Ενδείξεις για χρήση των διφωσφονικών ως εναλλακτική θεραπευτική αντιμετώπιση ενδοοστικών βλαβών Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Αικατερίνη ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΟΥ[1], Γεώργιος ΚΑΡΑΚΙΝΑΡΗΣ[2], Γρηγόρης ΒΕΝΕΤΗΣ[3]

Πανεπιστημιακή Κλινική Στοματικής & Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, ΓΝ «Γ Παπανικολάου» Θεσσαλονίκη (Διευθυντής: Καθηγητής Κ. Αντωνιάδης)

Indications for bisphosphonates' use, as an alternative treatment for intraosseous lesions Review of the literature

Katherine TRIANTAFILLIDOU, George KARAKINARIS, Gregory VENETIS

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, General Hospital "G Papanikolaou" Aristotle University of Thessaloniki, Greece
(Head: Professor K. Antoniadis)

Βιβλιογραφική ανασκόπηση
Literature review

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η θεραπεία με διφωσφονικά έχει καθιερωθεί για τον έλεγχο των οστεολυτικών βλαβών της οστεοπόρωσης, του πολλαπλού μυελώματος, της νόσου του Paget και των οστικών μεταστάσεων και επιτυγχάνεται μέσω αναστολής της δράσης των οστεοκλαστών.
Σκοπός είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την χορήγηση διφωσφονικών σαν θεραπεία πρώτης εκλογής ή συμπληρωματική θεραπεία, σε διάφορες άλλες ενδοοστικές βλάβες.
Η θεραπεία με διφωσφονικά έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε επιλεγμένες περιπτώσεις ενδοοστικών βλαβών από ηωσινόφιλα ή γιγαντοκύτταρα, για την ινώδη δυσπλασία, τη νόσο Gaucher, τη χρόνια υποτροπιάζουσα πολυεστιακή οστεομυελίτιδα, την ατελή οστεογένεση και την οστεοενσωμάτωση και σταθεροποίηση των ορθοπεδικών ενδοπροθέσεων. Εξάλλου υπάρχουν πολλές ακόμη οστικές βλάβες στις οποίες τα διφωσφονικά θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικά, καθώς μειώνουν την οστική απορρόφηση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Διφωσφωνικά, ινώδης δυσπλασία, νόσος Gaucher, οστεομυελίτιδα, ατελής οστεογένεση, ορθοπεδικά εμφυτεύματα.

SUMMARY: *Objectives:* The treatment with bisphosphonates is established in controlling bone resorption by inhibition of osteoclast action, due to osteoporosis, multiple myeloma, Paget's disease and metastatic malignancy. The aim of this review is to present a number of studies, as they are reported in the recent literature, where bisphosphonates have been used with good results as primary or adjunctive treatment.
The use of bisphosphonates therapy proved effective for selective cases of giant and eosinophilic cell osseous lesions, fibrous dysplasia, Gaucher's disease, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, osteogenesis imperfect, orthopedic and dental implants. There are however many other intraosseous lesions where a decrease in bone resorption by bisphosphonates could be effective for the management of these bone lesions.
Conclusions: Further investigations are needed to determine the potential role of bisphosphonates for the treatment of bone lesions

KEY WORDS: bisphosphonates, fibrous dysplasia, Gaucher's disease, osteomyelitis, osteogenesis imperfecta, orthopedic implants.

[1]*Αναπλ. Καθ. ΣΓΠΧ, ΑΠΘ*
[2]*ΣΓΠΧ*
[3]*Επίκ. Καθ. ΣΓΠΧ, ΑΠΘ*

Παρελήφθη: 04/02/2013 - Έγινε δεκτή: 01/04/2013

Paper received: 04/02/2013 - Accepted: 01/04/2013

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα διφωσφονικά (BPs) είναι μια οικογένεια φαρμάκων με βάση την πυροφωσφωρική ρίζα (P-O-P) στην οποία το κεντρικό άτομο του οξυγόνου που βρίσκεται ανάμεσα στα άτομα φωσφόρου έχει αντικατασταθεί με ένα άτομο άνθρακα (P-C-P). Η πλευρική άλυσος που συνδέεται με το άτομο άνθρακα μπορεί να είναι υδροξύλιο, αλκυλοομάδα ή αμινοομάδα δημιουργώντας μια μεγάλη ποικιλία συμπλόκων. Οι πλευρικές αυτές άλυσοι είναι γνωστές ως R1και R2 και σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα δράσεων των διάφορων σκευασμάτων διφωσφονικών (Vasikaran 2001, Kos και συν. 2004, Tsetsenekou και Kalyvas, 2010, Lianou και συν. 2011). Τα διφωσφονικά έχουν υψηλή χημική συγγένεια με το οστούν ακριβώς επειδή είναι χημικά ανάλογα των ανόργανων πυροφωσφορικών, με μεγαλύτερη όμως χημική σταθερότητα. Απαντώνται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε περιοχές οστεόλυσης και οστικής απορρόφησης παρά σε περιοχές οστεογένεσης, όπως συμβαίνει σε οστεόλυση από όγκους, που προκαλείται από τις οστεοκλάστες (Russell και συν. 2008, Rogers και συν. 2000, Gibbons και συν. 2003).

Τα διφωσφονικά αναστέλλουν την οστεοκλαστική δράση με πολλούς τρόπους και επιδρούν ποικιλοτρόπως στον υδροξυλαπατίτη (HAP) μεταβάλλοντας τη χημική δομή και τις φυσικές του ιδιότητες. Επιβραδύνουν την κρυστάλλωση του άμορφου HAP ενώ αναστέλλουν επίσης τη συσσώρευση και κατακρήμνιση των κρυστάλλων του. Μειώνουν τη δημιουργία νέων οστεοκλαστών από τη διαφοροποίηση πρόδρομων μονοπυρήνων, ενώ αυξάνουν το ρυθμό απόπτωσης των ήδη διαφοροποιημένων οστεοκλαστών (Sato και Grasser, 1990, Hughes και συν. 1995). Δεν έχουν καθόλου αρνητική επίδραση στο σχηματισμό νέου οστού, γιαυτό θεωρούνται χρήσιμα φάρμακα σε οστεολυτικές βλάβες, σε αναπτυσσόμενους σκελετούς νεαρών ασθενών. Χρησιμοποιούνται επίσης για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, της υπερασβεσταιμίας από νεοπλασίες των οστών και στη νόσο του Paget. Καθώς μειώνουν ποικιλοτρόπως την οστεοκλαστική δραστηριότητα, δρουν σαν ένας βιοχημικός φραγμός στην οστική απορρόφηση (Romanos και συν. 2009).

Στη μελέτη αυτή παρουσιάζεται η χρήση των διφωσφονικών σαν εναλλακτική θεραπεία στην αντιμετώπιση οστικών βλαβών στα πλαίσια άλλων, πέραν των συνήθων καταστάσεων, που είναι η οστεοπόρωση, το πολλαπλό μυέλωμα, οι οστικές μεταστάσεις ή η νόσος του Paget.

Γιγαντοκυτταρικές βλάβες και πολλαπλό ηωσινόφιλο κοκκίωμα

Ο όρος «γιγαντοκυτταρική βλάβη» (ΓΚΒ) περιλαμβάνει ποικίλης αιτιολογίας οστεολυτικές βλάβες, που κοινό χαρακτηριστικό τους είναι η τάση για υποτροπή, ενώ συχνά κατά τη χειρουργική θεραπεία προβληματίζει η

INTRODUCTION

Bisphosphonates (BPs) represent a family of drugs, analogues of pyrophosphate (P-O-P) in which the oxygen atom between the two P-atoms is replaced by a Carbon atom (P-C-P). The opening of each attaching side chain of the carbon atom are either hydroxyl, alkyl or amino atoms leading to a vast number of possible compounds. These side chains are usually referred as R1 and R2 and account for a wide range of possible actions among various drugs of bisphosphonates (Vasikaran 2001, Kos et al. 2004, Tsetsenekou and Kalyvas 2010, Lianou et al. 2011). As BPs are chemically stable analogues of inorganic pyrophosphate, they have a high affinity for bone mineral. The influence of BPs to bone mineral, especially in sites with osteoclastic activity, is useful for the control of the growth of bone lesions. Tumor osteolysis is mediated by osteoclasts, and BPs are found in high concentrations at sites of bone resorption, rather than at sites of bone formation (Russell et al. 2008, Rogers et al. 2000, Gibbons et al. 2003).

BPs inhibit osteoclast-mediated bone resorption with several ways; they have multiple effects on hydroxyapatite (HAP) changing its physico-chemical structure, they retard the transformation of amorphous HAP to crystalline and inhibit the aggregation and dissolution of crystals. BPs also inhibit osteoclastic activity and decrease osteoclast formation from mononuclear phagocyte precursors. They also increase apoptosis in osteoclasts with consequent loss of attachment to bone (Sato and Grasser 1990, Hughes et al. 1995). BPs don't inhibit bone formation. They are recognized to have useful influence for the treatment of bone osteolysis associated with bone lesions, especially when these develop in the immature skeleton of young patients. BPs are used in the management of osteoporosis, hypercalcaemia of malignancy and Paget's disease. They reduce osteoclastic activity and act as a biochemical barrier to bone resorption (Romanos et al. 2009).

In this paper, the role of BPs as an alternative treatment in management of intraosseous lesions, other than osteoporosis, multiple myeloma, metastatic cancer and Paget's disease is reported.

Giant cell lesions and multifocal eosinophilic granuloma

A wide range of lesions are cumulatively covered under the term *"giant cell lesions" (GCL)*. Recurrence is one of the problems related to surgical treatment of GCL whilst another one is preservation of vital structures or functional bone upon surgical treatment. The possible use of BPs for treatment of GCL in several sites of the human skeleton has been reported from 2004 by Chang et al. and was repeated by Balke et al. in 2008.

διάσωση ζωτικών ανατομικών δομών ή λειτουργικού οστού. Η πιθανότητα αντιμετώπισης ΓΚΒ με διφωσφονικά σε άλλα οστά, πλήν του σπλαγχνικού κρανίου, έχει ήδη επισημανθεί (Chang και συν. 2004, Balke και συν. 2008). Η ιδέα αυτή εφαρμόστηκε στα οστά του προσώπου από τους Tse και συν. (2008), που χρησιμοποίησαν περιεγχειρητικά παμιδρονάτη και ζολενδρονικό οξύ σε μια σειρά 44 περιπτώσεων με κεντρικές ΓΚΒ και από τους Landesberg και συν. (2009), που χρησιμοποίησαν διφωσφονικά σε 3 ακόμη περιπτώσεις. Οι παραπάνω αναφέρουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αναγέννηση των οστικών ελλειμμάτων και τη μείωση της συχνότητας υποτροπής. Πρόσφατα οι DaSilva και συν. (2012) ανακοίνωσαν περίπτωση κεντρικής ΓΚΒ της κάτω γνάθου που αντιμετωπίστηκε μόνο με αλεδρονάτη και τριαμσινολόνη, χωρίς καθόλου χειρουργική θεραπεία. Την 7μηνη αυτή αγωγή ακολούθησε δημιουργία νέου οστού στη θέση της οστεόλυσης και περίοδος παρακολούθησης 4 χρόνων χωρίς ένδειξη υποτροπής.

Το πολλαπλό ηωσινόφιλο κοκκίωμα είναι η κύρια εκδήλωση της ιστιοκύττωσης Langerhans, που είναι μη νεοπλασματική υπερανάπτυξη ενός κλώνου κυττάρων από τον μυελό των οστών. Από το 1989 αναφέρθηκε ότι τα διφωσφονικά μειώνουν την οστεολυτική δραστηριότητα και τον πόνο (Elomaa και συν. 1989) στους ασθενείς αυτούς, και μέχρι σήμερα περισσότερες από 20 περιπτώσεις έχουν αντιμετωπιστεί με παμιδρονάτη, κλοδρονάτη ή ζολενδρονικό οξύ, όταν προηγηθείσες ακτινοθεραπείες, χημειοθεραπείες ή χειρουργικές αποξέσεις δεν μπόρεσαν να ελέγχουν την εξέλιξη της νόσου (Arzoo και συν. 2001, Farran και συν. 2001, Kamizono και συν. 2002, Montella και συν. 2009, Sivendran και συν. 2011).

Συμπερασματικά, σε περιπτώσεις ΓΚΒ και πολλαπλού ηωσινόφιλου κοκκιώματος ανθεκτικές στη χειρουργική και άλλες θεραπείες, καθώς και εκεί όπου υπάρχει αναγκαιότητα διαφύλαξης σημαντικών ανατομικών δομών, τα διφωσφονικά αποτελούν θεραπευτική επιλογή.

Ινώδης Δυσπλασία (ΙΔ)

Η οστική ινώδης δυσπλασία είναι διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένο πολλαπλασιασμό ανώμαλου ιστού στον οστικό μυελό, που δημιουργεί οστεολυτικές βλάβες, δυσμορφίες και παθολογικά κατάγματα (Chapurlat και συν. 1997, Landesberg και συν. 2009). Πολλές μελέτες στο παρελθόν προσπάθησαν να προσεγγίσουν την παθοφυσιολογία της ΙΔ. Σήμερα είναι γνωστό ότι πρόκειται για συγγενή νόσο που οφείλεται σε ενεργοποίηση μεταλλάξεων σε ένα γονίδιο που κωδικοποιεί την υποομάδα α της πρωτεΐνης G, η οποία διεγείρει το σχηματισμό του cAMP. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση cAMP στα κύτταρα που φέρουν τη γενετική τροποποίηση. Τέτοιες ενεργές μεταλλάξεις ανευρίσκονται σε οστεοκύτταρα, καθώς και σε ενδοκρινικούς όγκους του συνδρόμου McCune-

Application of the idea for the facial bones has been reported by Tse et al. (2008), who used pamidronate and zolendronic acid peri-operatively in a series of 44 cases with central GCL and Landesberg et al. (2009) who used biphosponates in 3 more cases. They reported encouraging results in terms of remodeling of the surgical defect and reducing recurrence rate. Recently, Da Silva et al. (2012) reported a case of central GCL of the mandible, managed with aledronate sodium and triamcinolone acetonide alone, without surgical treatment at all. The 7-month treatment was followed by new bone formation and by a 4 years' post-treatment period free of disease.

Multifocal eosinophilic granuloma is the main feature in Langerhans' cell histiocytosis, a clonal, but non neoplastic proliferation of cells originating from the bone marrow. Osteolysis and pain are both resistant in treatment. Biphosphonates have been reported since 1989 to reduce osteolytic activity and to alleviate pain (Elomaa et al. 1989) and until today more than 20 cases have been managed with pamidronate, clodronate or zolendronic acid (Arzoo et al. 2001, Farran et al. 2001, Kamizono et al. 2002, Montella et al. 2009, Sivendran et al. 2011) when prior treatments as radiotherapy, chemotherapy or surgical curettage failed to control the progress of the disorder.

Conclusively, BPs can be an option for giant cell or eosinophilic osteolytic lesions, when organ preservation is the main treatment goal and when resistance in surgical treatment is recorded.

Fibrous Dysplasia (FD)

Fibrous Dysplasia (FD) of bone is a skeletal disorder characterized by extensive proliferation of abnormal tissue in bone marrow, leading to osteolytic lesions, fractures and deformations (Chapurlat et al. 1997, Landesberg et al. 2009). Many studies have been made in the past years in an effort to understand the pathophysiology of FD. It is now recognized that FD is a congenital disease, caused by the activating mutations of the gene of a subunit of the G-protein, which stimulates cAMP formation, resulting in an increased cAMP concentration in genetically changed cells. These activating mutations can be found in bone cells and in endocrine tumors of the McCune-Albright syndrome (Marie et al. 1997, Bianco et al. 2000, Triantafillidou and Dimitrakopoulos 2003).

The management of FD is challenging for craniofacial surgeons. Surgical treatment may range from conservative therapy (curettage, contouring or remodeling) to radical resection followed by immediate reconstruction (Valentini et al. 2009). Recently medical management using bisphosphonates has been reported showing clinical and radiographic improvement of the disease, especially for the polyostic form of the FD. Intravenous bis-

Albright (Marie και συν. 1997, Bianco και συν. 2000, Triantafillidou και Dimitrakopoulos, 2003).

Η αντιμετώπιση της ΙΔ είναι πρόκληση για τους κρανιοπροσωπικούς χειρουργούς. Η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να είναι συντηρητική (απόξεση ή εκσμίλευση της οστικής δυσμορφίας) αλλά και ριζική εκτομή με αποκατάσταση σε πρώτο χρόνο (Valentini και συν. 2009). Πρόσφατα έχει εισαχθεί η φαρμακευτική αντιμετώπιση με διφωσφονικά, που επιφέρει κλινική και ακτινολογική βελτίωση, ιδιαίτερα στη πολυοστική μορφή της ΙΔ. Τα ενδοφλέβια χορηγούμενα διφωσφονικά δεν επιφέρουν μόνο ακτινολογική και βιοχημική βελτίωση, αλλά μειώνουν και τον οστικό πόνο καθώς και τον κίνδυνο παθολογικού κατάγματος (Chapurlat και συν. 1997, Landesberg και συν. 2009).

Οι Chapurlat και συν. (1997) μελέτησαν το μακρόχρονο αποτέλεσμα της ενδοφλέβιας χορήγησης παμιδρονάτης σε 20 ασθενείς με ΙΔ, οι οποίοι λάμβαναν το φάρμακο σε ανά εξάμηνο συνεδρίες (3μερες θεραπείες με 3 ημερήσιες δόσεις των 60 mg). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 39 μήνες. Διαπιστώθηκε μείωση στον οστικό πόνο και βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας των βλαβών. Σε άλλη μελέτη των ιδίων συγγραφέων επί 58 περιπτώσεων αναφέρθηκε επίσης μείωση του πόνου σε όλους και βελτίωση της κλινικής εικόνας στο 50%, με ανάπτυξη νέου οστού (Chapurlat και συν. 2004). Οι Lane και συν. (2001), μελέτησαν 6 ασθενείς με ΙΔ στους οποίους χορηγήθηκαν από του στόματος ή/και ενδοφλέβια διφωσφονικά. Συγκεκριμένα, οι 4 έλαβαν ενδοφλέβια 60-90 mg παμιδρονάτης την ημέρα σε διήμερες συνεδρίες ανά τρίμηνο και, συγχρόνως, 10mg αλεδρονάτης από το στόμα καθημερινά. Οι υπόλοιποι 2 ελάμβαναν μόνο την από του στόματος αγωγή. Ο πόνος μειώθηκε για περισσότερο από 70% σε όλους τους ασθενείς, για δύο χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οι Kos και συν. (2004), αναφέρουν στη μελέτη τους το αποτέλεσμα της θεραπείας με παμιδρονάτη σε 6 παιδιά με προϊούσα ΙΔ στην κάτω, την άνω γνάθο ή τη βάση του κρανίου. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο ενδοφλέβια σε δοσολογία 1 mg/kg βάρους σώματος για 3 μέρες, κάθε 4-6 μήνες. Η παρακολούθησή τους κυμάνθηκε από 9-24 μήνες. Ύφεση του πόνου και αύξηση της οστικής πυκνότητας τοπικά διαπιστώθηκε σε όλους τους ασθενείς, ενώ σε κανέναν δεν διαπιστώθηκε περαιτέρω εξάπλωση της νόσου.

Οι Parisi και συν. (2003), αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών σε 7 ασθενείς με ΙΔ, οι οποίοι ελάμβαναν το σχήμα των 180 mg παμιδρονάτης ανά 6μηνο, διαιρεμένο σε 3 ημερήσιες δόσεις. Στους 12 μήνες ο πόνος ελαχιστοποιήθηκε σε όλους και οι δείκτες οστικής ανάπλασης αυξήθηκαν. Οι Chao και συν. (2008), εξέτασαν το αποτέλεσμα της από του στόματος αλεδρονάτης σε υψηλή δοσολογία (40 mg τη μέρα) για 6 μήνες, σε 3 ενήλικες που υπέφεραν από σοβαρούς πονοκεφάλους εξαιτίας ΙΔ του κρανίου. Σε

phosphonates may induce radiological and biochemical improvement in some patients and may alleviate bone pain and decrease the fracture risk (Chapurlat et al. 1997, Landesberg et al. 2009).

Chapurlat et al. (1997) evaluated the long term effects of intravenous pamidronate in 20 patients with FD who received courses of 180mg of intravenous pamidronate every 6 months (60mg/day during 3 days by infusion). The mean duration of follow up was 39 months. A decrease in bone pain and improvement in the radiographic appearance of the lesions was found. The same authors reported another study of 58 patients with FD, where all patients with bone pain referred significantly decreased intensity. Furthermore 50% of patients showed radiographic improvement (development of new bone) (Chapurlat et al. 2004). Lane et al. (2001) in their study evaluated 6 patients with FD treated with either oral alone or oral and intravenous BPs. The first 4 patients received 60mg to 90mg of pamidronate intravenously every 3 months for 2 doses and received 10mg alendronate orally every day. The 2 remaining patients received only 10mg of alendronate orally every day. The bone pain decreased in up to 70% of the patients 2 years after the initiation of therapy.

Kos et al. (2004) referred in their study the results of the treatment with pamidronate in 6 children with progressive FD of the mandible, the maxilla and the cranial base. All patients received pamidronate infusions (1mg/kg iv) for 3 days, every 4-6 months. The follow-up of the patients was 9-24 months. Pain relief was achieved in all cases, the local bone density increased, and there was not further spread of the disease in any of the patients.

Parisi et al. (2003) evaluated the effectiveness of BPs in patients with FD. Seven patients received courses of 180mg intravenous infusion of pamidronate every 6 months (60mg/day during 3 days). At 12 months bone pain diminished in all patients and bone turnover markers decreased.

Chao et al. (2008) examined the effects of high-dose oral alendronate (40mg daily) for 6 months on 3 adult patients with severe headache due to FD of the skull. The patients underwent clinical follow-up after 1, 3 and 6 months. All 3 patients demonstrated a significant decrease in pain levels and there was no evidence of tumor growth during the follow up period.

Makitie et al. (2008) described a girl with mandibular FD who was successfully treated with bisphosphonates. During the first year pamidronate (1 mgr/Kg on 3 consecutive days at 4-months intervals) was administered intravenously. During the second year, the treatment was changed to zoledronic acid (0.05 mg/Kg once every 6 months) administered also intravenously. The treatment resulted in rapid improvement in the degree of pain and disfigurement.

επανέλεγχο μετά από 1,3, και 6 μήνες, διαπιστώθηκε σημαντική ύφεση της κεφαλαλγίας χωρίς ένδειξη αύξησης των βλαβών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.
Οι Mäkitie και συν. (2008), παρουσίασαν περίπτωση νεαρής ασθενούς με ΙΔ της κάτω γνάθου που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς μόνο με διφωσφονικά. Τον πρώτο χρόνο χορηγήθηκε ενδοφλέφια παμιδρονάτη (1mg/kg για 3 ημέρες κάθε 4 μήνες) και τον δεύτερο ζολενδρονικό οξύ (0,05mg/kg εφάπαξ και κάθε 6μηνο). Η αγωγή αυτή προκάλεσε ταχεία βελτίωση τόσο στον πόνο όσο και στη δυσμορφία.
Συμπερασματικά όποτε εφαρμόσθηκαν στην ινώδη δυσπλασία, τα από του στόματος και κυρίως τα ενδοφλέβια διφωσφονικά, επέφεραν κλινική και ακτινολογική βελτίωση, μειώνοντας την ανώμαλη οστική ανακατασκευή αν και οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν περιλαμβάνουν μικρούς αριθμούς ασθενών. Χρειάζονται μελέτες που να σταθμίζουν τη σχέση κόστους-οφέλους σε νεαρούς ασθενείς, στους οποίους θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη η πιθανή βλάβη που προκαλούν τα διφωσφωνικά στην αυξητική ζώνη των οστών.

Νόσος του Gaucher

Η νόσος Gaucher (ν.G) είναι μια συγγενής ανεπάρκεια του ενζύμου β- γλυκοσερεμπροσιδάση που προκαλεί αυξημένη συγκέντρωση γλυκοσερεμπροσίδης σε μονοκύτταρα και μακροφάγα. Τα παθολογικά κύτταρα με αυξημένη ποσότητα γλυκοσερεμπροσίδης λέγονται «κύτταρα Gaucher». Τα συμπτώματα της ν.G προκαλούνται από συσσώρευση κυττάρων Gaucher σε διάφορα όργανα και οργανικά συστήματα. Διακρίνονται τρεις κλινικές μορφές της ν.G, ανάλογα με το βαθμό προσβολής του νευρικού συστήματος. Ο τύπος Ι είναι ο πιο συχνός, και δεν παρουσιάζει καθόλου νευροπαθητική συμπτωματολογία, ο τύπος ΙΙ εμφανίζει σοβαρή νευρολογική σημειολογία (και μικρό προσδόκιμο επιβίωσης) ενώ ο τύπος ΙΙΙ εμφανίζει υποξεία νευρολογική σημειολογία (και είναι συμβατός με μακρά επιβίωση). Η σημειολογία από το σκελετό περιλαμβάνει επεισόδια έντονου πόνου που λέγονται και «οστικές κρίσεις» με δυσκολίες στην κίνηση, οστεοπενία, οστεοσκλήρυνση και παθολογικά κατάγματα (Wenstrup και συν. 2002, Bembi και Deegan, 2008, Landesberg και συν. 2009).
Οι Harnick και συν. (1984) ήταν οι πρώτοι που παρουσίασαν αποτελέσματα από χρήση διφωσφονικών σε 18χρονο ασθενή με ν.G με πολλαπλές εκδηλώσεις από τα οστά. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με καθημερινή χορήγηση διφωσφονικής αμινοπροπυλιδένης με εξαιρετικά αποτελέσματα επί ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι Samuel και συν. (1994), χρησιμοποίησαν το ίδιο φάρμακο σε 5 ασθενείς με καλά αποτελέσματα (μείωση στις οστικές κρίσεις και τα παθολογικά κατάγματα). Οι Ciana και συν. (1997) αντιμετώπισαν επίσης 5 ασθενείς με ν.G τύπου Ι με παμιδρονάτη (45

Concluding, oral, but mainly intravenous BPs led to clinical and radiological improvement of FD, reducing bone remodeling. Although all the reported studies concerning the treatment of FD with BPs include small number of patients, and the most of these are uncontrolled, the results suggest that BPs may have a significant role for the therapy of these lesions. Further studies are needed weighting specifically the benefit-to-hazard ratio in young patients in whom the potential consequences of bisphosphonates on growth-plate mineralization have to be taken into account.

Gaucher's Disease (GD)

Gaucher's disease is a genetic deficiency in the activity of the enzyme b-glucocerebroside resulting in its accumulation in monocytes and macrophages. The symptoms of GD are characterized from the accumulation of the pathological cells, the so-called "Gaucher cells", in various systems. Three clinical forms of GD have been distinguished, based on the degree of neurological involvement. Type I, the most common form, without neuropathic symptomatology, type II with severe neurological involvement (and poor prognosis), and type III which is associated with sub acute neurological pathology (and higher survival rate). The effects of GD on the skeleton are severe bone pain or "bone crises" with difficulties in mobility, osteopenia, osteosclerosis or pathological fractures (Wenstrup et al. 2002, Bembi and Deegan 2008, Landesberg et al. 2009).
Harinck et al. (1984) was the first who reported the results of BPs on an 18-year old patient with GD and severe skeletal manifestations ("bone crises", osteomyelitis). The patient was treated with daily aminopropylidene-BP with excellent results one year after the initial treatment.
Samuel et al. (1994) used aminohydroxypropylidene-BP on 5 patients with GD with good results (decrease in "bone crises" and pathological fractures). Ciana et al. (1997) treated 5 patients with GD type I with pamidronate (45mg every 3 weeks for 3-5 months) and noted increased new bone and decrease in severe bone pain. In the only available double-blind, placebo-controlled trial, Wenstrup et al. (2004) studied 34 adult patients with type I GD, receiving enzyme replacement therapy. Patients were treated with either 40mg alendronate or placebo daily for a period of 24 months. Bone mineral density, focal lesions and serum bone-turnover markers were examined at 6-months intervals. About bone mineral density the results showed a significant improvement, but there was no improvement in focal lesions.
Concluding, the skeletal manifestations of GD are associated with considerable morbidity. Not only do patients commonly experience severe bone pain, but they are also at risk of pathological fractures. The limit-

mg κάθε 3 εβδομάδες για 3-5 μήνες) και διαπίστωσαν σχηματισμό νέου οστού και ελάτωση του έντονου πόνου. Στη μοναδική διπλή τυφλή μελέτη με ομάδα ελέγχου με placebo οι Wenstrup και συν. (2004) μελέτησαν 34 ενηλίκους με v.G τύπου I, που ελάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης του ενζύμου. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με 40 mg αλεδρονάτης καθημερινά για περίοδο 24 μηνών, ή με placebo για το ίδιο διάστημα. Η οστική πυκνότητα και οι δείκτες οστικής ανάπλασης στον ορό εξετάζονταν κάθε 6 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση στους οστικούς δείκτες αλλά όχι στις εστιακές οστικές βλάβες.
Συμπερασματικά οι σκελετικές εκδηλώσεις της v.G είναι υψηλής νοσηρότητας. Από τις περιορισμένου αριθμού μελέτες για τη θεραπευτική χρήση διφωσφονικών εμφανίζεται ένα ελπιδοφόρο μήνυμα γι αυτούς τους ασθενείς.

Χρόνια υποτροπιάζουσα πολυεστιακή οστεομυελίτιδα (ΧΥΠΟ)

Η χρόνια υποτροπιάζουσα πολυεστιακή οστεομυελίτιδα (ΧΥΠΟ) είναι σπάνια φλεγμονώδης νόσος των οστών άγνωστης αιτιολογίας που εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες (Landesberg και συν. 2009). Η νόσος πρωτοπεριγράφηκε το 1972 από τους Giedion και συν. και χαρακτηρίζεται από χρόνια, άσηπτη φλεγμονή σε διάφορα οστά και ειδικά στις μεταφύσεις των μακρών οστών. Μπορεί επίσης να προσβληθούν η πύελος, η σπονδυλική στήλη και σπάνια η κάτω γνάθος. Οι βλάβες μπορεί να είναι ασυμπτωματικές, αλλά γίνονται επώδυνες με τη φυσική δραστηριότητα. Η ΧΥΠΟ θεωρείται μέρος του ευρύτερου φάσματος βλαβών που περιγράφεται ως σύνδρομο SAPHO (από τα αρχικά των λέξεων synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis και osteitis). Ένας ακόμη περιεκτικός όρος που χρησιμοποιείται για αυτή την κατάσταση είναι «χρόνια μη βακτηριακή οστεομυελίτις» (Huber και συν. 2002, Girschick και συν. 2005).
Πολλά διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα έχουν προταθεί για τη ΧΥΠΟ, μεταξύ αυτών τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αλλά και τα κορτικοστεροειδή, η αζιθρομυκίνη, τα anti-TNF (γνωστά και ως βιολογικοί παράγοντες) και η ιντερφερόνη. Τα διφωσφονικά έχουν προταθεί για τον έλεγχο του πόνου και τον έλεγχο εξέλιξης της νόσου (Gallagher και συν. 1997).
Οι Simm και συν. (2008) μελέτησαν τη δράση της παμιδρονάτης σε 5 παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει, χωρίς ανταπόκριση, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη για αντιμετώπιση έντονου πόνου. Το θεραπευτικό σχήμα με παμιδρονάτη ήταν 1 mg/kg για 3 μέρες και επανάληψη κάθε 2-4 μήνες για 12 ως 42 μήνες. Μείωση του πόνου, αύξηση της λειτουργικής ικανότητας κατά τη φυσική δραστηριότητα κα βελτίωση της ακτινολογικής εινόνας των οστικών βλαβών παρατηρήθηκαν στους 4 από τους 5 νεαρούς ασθενείς. Οι Gleeed reported studies about the use of BPs on patients with GD can be a hopeful message for these patients.

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is a rare inflammatory disease of skeletal bones, of unknown etiology, which most commonly occurs in children and young adults (Landesberg et al. 2009). The disease was first described in 1972 by Giedion et al. (1972), and is characterized by a chronic, sterile inflammation of multiple bones, especially the metaphyses of the long bones. Other bones that may be involved are the pelvis, the spine and rarely the mandible. The lesions can be asymptomatic but can be painful with the patient's physical activity. CRMO is considered to be a part of a spectrum of SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis). The broader term used for patients with a condition of this nature is chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) (Huber et al. 2002, Girschick et al. 2005).
Many different treatments have been used in CRMO, including non-steroid anti-inflammatory agents, corticosteroids, azithromycin, tumor necrosis factor-a-blocker and interferon. BPs have been used in CRMO for pain relief and control of disease progression (Gallagher et al. 1997).
Simm et al. (2008) studied the use of pamidronate on 5 pediatric patients with severe pain and loss of function who had been treated, without success, by non-steroid anti-inflammatory agents. The therapeutic dose of pamidronate was 1mg/kg for 3 days, with intervals of 2 to 4 months for 12 to 42 months. Four of the 5 patients had decrease of pain, increased ability of function, and improvement in the radiographic appearance of the bone lesions. Gleeson et al. (2008) showed symptomatic relief of pain and vertebral modeling after monthly administration of pamidronate in 7 pediatric patients.
Montonen et al. (2001) studied the effectiveness of disodium clodronate to relieve the pain in patients with diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible, in a study including control group. Ten patients received disodium clodronate or placebo intravenously on a randomized double-blind basis. Both minimum (300mg) and maximum (900mg) doses were well tolerated. Disodium clodronate administration did not result in better immediate pain relief than placebo administration. However, 6 months after the treatment, patients receiving BPs had significantly reduced pain when compared with the patients receiving placebo treatment.
Compeyrot-Lacassagne et al. (2007) and Yamazaki et al. (2007) reported 2 cases of successful treatment of mandibular CRMO with BPs. The same authors report-

son και συν. (2008) αναφέρουν βελτίωση του πόνου και του σχήματος της σπονδυλικής στήλης σε 7 παιδιατρικούς επίσης ασθενείς με ΧΥΠΟ, μετά τη χορήγηση παμιδρονάτης, στο ίδιο όπως παραπάνω, σχήμα.
Οι Motonen και συν. (2001), μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της δινατριο-κλοδρονάτης στον έλεγχο του πόνου, σε ασθενείς με διάχυτη σκληρυντική οστεομυελίτιδα της κάτω γνάθου, σε μελέτη που περιλαμβάνει και ομάδα μαρτύρων. Δέκα ασθενείς έλαβαν είτε δινατριο-κλοδρονάτη (σε minimum ή maximum δόση από 300 ως 900mg) ή placebo αγωγή σε τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή βάση. Το φάρμακο δεν επέφερε άμεση ύφεση του πόνου, αλλά 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά είχαν σημαντική μείωση του πόνου συγκριτικά με την ομάδα της placebo θεραπείας.
Οι Compeyrot-Lacassagne και συν. (2007) καθώς και οι Yamazaki και συν. (2007), παρουσίασαν δύο περιπτώσεις επιτυχούς αντιμετώπισης ΧΥΠΟ με διφωσφονικά. Οι ασθενείς τους, μολονότι δεν είχαν ανταποκριθεί στη συμβατική θεραπεία, είχαν καλή ανταπόκριση στην παμιδρονάτη με πλήρη σχεδόν εξαφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων και των οστικών βλαβών.
Συμπερασματικά, τα διφωσφονικά μπορεί να είναι ευεργετικά σε ασθενείς με ΧΥΠΟ, ειδικά σε επίμονες περιπτώσεις όπου η αύξηση των οστικών βλαβών συνεχίζεται παρά τη θεραπεία, και εκεί όπου η κλασσική αντιμετώπιση με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δεν μπορεί να ελέγξει τα συμπτώματα.

Ατελής οστεογένεση (ΑΟ)

Η ατελής οστεογένεση είναι κληρονομούμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μείωση της οστικής μάζας και αύξηση της ευθραυστότητας των οστών. Οι ασθενείς έχουν κοντό ανάστημα, οδοντικές ανωμαλίες, οστικές δυσμορφίες και έκπτωση ακοής (Vallo και συν. 2006, Landesberg και συν. 2009). Διακρίνονται τέσσερις διαφορετικοί κλινικοί τύποι της νόσου (τύποι I-IV) που οφείλονται σε μεταλλάξεις στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 που βρίσκονται στα χρωμοσώματα 7 και 17 αντίστοιχα. Ο τύπος I είναι η πλέον ήπια μορφή, χωρίς σημαντικές οστικές δυσμορφίες, ο τύπος II είναι θανατηφόρος στην περιγεννητική περίοδο, ο τύπος III είναι η πιο βαρεία μορφή της νόσου, χαρακτηρίζεται από πολύ κοντό ανάστημα, προϊούσες οστικές δυσμορφίες και πολλαπλά κατάγματα. Τέλος, ο τύπος IV είναι ελαφρύτερος από τον τύπο III αλλά συχνά σοβαρότερος από τον τύπο I (Amako και συν. 2004, Lowing και συν. 2007).
Η θεραπεία που έχει προταθεί περιλαμβάνει χειρουργική και αποκαταστατική αντιμετώπιση. Πρόσφατα όμως έχει προταθεί η φαρμακευτική αγωγή με διφωσφονικά ως εναλλακτική λύση για τους ασθενείς με ΑΟ. Το πρώτο παιδί με ΑΟ αντιμετωπίστηκε με διφωσφονικά το 1987 (Devogelaer και συν. 1987). Την

ed that the patients who had not responded to conventional therapy, had a good response to pamidronate with near disappearance of clinical symptoms and inhibitory effect on bone turnover.
In conclusion, BPs can be of benefit to patients with CRMO, when simple therapies such as anti-inflammatory agents fail to control symptoms or for cases in which lesion expansion continues. Further studies are indicated to provide better evidence of the true treatment effect.

Osteogenesis Imperfecta (OI)

Osteogenesis imperfecta is a genetic inherited disorder characterized by increased bone fragility and decreased bone mass. Patients may also exhibit short stature, dental abnormalities, bone deformities and hearing loss (Vallo et al. 2006, Landesberg et al. 2009). There are four different clinical types of the disease (I-IV), which are due to mutations in the COL1A1 or COL1A2 genes localized to chromosomes 17 and 7, respectively. Type I is the mildest form without severe bone deformities. Type II is lethal in the perinatal period. Type III is the most severe form in children surviving the neonatal period with extremely short stature, progressive deformities and multiple fractures. Type IV is often more severe than type I and milder than type III (Amako et al. 2004, Lowing et al. 2007).
Treatment which until recently involved surgery and rehabilitation therapy, includes nowadays treatment with BPs as an alternative solution. The first child with OI was treated with BPs in 1987 (Devogelaer et al. 1987). The last decade BPs have been widely studied in the treatment of OI, primary through open-ended non-randomized studies. Treatment has been usually based on the protocol as originally shown by Glorieux (1998) of a total of 8mg/kg/year of pamidronate, administered intravenously in a cyclical manner every 3 to 4 months. The results were beneficial with increased bone mineral density, decreased incidence of fracture, normal growth, as well as decreased serum alkaline phosphate and urinary N-telopeptides.
DiMeglio and Peacock (2006) reported the results of a feasibility study comparing oral to an intravenous BPs therapy in 18 children with OI. All the children were over the age of 3 years and were stratified by bone age, pubertal stage and type of OI. Then they randomized to receive oral alendronate 1mg/kg/day in tablet form or intravenous pamidronate 3mg/kg/4months. All the children completed 12 months of therapy: nine on oral alendronate and 9 on intravenous pamidronate. Primary outcomes showed increase in bone mineral density (BMD). Secondary outcomes included changes in bone turnover biomarks, fracture incidence and growth. Oral and intravenous BPs therapy was equally effective in children with OI and was particularly effec-

τελευταία δεκαετία τα διφωσφονικά μελετήθηκαν ευρέως για τη θεραπεία της ΑΟ, κυρίως με ανοικτές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Συνήθως η προτεινόμενη αγωγή βασίζεται στο πρωτόκολλο που αρχικά υποδείχθηκε από τους Glorieux και συν. (1998) και συνίσταται σε ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης σε δόση 8 mg/kg/ έτος με διαλλείματα 3-4 μηνών. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά, καταγράφοντας αύξηση στην οστική πυκνότητα σε ανόργανα, μείωση της επίπτωσης των παθολογικών καταγμάτων, φυσιολογική ανάπτυξη και φυσιολογικές τιμές στην αλκαλική φωσφατάση και τα Ν-τελοπεπτίδια των ούρων.

Οι DiMeglio και Peacock (2006) δημοσίευσαν το αποτέλεσμα μελέτης σκοπιμότητας στην οποία συνέκριναν την από του στόματος με την ενδοφλέβια θεραπεία με διφωσφονικά σε 18 παιδιά με ΑΟ. Όλα τα παιδιά ήταν μεγαλύτερα από 3 ετών και ταξινομήθηκαν με βάση την ηλικία, την ύπαρξη ή όχι ήβης και τον τύπο της ΑΟ. Στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να υποβληθούν σε αγωγή με αλεδρονάτη 1mg/kg/ημέρα από του στόματος, ή ενδοφλέβια παμιδρονάτη 3mg/kg/4μήνες. Όλα τα παιδιά (9 με αλεδρονάτη και 9 με παμιδρονάτη) συμπλήρωσαν ένα έτος θεραπείας. Τα πρώτα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της οστικής πυκνότητας σε ανόργανα στοιχεία ενώ τα απώτερα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού, της ανάπτυξης και της συχνότητας των παθολογικών καταγμάτων. Τόσο η από του στόματος όσο και η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών αποδείχθηκε το ίδιο αποτελεσματική, ιδιαίτερα στις ήπιες μορφές της νόσου. Η από του στόματος θεραπεία βεβαίως γινόταν πολύ πιο εύκολα αποδεκτή από τα παιδιά και είχε προφανή πρακτικά πλεονεκτήματα έναντι της ενδοφλέβιας.

Οι Löwing και συν. (2007) αξιολόγησαν το αποτέλεσμα της ενδοφλέβιας χορήγησης παμιδρονάτης στις καθημερινές δραστηριότητες παιδιών με ΑΟ. Στην προοπτική μελέτη τους, που περιλάμβανε 43 παιδιά από 4 μηνών μέχρι 16 ετών, χορηγήθηκε ενδοφλέβια παμιδρονάτη σε αυξανόμενη δοσολογία από 10 μέχρι 30 mg/kg. Το αποτέλεσμα μετά από ένα χρόνο θεραπείας ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικό ως προς την καθημερινή φυσική δραστηριότητα, τον πόνο και την οστική πυκνότητα. Τα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 7 ετών είχαν σημαντικότερη βελτίωση από τα μεγαλύτερα. Αυτό πιθανώς να σχετίζεται με την ταχεία ανάπτυξη στις μικρότερες ηλικίες ή με την καλύτερη ανταπόκριση των νεώτερων παιδιών σε αυτή τη θεραπεία.

Οι Poyrazoglu και συν. (2008), μελέτησαν το μακρόχρονο αποτέλεσμα της παμιδρονάτης στην οστική πυκνότητα και το μεταβολισμό σε 35 παιδιά με ΑΟ. Χορηγήθηκε παμιδρονάτη ενδοφλέβια για 3 συνεχόμενες ημέρες κάθε 3-4 μήνες σε δοσολογία 1mg/kg. Αυτοί οι κύκλοι θεραπείας επαναλήφθηκαν από 4 ως 17 φορές. Το ασβέστιο, ο φωσφόρος οι βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού και η συχνότητα των

tive in milder forms. The oral route was highly acceptable in children and had practical advantages over the intravenous route.

Löwing et al. (2007) evaluated the effect of intravenous pamidronate therapy on everyday activities in children with OI. In their prospective study, intravenous pamidronate infusions were given once a month with an increasing dose from 10 to 30mg/kg according to a schedule. The study included 43 children (aged 4 months-16 years). Treatment during 1 year had significant positive effects on everyday activities, pain and bone density. Children younger than 7 years showed greater improvement than the older ones. This might be due to the rapid normal development of young children, or it might indicate that young children respond better to the treatment.

Poyrazoglu et al. (2008) studied the long term effect of pamidronate therapy on bone mineral metabolism and BMD in 35 children. Pamidronate was administered intravenously on 3 consecutive days every 3 to 4 months at a dose of 1mg/kg. Infusion cycles ranged from 4 to 17. Serum calcium, phosphorus, bone turnover markers and fracture rate were decreased during long-term pamidronate treatment.

Concluding, although pamidronate therapy has become the standard of care for children with moderate to severe OI, long term effects beyond 2 years on growing skeletons are not known. This is especially important because BPs are known to accumulate in bone for many years. So, further research is needed to provide guidelines regarding appropriate selection of BPs, dosing schedules, and duration of therapy.

Use of BPs in orthopedic and dental implants

The long-term clinical success of total joint replacement depends on osseointegration. It is the direct structural and functional connection between living bone and surface of the load-bearing implant without intervening fibrous tissue (Branemark et al. 1977, Eberhardt et al. 2006). Some evidence suggests that the amount of bone attached to the surface of implant can be increased by using BPs after implantation. BPs inhibit osteoclast-mediated bone resorption more than osteoblast-mediated bone formation, possibly activate osteoblasts, and apparently improve implant osseointegration (Kurth et al. 2005, Eberhardt et al. 2006). Recently experimental studies have shown that a hydroxyapatite-bisphosphonate composite improves periprosthetic bone quality and osseointegration of an intramedullary placed implant.

Eberhardt et al. (2006) examined whether the single injection of BPs was as effective as a daily injection in improving the osseointegrated surface, and enhancing

καταγμάτων μειώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας.

Συμπερασματικά, μολονότι η θεραπεία με παμιδρονάτη έγινε θεραπεία αναφοράς για παιδιά με ήπια ή σοβαρή μορφή ατελούς οστεογένεσης, το μακροχρόνιο αποτέλεσμα της θεραπείας αυτής στην ανάπτυξη του σκελετού μετά από 2 χρόνια, δεν είναι επαρκώς γνωστό. Η σημασία των μακρόχρονων επιπτώσεων οφείλεται στο ότι τα διφωσφονικά, ως γνωστό, παραμένουν στα οστά για πολλά χρόνια. Επομένως, χρειάζεται περισσότερη έρευνα ώστε να αποσαφηνιστούν οι οδηγίες για τη σωστή επιλογή διφωσφονικού, δόσης και διάρκειας θεραπείας.

Χρήση των διφωσφονικών στα ορθοπεδικά και τα οδοντικά εμφυτεύματα

Η μακροχρόνια κλινική επιτυχία μιας ολικής αρθροπλαστικής εξαρτάται από την οστεοενσωμάτωσή της, που είναι η άμεση δομική και λειτουργική σύνδεση μεταξύ του φυσιολογικού οστού και της επιφάνειας του υπό φόρτιση εμφυτεύματος, χωρίς παρεμβολή ινώδους ιστού (Branemark και συν. 1977, Eberhardt και συν. 2006). Κάποια στοιχεία δείχνουν ότι το ποσό του οστού που συνδέεται με την επιφάνεια του εμφυτεύματος μπορεί να αυξηθεί με τη χρήση των διφωσφονικών μετά την εμφύτευση. Τα διφωσφονικά αναστέλλουν την οστική απορρόφηση από οστεοκλάστες πολύ περισσότερο από όσο ενδεχομένως αναστέλλουν το σχηματισμό νέου οστού από οστεοβλάστες, πιθανώς μάλιστα να ενεργοποιούν τις οστεοβλάστες και, τελικά, να βελτιώνουν την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων (Kurth και συν. 2005, Eberhardt και συν. 2006). Πρόσφατα, πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι σύμπλοκα υδροξυλαπατίτη και διφωσφονικών στην επιφάνεια των εμφυτευμάτων βελτιώνουν την ποιότητα του οστού γύρω από ενδομυελικές προθέσεις.

Οι Eberhardt και συν. (2006), εξέτασαν σε 55 πειραματόζωα (επίμυες) εάν η εφάπαξ χορήγηση διφωσφονικών είναι το ίδιο αποτελεσματική όσο και η καθημερινή χορήγησή τους στη βελτίωση της επιφάνειας οστεοενσωμάτωσης, υπό την έννοια της αυξημένης επασβέστωσής της, σε εμφυτεύματα που τοποθετούνται χωρίς ορθοπεδικό τσιμέντο. Δεν βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα στις δύο μορφές χορήγησης διφωσφονικών (εφάπαξ και καθημερινή) στα πειραματόζωα.

Οι Wermelin και συν. (2008), σε πειραματική επίσης έρευνα σε κνήμη ποντικών, χρησιμοποίησαν βίδες από ανοξείδωτο χάλυβα καλυμμένες με διφωσφονικά ενσωματωμένα σε σκεύασμα ινωδογόνου. Στις 8 εβδομάδες το τμήμα της βίδας που ήταν καλυμμένο είχε περιβληθεί από οστούν, ενώ σχεδόν καθόλου οστούν δεν είχε σχηματιστεί γύρω από τις βίδες-μάρτυρες.

Οι Suratwala και συν. (2008), σε πιο μακρόχρονη πειραματική μελέτη εμφύτευσαν αμφοτερόπλευρα ήλους καλυμμένους με υδροξυλαπατίτη σε μηριαία 16 ποντι-

periprosthetic bone mineralization of cementless metal implants on an experimental model of 55 rats. Their results showed that there were not differences between the single dose and the daily dose of BPs in this rat model.

Wermelin et al. (2008) in their experimental study in rat tibiae, used stainless steel screws coated with BPs in a fibrinogen matrix. At 8 weeks, the part of the BPs screw that was coated in the marrow cavity had been surrounded with bone, whereas there was almost no bone surrounding the controls.

In a longer term experimental study of Suratwala et al. (2008) hydroxyapatite-coated intramedullary placed nails were implanted bilaterally in the femora of 16 rats (the control group), and hydroxyapatite-zoledronate-coated nails were impacted bilaterally in the femora of 16 rats (the experimental group). Eight rats from each group were killed at 6 weeks, and the remaining rats at 6 months. The mean bone area in the periprosthetic bone region was significantly greater in the hydroxyapatite-zoledronate group, than in the control group.

Limited clinical studies have shown the benefit of BPs in decreasing periprosthetic bone loss after uncemented hip and knee arthoplasties. Venesmaa et al. (2001) studied the results of BPs on bone loss, adjacent to prostheses, on 13 patients after uncemented primary total hip arthroplasty (THA). They received 10mg alendronate plus 500mg calcium or 500mg calcium only daily for 6 months after THA. Decreases in periprosthetic BMD in the alendronate-treated group were lower compared with the changes in the calcium-only group, in the same regions of interest, at the same follow-up time. In the proximal femur, the mean BMD decrease was 17.1% in the calcium-only group, whereas in the alendronate-treated group the decrease was only 0,9%. About the decrease of BMD in the total periprosthetic area there were also significantly different results between the 2 groups of patients (calcium-only group- 9.9%, alendronate-treated group- 2.6%). Alendronate therapy led to a significant reduction in periprosthetic bone loss after primary uncemented THA, compared with the changes found in patients without therapy. However, the same authors refer that the follow-up time (6 months) and the number of patients were too small for long term conclusions.

Tapaninen et al. (2010) investigated if the therapy with BPs reduces the periprosthetic bone loss after uncemented primary THA. Sixteen uncemented primary THA patients received 10mg alendronate plus 500mg calcium or 500mg calcium only, daily for 6 months postoperatively. At the 5-year follow-up, the calcium group showed mean BMD decrease of 23,1% in the proximal part of the femur and 9,6% in the total periprosthetic area. In the alendronate group the BMD decrease was 13.6% and 3.9% respectively.

κών, ενώ σε άλλα 16 πειραματόζωα εμφύτευσαν αμφοτερόπλευρα ήλους καλυμένους με υδροξυλαπατίτη και ζολενδρονικό οξύ. Οκτώ ποντικοί από κάθε γκρουπ θυσιάστηκαν στις 6 εβδομάδες και 8 στους 6 μήνες. Η μέση ποσότητα οστού γύρω από τους ήλους με ζολενδρονικό ήταν σημαντικά αυξημένη συγκριτικά με αυτούς που ήταν καλυμένοι μόνο με υδροξυλαπατίτη, ιδιαίτερα στις ομάδες πειραματοζώων που εξετάστηκαν στις 6 εβδομάδες.

Ολιγάριθμες κλινικές μελέτες πραγματεύονται τη βαθμιαία οστική απώλεια γύρω από αρθροπλαστικές του ισχίου και του γόνατος χωρίς τσιμέντο, καταδεικνύοντας το όφελος από τη χρήση διφωσφονικών. Οι Venesmaa και συν. (2001), μελέτησαν σε 13 ασθενείς με αρθροπλαστική του ισχίου χωρίς τσιμέντο, το αποτέλεσμα της χορήγησης 10 mg αλεδρονάτης μαζί με 500 mg ασβεστίου, συγκριτικά με τη χορήγηση 500 mg ασβεστίου μόνον, καθημερινά, για 6 μήνες μετά την τοποθέτηση της πρόθεσης. Η απώλεια οστικής πυκνότητας γύρω από το εμφύτευμα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του διφωσφονικού συγκριτικά με την ομάδα του ασβεστίου, μέσα στον ίδιο χρόνο παρακολούθησης: 17,1% απώλεια στην ομάδα του ασβεστίου έναντι μόλις 0,9% στην ομάδα της αλεδρονάτης για την εγγύτερη περιοχή του μηριαίου κολοβώματος και 9,9% έναντι 2,6% αντίστοιχα για τη συνολική επιφάνεια επαφής της πρόθεσης. Συνεπώς η αλεδρονάτη μείωσε σημαντικά την οστική απώλεια γύρω από την πρόθεση χωρίς τσιμέντο, αλλά οι ίδιοι οι συγγραφείς παρατηρούν ότι ο αριθμός των ασθενών και η 6μηνη περίοδος παρακολούθησης ήταν πολύ μικρή για μακροχρόνια αποτελέσματα.

Οι Tapaninen και συν. (2010), ερεύνησαν επίσης εάν η θεραπεία με διφωσφονικά μειώνει την οστική απώλεια γύρω από το πρόθεμα ολικής αρθροπλαστικής χωρίς τσιμέντο, αλλά με πιο μακρόχρονη παρακολούθηση. Χώρισαν 16 ασθενείς σε δύο ομάδες στους οποίους χορήγησαν –όπως και στην προηγούμενη μελέτη- 10mg αλεδρονάτης μαζί με 500 mg ασβεστίου ή μόνον ασβέστιο για 6 μήνες. Στην πενταετία η απώλεια οστικής πυκνότητας σε ανόργανα ήταν για την ομάδα του ασβεστίου 23,1%, ενώ για την ομάδα των διφωσφονικών 13,6% στο εγγύς άκρο του μηρού (που δέχεται τις μεγαλύτερες φορτίσεις). Η οστική απώλεια για το σύνολο της επιφάνειας επαφής ήταν αντίστοιχα 9,6 και 3,9%.

Τέλος, οι Zeng και συν. (2011), ανασκόπησαν τη βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αλεδρονάτης στη μείωση της οστικής απώλειας γύρω από ολικές αρθροπλαστικές του ισχίου χωρίς τσιμέντο. Από τις 310 δημοσιεύσεις που αρχικά εντοπίστηκαν, ανασκοπήθηκαν 5 μελέτες επί 146 ασθενών συνολικά. Οι μελέτες αυτές αποδεικνύουν ότι η οστική απώλεια το πρώτο διάστημα μετά την τοποθέτηση της πρόθεσης είναι πολύ μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν αλεδρονάτη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν placebo θεραπεία. Στη μακρόχρονη παρακολούθηση όμως η διαφορά αυτή μειώνεται και καθίσταται στατιστικώς μη σημαντική. Εποπτικά, η αλεδρονάτη μειώνει τη οστική απώλεια γύρω από τα ενδοστικά εμφυτεύματα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών μετά τη χειρουργική επέμβαση, αλλά η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα δεν μπορεί ακόμα να εκτιμηθεί.

Zeng et al. (2011) reviewed on the literature the effectiveness of alendronate in reducing periprosthetic bone loss after cementless primary THA. Of 310 citations that were initially identified, 5 studies assessing 146 patients were reviewed. These studies showed significantly less periprosthetic bone loss in the alendronate –treated group than in the placebo-treated group during the short-term period after THA. For long-term investigation, the studies reported that the periprosthetic bone density was slightly higher in the alendronate-treated group, compared to the placebo-treated group, and the differences did not reach statistical significance. So that a longer follow-up with a larger number of participants is needed to confirm the outcome of cementless THA patients treated with BPs.

Given that BPs are strongly related to jaw osteonecrosis, the question if BPs is a risk factor or not, and whether local application or systematic administration of BPs can be effective for osseointegration of dental implants, has been repeatedly placed in relative research. In recent experimental studies (Back et al. 2012, Ayan et al 2012), it was found that systematic administration of zolendronic acid is better than local application at the implantation site. Studies showed that systematic administration of bisphosphonates may accelerate osseointegration of dental implants at the early stages of the procedure (Griffiths, 2012), although there are opposing aspects (Abtahi et al. 2012) claiming success for local application, by means of implant surface treatment with BPs. Almost all clinical or experimental studies focus at early osseointegration of dental implants. There is limited data on whether BPs improve osseointegration at the long term, suggesting no effect or a possible negative effect of BPs on dental implants (Kim et al. 2011, Yip et al. 2012). Research comparing the influence of systematic versus local BP administration as well as the overall possible benefit of BPs versus the risk for osteonecrosis is immediately needed, to be the evidence basis for elaborating protocols for implant placement in patients receiving or about to receive BPs.

In conclusion, BPs are pharmacological agents which by inhibiting osteoclastic bone resorption may be useful in osseointegration of orthopedic and dental implants.

In general, further investigations are needed to establish the efficacy of BPs in the primary or adjunctive treatment of many intraosseous lesions and their use as treatment of choice, especially when publications reporting bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws are increasing.

μένως χρειάζονται μελέτες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης και μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τη χρήση διφωσφονικών στην ολική αρθροπλαστική του ισχίου.

Στη βιβλιογραφία τη σχετική με τα οδοντικά εμφυτεύματα το κυρίαρχο ερώτημα είναι αν τα διφωσφονικά αποτελούν ή όχι παράγοντα κινδύνου, με δεδομένη την ισχυρή συσχέτιση των διφωσφονικών με την οστεονέκρωση των γνάθων. Συνεπώς, ως προς την ενδεχόμενη θετική επίδρασή τους στην οστεοενσωμάτωση, το ερώτημα είναι αν αυτή μπορεί να επέλθει με τοπική, αντί της συστηματικής χορήγησης. Σε πρόσφατες πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι η συστηματική χορήγηση γενικά υπερτερεί έναντι της τοπικής (Ayan και συν. 2012, Back και συν. 2012). Στα οδοντικά εμφυτεύματα φαίνεται ότι η πρώιμη οστεοενσωμάτωση πιθανόν ευνοείται από τη συστηματική χορήγηση διφωσφονικών (Griffiths, 2012), αν και υπάρχουν αντίθετες απόψεις, που ισχυρίζονται ότι και η τοπική εφαρμογή, ως επεξεργασία της επιφάνειας των εμφυτευμάτων με διφωσφονικά έχει παρόμοια επιτυχία (Abtahi και συν. 2012). Όλες σχεδόν οι σχετικές μελέτες αξιολογούν τα διφωσφονικά στην αρχική φάση της οστεοενσωμάτωσης. Υπάρχει ελάχιστη πληροφορία σχετικά με την σε απώτερο χρόνο επίδραση των διφωσφονικών, από την οποία διαφαίνεται πως αυτά δεν έχουν μακροχρόνιο αποτέλεσμα ή, ίσως, το μακροχρόνιο αποτέλεσμά τους είναι αρνητικό στα οδοντικά εμφυτεύματα (Kim και συν. 2011, Yip και συν. 2012). Χρειάζεται άμεσα διεξοδική συγκριτική έρευνα για την επίδραση της συστηματικής ή της τοπικής εφαρμογής διφωσφονικών στην οστεοενσωμάτωση, καθώς και του ενδεχόμενου οφέλους τους έναντι του κινδύνου οστεονέκρωσης, ώστε να αποτελέσει την βάση για την εκπόνηση πρωτοκόλλων τοποθέτησης εμφυτευμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν, ή πρόκειται να λάβουν διφωσφονικά.

Συμπερασματικά, τα διφωσφονικά είναι φάρμακα που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση που προκαλούν οι οστεοκλάστες, και μπορεί να είναι χρήσιμα ενισχύοντας την ενσωμάτωση ορθοπεδικών προθέσεων ή και οδοντικών εμφυτευμάτων.

Γενικά όμως, χρειάζονται ευρύτερες μελέτες και ακόμα πιο μακροπρόθεσμες ώστε να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών και η επιλογή τους ως φάρμακο θεραπείας, ειδικά όταν τα τελευταία χρόνια αυξάνονται οι δημοσιεύσεις σχετικά με τα προβλήματα στις γνάθους των ασθενών που τα λαμβάνουν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. Bone. 50(5):1148-51, 2012

Amako M, Fassier F, Hamdy RC, et al: Functional analysis of upper limb deformities in osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop. 24:689-94, 2004

Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans'-cell histiocytosis. N Engl J Med. 345:225, 2001

Ayan M, Dolanmaz D, Mihmanlı A, et al: The effect of systemically administrated zoledronic acid on the osseointegration of dental implants. Oral Dis 18(8):802-8, 2012

Back DA, Pauly S, Rommel L, et al. Effect of local zoledronate on implant osseointegration in a rat model. BMC Musculoskelet Disord. 22;13:42, doi: 10.1186/1471-2474-13-42, 2012.

Bembi B, Deegan P: Gaucher disease: improving management. Acta Paediatr Suppl. 97:81-2, 2008

Bianco P, Riminucci M, Majolagbe A, et al: Mutations of the GNAS1 gene, stromal cell dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res. 15:120-8, 2000

Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, et al: Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg 16:1-132, 1977

Chang SS, Suratwala SJ, Jung KM, et al:.Bisphosphonates may reduce recurrence in giant cell tumor by inducing apoptosis.Clin Orthop Relat Res (426):103-9, 2004

Chao K, Katznelson L: Use of high-dose oral bisphosphonate therapy for symptomatic fibrous dysplasia of the skull. J Neurosurg. 109:889-92, 2008

Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ: Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res.12:1746-52, 1997

Chapurlat RD, Hugueny P, Delmas PD, Meunier PJ: Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. Bone. 35:235-42, 2004

Ciana G, Cuttini M, Bembi B: Short-term effects of pamidronate in patients with Gaucher's disease and severe skeletal involvement. N Engl J Med. 337:712, 1997

Compeyrot-Lacassagne S, Rosenberg AM, et al: Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. J Rheumatol. 34:1585-9, 2007

da Silva NG, Carreira AS, Pedreira EN, et al: Treatment of central giant cell lesions using bisphosphonates with intralesional corticosteroid injections. Head Face Med. 22;8:23. doi: 10.1186/1746-160X-8-23, 2012

Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant de Deuxchaisnes C: Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. Skeletal Radiol. 16:360-3, 1987

DiMeglio LA, Peacock M: Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Res. 2006 21:132-40, 2006).

Eberhardt C, Stumpf U, Brankamp J, et al: Osseointegration of cementless implants with different bisphosphonate regimens. Clin Orthop Relat Res. 447:195-200, 2006

Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, Holmstrom T. Experiences of clodronate treatment of multifocal eosinophilic granuloma of bone. J Intern Med 225:59–61, 1989

Gallagher KT, Roberts RL, MacFarlane JA, Stiehm ER: Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with interferon gamma. J Pediatr. 131:470-2, 1997

Gibbons CL, Petra M, Smith R, et al: Bisphosphonate treatment of benign multifocal and unifocal osteolytic tumours of bone. NA.Sarcoma. 7:35-41, 2003

Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D: Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis. Ann Radiol (Paris). 15:329-42, 1972

Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, et al: Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. Ann Rheum Dis. 64:279-85, 2005

Gleeson H, Wiltshire E, Briody J, et al: Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. J Rheumatol. 35:707-12, 2008

Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med. 339:947-52, 1998
Harinck HI, Bijvoet OL, van der Meer JW, et al: Regression of bone lesions in Gaucher's disease during treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate. Lancet. 2(8401):513, 1984
Huber AM, Lam PY, Duffy CM, et al: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. J Pediatr. 141:198-203, 2002
Hughes DE, Wright KR, Uy HL, et al: Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo.J Bone Miner Res. 10:1478-87, 1995
Kamizono J, Okada Y, Shirahata A, Tanaka Y. Bisphosphonate induces remission of refractory osteolysis in langerhans cell histiocytosis. J Bone Miner Res 17:1926–8, 2002
Kos M, Luczak K, Godzinski J, Klempous J: Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. J Craniomaxillofac Surg. 32:10-5, 2004
Kim JH, Park YB, Li Z, Shim JS, et al: Effect of alendronate on healing of extraction sockets and healing around implants. Oral Dis. 17(7):705-11, 2011
Kurth AH, Eberhardt C, Müller S, et al: The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. Bone. 37:204-10, 2005
Landesberg R, Eisig S, Fennoy I, Siris E: Alternative indications for bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg. 67:27-34, 2009
Lane JM, Khan SN, O'Connor WJ, et al: Bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. Clin Orthop Relat Res. 382:6-12, 2001
LianouV, Alexopoulou M, Kanoutos D, et al: Bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaws. A clinical study of 21 cases. Hellenic Archives of Oral and Maxillofac Surg 3:141-154, 2011
Löwing K, Aström E, Oscarsson KA, et al: Effect of intravenous pamidronate therapy on everyday activities in children with osteogenesis imperfecta. Acta Paediatr. 96:1180-3, 2007
Mäkitie AA, Törnwall J, Mäkitie O: Bisphosphonate treatment in craniofacial fibrous dysplasia--a case report and review of the literature. Clin Rheumatol. 27:809-12, 2008
Marie PJ, de Pollak C, Chanson P, Lomri A: Increased proliferation of osteoblastic cells expressing the activating Gs alpha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. Am J Pathol. 150:1059-69, 1997
Montella L, Merola C, Merola G, et al: Zoledronic acid in treatment of bone lesions by Langerhans cell histiocytosis. J Bone Miner Metab 27:110–3, 2009
Montonen M, Kalso E, Pylkkären L, et al: Disodium clodronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. Int J Oral Maxillofac Surg. 30:313-7, 2001
Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA: Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. Bone. 33:582-8, 2003
Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, et al: Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. J Pediatr Orthop. 28:483-7, 2008
Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al: Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer. 88:2961-78, 2000
Romanos G, Konsolaki E, Hatzimanolis P: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Report of 24 cases. Hellenic Stomatological Review. 53:243-252, 2009
Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ: Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int. 19:733-59, 2008
Samuel R, Katz K, Papapoulos SE, et al: Aminohydroxy propylidene bisphosphonate (APD) treatment improves the clinical skeletal manifestations of Gaucher's disease. Pediatrics. 94:385-9, 1994
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
Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR: Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. J Pediatr. 152:571-5, 2008
Sivendran S, Harvey H, Lipton A, Drabick J.: Treatment of Langerhans cell histiocytosis bone lesions with zoledronic acid: a case series. Int J Hematol. 93(6):782-6, 2011
Suratwala SJ, Cho SK, van Raalte JJ, et al: Enhancement of periprosthetic bone quality with topical hydroxyapatite-bisphosphonate composite. J Bone Joint Surg Am. 90:2189-96, 2008
Tapaninen TS, Venesmaa PK, Jurvelin JS, et al: Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty - a 5-year follow-up of 16 patients. Scand J Surg. 99:32-7, 2010
Triantafillidou K, Dimitrakopoulos J: Pathogenetic factors in the development of fibrous dysplasia and McCune-Albright Syndrome. Current review of the literature. Balk J Stom 7:77-81, 2003
Tse LF, Wong KC, Kumta SM, et al: Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: A case-control study. Bone 42:68- 73, 2008
Tsetsenekou E, Kalyvas D: New insights into the mechanisms of bisphosphonates action. Hellenic Archives of Oral and Maxillofac Surg 3:157-166, 2010
Valentini V, Cassoni A, Marianetti TM, et al: Craniomaxillofacial fibrous dysplasia: conservative treatment or radical surgery? A retrospective study on 68 patients. Plast Reconstr Surg. 123:653-60, 2009
Vallo A, Rodriguez-Leyva F, Rodríguez Soriano J: Osteogenesis imperfecta: anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. Acta Paediatr. 95:332-9, 2006
Vasikaran SD: Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. Ann Clin Biochem. 38:608-23, 2001
Venesmaa PK, Kröger HP, Miettinen HJ, et al: Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. J Bone Miner Res. 16:2126-31, 2001
Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B: Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. Br J Radiol. 75:A2-12, 2002
Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, et al: Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. Blood. 104:1253-7, 2004
Wermelin K, Suska F, Tengvall P, et al: Stainless steel screws coated with bisphosphonates gave stronger fixation and more surrounding bone. Histomorphometry in rats. Bone. 42:365-71, 2008
Yamazaki Y, Satoh C, Ishikawa M, et al: Remarkable response of juvenile diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible to pamidronate. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 104:67-71, 2007
Yip JK, Borrell LN, Cho SC, Francisco H, Tarnow DP: Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. J Clin Periodontol. 39(4):408-14, 2012.
Zeng Y, Lai O, Shen B, et al: A systematic review assessing the effectiveness of alendronate in reducing periprosthetic bone loss after cementless primary THA. Orthopedics. 11:34, 2011

Διεύθυνση επικοινωνίας:
Γρηγόρης Βενέτης
Εγνατία 99,
546 35 Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: 2310 225827
e-mail: gvenetis@dent.auth.gr

Address:
Gregory Venetis
99 Egnatia Str,
546 35 Thessaloniki Greece
Tel.: 2310 225827
e-mail: gvenetis@dent.auth.gr