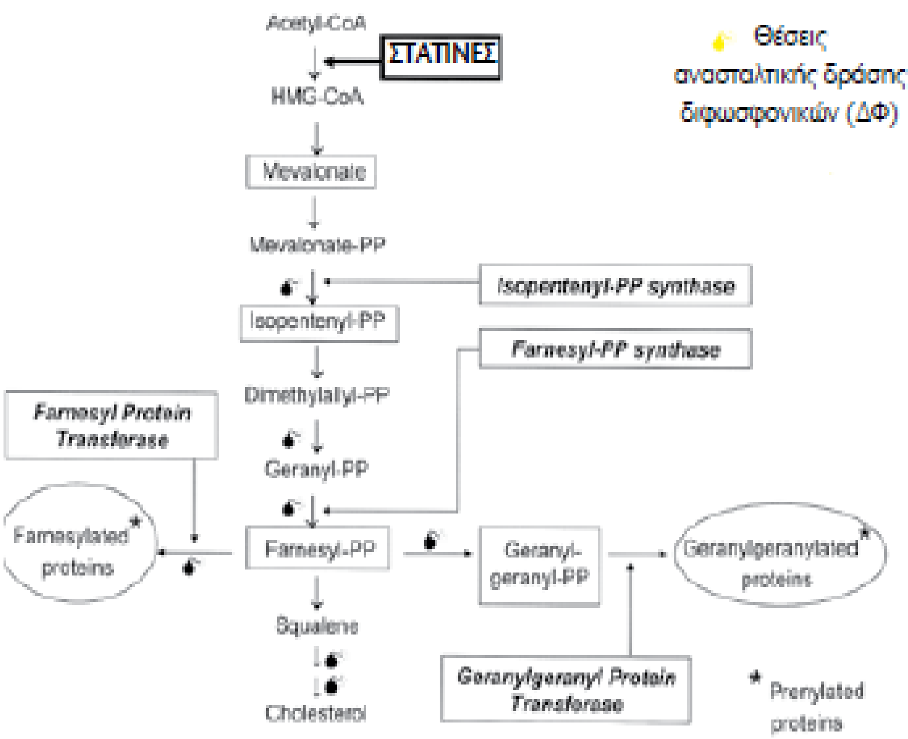
Όπως αναφέρθηκε, αποτελούν συνθετικά ανάλογα (παράγωγα) του πυροφωσφορικού, στη βασική δομή του οποίου και στο δεσμό P-O-P γίνεται αντικατάσταση του οξυγόνου με άνθρακα και προκύπτει P-C-P. Επιπλέον τα ΔΦ φέρουν δύο πλάγιες αλυσίδες R1 και R2, η μια βοηθά στην πρόσδεσή του στο οστούν και η άλλη καθορίζει τις φαρμακολογικές του ιδιότητες **(σχήμα 1 και 2).**

<u>Σχήμα 1</u>



(Benford et al 2001)

<u>Σχήμα 2</u>

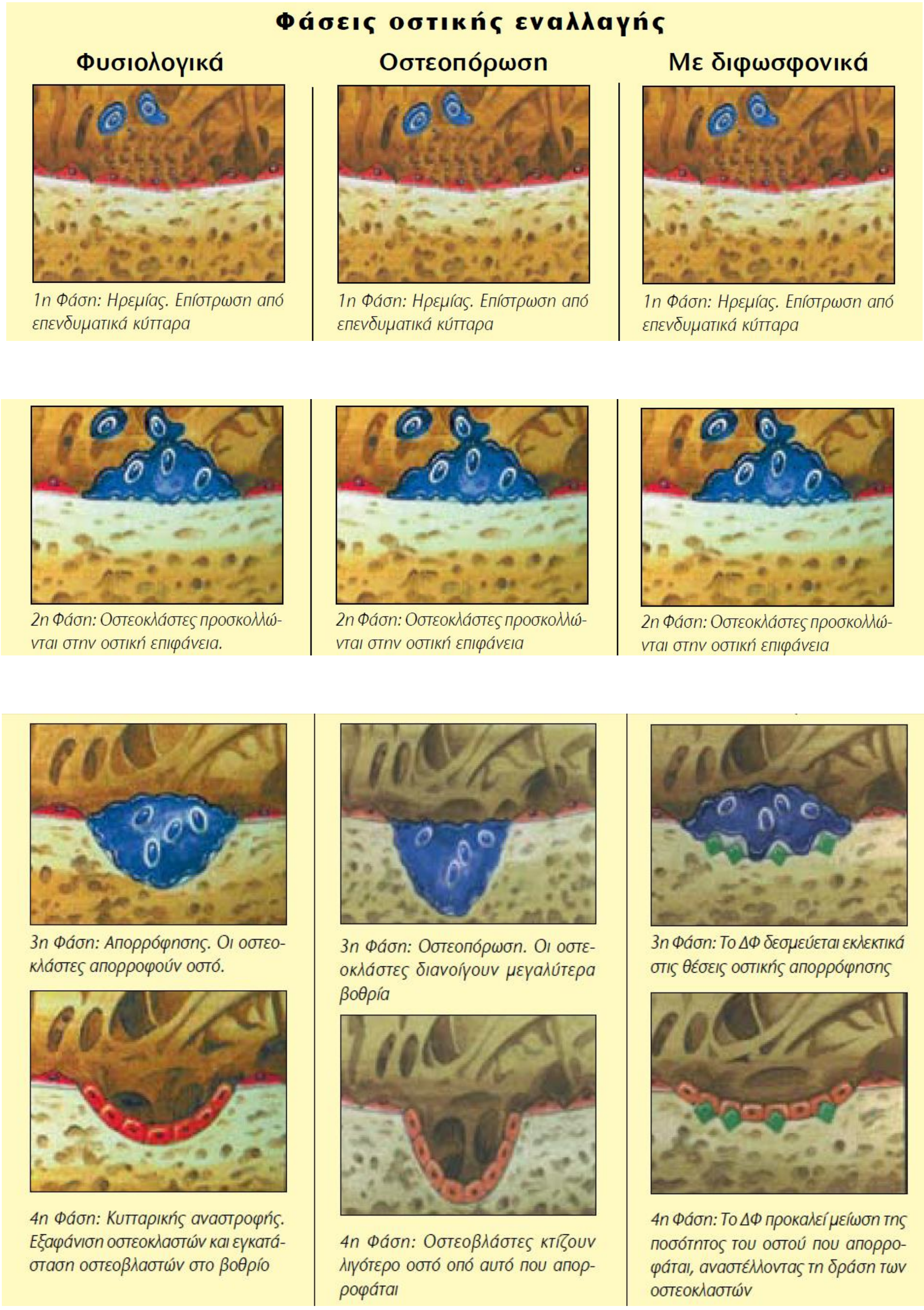


(Benford et al 2001)

Αυτή η μοριακή μεταβολή καθιστά τα ΔΦ ανθεκτικά στην ενζυματική διάσπαση, βραδύτατα μεταβολιζόμενα και με μεγάλη ημιπερίοδο ζωής, που αγγίζει τα 10 έτη. Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική των ΔΦ, η απορρόφησή τους γίνεται από το λεπτό έντερο σε ελάχιστη ποσότητα της τάξης του 0,5-5%. Η λήψη τροφής, ασβεστίου, σιδήρου, γαλακτοκομικών, καφέ ή πορτοκαλάδας παρεμποδίζει ή εξουδετερώνει την απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητά τους σε μεγάλο βαθμό. Τα διφωσφονικά προσκολλώνται στην επιφάνεια του οστού και υφίστανται απορρόφηση με κύριο στόχο την απενεργοποίηση των οστεοκλαστών, προλαμβάνοντας την οστική απώλεια. Έτσι, δημιουργούνται ρηχά βοθρία, τα οποία στη συνέχεια θα υπερπληρωθούν από τους οστεοβλάστες **(εικόνα 1).** Λόγω της ομοιότητας με το πυροφωσφορικό οξύ, δεσμεύονται εύκολα από τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, δημιουργώντας τοπικά κατάλληλο όξινο περιβάλλον. Ακόμη, λόγω της χημικής τους συγγένειας με το ασβέστιο, απορροφώνται εύκολα από τους οστεοκλάστες (ενδοκύττωση), οι οποίοι κορένονται και αποπίπτουν ή αποσύρονται παρεμποδίζοντας την οστική απορρόφηση (αντιοστεοκλαστική δράση). Επιπλέον, ασκούν δράση στο αποπτωτικό ένζυμο κασπάση των οστεοκλαστών, επισπεύδοντας την απόπτωσή τους (Rosen et al 2005).

<u>Εικόνα 1</u>

Φάσεις οστικής εναλλαγής και τρόπος δράσης διφωσφονικών



(Γουλές Δ. 2004)

Β) Η δράση των διφωσφονικών φαρμάκων

Δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένοι όλοι οι μηχανισμοί δράσης των διφωσφονικών. Τα διφωσφονικά καθηλώνονται εκλεκτικά στις οστικές επιφάνειες όπου η οστεοκλαστική δραστηριότητα είναι αυξημένη (Masarachia P et al, 1996).

Όταν ο οστεοκλάστης απορροφά το οστό, μέσα από ενζυματικούς μηχανισμούς, απορροφά και την ποσότητα των διφωσφονικών που είναι προσδεδεμένη στον υδροξυαπατίτη του οστού. Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι οι οστεοκλάστες απορροφούν τα διφωσφονικά με ενεργή ενδοκυττάρωση (Russel RGG 2007, Rogers MJ, 1996). Το γεγονός αυτό μειώνει τόσο τη λειτουργικότητα όσο και την βιωσιμότητα των οστεοκλαστών (Rogers MJ et al, 2000).

Διφωσφονικά που στο μόριο τους έχουν ένα ή περισσότερα άτομα αζώτου αναστέλλουν την μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος, η οποία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή χοληστερόλης καθώς και άλλων στερολών και ισοπρενοειδών λιπιδίων. Αυτά τα ισοπρενοειδή λιπίδια είναι απαραίτητα για την πρενυλίωση (προσθήκη πρενυλομάδων) ενζύμων που ονομάζονται GTPασες – τριφωσφορικών γουασινασών, οι οποίες είναι σημαντικές πρωτεΐνες μεταγωγής σημάτων αλλά και υπεύθυνες για το κυτταροσκελετό του κυττάρου. Τα πρενυλιωμένα αυτά ένζυμα ρυθμίζουν σημαντικές λειτουργίες των οστεοκλαστών, όπως είναι η μορφολογία των κυττάρων, η πτύχωση των μεμβρανών και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση). Με τον τρόπο αυτό ο οστεοκλάστης οδηγείται σε κατάσταση μη λειτουργικότητας, με τελικό στάδιο τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) (Rogers MJ et al, 2000, Hughes DE et al, 1995). Τα διφωσφονικά που δεν περιέχουν άζωτο, παρεμβαίνουν στο μηχανισμό παραγωγής ενέργειας των οστεοκλαστών και μέσα από αυτό το μηχανισμό τους οδηγούν στο θάνατο (Fleisch H,1991).

1. Η στόχευση των διφωσφονικών στα οστά και η ενδοκυττάρωση

Εξαιτίας της μεγάλης τάσης σύνδεσης των διφωσφονικών με το ανόργανο τμήμα του οστού, το φάρμακο απομακρύνεται ταχέως από την κυκλοφορία και συσσωρεύεται στις οστικές επιφάνειες. Σε μελέτες με ραδιοσημασμένα φάρμακα φαίνεται ότι τα διφωσφονικά απορροφώνται σε περιοχές οστικού σχηματισμού, ωστόσο προτιμούν τις περιοχές οστικής απορρόφησης (Masarachia και συν. 1996). Πολύ λίγες πληροφορίες υπάρχουν σχετικά με την in vivo διανομή των διφωσφονικών σε μικροανατομικό επίπεδο και για την ποσοτική διαφοροποίηση των διφωσφονικών μεταξύ των διαφόρων τύπων οστίτη ιστού, π.χ. δοκιδώδες /συμπαγές. Στη διάρκεια της οστικής απορρόφησης ο υποκυτταρικός χώρος των οστεοκλαστών οξύνεται και σε αυτό το περιβάλλον τα διφωσφονικά απελευθερώνονται από τις οστικές επιφάνειες, αυξάνοντας τοπικά τη συγκέντρωσή τους, ως έχουν ή ως άλατα ασβεστίου (Suda και συν. 1997). Με μια διαδικασία, παρόμοια της ενδοκύττωσης, τα διφωσφονικά εισέρχονται στους οστεοκλάστες. Η απελευθέρωση των BPs από το οστό, λόγω της οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες, αποτελεί προϋπόθεση για την ενδοκυττάρωσή τους, επιλεκτικά από τους οστεοκλάστες και την αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (Selander και συν. 1994, Murakami και συν. 1995). Στην περίπτωση δε που ανασταλεί η οστεοκλαστική απορρόφηση με τη χρήση καλσιτονίνης, οι οστεοκλάστες προστατεύονται από τη δράση των παγιδευμένων διφωσφονικών στο οστό (Marshall 1990). Τα διφωσφονικά δύνανται να επιδράσουν στους οστεοκλάστες σε απουσία της απορροφητικής δραστηριότητάς τους, μετά την τεχνητή τοπική μείωση του pH που οδήγησε στην απελευθέρωσή τους από το οστό (Owens και συν. 1997).

2. Ενδοκυττάριοι μηχανισμοί δράσης

α) Επίδραση στους οστεοκλάστες: Ο κυρίαρχος λόγος των διαφορών ανάμεσα στα BPs φαίνεται πως είναι οι βιοχημικοί τους στόχοι, μετά την ενδοκύττωσή τους από τους οστεοκλάστες. Υποστηρίζεται ότι τα BPs μπορεί να επηρεάσουν τη διαδικασία οστικής απορρόφησης μέσω των οστεοκλαστών ποικιλοτρόπως επιδρώντας τόσο στη στρατολόγηση, τη διαφοροποίηση και την απορροφητική ικανότητα των οστεοκλαστών όσο και στη μορφολογία τους, προκαλώντας την απόπτωσή τους in vitro (Sato και Grasser 1990).

Ένας ακόμα έμμεσος τρόπος δράσης των διφωσφονικών είναι η αναστολή της μεταβολικής δραστηριότητας των οστεοκλαστών, μέσω της αναστολής της αντλίας πρωτονίων-ATP. Με τον τρόπο αυτό αφενός αναστέλλεται η σύνθεση και η απελευθέρωση των υδρολυτικών ενζύμων και αφετέρου επηρεάζεται η ικανότητα αύξησης της οξύτητας στην εξωκυττάρια περιοχή δράσης των κυττάρων (David και Baron 1995).

β) Επίδραση στα οστεοκύτταρα: Τα BPs, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει με τους οστεοκλάστες, αναστέλλουν την απόπτωση των οστεοκυττάρων. Η δράση αυτή καθίσταται δυνατή με τη διάνοιξη των διαύλων κονεξίνης 43 και την ακόλουθη ενεργοποίηση κάποιων ενδοκυττάριων κινασών που διεγείρονται από εξωκυττάρια ερεθίσματα (Plotkin και συν. 2007). Η υπόθεση ότι ο μηχανισμός δράσης των BPs στα οστεοκύτταρα είναι διαφορετικός από το μηχανισμό δράσης στους οστε-οκλάστες, επαληθεύεται από το γεγονός ότι ακόμα και διφωσφονικά με ασθενέστερη αντιαπορροφητική δράση αυξάνουν την ικανότητα επιβίωσης των οστεοκυττάρων (Kogianni και συν. 2004, Plotkin και συν. 2007).

Τελευταία, η υπόθεση ότι τα BPs αποκτούν πρόσβαση στα οστεοκύτταρα ανάλογα με την ικανότητά τους να συνδέονται με το ανόργανο μέρος του οστού και κάποιες εγγενείς δομικές ιδιότητές τους κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος. Η υπόθεση αυτή βασίζεται και στο γεγονός ότι τα οστεοκύτταρα διαθέτουν ένα μεγάλο δίκτυο σωληνίσκων, ανόργανες δηλαδή επιφάνειες όπου τα διφωσφονικά μπορεί να προσροφηθούν, με συνολική επιφάνεια που υπολογίζεται γύρω 1000-5000m2! (Parfitt, 1976). Είναι δε πολύ πιθανή η μεταφορά τροφικών στοιχείων (και φαρμάκων) από το εξω-κυττάριο υγρό στο εσωτερικό τους μέσω αυτού του τεράστιου επιφανειακού δικτύου σωληνίσκων.

γ) Επίδραση στους οστεοβλάστες: Οι περισσότερες από τις κλινικές δράσεις στην οστεοβλαστική λειτουργία αποδίδονται σε έμμεσες δράσεις στον κύκλο οστικού μεταβολισμού, μέσω της μείωσης της οστικής απορρόφησης. Αρκετά χρόνια πριν αναφέρθηκε από ερευνητές ότι τα BPs αναστέλλουν έμμεσα την οστεοκλαστική δραστικότητα, προάγοντας τη σύνθεση και έκκριση ενός παράγοντα μικρού μοριακού βάρους (<10 kDa) από τους οστεοβλάστες, ο οποίος δρα στα προγονικά κύτταρα, εμποδίζοντάς τα να σχηματίσουν ώριμους οστεοκλάστες (Vitte και συν. 1996)

δ) Επίδραση στην αγγειογένεση: Η απελευθέρωση των διφωσφονικών από το οστό προκαλεί τη μείωση της συγκέντρωσης του κυκλοφορούντος στο αίμα αγγειακού αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου (Ruggiero και συν. 2004, Ferreti και συν. 2005). Ο παράγοντας VEGF (vascular endothelial growth factor) δεν προάγει μόνο την ανάπτυξη των κυττάρων του ενδοθηλίου, αλλά και την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και συνεπώς τη μεταφορά πρωτεϊνών και κυττάρων από την αιματική κυκλοφορία προς τους ιστούς (Ferrara και συν. 1992). Μελέτες έχουν δείξει ότι μέρος της αντινεοπλασματικής ικανότητας των BPs οφείλεται στην αναστολή της αγγειογένεσης. Οι Wood και συν. (2002) ήταν οι πρώτοι που έδειξαν πως τα διφωσφονικά με αμινο-τελικό άκρο, όπως το ζολεδρονικό οξύ, αναστέλλουν την ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων ενώ οι Santini και συν. (2002) έδειξαν πως το παμιδρονικό οξύ μπορεί να αναστείλει τη σύνθεση του VEGF σε καρκινικούς ιστούς.

3. Επίδραση στους ιστούς γενικά

Τα διφωσφονικά, που είναι ισχυροί ανασταλτικοί παράγοντες της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, έχουν μια μάλλον σύντομη μέση διάρκεια ζωής στο αίμα, μεταξύ 30 λεπτών και 2 ωρών, αλλά όταν ενσωματωθούν σε κρυστάλλους υδροξυαπατίτη μπορούν να παραμείνουν δεσμευμένα στο οστό μέχρι και 12 έτη χωρίς να μεταβολιστούν (Migliorati CA και συν. 2005, Wood και συν. 2002). Η κάθαρση των φαρμάκων είναι νεφρική χωρίς μεταβολικές τροποποιήσεις (Migliorati CAβ και συν. 2005, Wood και συν. 2002). Η δομή των δισφωσφονικών καθορίζει την παραμονή τους στο οστό, την φαρμακευτική ισχύ τους και τα ενδοκυτταρικά αποτελέσματά τους. Τα παλαιότερα και λιγότερο ισχυρά φάρμακα, όπως η etidronate, η clodronate και η tiludronate, τα αποκαλούμενα και διφωσφονικά πρώτης γενεάς, προσλαμβάνονται από τους οστεοκλάστες και μετατρέπονται στα τοξικά ανάλογα του ATP (Αδε-νοσίνο-Τριφωσφορικό Οξύ, ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου). Εντούτοις, τα άμινο-διφωσφονικά ή 2ης γενεάς διφωσφονικά δρουν μέσω της αναστολής της φαρμεσύλ-φωσφορικής συνθάσης, ενός ενζύμου που περιλαμβάνεται στην μεταβολική συν-θετική οδό της χοληστερόλης, από το μεβαλονικό. Το τελευταίο, αθροιζόμενο, αναστέλλει μια παράλληλη μεταβολική οδό που ελέγχει την γουανιλίωση των πρωτεϊνών και επομένως οδηγεί στην αδρανοποίηση των GTP-ασών (GTP-Γουάνυλο-Τριφω-σφορικό Οξύ, από τους κύριους ενδοκυττάριους αγγελιοφόρους) και επομένως της μεταβίβασης κυτταρικών σημάτων από κυτοκίνες, με επακόλουθη την παρεμπόδιση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Επίσης προκαλούν κυτταρική απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) των οστεοκλαστών αλλά, αντίθετα από ότι ισχύει για τα 1ης γενεάς διφωσφονικά, η απόπτωση δεν αποτελεί ένα απαραίτητο βήμα για την παρεμπόδιση της οστικής απορρόφησης (Woo και συν. 2006). Η ικανότητα των διφωσφονικών να εμποδίζουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα και η επακόλουθη μείωση του οστικού μεταβολισμού, έχουν χρησιμοποιηθεί για να θεραπεύσουν σειρά παθολογικών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από αύξηση της οστικής αναδιαμόρφωσης (Bone Remodelling). Έχει καταδειχθεί ότι τα διφωσφονικά αυξάνουν την οστική μάζα και ελαττώνουν τη συχνότητα των καταγμάτων σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (Brufsky, 2008). Αυτά τα φάρμακα είναι επίσης αποδοτικά στην πρόληψη της οστικής απώλειας συνεπεία γήρανσης, υπεροιστρογοναιμίας και χρήσης κορτικο-στεροειδών (Hess και συν. 2008). Η χρησιμότητά τους έχει επιδειχθεί επίσης στη θεραπεία άλλων νόσων όπως η νόσος του Paget, η ινώδης δυσπλασία, η ατελής οστεογένεση, η ετερότοπη οστεογένεση και η νεοπλασματική υπερασβεστιαιμία (Hess και συν. 2008). Τέλος, πρόσφατα έχει επισημανθεί ότι τα διφωσφονικά μπορεί να έχουν και άμεση ογκοκατασταλτική δράση με την παρεμπόδιση της ανάπτυξης οστικών μεταστάσεων (Body και συν. 1996, Neville-Webbe και συν. 2002, Migliorati και συν. 2005, Woo και συν. 2006, Reid και συν. 2007). Τα άμινο-διφωσφονικά επάγουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων ενώ εμποδίζουν τη σύνδεσή τους στην οστική θεμέλια ουσία, επομένως εμποδίζουν την καρκινική διήθηση.

Εμφανίζουν επίσης αντι-αγγειογεννετική δράση, η οποία πιθανά να ενισχύει την αντι-καρκινική δράση τους (Santini και συν. 2002, Hashimoto και συν. 2007). Ο κύριος περιορισμός των per os διφωσφονικών είναι η φτωχή απορρόφησή τους από το πεπτικό (<1%) και η πρόκληση γαστρικών διαταραχών (Reid και συν. 2007, Coleman, 2008, Landesberg και συν. 2008). Επιπλέον, η από του στόματος χορήγηση είναι δύσκολα εφαρμόσιμη όσον αφορά τη συμμόρφωση των ασθενών και κατά συνέπεια έχουν αναπτυχθεί σκευάσματα που μπορούν να χορηγη-θούν ενδοφλεβίως. Αυτά είναι συνήθως καλά ανεκτά, αν και αναφέρονται περιστασιακά συμπτώματα ομοιάζοντα με γρίπη και παροδική υπασβεστιαιμία (Coleman, 2008). Είναι επίσης ενδεδειγμένο να ελεγχθεί η κρεατινίνη πλάσματος, δεδομένου ότι μια ρύθμιση της δόσης ή του μεσοδιαστήματος χορήγησης μπορεί να απαιτηθεί στην περίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας (Michaelson και Smith, 2005, Coleman, 2008). Επιπλέον, η ενδοφλέβια χορήγηση των διφωσφονικών είναι η μορφή που συχνότερα έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη οστεονέκρωσης των γνάθων (Bamias και συν. 2005, Marx και συν. 2005, Coleman, 2008, Ruggiero και συν. 2006).

4. Φαρμακοκινητική των διφωσφονικών

Τα διφωσφονικά γενικά απορροφώνται, αποθηκεύονται και απεκκρίνονται αμετάβλητα.

- Η βιοδιαθεσιμότητα μιας από του στόματος δόσης διφωσφονικών είναι χαμηλή, μεταξύ 0.75% (Gertz et al) και 10 % της χορηγηθείσας δόσης (Fleisch 1991).
- Οι πιο ισχυροί παράγοντες (π.χ. ζολεδρονικό οξύ) έχουν τη μικρότερη εντερική απορρόφηση.

- Το ασβέστιο και ο σίδηρος των τροφίμων (ιδιαιτέρως, το γάλα ή άλλα γαλακτοκομικά προιόντα, ο χυμός πορτοκαλιού και ο καφές) μειώνουν την απορρόφηση.
- Μεταξύ 20 και 80 τοις εκατό της απορροφώμενης δόσης των διφωσφονικών προσλαμβάνεται ταχέως από το οστό. Το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα ούρα. Αυτό κυμαίνεται μεταξύ των ενώσεων (20% για την κλοδρονάτη, 50% για την ετιδρονάτη,50% για το ζολεδρονικό οξύ)
- Ο χρόνος ημίσειας ζωής για τα κυκλοφορούντα διφωσφονικά είναι σύντομος, της τάξεως κάποιων ωρών.
- Μόλις τα διφωσφονικά δεσμευθούν και ενσωματωθούν στο οστό, μπορεί να παραμείνουν εκεί για χρόνια.
- Αφού ενσωματωθούν στο οστό δεν μπορούν να έρθουν σε επαφή με τους νέους οστεοκλάστες. Γι΄αυτό και θα πρέπει να χορηγούνται σε συνεχόμενη βάση για να διατηρείται το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Γ) Γενικές Επιπλοκές

Τα διφωσφονικά, αν και είναι σχετικά ασφαλή φάρμακα, μπορούν να παρουσιάσουν ορισμένες επιπλοκές.

Στις περιπτώσεις χορήγησής τους από το στόμα, είναι δυνατόν να παρουσιαστεί οστεονέκρωση, αλλά με μικρή συχνότητα κινδύνου. Η οστεονέκρωση στις γνάθους από λήψη διφωσφονικών (ΟΝΓΑΔ) εντοπίζεται και στις δύο γνάθους, συχνότερα όμως στην κάτω γνάθο, λόγω της μικρότερης αγγείωσης, όπου και αποτελεί την κύρια θέση εντόπισής της. Οι Marx και συν. (2005) υποστηρίζουν ότι σε περιπτώσεις διάγνωσης της ΟΝΓΑΔ σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά από το στόμα, παρατηρείται αυτόματη εμφάνιση της νόσου, σε ποσοστό 50% .

Ακόμη σαν επιπλοκή από την χρήση διφωσφονικών χαρακτηρίζεται η παρουσία διαβρώσεων στο βλεννογόνο του στόματος, αν και εμφανίζονται σπάνια. Μερικές φορές προκαλούν δυσπεπτικά ενοχλήματα, διάρροια, ναυτία, τυμπανισμό και συμπτώματα από τον οισοφάγο (οισοφαγίτιδα). Η σχολαστική τήρηση των κανόνων λήψης των ΔΦ ελαχιστοποιεί τις παρενέργειες αυτές. Η εμφάνιση επιπλοκών αποτελεί συνάρτηση παραγόντων όπως: το είδος, η δοσολογία και η οδός λήψης του φαρμάκου (Hewitt C et al 2007, Migliorati CA et al 2005). Οι επιπλοκές από την χρήση διφωσφονικών ανάλογα με τη συχνότητά τους αναφέρονται στον Πίνακα 4.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Ι. Συχνές

- Κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος
- Γαστρεντερικές διαταραχές (δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσφαγία, οισοφαγίτιδα, διαβρώσεις οισοφάγου)
- Μυοσκελετικές διαταραχές (μυοσκελετικός πόνος)
- Οστεονέκρωση γνάθων (όταν συνυπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες)

ΙΙ. Σπάνιες

- Ελκώσεις βλεννογόνου στόματος
- Κνίδωση, αγγειοοίδημα
- Διαταραχές οφθαλμών (ραγοειδίτις, σκληρίτιδα)
- Στένωση οισοφάγου
- Διαταραχές του δέρματος (εξανθήματα, κνησμός, ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο Lyell)

(Λάσκαρης Γ., Γκάγκαρη Ε. 2008)

Αντίστοιχα οι συχνότερες επιπλοκές που εμφανίζονται στο στόμα φαίνονται στον Πίνακα 5.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

- Οστεονέκρωση των γνάθων
- Συχνότητα 0,5-2,5/100.000 ασθενείς υπό θεραπεία κάθε χρόνο
- Συχνότερη προσβολή της κάτω γνάθου
- Σχέση κάτω γνάθου-άνω γνάθου 2:1
- Πολύ σπάνια διαβρώσεις στο βλεννογόνο του στόματος
- Υψηλός ο κίνδυνος από ενδοφλέβια λήψη
- Χαμηλός κίνδυνος από λήψη από το στόμα
- Οι επιπλοκές μπορεί να αναπτυχθούν είτε αυτόματα είτε μετά από τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση

(Λάσκαρης Γ., Γκάγκαρη Ε. 2008)

Δ) Πρόληψη γενικά

Τον Ιούνιο του 2004 ομάδα ειδικών πρότεινε την ταξινόμηση των ασθενών υπό αγωγή με διφωσφονικά στις κάτωθι σε τρεις ομάδες (Woo και συν. 2006):

Ομάδα 1: ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν τη θεραπεία. Εδώ περιλαμβάνονται και οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν per os αγωγή για οστεοπόρωση,

Ομάδα 2: ασθενείς χωρίς οστεονέκρωση, υπό αγωγή με διφωσφονικά,

Ομάδα 3: ασθενείς με οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά.

Η προληπτική θεραπεία που πρέπει να δοθεί σε κάθε ομάδα ασθενών παρουσιάζεται **στον πίνακα 6** και είναι παρόμοια με αυτή που προτείνεται από τους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν στην ακτινοβολία στο κεφάλι και το λαιμό, καθώς επίσης και εκείνους που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (Bagan και συν. 2007, Marx και συν. 2007, Gomez Font και συν.2008). Παρά την ύπαρξη της ταξινόμησης των ασθενών μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες που να προτείνουν συγκεκριμένη θεραπευτική αντιμετώπιση για κάθε στάδιο ασθενών με οστεονέκρωση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Στάδιο ασθενούς	Προτεινόμενη αγωγή
Ομάδα 1	Θεραπεία ενεργών φλεγμονών, εξαγωγή εγκλείστων οδόντων. Εξαγωγή δοντιών με δυσχερή αποκατάσταση και περιοδοντικών δοντιών με κακή πρόγνωση. Οδοντιατρικός έλεγχος δις ετησίως: Ενδοδοντικές θεραπείες και υπερουλική αποτρύγωση
Ομάδα 2	< 3 μήνες υπό θεραπεία = όπως ομάδα 1 >3 μήνες υπό θεραπεία: αποφυγή χειρουργικών πράξεων (υποουλική αποτρύγωση, χειρουργικές εξαγωγές). Χορήγηση συστηματικής αντιμικροβιακής θεραπείας. Εξαγωγές μόνο με την κλειστή μέθοδο, χωρίς κάκωση του οστού, συρραφή και τακτκός έλεγχος μέχρι την πλήρη επούλωση
Ομάδα 3	= όπως ομάδα 2 με >3 μηνών θεραπεία. Διάγνωση με CT . Απολυματεκτομή με το ελάχιστο δυνατό τραύμα. Στοματοπλύσεις με χλωρεξιδίνη 0, 12% ή H202. Συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή με μονοθεραπεία ή συνδυασμένη. Μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη. Μαλακά επιθέματα οδοντοστοιχιών

Ομάδα 1: ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν τη θεραπεία. Εδώ περιλαμβάνονται και οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν per os αγωγή για οστεοπόρωση,
Ομάδα 2: ασθενείς χωρίς οστεονέκρωση, υπό αγωγή με διφωσφονικά,
Ομάδα 3: ασθενείς με οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά

Πίνακας 6: Προληπτική αγωγή σε ασθενείς υπό διφωσφονικά (Hansen et al 2006)

4. ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΓΝΑΘΩΝ

Α) μηχανισμοί πρόκλησης οστεονέκρωσης

Η δράση των διφωσφονικών στα οστά γίνεται σε επίπεδο ιστού-κυττάρων και μοριακό. Ο τρόπος δράσης τους δεν είναι απόλυτα γνωστός. Όμως, έρευνες δείχνουν να αναστέλλουν από την μια μεριά, τη δράση των οστεοκλαστών και κατ'επέκταση την οστική αναδιαμόρφωση (remodeling) και από την άλλη, να έχουν αντιαγγειογενετική δράση παρεμποδίζοντας το σχηματισμό νέων αγγείων διαταράσσοντας έτσι την κυκλοφορία του αίματος. Με αυτούς τους μηχανισμούς μπορεί να ερμηνευτεί και η οστεονέκρωση των γνάθων (Marx RE et al 2005, AAOMS 2007).

Η αδυναμία του οστού να αναδιαμορφωθεί και η μειωμένη αγγείωση εμποδίζουν ένα τραύμα (π.χ. εξαγωγή δοντιού) να επουλωθεί. Το γεγονός της εμφάνισης της οστεονέκρωσης αποκλειστικά στις γνάθους σε σχέση με άλλα οστά του σκελετού εξηγείται από (α) τις αυξημένες ανάγκες αναδιαμόρφωσης στην περιοχή, λόγω συχνών επεμβάσεων, τραυματισμών ή μασητικών φορτίσεων, (β) την ύπαρξη φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας στο στόμα, (γ) την εγγύτητα του φατνιακού οστού στο στοματικό περιβάλλον μέσω της ουλοδοντικής σχισμής και (δ) την αυξημένη συγκέντρωση του φαρμάκου στην περιοχή των γνάθων λόγω αυξημένης αιματικής ροής (Marx RE et al 2005, AAOMS 2007, Bagan JV 2007).

Β) ΘΕΩΡΙΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΣΤΙΣ ΓΝΑΘΟΥΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο πρωταρχικός μηχανισμός δράσης των διφωσφονικών είναι η αναστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών .

Πιο συγκεκριμένα,

- Απορροφώνται στην επιφάνεια των μεταβολικώς ενεργών οστών.
- Όταν τα διφωσφονικά εισχωρήσουν στους οστεοκλάστες, τα κύτταρα αυτά χάνουν τα χαρακτηριστικά τους πτυχωτά άκρα και την ικανότητά τους να αποσυνθέτουν τα οστά.
- Οι οστεοκλάστες ξεκινούν επίσης να υφίστανται απόπτωση ή προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο αφότου αφομοιώσουν τα διφωσφονικά.
- Τα διφωσφονικά μειώνουν τη λειτουργία και τον αριθμό των οστεοκλαστών.

Υπάρχουν δύο θεωρίες- ξεχωριστές οδοί μέσω των οποίων τα διφωσφονικά επηρεάζουν τους οστεοκλάστες, ανάλογα με την παρουσία ή όχι ατόμου αζώτου στο μόριό τους.

Μολονότι όλα τα διφωσφονικά έχουν παρόμοια αποτελέσματα στους οστεοκλάστες, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων συμβαίνουν αυτά τα αποτελέσματα φαίνονται να εμπλέκουν δύο τουλάχιστον ξεχωριστές οδούς, αναλόγως με το κατά πόσον το διφωσφονικό έχει ένα άτομο αζώτου σε μία από τις πλευρικές αλυσίδες άνθρακα. Η κατανόηση αυτών των δύο οδών έχει οδηγήσει σε περαιτέρω έρευνα όσον αφορά τους τρόπους που τα διφωσφονικά ενδεχομένως επηρεάζουν και άλλα κύτταρα, όπως τα καρκινικά (Oades et al 2003, Virtanen et al 2002).

Τα διφωσφονικά που δεν περιέχουν άτομο αζώτου, όπως η ετιδρονάτη και η κλοδρονάτη, είναι σχετικώς αδύναμοι αναστολείς της οστικής απορρόφησης.

Τροποποιούν την κυτταρική παραγωγή της τριφωσφορικής αδενοσίνης ATP, ενώ οι μεταβολίτες τους προσκολλώνται στην ATP, εμποδίζοντας τον φυσιολογικό μεταβολισμό των κυττάρων.

Τα διφωσφονικά που περιέχουν ένα ή περισσότερα άτομα αζώτου, όπως η παμιδρονάτη και το ζολεδρονικό οξύ , δεν εισχωρούν στις οδούς της ATP. Αυτά τα διφωσφονικά αναστέλλουν την οδό του μεβαλονικού οξέος που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της χοληστερόλης, άλλων στερολών, και των ισοπρενοειδών λιπιδίων. (Oades et al 2003, Virtanen et al 2002, Tenta R et al 2004). Αυτή η τελευταία ομάδα ενώσεων είναι απαραίτητη για την τροποποίηση (πρενυλίωση) των μικρών ενζύμων (τριφωσφορικών γουασινοσινασών) που αποτελούν σημαντικές πρωτεΐνες σηματοδότησης.

Αυτά τα πρενυλιωμένα ένζυμα ρυθμίζουν αρκετές σημαντικές λειτουργίες των οστεοκλαστών, συμπεριλαμβανομένων των εξής:

μορφολογίας των κυττάρων

κυτταροσκελετικής διάταξης

πτύχωσης μεμβρανών

απόπτωσης

Όταν δεν συμβαίνει πρενυλίωση, τα ένζυμα αυτά χάνουν τη δραστηριότητά τους. Οι μεταβολές στην πλευρική αλυσίδα των διφωσφονικών που περιέχει άζωτο η οποία αναστέλλει την πρενυλίωση φαίνεται ότι προκαλούν μια αντίστοιχη μεταβολή στην αντιαπορροφητική ισχύ. Αυτή είναι η πρώτη ένδειξη ότι μια συγκεκριμένη δομική μεταβολή των διφωσφονικών αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο βιοχημικό αποτέλεσμα (Dunford JE 2006, Virtanen et al 2002) .

Αν και ο πρωταρχικός στόχος της δραστηριότητας των διφωσφονικών είναι η οστεοκλάστη, έχουν παρατηρηθεί πολλά άλλα κλινικά αποτελέσματα. Είναι γνωστό δηλαδή ότι οι οστεοκλάστες παρόλο που προέρχονται από τα αιματοποιητικά πρόδρομα κύτταρα , παράλληλα γνωρίζουμε ότι τα διφωσφονικά ελαττώνουν το σχηματισμό οστεοκλαστών. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι τα διφωσφωνικά μπορούν να επηρεάσουν τη δράση των οστεοκλαστικών προδρομικών κυττάρων.

Τα διφωσφονικά ενδέχεται επίσης να διεγείρουν τις οστεοβλάστες να παράγουν οι ίδιες παράγοντα αναστολής των οστεοκλαστών, γεγονός που οδηγεί σε επίδραση στην δράση των οστεοβλαστών (Dunford JE 2006) .

Συγκεκριμένα η απάντηση στο ερώτημα, γιατί προσβάλλονται από την οστεονέκρωση οι γνάθοι δίνεται μέσα από δύο θεωρίες:

1) Τα οστά των γνάθων διαχωρίζονται από το στοματικό περιβάλλον με το περιόστεο και το βλεννογόνο των ούλων. Αυτό το λεπτό ιστικό στρώμα μπορεί εύκολα να χάσει τη συνέχειά του μετά από ένα π.χ. τραύμα οπότε αρχίζει η νέκρωση του οστού μέσω των μηχανισμών που προαναφέρθηκαν.

2) Τα δόντια έρχονται σε άμεση επαφή με το στοματικό περιβάλλον, και αποικίζονται από μικροβιακό παράγοντα που προκαλεί πλάκα, πέτρα,τερηδόνα. Λόγω του γεγονότος ότι διαχωρίζονται από το οστό μέσω των λεπτών περιοδοντικών ιστών είναι εύκολο υπό κάποιες συνθήκες να περάσει ο μικροβιακός παράγοντας στο υποκείμενο οστικό υπόστρωμα (Marx RE et al 2005, AAOMS 2007, Bagan JV 2007).

Γ) Παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης των γνάθων

Στη συντριπτική πλειοψηφία ενοχοποιούνται τα ενδοφλέβια διφωσφονικά, με συχνότερη τη zolendronate και ακολούθως την pamidronate, αν και έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης και με *per os* χορήγηση (με συχνότερη την alendronate)

Χρονική διάρκεια: Η αύξηση του χρόνου χορήγησης αυξάνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης. Για τα ενδοφλέβια σκευάσματα δεν αναφέρεται συγκεκριμένο ελάχιστο χρονικό διάστημα χορήγησης, σε αντίθεση με τα *per os,* όπου αναφέρεται ως κατώτερο όριο για την εμφάνιση του κινδύνου οστεονέκρωσης τα 3 έτη (Marx RE et al 2007).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου (σε συνδυασμό με τη χορήγηση διφωσφονικών):

Φάρμακα: Κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπευτικά

Γενική υγεία: Ηλικία (με την αύξηση της ηλικίας ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα αυξάνει ο κίνδυνος), σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, οινόπνευμα, νεφρική δυσλειτουργία, αγγειακές διαταραχές, συνδυασμός οστεοπόρωσης με οστικές καρκινικές μεταστάσεις, τύπος καρκίνου (αυξημένος κίνδυνος σε πολλαπλό μυέλωμα), στοματικές λοιμώξεις

Τοπικοί παράγοντες: Οδοντοφατνιακή χειρουργική με συχνότερη την απλή εξαγωγή, λεπτός βλεννογόνος (έσω λοξή γραμμή, εξοστώσεις), τραυματισμός από οδοντοστοιχίες, κακή στοματική υγιεινή (Marx RE et al 2007, Buggiero SL et al 2006).

<u>Δ) Κλινική εικόνα: νέκρωση οστού- φλεγμονή- οίδημα-θεραπεία</u>

Κλινικά η βλάβη μπορεί να εμφανιστεί με την εικόνα απογυμνωμένου οστού, χωρίς ύπαρξη πόνου. Συνήθως όμως εκδηλώνεται με έντονο πόνο, κινητικότητα των δοντιών, συρίγγιο στο βλεννογόνο ή στο δέρμα, και σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρείται απογυμνωμένο οστό εξωστοματικά. Κατά την απόξεση της απογυμνωμένης περιοχής δεν υπάρχει πόνος ή αιμορραγία, κλινικά σημεία που οφείλονται στη απώλεια αγγείωσης . Ο πόνος που υπάρχει οφείλεται ή στη δευτερογενή φλεγμονή των μαλακών ιστών ή σε τραυματισμό των παρακείμενων μαλακών μορίων. Υπάρχουν περιπτώσεις που οι ασθενείς αναφέρουν παραισθησία στην περιοχή του κάτω χείλους η οποία οφείλεται είτε στην επέκταση της φλεγμονής στο κάτω φατνιακό νεύρο, είτε στη συμπίεσή του από οστικό απόλλυμα. Σε ιδιαίτερες περιπτώσεις μπορεί να προκύψει κάταγμα της γνάθου. Στις περιπτώσεις που η οστεονέκρωση εντοπίζεται στην οπίσθια περιοχή της άνω γνάθου, είναι δυνατόν να δημιουργηθεί παραρρινοκολπίτιδα ή στοματοκολπικό συρίγγιο. Η συνηθέστερη περιοχή εντόπισης και εκδήλωσης οστεονέκρωσης είναι η οπίσθια περιοχή της κάτω γνάθου γλωσσικά, πάνω από την έσω λοξή γραμμή, όπου ο βλεννογόνος είναι πολύ λεπτός (Marx RE et al 2005, Markiewicz MR et al 2005, Licatta AA 2005) .

Οι Ruggiero et al (2006) κατατάσσουν την οστεονέκρωση σε 3 στάδια: Στάδιο I ασυμπτωματική, στάδιο II πόνος, φλεγμονή και στάδιο III πόνος, φλεγμονή, κατάγματα, εκτεταμένη οστεόλυση.

<u>Αντιμετώπιση-θεραπεία οστεονέκρωσης</u>: Σκοπός είναι η αναστολή της επέκτασης, η αποδρομή της φλεγμονής και η ανακούφιση των ασθενών από τον πόνο. Η αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης εξαρτάται από το στάδιο της νόσου σύμφωνα με την ταξινόμηση των Ruggiero et al (2006) και είναι κυρίως συντηρητική και συμπτωματική.

Στάδιο Ι: Χρήση αντιμικροβιακών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης 0,12% καθημερινά.

Στάδιο ΙΙ: Χρήση αντιμικροβιακών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης 0,12% καθημερινά και χορήγηση αντιβίωσης, συνήθως per os πενικιλίνης σε συνδυασμό πολλές φορές με μετρονιδαζόλη. Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη χρησιμοποιείται δοξυκυκλίνη, αζιθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, κλινδαμυκίνη ή άλλα αντιβιοτικά. Δεν χρησιμοποιείται κλαριθρομυκίνη, γιατί δεν περιλαμβάνει στο φάσμα της τους συχνότερους μικροοργανισμούς που επιμολύνουν τη νέκρωση (ακτινομύκητες, Eikenella,Moraxella). Η αντιβίωση συνεχίζεται για 14 μέρες ή μέχρι να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή και ο πόνος. Η καλλιέργεια και το αντιβιόγραμμα προτείνεται από κάποιους ερευνητές ιδιαίτερα σε περιστατικά επιμένουσας φλεγμονής.

Στάδιο ΙΙΙ: Χρήση όλων των προηγουμένων σε συνδυασμό με χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες όμως απαιτούν πολύπλοκο σχεδιασμό και δεν έχουν εγγυημένο αποτέλεσμα.

Ε) Ακτινογραφική εικόνα

Η ακτινολογική απεικόνιση της βλάβης εξαρτάται από το στάδιο εξέλιξής της. Στα αρχικά στάδια δεν παρατηρούνται ιδιαίτερες μεταβολές. Όσο όμως προχωράει η καταστροφή του οστού παρατηρείται μονόχωρη διαύγαση με ακανόνιστο περίγραμμα και ασαφή όρια. Με την εξέλιξη της νόσου το οστό καταστρέφεται ακόμη περισσότερο και οι ακτινοδιαυγαστικές περιοχές μεγεθύνονται και χωρίζονται μεταξύ τους από νησίδες φυσιολογικού οστού. Τμήματα του νεκρωτικού οστού αρχίζουν και αποκολλώνται, και ακτινογραφικά εμφανίζονται πιο πυκνωτικά και με σαφές περίγραμμα από το υπόλοιπο φυσιολογικό οστό. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιάζουν εικόνα οστικής πύκνωσης. Συχνά παρατηρείται διεύρυνση της περιοδοντικής μεμβράνης, κάτι που αποτελεί πρώιμο ακτινογραφικό εύρημα οστεονέκρωσης των γνάθων. Σε άλλες περιπτώσεις υπάρχει υποπεριοστική πάχυνση του οστού, αντίστοιχα με τη βλάβη. Η πάχυνση μπορεί να είναι ομοιογενής ή να εμφανίζεται κατά στρώματα. Αυτό οφείλεται σε τοπική πάχυνση του περιοστέου που ακολουθείται από τη δημιουργία υποπεριοστικής εναπόθεσης οστού (Melo MD 2005, Migliorati CA 2005, Marx RE 2005, Ruggiero SL 2004, Mignogna MD 2006) .

Στις ακτινογραφικές απεικονίσεις που ακολουθούν παρουσιάζεται η ακτινογραφική εικόνα οστεονέκρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, στην άνω και κάτω γνάθο αντίστοιχα.

Στην πρώτη περίπτωση παρουσιάζεται οστεονέκρωση στην άνω γνάθο. Οι ακτινογραφικές απεικονίσεις φαίνονται **στις εικόνες 2-7.** Έγινε ανασύνθεση των εγκαρσίων τομών σε πανοραμικές τομές, τομές κάθετες στην ακρολοφία και σε τρισδιάστατη απεικόνιση. Το υπάρχον οστικό υπόστρωμα μπορεί να μετρηθεί (σε ύψος και πάχος) σε πραγματικές διαστάσεις μόνο στις κάθετες τομές.

Στην οπίσθια δεξιά περιοχή (τομές 8-17) διαπιστώνεται λύση του τοιχώματος του εδάφους του δεξιού ιγμορείου άντρου, καθώς και του πλαγίου τοιχώματος της ρινικής κοιλότητας (τομές 17-18). Υπέρπυκνες δομές, εικόνα συμβατή με οστικά απολύματα, εντοπίζονται στην περιοχή της στοματοκολπικής επικοινωνίας. Το ιγμόρειο εμφανίζεται κατειλημμένο στο μεγαλύτερο μέρος του.

Το δεύτερο περιστατικό εμφανίζει οστεονεκρωτική εικόνα στην κάτω γνάθο. Οι ακτινογραφικές απεικονίσεις φαίνονται **στις εικόνες 8-13.** Έγινε ανασύνθεση των εγκαρσίων τομών σε πανοραμικές τομές, τομές κάθετες στην ακρολοφία και σε τρισδιάστατη απεικόνιση. Ο γναθιαίος πόρος και τα γενειακά τρήματα έχουν σημειωθεί. Το υπάρχον οστικό υπόστρωμα μπορεί να μετρηθεί (σε ύψος και πάχος) σε πραγματικές διαστάσεις μόνο στις κάθετες τομές. Παρατηρούνται διάχυτες υπόπυκνες αλλοιώσεις με ανώμαλα και σκοροφαγωμένα όρια, που εκτείνονται σε όλο το μήκος της γνάθου. Οι αλλοιώσεις έχουν προκαλέσει διάβρωση και διάτρηση της φατνιακής ακρολοφίας, καθώς και του γλωσσικού και του παρειακού πετάλου.

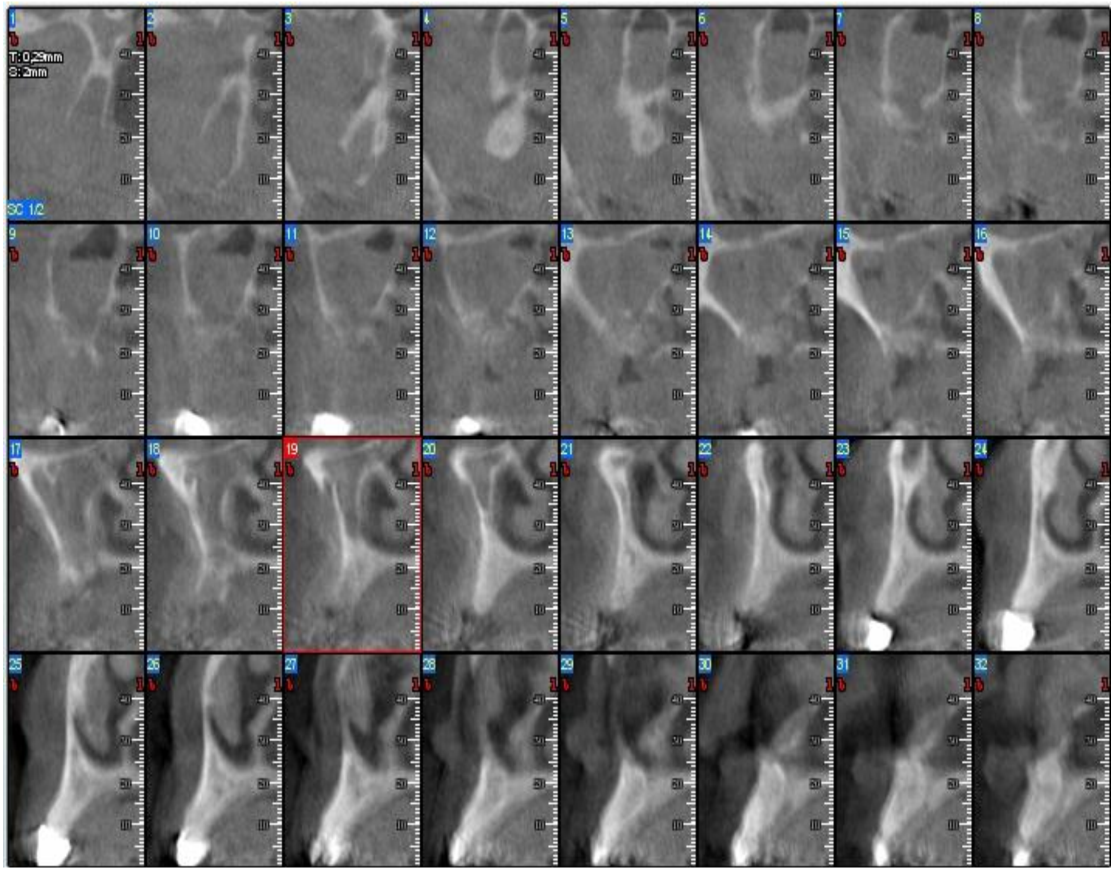
Εικόνες 2-5: Εγκάρσιες τομές ασθενούς.

Εικόνα 2

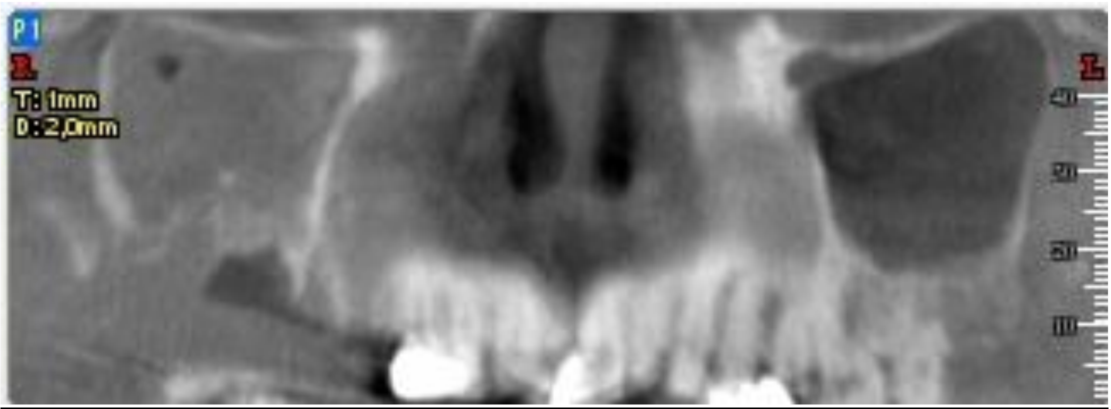
Εικόνα 3

Εικόνα 4

Εικόνα 5



Εικόνα 6: Υπολογιστική τομογραφία άνω γνάθου όπου διαπιστώνεται λύση του εδάφους του ιγμορείου άντρου



Εικόνα 7: Πανοραμική ανασύνθεση όπου διακρίνεται η πλήρης θολερότητα του δεξιού Ιγμορείου άντρου.

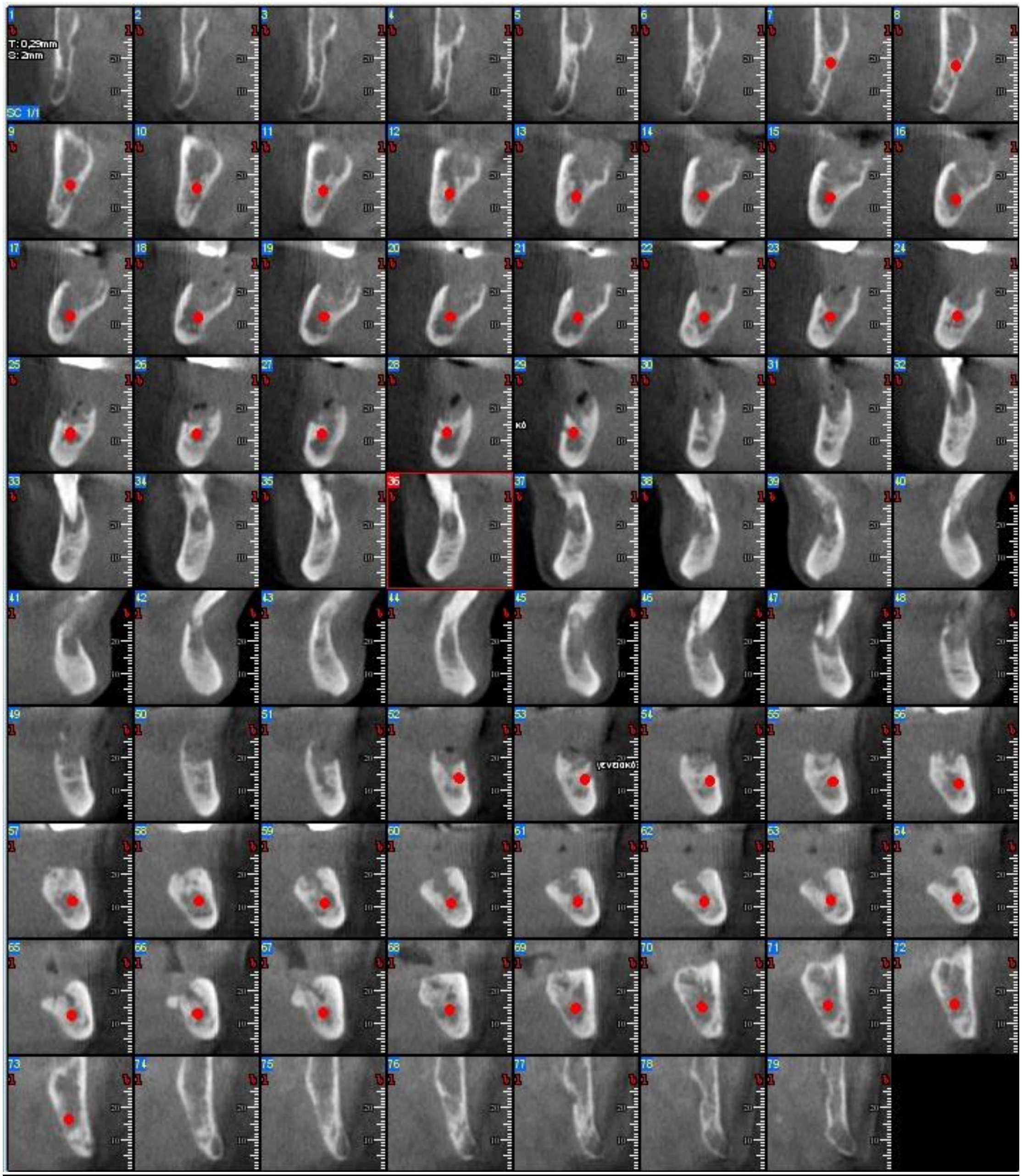
Εικόνες 8-11: Εγκάρσιες τομές ασθενούς.

Εικόνα 8

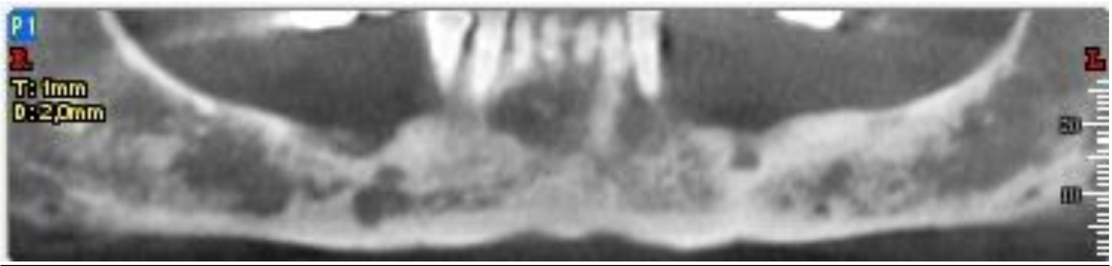
Εικόνα 9

Εικόνα 10

Εικόνα 11



Εικόνα 12: Υπολογιστική Τομογραφία κάτω γνάθου όπου φαίνονται διάχυτες αλλοιώσεις σε όλο το μήκος της γνάθου.



Εικόνα 13: Πανοραμική ανασύνθεση όπου φαίνεται διάτρηση της φατνιακής ακρολοφίας, του γλωσσικού και του παρειακού πετάλου

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα διφωσφονικά είναι συνθετικές ενώσεις που αναπτύχθηκαν κατά την διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της οστεοπόρωσης , της νόσου του Paget και τις υπερασβεστιαιμίας που προκαλείται από κακοήθειες. Χορηγούνται ακόμη για την αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων από συμπαγείς όγκους καθώς και για τον έλεγχο του πόνου που προκαλούν. Διαδεδομένη είναι και η χρησιμοποίηση τους για τον έλεγχο των σκελετικών εκδηλώσεων του πολλαπλού μυελώματος. (Licatta 2005, Ruggiero et al, 2004)

Τα διφωσφονικά είναι συνθετικά παράγωγα, ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος. Χαρακτηρίζονται από δύο δεσμούς C-P γύρω από ένα κεντρικό άτομο άνθρακα και δύο επιπρόσθετες πλευρικές αλυσίδες με πλήθος παραλλαγών. Η πρώτη αλυσίδα R1 σχετίζεται με την προσκόλληση του μορίου στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη ενώ η δεύτερη R2 είναι υπεύθυνη για την βιολογική δράση των διφωσφονικών.

Γενικά διακρίνονται σε δύο κατηγορίες που διαφέρουν μεταξύ τους από την παρουσία ή την απουσία ενός ατόμου αζώτου στην R2 πλευρική αλυσίδα. Οι ενώσεις που περιέχουν άζωτο θεωρούνται δραστικότερες και αναφέρονται ως N-BPs. Αντιπροσωπεύονται από την αλεδρονάτη, την παμιδρονάτη, την ινκαδρονάτη, την ολμπαδρονάτη , την ιμπαδρονάτη και την ζολενδρονάτη. Χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των κακόηθων οστικών βλαβών και είναι υπεύθυνες για την πρόκληση οστεονεκρώσεων . Τα μη αζωτούχα διφωσφονικά (non N-BPs) είναι κυρίως η κλοδρονάτη, η ετιδρονάτη και η τιλουδρονάτη τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και δεν προκαλούν νέκρωση των οστών. (Licatta 2005, Ruggiero et al, 2004, Migliotari et al. 2005)

Τα διφωσφονικά απορροφώνται, αποθηκεύονται και απεκρρίνονται με τα ούρα χωρίς να μεταβολίζονται. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι μικρός (από 20min ως 2-3h) ενώ στα οστά είναι μεγάλος και κυμαίνεται από μήνες έως χρόνια. Περίπου 50% του φαρμάκου που απορροφάται συσσωρεύεται στον οστίτη ιστό και ιδιαίτερα σε περιοχές που τα οστά βρίσκονται σε διαδικασία ανακατασκευής. Κατά τη διάρκεια της οστικής απορρόφησης απελευθερώνονται από την οστική επιφάνεια και στη συνέχεια επαναενσωματώνονται στο νεοσχηματισμένο οστό ή φαγοκυτταρώνονται από τις οστεοκλάστες (Ruggiero et al, 2004, Rogers et al 2000). Με την τελευταία διεργασία οι οστεοκλάστες χάνουν την ικανότητά τους να απορροφούν το οστό και προάγεται η απόπτωσή τους. Σύμφωνα με τους Hughes et al οι ενώσεις αυτές αναστέλλουν την διαφοροποίηση των μονοκυττάρων και των πρόδρομων κυττάρων του μυελού σε οστεοκλάστες, ενώ οι Vitte et al (1996)αναφέρουν αύξηση της σύνθεσης του αναστολέα της οστεοκλαστικής δραστηριότητας από τις οστεοβλάστες. Σύμφωνα με άλλες απόψεις τα διφωσφονικά έχουν αντιαγγειογεννετική δράση, παρεμποδίζοντας το σχηματισμό των αγγείων στο οστό. Η δράση αυτή στερεί από τα καρκινικά κύτταρα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό τους. Επίσης τα διφωσφονικά αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων στο οστό , μέσω της αναστολής έκκρισης των αυξητικών παραγόντων που απελευθερώνονται κατά την οστική απορρόφηση. Ακόμη προάγουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων με ανάλογο μηχανισμό με τον οποίο δρούν στις οστεοκλάστες.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η οστεονέκρωση από τη χρήση των διφωσφονικών δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστός. Θεωρείται πως παρεμβαίνουν στο βιοχημικό μονοπάτι της μεβαλονάτης (βιοσύνθεση στερολών), προκαλώντας διακοπή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (Monkkonen και συν.

2006, Romanos et al 2009), καθώς επίσης αναστέλλουν την αντλία πρωτονίων-ATP μειώνοντας έτσι τη μεταβολική δρα-στηριότητα των οστεοκλαστών (David και Baron, 1995). Η οστεοβλαστική δραστηριότητα επηρεάζεται επίσης από την έμμεση δράση των διφωσφονικών στον κύκλο οστικού μεταβολισμού, μέσω μείωσης της οστικής απορρόφησης (Tsetsenekou-Kalyvas, 2010). Μια πολύ σημαντική ιδιότητα των διφωσφονικών αλάτων είναι επίσης η ανασταλτική επίδρασή τους στη λειτουργία της αγγειογένεσης μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης του παράγοντα VEGF (αγγειακός αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου) στο αίμα (Ruggiero et al, 2004, Ferreti et al. 2005). Μια θεωρία που προτείνεται (Migliotari et al. 2005) είναι η ακόλουθη. Η ανακατασκευή του οστίτη ιστού είναι μια φυσιολογική διαδικασία που συμβαίνει σε κάθε οστό. Μέσω αυτής απομακρύνονται οι φθαρμένες-κατεστραμένες οστικές επιφάνειες και αντικαθίστανται από ελαστικό οστίτη ιστό. Η λειτουργία αυτή πραγματοποιείται μέσω μικρών μονάδων που ονομάζονται «οστικές πολυκυτταρικές μονάδες». Οι μονάδες αυτές αποτελούνται από οστοβλάστες, οστεοκλάστες και αιμοφόρα αγγεία. Τα διφωσφονικά όπως έχει αναφερθεί αναστέλλοντας τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και έχοντας αντιααγγειογεννετική δράση παρεμβαίνουν στη διαδικασία αυτή και η ανακατασκευή του οστού γίνεται προβληματική. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα οστά να γίνονται εύθραυστα και να μην μπορούν να αποκαταστήσουν τις μικροφθορές που φυσιολογικά παθαίνουν. Το παθολογικό οστό που προκύπτει λόγω αναστολής της οστεοκλαστικής δραστηριότητας παραμένει σε αυτή την κατάσταση και επιπλέον μπορεί να επιμολυνθεί με τελικό αποτέλεσμα τη νέκρωση ή και την μόλυνσή του. Τα οστά των γνάθων, άνω και κάτω, δέχονται συνεχή φθορά από τη δράση των μασητικών δυνάμεων, η οποία δεν μπορεί να αποκατασταθεί λόγω της δράσης των διφωσφονικών και έτσι αρχίζει η πρώτη φάση της οστεονέκρωσης. Η ανάγκη για αποκατάσταση και ανακατασκευή του οστού των γνάθων αυξάνεται πολύ σε περιπτώσεις φλεγμονής ή μετά από χειρουργικές διαδικασίες, στις οποίες δεν μπορεί να ανταποκριθεί το οστό το οποίο έχει λάβει διφωσφονικά με αποτέλεσμα να καθίσταται επιρρεπές στην νέκρωσή του. Περιπτώσεις οστεονέκρωσης από χρήση διφωσφονικών δεν έχουν περιγραφεί για άλλα οστά, εκτός των γνάθων. Η ιδιαιτερότητα αυτή είναι πιθανόν να σχετίζεται με την αυξημένη αιμάτωση των γνάθων και τον αυξημένο ρυθμό ανακατασκευής τους, που οφείλεται τόσο στην καθημερινή δραστηριότητα όσο και στην παρουσία δοντιών, διαδικασίες που οδηγούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις των διφωσφονικών σε αυτά τα οστά. Επιπρόσθετα οι συχνές φλεγμονές των οδοντικών και περιοδοντικών ιστών αλλά και η παρουσία του λεπτού βλεννογόνου που καλύπτει τις φατνιακές αποφύσεις, ίσως είναι η αιτία που η οστεονέκρωση συναντάται αποκλειστικά στα οστά των γνάθων.(Hauge et al 2001, Odvina et al 2005)

Οι Wang και συν. (2007) ανέφεραν για πρώτη φορά 3 περιπτώσεις οστεονέκρωσης γνάθου σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού που λάμβαναν διφωσφονικά. Από τότε καταγράφονται διαρκώς ανάλογες περιπτώσεις ασθενών, που εμφανίζουν μια εξαιρετικά ανθεκτική μορφή οστεομυελίτιδας η οποία μοιάζει με τις βλάβες που προκαλούνται από οστεοακτινονέκρωση και χαρακτηρίζεται ως οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά (Migliorati και συν. 2005 και 2005β, Νικητάκης και συν. 2009). Η οστεονέκρωση από τη χρήση διφωσφονικών και η οστεοακτινονέκρωση παρουσιάζουν ομοιότητες και διαφορές. Και στις δύο αυτές παθολογικές καταστάσεις παρουσιάζεται η ίδια κλινική εικόνα αποκαλυμμένου οστού που έχει νεκρωθεί. Είναι ανθεκτικές στα συνήθη αντιβιοτικά και στη χειρουργική αντιμετώπιση. Το τραύμα και οι εξαγωγές δοντιών θεωρούνται προδιαθεσικοί παράγοντες για την πρόκληση οστεοακτινονέκρωσης, σε ποσοστό 50%. Αποτελούν επίσης προδιαθεσικούς παράγοντες και της οστεονέκρωσης από τη χρήση διφωσφονικών με ποσοστά που κυμαίνονται από 39-78%. Ο παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης οστεοακτινονέκρωσης είναι γνωστός και σχετίζεται με την έκθεση στην ακτινοβολία που προκαλεί μείωση της αγγείωσης και υποξία, βλάβες που μπορούν να προληφθούν ή και να αποκατασταθούν μερικώς με την επαναγγείωση των οστών. Αντίθετα στην οστεονέκρωση από τη χρήση διφωσφονικών οι μεταβολές στον μεταβολισμό των σοτών είναι τέτοιες που η επαναγγείωση από μόνη της δεν αρκεί για να αντιστρέψει της εξέλιξη της βλάβης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα διφωσφονικά μεταβολίζονται πολύ αργά και παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα προσκολλημένα στα οστά. Επίσης μια άλλη διαφορά μεταξύ οστεονέκρωσης από τη χρήση διφωσφονικών και η οστεοακτινονέκρωσης είναι η συχνότητα προσβολής της άνω γνάθου. Έτσι στην οστεοακτινονέκρωση η άνω γνάθος προσβάλλεται σπάνια, ενώ η κάτω σε ποσοστό 95%. Αντίθετα στην οστεονέκρωση από τη χρήση διφωσφονικών η άνω γνάθος προσβάλλεται πολύ συχνότερα. Για την διαφορά αυτή έχουν διατυπωθεί δύο απόψεις. Η πρώτη υποστηρίζει ότι η άνω γνάθος σπάνια συμπεριλαμβάνεται στο πεδίο ακτινοβόλησης για την αντιμετώπιση κακοήθων όγκων κεφαλής και τραχήλου, και έτσι σπανιότερα προσβάλλεται από οστεοακτινονέκρωση. Η δεύτερη άποψη σχετίζεται με το μηχανισμό πρόκλησης των δύο τύπων βλαβών και συγκεκριμένα αναφέρεται στο γεγονός ότι τα διφωσφονικά φθάνουν πιο εύκολα στην άνω γνάθο λόγω της πλούσιας αιμάτωσής της. (Ruggiero et al 2004, Reuther et al 2003, Farrugia et al 2006)

Το 2007 η Αμερικανική Εταιρεία Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής (AAOMS) καθόρισε τις προϋποθέσεις που πρέπει να ισχύουν, ώστε να θεωρηθεί πως η νέκρωση του οστού της γνάθου προέρχεται από διφωσφονικά, ως εξής:

- Εξελισσόμενη ή προηγηθείσα της διάγνωσης θεραπεία με διφωσφονικά
- Εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστό για διάστημα μεγαλύτερο των 8 εβδομάδων και
- Απουσία χορήγησης ακτινοβολίας στη τραχηλοπροσωπική χώρα (AAOMS 2007).

Η σχεδόν αποκλειστική εμφάνιση της οστεονέκρωσης στις γνάθους οφείλεται στη μεγάλη συγκέντρωση του φαρμάκου στην περιοχή, λόγω της αυξημένης αιματικής ροής και των αυξημένων αναγκών αναδιαμόρφωσης, σε συνδυασμό με την μικροβιακή χλωρίδα του στόματος (Bagan και συν. 2007, Khosla και συν. 2007). Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων η οστεονέκρωση των γνάθων σχετίζεται με την ενδοφλέβια χορήγηση των διφωσφονικών φαρμάκων και πολύ σπανιότερα εμφανίζεται μετά από per os αγωγή. Οι ουσίες που ενοχοποιούνται κυρίως είναι το ζολενδρονικό οξύ και η παμινδρονάτη, ενώ αυξανομένης της χρονικής διάρκειας λήψης του φαρμάκου, αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης οστεονέκρωσης. Αν και γνωρίζουμε πως απαιτούνται περίπου 3-5 χρόνια λήψης διφωσφονικών από το στόμα για να προκληθεί βλάβη, ο αντίστοιχος ελάχιστος χρόνος για τα ενδοφλέβια σκευάσματα, δεν είναι γνωστός (Marx και συν. 2007). Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ως μέσος χρόνος οι 9,3-14,1 μήνες, ενώ η εμφάνιση της βλάβης έπεται πάντα μιας ενδοστοματικής χειρουργικής πράξης άλλοτε άλλης βαρύτητας (Marx και συν. 2007). Τα αζωτούχα σκευάσματα εξάλλου, ενοχοποιούνται πολύ περισσότερο από τα μη αζωτούχα στην εμφάνιση οστικών αλλοιώσεων (Ruggiero και συν. 2006, Brooks και συν. 2007, Gutta και Louis, 2007, Rizzoli και συν. 2008, Νικητάκης και συν. 2009).

Παράγοντες οι οποίοι φαίνεται πως αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης από διφωσφονικά είναι η μεγάλη ηλικία, η χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών, τα μεταβολικά νοσήματα, τα νοσήματα του αίματος, οι συστηματικές λοιμώξεις, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, ενώ συμβάλλουν επίσης το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η πλημμελής στοματική υγιεινή (Λάσκαρης και Γκάγκαρη, 2008).

Η κάτω γνάθος προσβάλλεται συχνότερα από την άνω (65-70%) λόγω πτωχότερης αιμάτωσης, ενώ σε ποσοστό 75-80% η εμφάνιση της οστεονέκρωσης ακολουθεί τη διενέργεια μιας ενδοστοματικής επέμβασης, που συνήθως είναι μια απλή εξαγωγή.. Ωστόσο έχουν σημειωθεί οστικές βλάβες στα πλαίσια ορθοδοντικής θεραπείας, καθώς και αυτόματη εμφάνιση σε ποσοστό 20-25%. Σε περίπτωση αυτόματης νέκρωσης, προσβάλλεται συνήθως η οπίσθια γλωσσική πλευρά της κάτω γνάθου, πάνω από την περιοχή έκφυσης του γναθοϋοειδούς μυός (Bagan και συν. 2005, Πολυμέρης και συν. 2006, Marx και συν. 2007, Νικητάκης και συν. 2009). Σύμφωνα με την AAOMS (2009) η σταδιοποίηση της οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά διαμορφώνεται ως εξής:

Ασθενείς υπό θεραπεία με διφωσφονικά από το στόμα ή ενδοφλεβίως, αλλά δεν εμφανίζουν νεκρωτικό οστούν, θεωρείται ότι ανήκουν στην ομάδα κινδύνου.

Στο στάδιο 0, δεν υπάρχει κλινικά νεκρωτικό οστό, αλλά μη ειδικά κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Στο στάδιο I, παρατηρείται οστική έκθεση, πλην όμως ασυμπτωματική.

Στο στάδιο II, συνυπάρχουν πόνος και σημεία φλεγμονής.

Στο στάδιο III εμφανίζονται και οστικά απολύματα, συρίγγια με εκροή πύου, οστεολυσία και, ενίοτε, αυτόματα κατάγματα . Ο ασθενής παραπονείται για πόνο, αιμωδία, αίσθημα βάρους και παραισθησία του κάτω χείλους, ενώ συχνά εμφανίζει μια απότομη επιδείνωση της ενδοστοματικής του κατάστασης που μιμείται οδοντικές και περιοδοντικές φλεγμονές (Migliorati και συν. 2008). Γενικά σε ότι αφορά τα κλινικά συμπτώματα η έναρξη της οστεονέκρωσης δε συνοδεύεται από ειδικά σημεία. Ο ασθενής αναφέρει ακαθόριστη φλεγμονή γύρω από ένα δόντι ή απλά έλκος στο βλεννογόνο του στόματος που μπορεί να συνοδεύεται από ήπιο πόνο ή και όχι. Η βλάβη είναι συνήθως προϊούσα και ακολουθεί νέκρωση του υπερκείμενου βλεννογόνου, αποκάλυψη του νεκρωτικού οστού, σχηματισμός απολυμάτων, συρίγγια και κακοσμία (Woo et al. 2006). Περιπτώσεις υπαισθησίας του γενειακού ή και του κάτω φατνιακού νεύρου έχουν περιγραφεί (Melo et al, 2005). Μετά από καλλιέργεια, πολλές βλάβες ανευρίσκονται μολυσμένες με ακτινομύκητες (Ruggiero et al. 2004, Migliorati et al. 2005, Hansen et al. 2006) αλλά πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι αυτά τα μικρόβια αποικίζουν συχνά τη στοματική κοιλότητα. Η νέκρωση επιμολύνεται συχνότερα από ακτινομύκητες, Eikenella και Moraxella και σπανιότερα από στελέχη methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Streptococcus spp, streptococcus anginosus constellatus, Escherichia coli και Bacteroides melaninogenicus (Νικητάκης και συν. 2009).

Αν και ιστολογικά η οστική νέκρωση είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται στην οστεοακτινονέκρωση, στην τελευταία οι νεκρές περιοχές εναλλάσσονται με ζωντανές εστίες. Φλεγμονώδης διήθηση και ίνωση στα μυελικά διαστήματα αναφέρεται και στις δύο περιπτώσεις, ενώ ισχαιμικά έμφρακτα, επακόλουθα της μετακτινικής αγγειΐτιδας των οστικών αγγείων, παρατηρούνται συχνότερα στην οστεοακτινονέκρωση (Markiewicz et al. 2005, Hansen et al. 2006).

Στα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να μην παρατηρηθούν ακτινογραφικά ευρήματα. Καθώς όμως η οστεολυσία επεκτείνεται είναι δυνατή η αναγνώριση των οστεολυτικών αλλοιώσεων, με σαφή συνήθως όρια. Συνδυασμός διαυγάσεων-σκιάσεων μπορεί να παρατηρηθεί στην περίπτωση που συνυπάρχουν οστικά απο-λύματα (Chiandoussi και συν. 2006). Ιστολογικά παρατηρείται νέκρωση οστού, αυξημένος αριθμός οστεοκλαστών, κοκκιώδης ιστός και υπολείμματα μικροβιακών παραγόντων (Hansen και συν.2006).

Το κυριότερο πρόβλημα είναι η πρόληψη της εμφάνισης της οστεονέκρωσης. Κρίνεται σκόπιμο πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με διφωσφονικά και, ανεξάρτητα της οδού χορήγησης, να γίνεται πλήρης κλινικός και ακτινογραφικός έλεγχος της στοματικής κοιλότητας. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται λεπτομερώς για τους κινδύνους που διατρέχει και να τίθεται σε πρόγραμμα συστηματικού επανελέγχου, συνήθως ανά 3μηνο. Όλες οι ενδοστοματικές παρεμβάσεις πρέπει να προηγηθούν της έναρξης θεραπείας και ειδικά οι χειρουργικές, που είναι σκόπιμο να έχουν περατωθεί τουλάχιστον 1 μήνα πριν. Εννοείται ότι ο ασθενής πρέπει να εκπαιδεύεται στην επιτέλεση άψογης στοματικής υγιεινής και να ενημερώνεται πως πρέπει να απευθύνεται αμέσως στο γιατρό του, μόλις διαπιστώσει την παραμικρή ενδοστοματική αλλαγή.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά αντενδείκνυται οποιαδήποτε χειρουργική πράξη, συμπεριλαμβανομένης και της τοποθέτησης εμφυτευμάτων, καθώς και η διενέργεια περιοδοντικού καθαρισμού και ορθοδοντικής θεραπείας. Στην περίπτωση της per os λήψης διφωσφονικών μπορούμε να διενεργήσουμε με πολύ μεγάλη ασφάλεια οποιαδήποτε χειρουργική πράξη μέσα στα πρώτα 3 χρόνια από την έναρξη της αγωγής, εφόσον ο ασθενής δε λαμβάνει κορτικοστεροειδή. Στην περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει κορτικοστεροειδή ή έχουν περάσει τα 3 πρώτα έτη αγωγής με διφωσφονικά, συνιστάται η διακοπή του φαρμάκου για 3 μήνες πριν από την επέμβαση και μέχρι ολοκλήρωσης της επούλωσης.

Σύμφωνα με τους Edwards et al. (2008) επιτρέπονται η τοπική αναισθησία, η απλή αποτρύγωση, η διενέργεια εμφράξεων και ενδοδοντικής θεραπείας, η υπερουλική παρασκευή δοντιών, η προσθετική αποκατάστασή τους καθώς και η ακινητοποίηση εύσειστων δοντιών, άποψη που δεν είναι ευρέως αποδεκτή.

Η προεγχειρητική αξιολόγηση του CTX (C-τελικό τελοπεπτίδιο) αποτελεί εξαιρετικό δείκτη πρόβλεψης κινδύνου οστεονέκρωσης των γνάθων, που συστήνεται να γίνεται σε όσους λαμβάνουν per os διφωσφονικά. Το CTX-test στον ορό (μετά από νηστεία) ή και τα ούρα του ασθενούς, αποτελεί δείκτη οστικού καταβολισμού και οι τιμές του στο αίμα κυμαίνονται μεταξύ 400-550 pgr/ml. Ωστόσο τιμές άνω των 300pgr/ml θεωρούνται φυσιολογικές. Βάσει αυτών, ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης σταδιοποιείται ως εξής:

- Επίπεδα <100pgr/ml αντιστοιχούν σε υψηλό κίνδυνο για οστεονέκρωση
- Επίπεδα 100-150pgr/ml αντιστοιχούν σε μέτριο κίνδυνο για οστεονέκρωση
- Επίπεδα >150pgr/ml αντιστοιχούν σε χαμηλό κίνδυνο για οστεονέκρωση.

Η διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου για 4-6 μήνες προκαλεί αύξηση των επιπέδων του τελοπεπτιδίου στο αίμα, γεγονός που δυνητικά μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης των γνάθων, ενώ συγχρόνως βελτιώνει την οστική επούλωση (Marx και συν. 2007, Λάσκαρης και Γκάγκαρη, 2008). Στα πλαίσια της αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης επιδιώκεται η ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο, η αποδρομή της φλεγμονής και η αναστολή της επέκτασης. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου.

Στην ομάδα κινδύνου δεν απαιτείται καμία θεραπεία. Κρίνεται επιβεβλημένη η ενημέρωση του ασθενούς και η εκπαίδευσή του σε θέματα στοματικής υγείας. Στο στάδιο 0, απαιτείται η χορήγηση αναλγητικών και ενίοτε αντιβιοτικών.

Στο στάδιο I, συστήνεται στον ασθενή να γίνεται καθημερινή χρήση στοματικών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης 0,12%, κλινική επανεξέταση ανά τρίμηνο. Στο στάδιο II, επίσης χορηγούνται στοματικά διαλύματα, αλλά επιπλέον αντιβίωση και παυσίπονα. Συνήθως χορηγείται πενικιλίνη per os, ενίοτε σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη. Σε περίπτωση αλλεργίας μπορεί να χορηγηθεί δοξυκυκλίνη, αζιθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, κλινδαμυκίνη. Η κλαριθρομυκίνη δε χρησιμοποιείται, γιατί στο θεραπευτικό της φάσμα δεν περιλαμβάνονται οι συχνότερα αναπτυσσόμενοι μικροοργανισμοί, δηλαδή οι ακτινομύκητες, η Eikenella και η Moraxella. Η αντιβιοτική αγωγή πρέπει να χορηγείται για 14 ημέρες ή όσο χρειαστεί μέχρι να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή. Καλλιέργεια και αντιβιόγραμμα προτείνονται σε περιπτώσεις επιμένουσας φλεγμονής. Στο στάδιο ΙΙΙ πραγματοποιούνται όλα τα παραπάνω και επιπλέον χειρουργικές επεμβάσεις, χωρίς όμως απολύτως εγγυημένα αποτελέσματα (AAOMS, 2009)

Σε όλα τα στάδια πρέπει να αφαιρούνται τα οστικά απολύματα και να εξάγονται τα συμπτωματικά δόντια που εμπλέκονται στη βλάβη. Αναφέρεται ότι η κάλυψη της περιοχής της οστεονέκρωσης με νάρθηκα από ακρυλικό ή βινύλιο, μπορεί να ανακουφίσει τον ασθενή από τα συμπτώματα και συγχρόνως να προστατεύει την περιοχή από επιμόλυνση (Marx 2003, Bagan και συν. 2007, Khosla και συν. 2007, Marx και συν. 2007, Rizzoli και συν. 2008).

Η χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου δε φαίνεται να έχει προσφέρει τα αναμενόμενα, ωστόσο κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν πως η εφαρμογή του πριν τη διενέργεια κάποιας χειρουργικής πράξης μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα (Borgioli et al. 2009).

Ο κίνδυνος για ανάπτυξη της επιπλοκής σε ασθενείς που λαμβάνουν per os άμινο-διφωσφονικά, μετά από οδοντοφατνιακή χειρουργική είναι άγνωστος, αν και υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις δημοσιευμένες στη βιβλιογραφία (Hess et al. 2008). Οι Starck et al (1995) πρώτοι περιγράφουν περίπτωση οστεονέκρωσης της κάτω γνάθου σε ασθενή που θεραπεύονταν με διφωσφονικά μετά την τοποθέτηση οδοντικών οστεο-ενσωματούμενων εμφυτευμάτων. Νεώτερες μελέτες αναφέρουν πως τα αποτελέσματα της οστεοενσωμάτωσης δεν επηρεάζονται από τη χρήση διφωσφονικών per os (Bell και Bell, 2008) ενώ αρκετές πειραματικές μελέτες προσπαθούν να εντοπίσουν οφέλη από την προεγχειρητική χορήγηση διφωσφονικών στην ποιότητα της οστεοενσωμάτωσης. Η οστική αναδιαμόρφωση και η οστική απορρόφηση διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του οστού. Όταν η αρχίζει η οστεοκλαστική δραστηριότητα, υπάρχει μια απελευθέρωση κυτοκινών και παραγόντων αύξησης προς τη θεμέλια ουσία του οστού που είναι ουσιαστικοί για την ωρίμανση του. Η παρεμπόδιση επομένως του οστικού καταβολισμού μπορεί να έχει επιπτώσεις στην ποιότητα του δημιουργούμενου οστού κατά τη διάρκεια της αύξησης και την πώρωση των καταγμάτων.

Το 2004 προτάθηκε η ταξινόμηση των ασθενών υπό αγωγή με διφωσφονικά σε τρεις ομάδες (Woo et al. 2006):

Ομάδα 1: ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν τη θεραπεία. Εδώ περιλαμβάνονται και οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν per os αγωγή για οστεοπόρωση,

Ομάδα 2: ασθενείς χωρίς οστεονέκρωση, υπό αγωγή με διφωσφονικά,

Ομάδα 3: ασθενείς με οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά.

Η προληπτική θεραπεία που πρέπει να δοθεί σε κάθε ομάδα ασθενών παρουσιάζεται στον πίνακα 4 και είναι παρόμοια με αυτή που προτείνεται για τους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινοβολία στο κεφάλι και το λαιμό, καθώς επίσης και εκείνους που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (Bagan et al. 2006, Marx et al. 2007, Gomez Font et al. 2008). Παρά την ύπαρξη της ταξινόμησης των ασθενών μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες που να προτείνουν συγκεκριμένη θεραπευτική αντιμετώπιση για κάθε στάδιο ασθενών με οστεονέκρωση.

Ο χειρισμός των ασθενών με εγκατεστημένη οστεονέκρωση των γνάθων είναι πολυσύνθετος. Ο χειρουργικός καθαρισμός δεν είναι αποτελεσματικός και μπορεί ακόμη και να διευρύνει τα τραύματα. Η εγκατάλειψη αιμάσουσας επιφάνειας σπάνια είναι εφικτή και δεν εξασφαλίζει τη ζωτικότητα του οστού, σε αντίθεση με ότι ισχύει στην οστεο-ακτινονέκρωση (Ruggiero et al. 2004, Melo και Obeid, 2005). Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο επίσης δε φαίνεται να είναι αποτελεσματική (Migliorati et al. 2005, Gomez Font et al. 2008). Σε εκτεθειμένο οστό, η χρήση αλλοπλαστικών υλικών είτε ξενομοσχευμάτων και αλλομοσχευμάτων για την κάλυψη του, δεν έχει επαρκή τεκμηρίωση (Migliorati et al. 2005). Η καλύτερη επιλογή φαίνεται να είναι η μακροχρόνια θεραπεία με συστηματικά αντιβιοτικά (πενικιλίνη σε συνδυασμό με κλαβουλανικό οξύ, μετρονιδαζόλη, δοξυκυκλίνη και κλινδαμυκίνη) και τοπικές πλύσεις με χλωρεξιδίνη 0,12%, 3 ή 4 φορές ημερησίως (Ruggiero et al. 2004, Melo και Obeid, 2005, Migliorati et al. 2005, Woo et al. 2006, Gomez Font et al. 2008, Sarin et al. 2008). Τακτική παρακολούθηση κάθε 2 ή 3 εβδομάδες για να αξιολογείται τυχόν διαπύηση είναι απαραίτητη, αν και σε πολλές περιπτώσεις η συντηρητική αυτή προσέγγιση αποτυγχάνει να φέρει οποιαδήποτε βελτίωση. Η επιθετικότερη χειρουργική επεξεργασία δεν φαίνεται να βοηθά μέχρι πρόσφατα και οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν τα συντηρητικά μέτρα (Marx et al. 2007).

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα σύγχρονα βιβλιογραφικά και ερευνητικά δεδομένα τα συμπεράσματα στα οποία μπορούμε να καταλήξουμε σχετικά με τα διφωσφονικά και την εμφάνιση οστεονέκρωσης των γνάθων είναι τα εξής:

- Ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν πλέον διφωσφονικά είναι αρκετά μεγάλος. Είναι λοιπόν επιβεβλημένο να λαμβάνεται ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό προκειμένου να γνωρίζει ο οδοντίατρος τα σκευάσματα που λαμβάνονται.
- Οι επιπλοκές είναι εντονότερες και συχνότερες σε περιπτώσεις λήψης διφωσφονικών ενδοφλεβίως, σε σύγκριση με την από του στόματος χορήγηση, και οι χειρουργικές οδοντιατρικές επεμβάσεις θα πρέπει να αποφεύγονται γενικά.
- Η οστεονέκρωση σε ασθενείς με ενδοφλέβια αγωγή αντιμετωπίζεται κυρίως συντηρητικά και συμπτωματικά χωρίς διακοπή του φαρμάκου.
- Η οστεονέκρωση σε ασθενείς με από του στόματος αγωγή, επίσης αντιμετωπίζεται κυρίως συντηρητικά και συμπτωματικά, με διακοπή όμως του φαρμάκου για κάποιο διάστημα σε συνεργασία με τον υπεύθυνο ιατρό.

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα διφωσφονικά αποτελούν μία κατηγορία συνθετικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων όπως η οστεοπόρωση, η ατελής οστεογένεση, η νόσος του Paget, αλλά και σε διάφορες μορφές καρκίνου. Τα σκευάσματα που είναι διαθέσιμα χωρίζονται σε αυτά για ενδοφλέβια χορήγηση και σε αυτά που χορηγούνται από το στόμα.

Μια σχετικά καινούρια νοσολογική οντότητα, που προκαλείται από τη χρήση των διφωσφονικών είναι η οστεονέκρωση των γνάθων. Παρατηρείται κυρίως μετά από ενδοφλέβια χρήση των διφωσφονικών για μεγάλο χρονικό διάστημα, και πολύ λιγότερο σε περιπτώσεις χορήγησης από το στόμα. Η διάγνωση της οστεονέκρωσης των γνάθων γίνεται από την ακτινογραφική και κλινική εμφάνιση συμπτωμάτων, σε άτομα που λαμβάνουν ενδοφλέβια , κυρίως , διφωσφονικά και δεν έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά αντενδείκνυται οποιαδήποτε χειρουργική πράξη, συμπεριλαμβανομένης και της τοποθέτησης εμφυτευμάτων, καθώς και η διενέργεια περιοδοντικού καθαρισμού και ορθοδοντικής θεραπείας. Στην περίπτωση της per os λήψης διφωσφονικών μπορούμε να διενεργήσουμε με πολύ μεγάλη ασφάλεια οποιαδήποτε χειρουργική πράξη μέσα στα πρώτα 3 χρόνια από την έναρξη της αγωγής, εφόσον ο ασθενής δε λαμβάνει κορτικοστεροειδή. Στην περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει κορτικοστεροειδή ή έχουν περάσει τα 3 πρώτα έτη αγωγής με διφωσφονικά, συνιστάται η διακοπή του φαρμάκου για 3 μήνες πριν από την επέμβαση και μέχρι ολοκλήρωσης της επούλωσης.

Σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης, είναι η παρουσίαση των βασικών χαρακτηριστικών των διφωσφονικών φαρμάκων, του τρόπου δράσης τους και των επιπλοκών που μπορούν να εμφανίσουν. Επίσης θα γίνει προσπάθεια διερεύνησης όλων των σύγχρονων βιβλιογραφικών δεδομένων που αφορούν τα κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα της οστεονέκρωσης και τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Λέξεις-κλειδιά: Διφωσφονικά, οστεονέκρωση, γνάθοι.

8. SUMMARY

Douka E.: Effects of bisphosphonate use at the jaws: review

Bisphosphonates are the first-line drugs for osteoporosis, as well as for many types of cancer. They can be administered orally or intravenously, and one of their side-effects is osteonecrosis of the jaw, which has mainly been associated with their intravenous administration.

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws (ONJ) presents both radiological and clinical findings such as avascular bone in the maxilla or the mandible and, according to clinical stage, pain, inflammation, fractures and/or extensive osteolysis. In the vast majority of cases, the patients had been on intravenous drug therapy and had undergone dentoalveolar surgery. Bisphosphonates inhibit bone resorption by inhibiting osteoclast activity, although other actions such as inhibition of angiogenesis have also been reported.

Common risk factors associated with the development of bisphosphonate-associated ONJ include:

• History of taking bisphosphonates, especially I.V. formulations. The concurrent use of steroids appears to contribute to this risk.

• Previous history of cancer (e.g., multiple myeloma or metastatic disease to bone), osteoporosis, Paget's disease or other indications for bisphosphonate treatment.

• A history of a traumatic dental procedure. Most case reports occur after a tooth extraction, although other traumatic dental procedures (placement of dental implants) may also be associated with the occurrence of ONJ.

• Several reports indicate the spontaneous development of bisphosphonate-associated ONJ without a prior traumatic dental procedure.

Patients presenting with bisphosphonate-associated ONJ typically present with at least some of the following signs and symptoms:

• An irregular mucosal ulceration with exposed bone in the mandible or maxilla

• Pain or swelling in the affected jaw

• Infection, possibly with purulence

• Altered sensation (e.g., numbness or heavy sensation).

Some important issues related to bisphosphonate-associated ONJ are:

- The site of occurrence of the osteonecrosis is the jaws, and presentation occurs more frequently in the mandible than in the maxilla. The reasons for the presentation of osteonecrosis in the jaws versus other parts of the skeleton are unknown at this time.
- The mechanism for bisphosphonate-associated ONJ is unknown.
- The treatment for bisphosphonate-associated ONJ is problematic. Case reports document no response or a limited response to local surgical wound debridement, marginal or segmental resection, antibiotics and hyperbaric oxygen. Therefore, recognition of risk factors and application of preventive dental treatment procedures are important for patients taking I.V. or oral bisphosphonates.

According the update information from the literature about bisphosphonate-associated ONJ the following issues are relevant to the management of patients under bisphosphonate treatment:

- Routine dental treatment generally should not be modified solely because of the patient's use of oral bisphosphonates.
- The low risk of developing ONJ in patients using oral bisphosphonates may be minimized but not eliminated.

- Although routine endodontic technique should be used, manipulation beyond the apex is not recommended.
- At the management of periodontal diseases appropriate forms of nonsurgical therapy should be combined with the commonly recommended reevaluation at four to six weeks.

Key-words: bisphosphonates, osteonecrosis, jaws, ONJ.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 65;369-376, 2007

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 67;2-12, 2009

Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R,Sanchis JM, et al.: Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. Oral Oncol 42:327-329, 2006

Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM: Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy; series of 10 cases. J Oral Pathol Med 34: 120-123, 2005

Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, Sanz RG, Veiga FG: Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of the osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 12: 336-340, 2007

Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos 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: 8580-8587

Bell BM, Bell RE: Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. J Oral Maxillofac Surg 66: 1022-1024, 2008

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA: Effects of continuing or stopping aledronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX). JAMA 296: 2927-2938, 2006

Body JJ: Low-dose prednisone and increased risk of development of bone metastases. Ann Oncol. Aug;7(6):643, 1996

Borgioli A, Viviani C, Duvina M, Brancato L, Spinelli G, Brandi ML, Tonelli P: Bisphposphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. Therapeutics and Clinical Risk Management 5: 217-227, 2009

Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG: Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: Report of 2 new cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 103: 780-786, 2007

Brufsky A, Bundred N, Coleman R, Lambert-Falls R, Mena R, Hadji P, Jin L, Schenk N, Ericson S, Perez EA; Z-FAST and ZO-FAST Study Groups: Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole.Oncologist May;13(5):503-14,2008

Buggiero SL, Fantasia J, Carison P. Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, background and guidelines for diagnosis, staging and man -agement. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 102:433-41, 2006

Γουλές Δ.: Οστεοπόρωση, Εκδόσεις Καυκάς, Αθήνα 2004

Capulli M, Paone R, Rucci N.: Osteoblast and osteocyte: Games without frontiers. Arch Biochem Biophys. May 14, 2014

Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda LR: Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Dentomaxillofac Radiol 35: 236-243, 2006

Coleman RE :Risks and benefits of bisphosphonates. Br J Cancer Jun 3;98(11):1736-40, 2008

David P, Baron R: The vacuolar HI-ATPase: a potential target for drug development in bone diseases. Expert Opin Invest Drugs 4: 725-739, 1995

Dunford JE, Roger MJ, Edetino FH et al: Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42 and Rho GTPases. J Bone Miner Res 21:684-694, 2006

Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA: Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. J Am Dent Assoc 139(12): 1674-1677, 2008

Faillace ME, Phipps RJ, Miller LM.: Fourier transform infrared imaging as a tool to chemically and spatially characterize matrix-mineral deposition in osteoblasts. Calcif Tissue Int. Jan;92(1):50-8, 2013

Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R,Tomich C. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of newgeneration bisphosphonates. Laryngoscope 116: 115-20, 2006

Feisenberg D. Alendronate and fracture prevention. Bone,10(31): 148-50, 1999

Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung: Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth-factor family of proteins. Endocr Rev 13: 18-32, 1992

Ferretti G, Fabi A, Carlini P, Papaldo P, Di Cosimo S: Zoledronic Acid induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. Oncology 69(1): 35-43, 2005

Fisher, J.E., M.J. Rogers, J.M. Halasy, et al: Alendronate mechanism of action: genarylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. Proc Natl Acad Sci. USA 96: 133-138, 1999

Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcemic and metastatic bone disease. Drugs 42: 919–944, 1991

Frith JC, Monkkonen J, Auriola S et al: The molecular mechanism of action of antiresorptive and anti-inflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. Arthritis Rheum 44: 2201-2210, 2001

Generali D, Dovio A, Tampellini M, Tucci M, Tedoldi S, Torta M, et al.: Changes of bone turnover markers and serum PTH after night or morning administration of zoledronic acid in breast cancer patients with bone metastases. Br J Cancer 98:1753-1758, 2008

Gomez Font R, Martinez Garcia ML, Olmos Martinez JM: Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 13:318-324, 2008

Gutta R, Louis PJ: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 104: 186-193, 2007

Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirckpatrick C: Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates- histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med 35: 155-160, 2006

Harris ST, Watts NB, Cenant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Croup. J Am Med Assoc 282: 1344-1352, 1999

Hashimoto T, Shigetomi M, Ohno T, Matsunaga T, Muramatsu K, Tanaka H, Sugiyama T, Taguchi T: Sequential treatment with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1-34) and bisphosphonate enhances large-size skeletal reconstruction by vascularized bone transplantation. Calcif Tissue Int Sep;81(3):232-9, 2007

Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. J Bone Miner Res 16: 1575-82, 2001

Hewitt C, Farah CS: Bisphposphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. J Oral Pathol Med 319-328, 2007

Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS: Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med 121:475-483 e473, 2008

Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. J Bone Miner Res 10: 1478-87, 1995

Im, G. I., Qureshi, S. A., Kenney, J., Rubash, H. E., & Shanbhag, A.S.: Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. Biomaterials, 25, 4105- 4115, 2004

Kaiser T, Teufel I, Geiger K, Vater Y, Aicher WK, Klein G, Fehm T.: Bisphosphonates modulate vital functions of human osteoblasts and affect their interactions with breast cancer cells.Breast Cancer Res Treat. Jul;140(1):35-48, 2013

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PT, Felsenberg D: Bisphposphonat -associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 22: 1479-1491, 2007

Kogianni G, Mann V, Ebetino F et al: Fas/CD95 is associated with glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis. Life Sci 75(24): 2879- 2895, 2004

Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S: Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg May;66(5):839-47, 2008

Λάσκαρης Γ., Γκάγκαρη Ε.: Οστεονέκρωση γνάθων από λήψη διφωσφονικών: Νέα δεδομένα και αντιμετώπιση. Ελληνική Ρευματολογία 19(1):74-80, 2008

Liberman UA, Weis SR, Broll J et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl j med 333 (22):1437-1443, 1995

Licaτta AA.: Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. Ann Pharmacother 39: 668-77, 2005

Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP et al: NBPs inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. J Bone Miner Res 13: 581- 589, 1998

Markiewicz MR, Margarone JE, 3rd, Campbell JH, Aguirre A: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. J Am Dent Assoc 136:1669-1674, 2005

Marshall CJ. Protein prenylation: a mediator of protein–protein interactions. Science; 259: 1865–1866, 1993

Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61; 115-117, 2003

Marx RE, Sawatariy Y, Fortin M, Broumand V: Bisphosphonate- induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws; Risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 63: 1567-1575, 2005

Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ: Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk-factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 65:2397-2410, 2007

Masarachia P, Weinreb M, Balena R et al: Comparison of the distribution of 3-H aledronate and 3-H etidronate in rat and mouse bones. Bone 19: 281-290, 1996

Melo MD, Obeid G: Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. J Am Dent Assoc 136:1675-1681, 2005

Michaelson MD, Smith MR: Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. J Clin Oncol Nov 10;23(32):8219-24, 2005

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB: Managing the care of patients with bisphposphonate-associated osteonecrosis. An American Academy of Oral Medicine position paper. JADA 136: 1658-1668, 2005

Migliorati CAβ, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM: Bisphposphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer 104:83-93, 2005

Migliorati CA, Armonis BN, Nicolatou-Galitis O: Oral osteonecrosis with the use of ibadronate: report of a case and clinical implications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 106(1): 18-21, 2008

Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ciccarelli R, Lo Muzio L. Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. J Clin Oncol 24: 1475-7, 2006

Monkkonen H, Auriola S, Lehenkari P: A new endogenous ATP analog (Apppl) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide transocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. Br J Pharmacol 147:437-445, 2006

Murakami H, Takahashi N, Sasaki T et al: A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. Bone 17: 137-144, 1995

Νικητάκης Ν., Καμπέρος Γ., Σκλαβούνου-Ανδρικοπούλου Α.: Οστεονέκρωση των γνάθων προκαλούμενη από διφωσφονικά. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 26(5):583-592, 2009

Neville-Webbe HL, Holen I, Coleman RE: The anti-tumour activity of bisphosphonates. Cancer Treat Rev. Dec;28(6):305-19, 2002

Oades, G. M., Senaratne, S. G., Clarke, I. A., Kirby, R. S., & Colston, K. W.: Nitrogen containing bisphosphonates induce apoptosis and inhibit the mevalonate pathway, impairing Ras membrane localization in prostate cancer cells. The Journal of Urology, 170, 246-252, 2003

Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metab 90: 1294-301, 2005

Owens JM, Fuller K, Chambers TJ: Osteoclast activation: potent inhibition by the bisphosphonate aledronate through a nonresorptive mechanism. J Cell Physiol 172: 79-86, 1997

Parfitt A.M: The actions of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. Part I of IV parts: mechanisms of calcium transfer between blood and bone and their cellular basis: morphological and kinetic approaches to bone turnover. Metabolism 25: 809-844, 1976

Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al: Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. J Clin Invest 104: 1363-1374, 1999

Plotkin LI, Goellner J, Vyas K et al: bisphosphonate analog that lacks anti-remodeling activity prevents osteocyte and osteoblast apoptosis in vivo [abstract]. J Bone Miner Res 22 [Suppl 1]:S4, 2007

Polymeris AD, Polymeri AA, Papapetrou PD: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Archives of Hellenic Medicine 23(1): 97-98, 2006

Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate therapy (VERT) Study Croup. Osteoporosis Int 11: 8 3-91, 2000

Reid ME, Westhoff C, Denomme G, Castilho L:Consortium for Blood Group Genes (CBGG): 2007 report. Immunohematology ;23(4):165-8, 2007

Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. Int J Oral Maxillofac Surg 32: 289-95, 2003

Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. Bone 42: 841-847, 2008

Romanos G, Konsolaki E, Hatzimanolis P: Bisphposphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Report of 24 cases. Hellenic Stomatological Review 53: 243- 252, 2009

Rogers MJ, Ji X, Russell RG et al.: Incorporation of bisphosphonates into adenine nucleotides by amoebae of the cellular slime mould Dictyostelium discoideum. Biochem J; 303–311, 1994

Rogers MJ, Brown RJ, Hodkin V et al.: Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyltRNA synthetase enzymes. Biochem Biophys Res Commun; 224: 863–869, 1996

Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer 88(12 Suppl): 2961-78, 2000

Rosen C, Hochberg M, Bonnics S et al. Treatment with once weekly alendronate 70mg compared with once weekly risedronate 35mg in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized double-blind study. J Bone Miner Res 20: 141-151, 2005

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 62: 527-534, 2004

Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 102: 433-441, 2006

Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A et al: Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. Ann.N.Y.Acad. Sci. 1117:209-257, 2007

Santini D, Vincenzi B, Avvisati G et al: Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. Clin Cancer Res 8: 1080–1084, 2002

Sato M, Grasser W: Effects of bisphosphonates on isolated rat osteoclasts as examined by reflected light microscopy. J Bone Miner Res 5: 31- 40, 1990

Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO: Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate induced jaw osteonecrosis. Oral Dis 14:277-285, 2008

Selander K, Lehenkari P, Vaananen HK.: The effects of bisphosphonates on the resorption cycle of isolated osteoclasts. Calcif Tissue Int ; 55: 368–375, 1994

Sims NA, Vrahnas C. : Regulation of cortical and trabecular bone mass by communication between osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. Arch Biochem Biophys. May 26,2014

Stewart AF: Clinical practice: hypercalcemia associated with cancer N Engl J Med 352:373-379, 2005

Suda T, Nakamura I, Jimi E et al: Regulation of osteoclast function. J Bone Miner Res 12: 869-879, 1997

Tenta, R., Tiblalexi, D., Sotiriou, E., Lembessis, P., Manoussakis, M., & Koutsilieris, M.: Bone microenvironment-related growth factors modulate differentially the anticancer actions of zoledronic acid and doxorubicin on PC-3 prostate cancer cells. The Prostate, 59, 120-131, 2004

Tchetina, E., Mwale, F., & Poole, A.R.: Distinct phases of coordinated early and late gene expression in growth plate chondrocytes in relationship to cell proliferation, matrix assembly, remodeling, and cell differentiation. Journal of Bone and Mineral Research, 18, 844-851, 2003

Τσετσενέκου Ε., Καλύβας Δ.: Μηχανισμοί δράσης των διφωσφονικών αλάτων: νεότερα δεδομένα. Αρχεία Ελληνικής Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργική 3: 157-166, 2010

Virtanen, S. S., Vaananen, H. K., Harkonen, P. L., & Lakkakorpi, P. T.: Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway. Cancer Research, 62, 2708-2714, 2002

Vitte C, Fleisch H, Guenther HL.: Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. Endocrinology 137: 2324-2333, 1996

Watts NB, Harris ST, Genant HK et al: Intermittent cyclical editronate treatment of postmenopausal osteoporosis N Engl J Med 323(2): 73-79, 1990

Wang HL, Weber D, McCauley LK: Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. J Periodontol 78: 584-594, 2007

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR: Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 144:753-761, 2006

Wood J, Bonjean K, Ruetz S et al: Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid. JPET 302: 1055-1061, 2002

Χριστόπουλος Π., Παπαδημόπουλος Δ., Μελακόπουλος Ι.: Οστεονέκρωση των γνάθων μετά από ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών και διφωσφονικών από το στόμα: Αναφορά περίπτωσης. Ελληνική Ρευματολογία 19(4):335-339, 2008