

استونکروز فکین ناشی از مصرف داروها

ترجمه و تألیف:

محمدسجاد ترکمان (دانشجوی دندانپزشکی و اعضای کمیته تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

محسن نارنج کار (دانشجوی دندانپزشکی و اعضای کمیته تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

طاها پورمند (دانشجوی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

امیر علی فراهانی (دانشجوی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

علی ستاره (دانشجوی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

فاطمه حاجلو (دانشجوی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

زیر نظر:

دکتر حسن میرمحمدصادقی

(دانشیار بخش جراحی دهان، فک و صورت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

دکتر فرشید بسطامی

(استادیار بخش جراحی دهان، فک و صورت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

سرشناسه	: اوتو، اسون، ۱۹۷۸- م. ۱۹۷۸- Otto, Sven,
عنوان و نام پدیدآور	: استئونکروز فکین ناشی از مصرف داروها/ویراستار اسون اوتو؛ ترجمه و تالیف محمدسجاد ترکمان ... [و دیگران]؛ زیر نظر حسن میرمحمدصادقی، فرشید بسطامی.
مشخصات نشر	: تهران: شایان نمودار، ۱۴۰۳.
مشخصات ظاهری	: ۲۱۰ ص.
شابک	: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۷۳۸-۱
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: عنوان اصلی: Medication-related osteonecrosis of the jaws : bisphosphonates, denosumab, and new agents, 2015.
یادداشت	: ترجمه و تالیف محمدسجاد ترکمان، محسن نارنج کار، طاهیا پورمند، امیرعلی فراهانی، علی ستاره، فاطمه حاجلو.
موضوع	: فک -- بافت‌میری T.Jaws -- Necrosis، پوک استخوانی، Osteoporosis، سرطان -- شیمی‌درمانی -- عوارض و عواقب، Cancer -- Chemotherapy -- Complications
شناسه افزوده	: ترکمان، محمدسجاد، ۱۳۸۰-، مترجم
شناسه افزوده	: میرمحمدصادقی، حسن، ۱۳۴۰-
شناسه افزوده	: بسطامی، فرشید، ۱۳۶۸-
رده بندی کنگره	: RC۹۳۶
رده بندی دیویی	: ۶۱۵/۷۰۴۲
شماره کتابشناسی ملی	: ۹۷۴۹۱۵۰

نام کتاب: استئونکروز فکین ناشی از مصرف داروها

ترجمه و تألیف: محمدسجاد ترکمان، محسن نارنج کار، طاهیا پورمند، امیرعلی فراهانی، علی ستاره، فاطمه حاجلو

زیر نظر: دکتر حسن میرمحمدصادقی، دکتر فرشید بسطامی

ناشر: انتشارات شایان نمودار

شمارگان: ۵۰۰ جلد

مدیر تولید: مهندس علی خزعلی

حروفچینی و صفحه آرایی: انتشارات شایان نمودار

طرح جلد: آتلیه طراحی شایان نمودار

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: تابستان ۱۴۰۳

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۷۳۸-۱

قیمت: ۲۰۰،۰۰۰ ریال



انتشارات شایان نمودار

دفتر مرکزی: تهران/ میدان فاطمی/ خیابان چهلستون/ خیابان دوم/ پلاک ۵۰/ بلوک B/ طبقه همکف/ تلفن: ۸۸۹۸۸۸۶۸

وب سایت: shayannemoodar.com

اینستاگرام: Shayan.nemoodar

(تمام حقوق برای ناشر محفوظ است. هیچ بخشی از این کتاب، بدون اجازه مکتوب ناشر، قابل تکثیر یا تولید مجدد به هیچ شکلی، از جمله چاپ، فتوکپی، انتشار الکترونیکی، فیلم و صدا نیست.

این اثر تحت پوشش قانون حمایت از مولفان و مصنفان ایران قرار دارد.)

مقدمه

در سال‌های اخیر، رابطه میان مصرف بیس فسفونات‌ها و استئونکروز فک به موضوعی پراهمیت در علم دندان‌پزشکی تبدیل شده است. بیس فسفونات‌های داخل وریدی که به بیماران مبتلا به سرطان تزریق می‌شوند و بیس فسفونات‌های خوراکی که برای درمان پوکی استخوان به کار می‌روند، همراه با مهارکننده‌های لیگاند (RANK)، نقش مهمی در ایجاد استئونکروز فک ایفا کرده‌اند. این داروها که هر کدام مکانیسم متفاوتی دارند، موجب بروز عوارضی شده‌اند که درمان و مدیریت آنها نیازمند دانش و آگاهی عمیقی است.

استئونکروز فکین ناشی از دارو تا پیش از سال ۲۰۰۳ ناشناخته بود؛ اما امروز این عارضه به یک مسئله رایج در بسیاری از مراکز دندان‌پزشکی در سراسر جهان تبدیل شده است. کتاب حاضر با هدف ارائه‌ی یک دیدگاه جامع و به‌روز در زمینه‌ی فارماکودینامیک، تشخیص و روش‌های درمانی استئونکروز فکین ناشی از دارو تدوین شده است. در هر فصل، تلاش شده است تا با ترکیب اطلاعات مبتنی بر شواهد علمی و تجربیات کلینیکی، خواننده را با جزئیات دقیق این بیماری پیچیده آشنا کنیم. همچنین، هدف اصلی این بوده که دندان‌پزشکان و پزشکان با فهمی روشن‌تر از این پاتوفیزیولوژی، بتوانند به نحو مؤثرتری این عارضه را مدیریت کنند. در حالی که این کتاب شما را با داروهای موجود که عامل این عارضه هستند آشنا می‌کند، نباید از نظر دور داشت که داروهای جدیدی با اثرات مشابه نیز در راه‌اند که این امر بر پیچیدگی و گستره‌ی این مشکل می‌افزاید. امید است که این کتاب به عنوان منبعی کامل، به کلینیسین‌ها در تشخیص، درمان و پیشگیری از استئونکروز فک کمک کند.

در اینجا لازم است به تجربه و تخصص برجسته دکتر سوان اتو نویسنده اصلی کتاب حاضر اشاره کنیم. دکتر اتو، متخصص با تجربه جراحی دهان و فک و صورت از آلمان، مدرک دندان‌پزشکی خود را در سال ۲۰۰۲ و مدرک پزشکی خود را در سال ۲۰۰۶ از دانشگاه لایپزیگ دریافت کرد. از سال ۲۰۰۶، او به عنوان رزیدنت در بخش جراحی دهان و فک و صورت دانشگاه لودویگ-مکسیمیلیانوس مونیخ مشغول به فعالیت است و یکی از زمینه‌های اصلی علاقه‌مندی او، استئونکروز فکین ناشی از بیس فسفونات‌ها و پاتوفیزیولوژی زیرین آن است. دکتر اتو مقالات متعددی در نشریات علمی معتبر منتشر کرده و در این زمینه، سخنرانی‌هایی در سطح ملی و بین‌المللی ارائه داده است. او همچنین در سال ۲۰۱۱ به عنوان مدیر گروه «استخوان فک و استئونکروز فک» در آزمایشگاه جراحی تجربی و پزشکی بازساختی دانشگاه لودویگ-مکسیمیلیانوس مونیخ منصوب شد. این دانش و تجربه، به غنای کتاب حاضر افزوده و درک بهتری از موضوعات مورد بررسی را برای خوانندگان فراهم می‌آورد.

بر خود لازم می‌دانیم از انتشارات وزین شایان نمودار صمیمانه تشکر کنیم. حمایت‌های بی‌دریغ و تلاش‌های ارزشمند جناب آقای مهندس خزعلی مدیریت محترم و پرسنل پر تلاش و فعال این انتشارات، نقشی تعیین‌کننده در آماده سازی و انتشار این کتاب داشت. همچنین از آکادمی آموزشی و تحقیقاتی پرودنت نیز تشکر می‌کنیم، این آکادمی با هدف ارتقای علم و دانش دندان‌پزشکان ایران و با همت و دغدغه‌مندی جمعی از دانشجویان نخبه کشور در سال ۱۴۰۲ تأسیس شده است. با توجه به کمبود منابع جامع و بالینی به زبان فارسی در زمینه استئونکروز فکین ناشی از دارو، این دغدغه‌مندی و احساس مسئولیت اعضای آکادمی پرودنت بود که ما را گرد هم آورد تا این کتاب را به رشته تحریر درآوریم. بی‌تردید، بدون همکاری و پشتیبانی آن‌ها، این اثر به این شکل کامل و جامع در اختیار مخاطبان گرامی قرار نمی‌گرفت.

در پایان،

احتمال نیش کردن واجبست از بهر نوش

حمل کوه بیستون بر یاد شیرین بار نیست

از مخاطبان عزیز و ارجمند صمیمانه درخواست داریم تا با انتقادات و پیشنهادات سازنده‌ی خود، ما را از نظرها و دیدگاه‌های ارزشمندشان بهره‌مند سازند. بدون تردید، هیچ اثری خالی از اشکال نیست و همراهی شما در بهبود این اثر، برای ما بسیار ارزشمند خواهد بود.

فهرست مطالب

فصل اول: جنبه های فارماکولوژیک داروهای ضدتحلیل: بیس فسفونات ها و دنوزوماب.....	۶
فصل دوم: درمان بیس فسفونات و دنوزوماب: زمینه های کاربرد	۲۰
فصل سوم: عوامل خطر برای استئونکروز فک مرتبط با دارو	۲۹
ضمیمه فصل سوم:	۳۹
فصل چهارم: تعریف، ویژگی های بالینی و مرحله بندی مربوط به دارو استئونکروز فک.....	۴۶
فصل پنجم: اپیدمیولوژی MRONJ.....	۵۷
ضمیمه فصل پنجم.....	۶۲
فصل ششم: شناخته های رادیوگرافیک MRONJ.....	۶۵
فصل هفتم: درمان MRONJ.....	۷۸
ضمیمه فصل هفتم.....	۸۶
فصل هشتم: فلپ های آزاد میکرووسکولار و موضعی در بیماران MRONJ.....	۹۱
ضمیمه فصل هشتم.....	۹۸
فصل نهم: گزینه های درمانی کمکی در مدیریت استئونکروز فکی مرتبط با دارو.....	۱۰۲
ضمیمه فصل نهم.....	۱۰۶
فصل دهم: استراتژی های درمانی جدید و نوآورانه برای MRONJ.....	۱۱۲
ضمیمه فصل دهم.....	۱۱۸
فصل یازدهم: میکروبیولوژی و آنتی بیوتیکها در ارتباط با MRONJ.....	۱۲۳
فصل دوازدهم: هیستوپاتولوژی مربوط به MRONJ.....	۱۳۱
فصل سیزدهم: پاتوژنز مربوط به MRONJ.....	۱۳۷
فصل چهاردهم: کاهش ریسک وقوع MRONJ.....	۱۴۶
فصل پانزدهم: بررسی وقوع MRONJ در مدل های حیوانی.....	۱۵۱
فصل شانزدهم: بازتوانبخشی دندانی در بیماران دریافت کننده ی داروهای ضدتحلیل.....	۱۶۳
ضمیمه فصل شانزدهم.....	۱۷۱

۱۷۴.....	فصل هفدهم: ایمپلنت های دندانی در زمینه داروهای ضدتخلیل و MRONJ
۱۸۶.....	ضمیمه فصل هفدهم
۱۹۰.....	فصل هجدهم: طرح درمان مربوط به استئونکروز استخوان فک.....
۱۹۸.....	فصل نوزدهم: تاریخچه‌ی استئونکروز فک
۲۰۲.....	فصل بیستم: دیدگاه‌های آیند هی بیسفوسفونات ها در فک و صورت، دندانپزشکی و اعمال پزشکی

جنبه‌های فارماکولوژیک داروهای ضدتحلیل: بیس فسفونات‌ها و دنوزوماب

چکیده

بیس فسفونات‌ها^۱ و دنوزوماب^۲ پرمصرف‌ترین دسته از داروهای ضد تحلیل استئوتروپ در سراسر جهان هستند. آنها برای درمان انواع اختلالات استخوانی از جمله استئوپروز، بیماری متاستاتیک استخوان و هیپرکلسمی بدخیمی استفاده می‌شوند. بیس فسفونات‌ها به صورت خوراکی یا داخل وریدی تجویز می‌شوند، در حالی که دنوزوماب به صورت زیر جلدی تزریق می‌شود. در صورتی که بیس فسفونات‌ها متابولیزه نمی‌شوند و میل قوی‌ای به استخوان دارند و نیمه عمر بسیار طولانی در استخوان (ماه‌ها تا سال‌ها) دارند، دنوزوماب یک آنتی بادی است که متابولیزه می‌شود، به طور خاص در استخوان ذخیره نمی‌شود و نیمه عمر کوتاهی دارد (هفته‌ها). هر دو دسته دارای اثرات بازدارنده قوی نسبت به تحلیل استخوان هستند و بنابراین برای درمان استئوپروز و بیماری متاستاتیک استخوان و همچنین سایر اختلالات استخوانی با موفقیت زیادی استفاده می‌شوند. به طور کلی، بیس فسفونات‌ها و دنوزوماب به خوبی تحمل می‌شوند و عوارض جانبی کمی دارند. با این حال، هر دو دسته داروهای ضد تحلیل استئوتروپ یک عارضه جانبی مشترک دارند، به نام استئونکروز فک.

معرفی

استخوان دو وظیفه مکانیکی را انجام می‌دهد: تحمل وزن و انعطاف پذیری در کمترین وزن ممکن. این امر با ترکیب یک

ماتریکس الاستیک برای انعطاف پذیری که توسط رسوب کلسیم و فسفات سخت شده و به استخوان استحکام می‌بخشد، انجام می‌شود، در حالی که ساختار بسیار توسعه یافته به هر دو کمک می‌کند. اسکلت ماکروسکوپی از دو جزء اصلی تشکیل شده است: استخوان فشرده یا کورتیکال و استخوان اسفنجی یا کنسلوس [۱] (شکل ۱، ۱). مدلینگ در طول رشد اسکلتی مداوم است، سپس به شدت کاهش می‌یابد و پس از بلوغ اسکلتی به طور کامل متوقف می‌شود، در حالی که ریمادلینگ در طول زندگی انجام می‌شود. مدلینگ منجر به تغییر در شکل و اندازه استخوان می‌شود، در حالی که ریمادلینگ آن را حفظ می‌کند اما معمولاً اندازه و شکل تغییر نمی‌کند. این توسط دو سلول اصلی استخوان انجام می‌شود: استئوکلاست‌ها که استخوان را تحلیل می‌برند و استئوبلاست‌هایی که استخوان را تشکیل می‌دهند [۱]. مشخصه استئوکلاست‌های فعال "رافلد بردر" آنها است که مستقیماً روی سطح استخوان قرار دارند. لاکونا‌های هاوشیپ با کندن استخوان توسط استئوکلاست‌ها شکل می‌گیرد [۱].

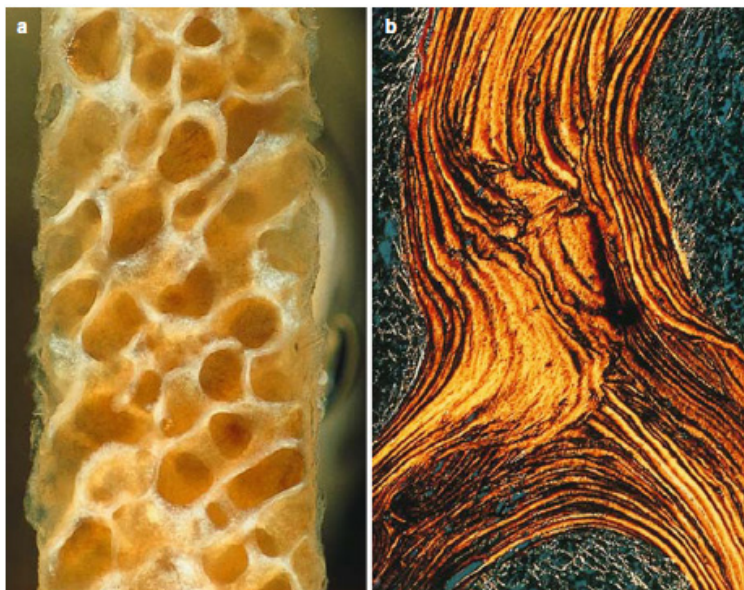
استئوبلاست‌ها یک پوشش اپیتلیال مانند در سطح استخوان شکل می‌دهند و توسط گپ جانکشن‌ها به هم متصل می‌شوند. آنها استوئید و ماتریکس ارگانیک استخوان را سنتز می‌کنند و مسئول معدنی شدن آن هستند. هنگامی که استئوبلاست‌ها درون ماتریکس استخوان قرار می‌گیرند، تبدیل به استئوسیت می‌شوند. استئوسیت‌ها برای بقای استخوان ضروری هستند. اگر کمبود استئوسیت‌ها جایگزین نشود، استخوان درگیر نمی‌تواند

1- bisphosphonates
2- denosumab

تنظیم استئوکلاست‌ها علت اصلی تقریباً همه استئوپاتی‌ها مانند استئوپروزیس (سیستمیک) یا استئولیز (موضعی) است که به طور بالقوه با شکستگی‌های خود به خود و هیپرکلسمی همراه است. بنابراین، داروهای ضد تحلیل مانند بیس فسفونات‌ها و دنوزوماب که به طور موثری فعالیت استئوکلاستیک را کاهش می‌دهند، در درمان انواع اختلالات استخوانی به ویژه استئوپروز و بیماری متاستاتیک استخوان اهمیت بالینی دارند [۱].

حفظ شود و سکستروم تشکیل می‌شود، پس زده می‌شود و از بین می‌رود [۱].

استئوکلاست‌های بیش فعال و غیرطبیعی فعال شده، با ظرفیت تحلیل بالاتر و در نتیجه پتانسیل تخریب بالا مشخص می‌شوند، به طوری که استئوبلاست‌های متعدد ماه‌ها نیاز دارند تا یک ضایعه استئولیتیک را که توسط تعداد کمی از استئوکلاست‌ها در یک هفته ایجاد می‌شود، ترمیم کنند [۱]. به هم خوردن



شکل ۱،۱ الف) استخوان تراپکولار طبیعی. الف) سطح برش بیوپسی استخوان که شبکه تراپکولار و فضاهای اینتر تراپکولار را نشان می‌دهد. به آرایش لانه زنبوری تراپکول‌های افقی و عمودی متصل به هم و گره‌های متصل‌کننده آنها توجه کنید. چگالی این "گره‌ها" استحکام مکانیکی را تضمین می‌کند. ب) تراپکولای متشکل از لایه‌های موازی فبریل‌های کلاژن. این تیغه‌ها انعطاف‌پذیری استخوان را تضمین می‌کنند (اقتباس با کسب اجازه از اشپرینگر ساینس اند مدیا [۱])

محلول‌های صابونی برای جلوگیری از تشکیل رسوب استفاده شدند. جالب اینجاست که امروزه از آنها در سراسر جهان در خمیر دندان برای جلوگیری و کاهش تشکیل پلاک استفاده می‌شود. پیروفسفات به دلیل تمایل قوی به کلسیم فسفات و در نتیجه برای استخوان، می‌تواند به mTc ۹۹ متصل شود و برای سینتی گرافی اسکلت (اسکن‌های استخوان) استفاده شود [۱].

علاوه بر این، مطالعات *in vivo* اثر مہاری پیروفسفات‌ها را بر کلسیفیکاسیون نشان داده است. اشکال مختلف کلسیفیکاسیون نابجا را می‌توان به طور موثر با تجویز به صورت تزریقی، و نه از طریق تجویز خوراکی، جلوگیری کرد. با این حال، به دلیل متابولیسم آنزیمی پیروفسفات هنگام مصرف خوراکی (نیمه عمر تنها ۱۶ دقیقه) تأثیری بر تحلیل استئوکلاستیک وجود نداشت [۱].

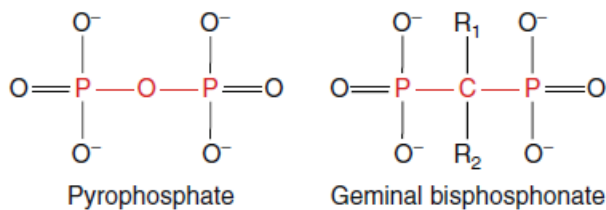
بیس فسفونات‌ها

بررسی تاریخچه

بیس فسفونات‌ها گروهی از عوامل دارویی را تشکیل می‌دهند که برای اولین بار در دهه ۱۸۸۰ سنتز شدند اما در ۴۰ سال گذشته برای تشخیص و درمان اختلالات استخوانی و ناهنجاری‌های متابولیسم کلسیم توسعه داده شدند. تحقیق بنیادی که توسط Fleisch در دهه ۱۹۶۰ انجام شد، زمینه را برای پیشرفت سریع بیس فسفونات‌ها در پزشکی فراهم کرد [۱-۳].

نقطه شروع توسط پیروفسفات‌های طبیعی که دارای یک اتصال مرکزی P-O-P هستند ارائه شد. پیروفسفات به دلیل توانایی در حل کردن کربنات کلسیم به طور گسترده در صنعت استفاده شد. در نتیجه، پیروفسفات‌ها در پودرهای شوینده و سایر

مرکزی P-O-P با کربن جایگزین شده است و در نتیجه یک گروه P-C-P ایجاد می‌شود (نگاه کنید به شکل ۱،۲)، و این تبادل آنها را در برابر گرما و هیدرولیز آنزیمی مقاوم کرده است. این بیس فسفونات‌ها اثرات قوی روی استخوان دارند. جایگزینی‌های بیشتر، سنتز یک سری بیس فسفونات‌های فعال بیولوژیکی را ممکن کرده است، که هر یک فعالیت بالقوه و اثر مشخصه خود را روی استخوان دارند. بنابراین، هر بیس فسفونات باید به صورت جداگانه ارزیابی شود [۱].



شکل ۱،۲ ساختار شیمیایی پیروفسفات و بیس فسفونات‌ها (اقتباس با کسب اجازه از اشپرینگر ساینس اند مدیا [۱])

برای اهداف کاربردی، بیس فسفونات‌ها بر اساس ترتیب حروف الفبای زنجیره‌های جانبی به گروه‌های شیمیایی تقسیم می‌شوند:

- بیس فسفونات‌ها بدون جایگزینی نیتروژن: اتیدرونات و کلودرونات
 - آمینو بیس فسفونات‌ها: پامیدرونات و آلدرونات
 - آمینو بیس فسفونات‌ها با جایگزینی اتم نیتروژن: ایباندرونات
 - بیس فسفونات‌ها با هتروسایکل‌های پایه‌ای حاوی نیتروژن: ریزدرونات، پیریدین-رینگ، و زولدرونات، ایمیدازول-رینگ
- بیس فسفونات‌ها قبلاً بر حسب گرم داده می‌شدند، در حال حاضر فقط میلی گرم داده می‌شود، به دلیل افزایش قدرت زیاد آنها [۱].

فارماکودینامیک

بیس فسفونات‌ها در صورت مصرف خوراکی جذب ضعیفی دارند، اما این با قدرت بسیار افزایش یافته آنها جبران می‌شود - حتی ۱٪ از یک دوز معین موثر است! آنها از طریق جریان خون در بدن توزیع می‌شوند، در استخوان‌ها ذخیره می‌شوند و بدون تغییر توسط کلیه‌ها دفع می‌شوند. تداخلات با سایر عوامل دارویی مشاهده نشده است. توزیع بیس فسفونات شامل چهار بخش است. اینها فارماکودینامیک بیس فسفونات‌ها را تعیین می‌کنند (شکل ۱،۳): دستگاه گوارش، خون، استخوان و کلیه‌ها [۱].

سپس بیس فسفونات‌ها در طول جستجوی آنالوگ‌های پیروفسفات کشف شدند. آنها اثرات فیزیکی و شیمیایی مشابهی دارند اما در برابر تجزیه آنزیمی و در هم شکستن متابولیک مقاوم هستند. این موضوع به این دلیل است که بر خلاف اتصال P-O-P پیروفسفات، اتصال P-C-P بیس فسفونات‌ها پایدار است و مهمتر از همه نمی‌توان آن را تجزیه آنزیمی کرد لذا فعالیت آنها حفظ می‌شود. این تغییر اتصال از P-O-P به P-C-P نشان دهنده یک پیشرفت واقعی بود که توسعه بیس فسفونات‌های قوی را که اکنون برای درمان اختلالات استخوان در سراسر جهان استفاده می‌شوند، امکان پذیر کرد [۱].

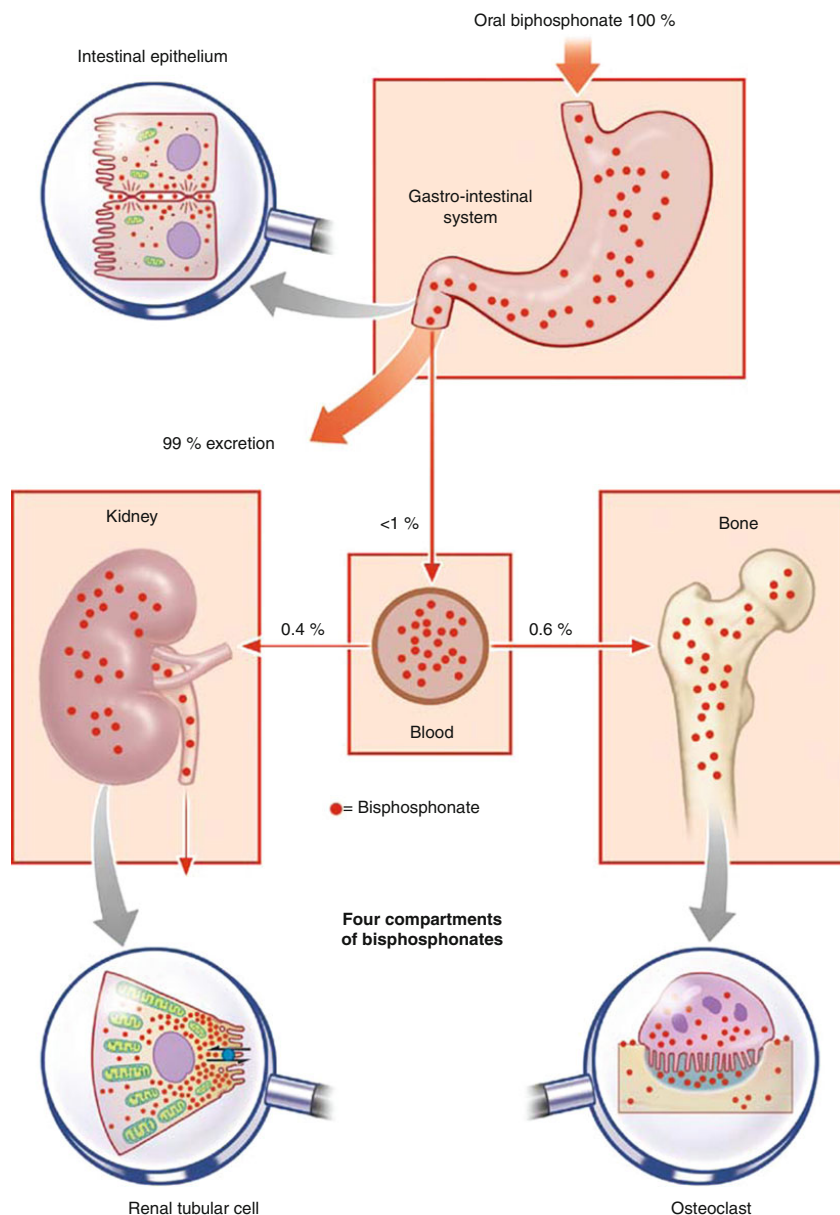
اولین کاربرد پزشکی یک بیس فسفونات در سال ۱۹۶۹ در Lancet منتشر شد. یک نوزاد ۱۶ ماهه با تشخیص میوزاتیس اوسیفیکان پیشرونده، با موفقیت با اتیدرونات خوراکی برای مهار کلسیفیکاسیون خارج استخوانی درمان شد [۲].

متعاقباً، H. Fleisch و همکارانش با آزمایش‌های حیوانی نشان دادند که بیس فسفونات‌ها تحلیل استئوکلاستیکی استخوان را مهار می‌کنند و در نتیجه به تعادل مثبت کلسیم می‌رسند. بنابراین پیشرفت‌های سریع در تشخیص و درمان استئوپاتی‌ها با تاریخچه بیس فسفونات‌ها پیوند نزدیکی دارد [۱، ۳-۵].

در طول ۳۰ سال گذشته، بیس فسفونات‌های جدید و قوی تری ساخته شده‌اند. اینها در حال حاضر به طور گسترده در پزشکی، به ویژه در زمینه‌های استئولوژی، ارتوپدی، جراحی، و همچنین در هماتولوژی و به ویژه در انکولوژی استفاده می‌شوند. تمام استئوپاتی‌هایی که با فعالیت بیش از حد (مطلق یا نسبی) استئوکلاستیک مشخص می‌شوند، اکنون با بیس فسفونات‌ها و اخیراً دنوزوماب درمان می‌شوند، و باید توجه داشت که این حدود ۹۰ درصد از تمام اختلالات استخوان را شامل می‌شود [۱]. بیس فسفونات‌ها در حال حاضر داروهای اصلی مورد استفاده در درمان استئوپروز پس از یائسگی هستند و درمان اول را در اکثر بیماران نشان می‌دهند. آخرین کاربردهای بیس فسفونات‌ها شامل تجویز آنها برای پیشگیری از متاستازهای استخوانی (در طول شیمی درمانی کمکی تجویز می‌شود)، برای کاهش درد استخوان، و برای تعدیل سیستم ایمنی و استرومایی آنها در مغز استخوان و استخوان است [۱].

بررسی شیمیایی

بیس فسفونات‌ها آنالوگ‌های پیروفسفات‌ها هستند که از نظر فیزیولوژیکی وجود دارند و در آنها اتم اکسیژن ساختار



شکل ۱،۳ نمایش نموداری چهار جزء جذب و دفع بیس فسفونات: دستگاه گوارش، خون، استخوان و کلیه (اقتباس با کسب اجازه از اشپرینگر ساینس اند مدیا [۱])

تجویز و جذب

بیس فسفونات‌ها ممکن است به صورت خوراکی به صورت قرص یا به صورت انفوزیون داخل وریدی مصرف شوند (شکل ۱،۳). جذب روده‌ای بیس فسفونات‌های مدرن حداقل تا کم است. از ۱ تا ۳ درصد متغیر است. با این حال، همانطور که در بالا ذکر شد، این دوزها موثر هستند [۱].

دو ویژگی بیس فسفونات‌ها عامل جذب ضعیف آنها هستند: میل ترکیبی کم آنها برای لیپیدها، که مانع از انتقال از طریق غشاهای و به داخل سلول می‌شود، و قطبیت آنها و بار منفی

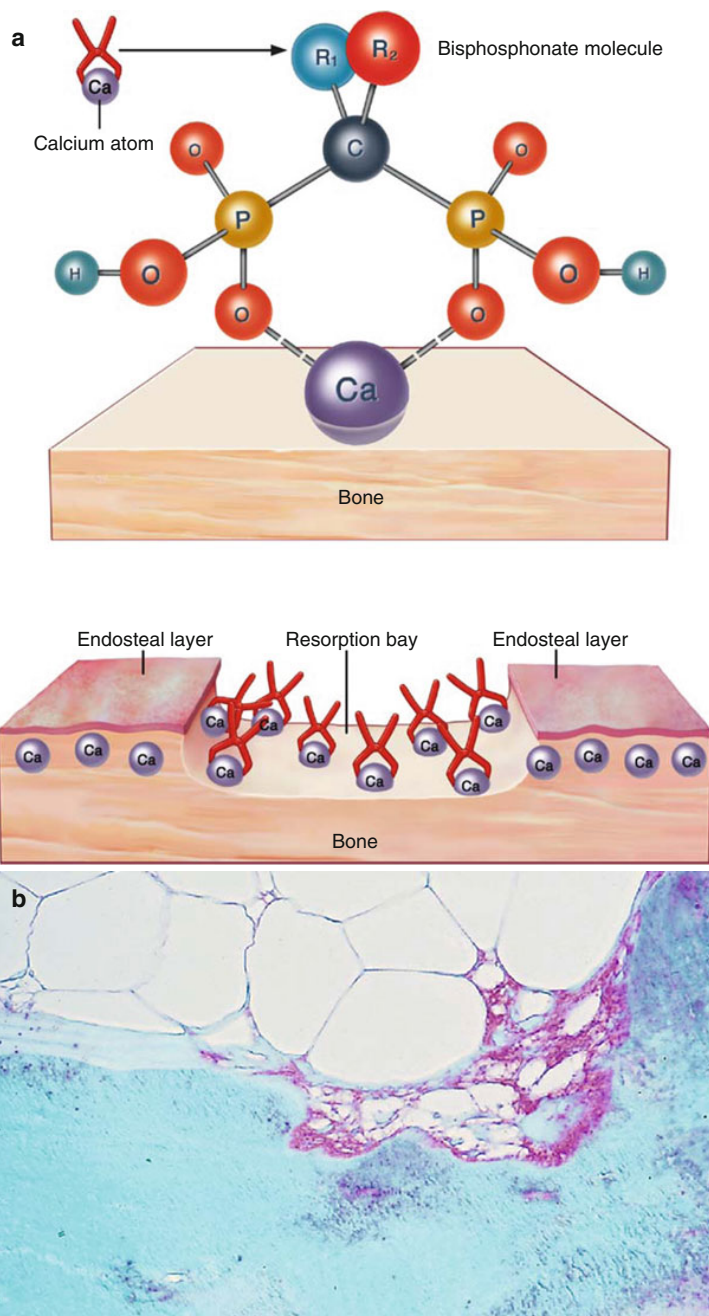
آنها، که از انتقال پاراسلولار جلوگیری می‌کند. جذب بیس فسفونات در صورت مصرف همراه با غذا، به ویژه غذاهای غنی از کلسیم، مانند شیر و فرآورده‌های شیر، کاهش می‌یابد، زیرا بیس فسفونات‌ها با کلسیم موجود در این محصولات، کلات‌های نامحلول تشکیل می‌دهند [۱].

نیمه عمر توزیع

بیس فسفونات‌ها به آلبومین در خون متصل می‌شوند. تفاوت زیادی در استحکام پیوندهای آلبومین وجود دارد (از ۲۲٪ برای زولدرونات تا ۸۷٪ برای ایباندرونات) و بنابراین در مدت زمانی که

بیس فسفونات های پلازما به طور فعال به سطح استخوانها متصل می‌شوند، به ویژه در لاکونا های جذبی که در آنجا به کلسیم متصل می‌شوند (شکل ۱،۴ a، b). میزان رسوب بستگی به میزان سطح تحلیل استخوان موجود دارد [۱].

طول می‌کشد تا بیس فسفونات ها از پلازما حذف شوند. نیمه عمر زولدرونات در پلازما تنها ۱-۲ ساعت است در حالی که نیمه عمر ایباندرونات ۱۰-۱۶ ساعت است. اما نیمه عمر در استخوان بسیار طولانی تر است [۱].



شکل ۱،۴ (الف) ساختار مولکولی بیس فسفونات ها: آنها آنالوگ های پایدار پیروفسفات با اتصال مرکزی P-C-P به جای P-O-P هستند. بیس فسفونات های مختلف توسط لیگاندهای R₁ و R₂ از یکدیگر متمایز می‌شوند. بیس فسفونات هایی که در اینجا به صورت انبرهای کوچک به تصویر کشیده شده اند، روی سطح استخوان در لاکونا های جذبی رسوب می‌کنند. در اینجا، آنها توسط استئوکلاست ها جذب می‌شوند یا توسط استئوبلاست ها به استخوان وارد می‌شوند. (ب) رسوب بیس فسفونات (قرمز) روی استخوان در لاکونا ی جذبی و در سیتوپلاسم یک استئوکلاست که با استفاده از آنتی بادی برای ایباندرونات تجسم شده است، در بخش هایی از یک بیوپسی قرار گرفته در پلاستیک دکلسیفیه نشده کرسست ایلپاک که از بیمار ۲ روز پس از ۶ میلی گرم ایباندرونات IV گرفته شده است. (اقتباس با کسب اجازه از اشپرینگر ساینس اند میدیا [۱])

میل به استخوان

بیس فسفونات‌ها با اتصال به هیدروکسی آپاتیت، در محل‌های تحلیل استخوان تجمع می‌یابند و به طور انتخابی وارد سلول‌های استئوکلاست فعال تحلیل برنده می‌شوند. بیس فسفونات‌های مختلف میل متفاوتی برای کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت دارند. این تفاوت‌ها در میل پیوندها و اثرات روی خواص سطح معدنی احتمالاً در تفاوت‌های بالینی بین این بیس فسفونات‌ها منعکس می‌شود: جذب و ماندگاری روی اسکلت، انتشار دارو در داخل استخوان، آزاد شدن داروی جذب‌شده از استخوان، بازیافت بالقوه داروی خارج شده به روی سطح استخوان، تأثیر بر پویایی مواد معدنی و تأثیرات بر عملکرد سلولی استخوان [۱].

جذب و دفع بیس فسفونات‌ها

مطالعات اندکی به این سوال پرداخته‌اند که در واقع چگونه بیس فسفونات‌ها وارد سلول می‌شوند. از آنجایی که هیچ مکانیسم انتقال خاصی هنوز مشخص نشده است، این فرض مطرح شده است که بیس فسفونات‌ها از مایع احاطه‌کننده توسط پینوسیتوز و اندوسیتوز غیر اختصاصی گرفته می‌شوند. بیس فسفونات‌ها در سیتوپلاسم، در میتوکندری و در سایر اندامک‌های داخل سیتوپلاسم استئوکلاست‌ها نشان داده شده‌اند. به طور نسبی، ماکروفاژها، رده سلولی که استئوکلاست‌ها به آن تعلق دارند، نیز در جذب آنها فعال هستند. با این حال، غلظت بیس فسفونات‌ها در سلول‌های خارج استخوانی بسیار کم است که عدم سمیت و کمبود عوارض جانبی در این بافت‌ها را توضیح می‌دهد [۱].

بیست تا پنجاه درصد بیس فسفونات پلازما روی استخوان رسوب می‌کند و بقیه توسط کلیه‌ها در ادرار دفع می‌شود. تفاوت‌های قابل توجهی بین بیس فسفونات‌های مختلف از نظر حذف آنها وجود دارد. بیس فسفونات‌ها میل بسیار قوی برای کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت نشان می‌دهد و این فرآیند "پیوند" کاملاً وابسته به Ph است. در طول تحلیل فعال، Ph محیط بین استئوکلاست‌ها و استخوان به شدت اسیدی می‌شود که منجر به رها شدن بیس فسفونات از کلسیمی که قبلاً به آن متصل شده می‌شود. برخلاف خون (نیمه عمر ۱-۱۵ ساعت)، نیمه عمر روی سطح استخوان از ۱۵۰ تا ۲۰۰ ساعت متغیر است. اما هنگامی که داخل استخوان قرار می‌گیرند، و پس از پر شدن حفره تحلیل توسط استئوبلاست‌ها، بیس فسفونات‌ها حتی برای سال‌ها چسبیده باقی می‌مانند [۱، ۶].

نگهداری اسکلتی در بیس فسفونات‌های مختلف متفاوت است و یک عامل اصلی در احتباس، سرعت ترن اوور استخوان و

مقدار سطح استخوان موجود است [۷]. این احتباس در استخوان مشابه موادی مانند تتراسایکلین‌ها، فلوراید و استرانسیم است. اتصال طولانی مدت سطحی بیس فسفونات‌ها، مدت طولانی اثر آن‌ها را توضیح می‌دهد. اولین اثر فارماکولوژیک ۲۴ ساعت پس از تجویز آشکار می‌شود [۱].

در حالی که برخی وارد گردش خون می‌شوند و در ادرار ظاهر می‌شوند، مشخص نیست که آیا و تا چه اندازه بیس فسفونات آزاد شده برای سرکوب تحلیل استخوان فعال است. در تمام مطالعات روی آلدرونا، ریزدرونا و پامیدرونا، توقف درمان بیس فسفونات بعد از درمان به مدت ۲ تا ۷ سال، با افزایش بازگشتی در ترن اوور استخوان و از دست دادن سریع استخوان همراه نبود، همانطور که پس از قطع هورمون درمانی رخ می‌دهد. این نتایج این فرضیه را تأیید می‌کند که برخی از بیس فسفونات‌ها قرار گرفته که بعداً آزاد می‌شود دوباره در سطح استخوان فعال است [۱، ۸].

حذف بیس فسفونات‌ها

بیس فسفونات‌ها بدون متابولیسم قبلی از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند. این پاکسازی کلیوی بیس فسفونات‌ها با فیلتراسیون گلومرولی و همچنین دفع فعال توبولار انجام می‌شود.

بیس فسفونات‌ها به طور غیر فعال توسط جریان خون به کلیه‌ها منتقل می‌شوند. مقدار آن به گرادیان غلظت بیس فسفونات در خون بستگی دارد. بیس فسفونات‌های آزاد شده از سطح استخوان (نیمه عمر ۱۵۰ تا ۲۰۰ ساعت) نیز از طریق جریان خون به کلیه‌ها می‌رسد و به طور فعال توسط توبول‌های پروگزیمال حذف می‌شوند [۱].

در نتیجه، دفع بیس فسفونات‌هایی که از طریق انفوزیون داخل وریدی داده می‌شود، چند فازی است - یک دفع سریع دو فازی از جریان خون، و به دنبال آن یک فاز طولانی‌تر حذف نهایی با نیمه عمر چند روزه حتی پس از تجویز تعدادی از دوزها، تجمع در پلازما رخ نمی‌دهد [۱].

حدود نیمی از میزان بیس فسفونات تجویز شده در هر زمان، بدون تغییر توسط کلیه‌ها طی ۲۴ ساعت دفع می‌شود. زمان نیمه عمر بیس فسفونات‌ها در بافت کلیه بسیار متغیر است. واضح است که این تفاوت‌ها مسؤل تفاوت در مسمومیت برای کلیه هستند به ویژه اگر تجویز دارو تکرار شود. بنابراین، هنگام برخورد با بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیه، اقدامات احتیاطی باید اعمال شود [۱].

فعالیت بیس فسفونات ها

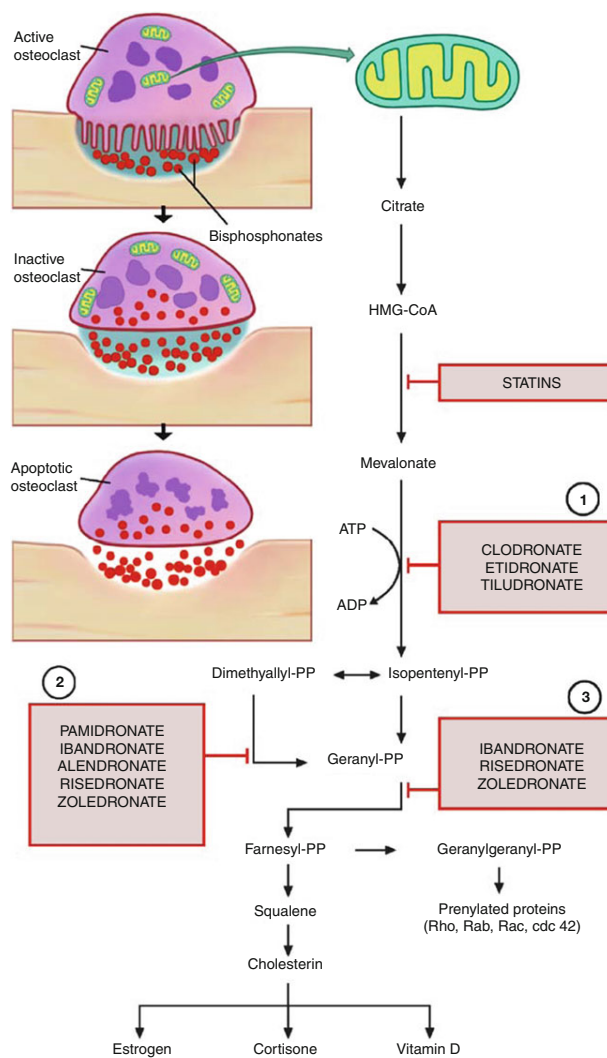
از نظر بالینی، بیس فسفونات ها تقریباً به طور انحصاری روی استخوان همانطور که در بالا ذکر شد عمل می کنند. مکانیسم های اثر بیس فسفونات ها شامل موارد زیر است:

مهمترین اثر درمانی بیس فسفونات ها مهار تحلیل استخوان است که بدون در نظر گرفتن راه و دفعات مصرف، طی ۱ تا ۲ روز پس از مصرف شروع می شود.

مقدار کل داده شده اثر کلی را تعیین می کند. کاهش در جذب استخوان با تعادل مثبت کلسیم همراه است (شکل

۱، ۵). سلول های هدف، استئوکلاست ها و پیش سازهای آنها هستند. در سطح بیوشیمیایی، بیس فسفونات ها با مهار تشکیل زنجیره های لیپیدی پروتئین های پرنیله شده و در نتیجه متابولیسم استروئیدها با مسیر موالونات تداخل می کنند.

بیس فسفونات ها از تشکیل زنجیره های لیپیدی پروتئین های پرنیله شده جلوگیری می کنند. در حالی که استاتین ها سنتز موالونیک اسید را با مهار HMG-CoA ردوکتاز تحت تأثیر قرار می دهند، بیس فسفونات ها با مراحل اولیه پرنیلاسیون و سنتز استروئید تداخل می کنند [۱] (شکل ۱، ۵).



شکل ۱، ۵ مکانیسم های سلولی و بیوشیمیایی عملکرد بیس فسفونات های حاوی نیتروژن: سمت چپ: لایه ای از بیس فسفونات (نقاط قرمز) روی استخوان زیر استئوکلاست ها در لاکونا های جذبی. بیس فسفونات ها توسط استئوکلاست ها جذب می شوند که منجر به غیرفعال شدن و پس زدن غشای رافلد می شود. دوزهای بالاتر منجر به افزایش آپوپتوز استئوکلاست ها می شود. سمت راست: مسیر بیوسنتزی برای استرول ها و ایزوپرنوئیدها، که در سنتز پلاسما استئوکلاست ها انجام می شود. مراحل مهار توسط استاتین ها و بیس فسفونات ها. HMG Co-A، ۳-hydroxy۳-methylglutaryl-Co-A، PP pyrophosphate، ۱، ۲، ۳، نسل های مختلف بیس فسفونات ها را نشان می دهد که هر کدام اهداف خاص خود را دارند. اثرات نسل ۲ و ۳ منجر به تجمع ایزوپنتنیل-PP می شود که به نوبه خود واکنش فاز حاد را تحریک می کند. با این حال، این ممکن است با تجویز قبلی کلورونات کاهش یابد (اقتباس با کسب اجازه از اشپرینگر ساینس اند مدیا [۱])

تبدیل ژرانیل پیروفسفات به فارنسیل پیروفسفات یا به ژرانیل پیروفسفات [۱].

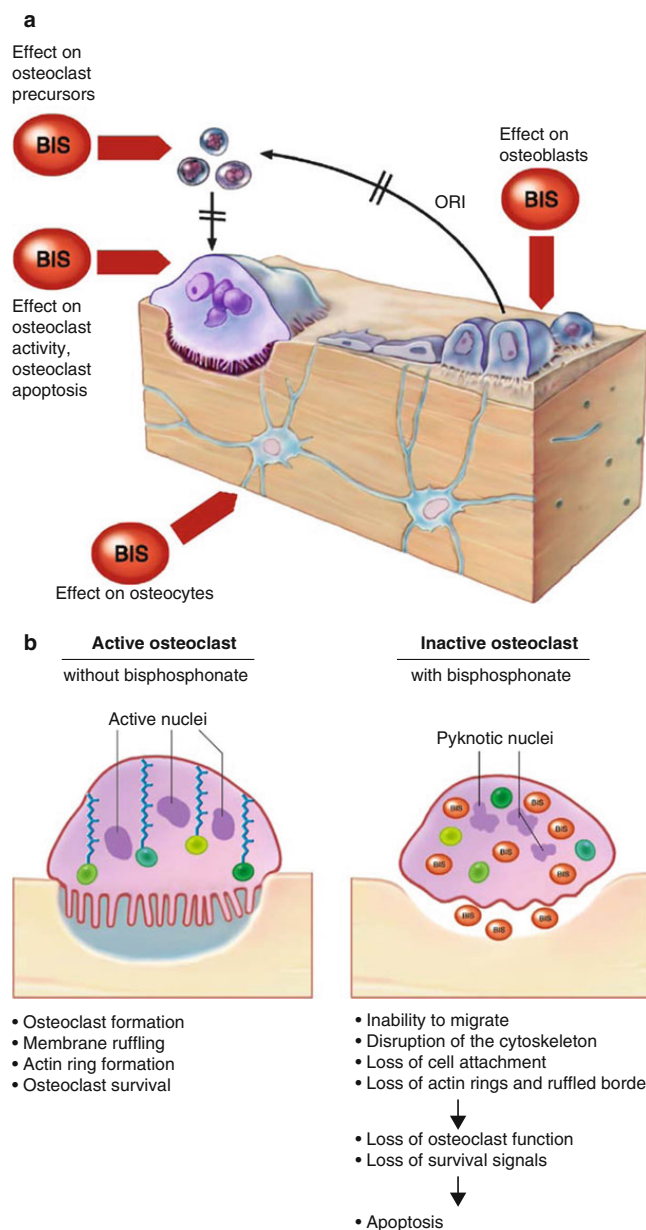
در نتیجه، سلول‌ها غیرفعال می‌شوند، ویژگی‌های غشایی خاص خود را از دست می‌دهند و در نهایت مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی، یعنی آپوپتوز را القا می‌کنند (شکل ۱،۶a، b). در ابتدا، این بازداری در استئوکلاست‌ها به دلیل جذب بیس فسفونات‌ها توسط آنها، از سطح استخوانی رخ می‌دهد. در استئوکلاست‌ها، بیس فسفونات‌ها تغییرات زیادی را ایجاد می‌کنند که بر توانایی آن‌ها در تحلیل استخوان تأثیر می‌گذارد، مانند از دست دادن رافل بردرها، اختلال در اسکلت سلولی و ناتوانی در مهاجرت یا اتصال به استخوان [۹].

مراحل زیر در فرآیند سنتز اسید موالونیک از نظر بالینی مرتبط بوده و هدف بیس فسفونات‌ها هستند:

۱. نسل اول بیس فسفونات‌ها (بیس فسفونات‌های فاقد نیتروژن) - همراه با آدنوزین مونوفسفات، یک آنالوگ ATP را تشکیل می‌دهند که قابل هیدرولیز نیست و در نتیجه انرژی لازم برای سنتز ایزوپنتیل پیروفسفات را در خود نگه می‌دارد.

۲. بیس فسفونات‌های نسل دوم (حاوی نیتروژن) - اینها از تغییر آنزیمی دی‌متیل آلایل پیروفسفات به ژرانیل پیروفسفات جلوگیری می‌کنند.

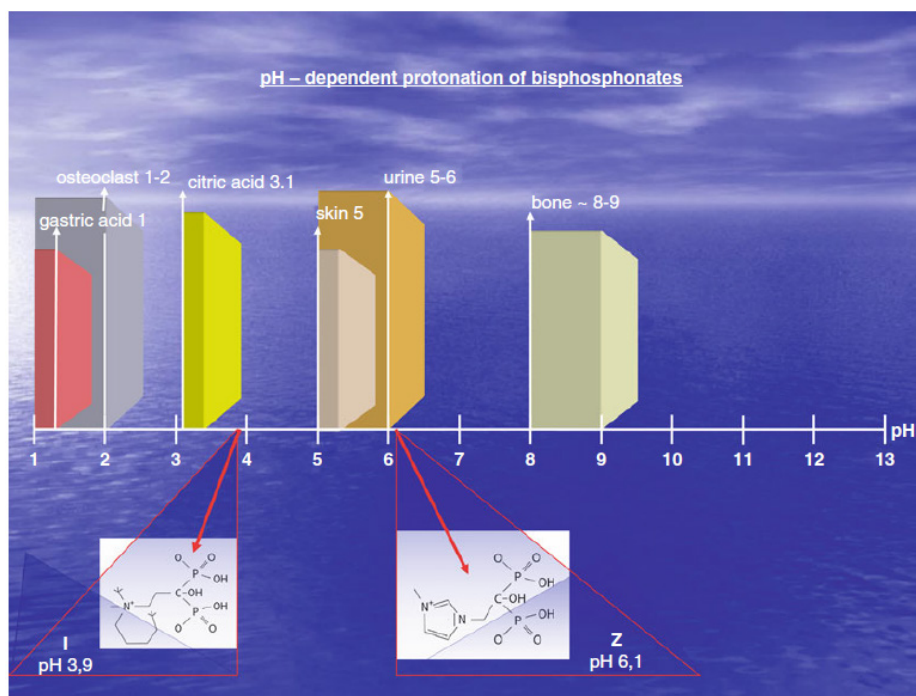
۳. نسل سوم بیس فسفونات‌ها (حاوی نیتروژن) - اینها به علاوه، مرحله بعدی واکنش آنزیمی را مسدود می‌کنند، یعنی



شکل ۱،۶ (a) چهار هدف مهم سلولی برای بیس فسفونات‌ها در واحد ریمادلینگ استخوان (BRU)، ORI، مهارکننده تحلیل استئوکلاست، (b) بیس فسفونات‌ها از تولید پروتئین‌های غشایی در استئوکلاست جلوگیری می‌کنند و باعث غیرفعال شدن و آپوپتوز آن می‌شوند. (اقتباس با کسب اجازه از اشپرینگر ساینس اند مدیا [۱])

و مسئول اثرات (مطلوب) و همچنین عوارض جانبی (ناخواسته) بیس فسفونات ها هستند. امروزه عمدتاً بیس فسفونات های حاوی نیتروژن (نسل دوم و سوم) به طور گسترده در بالین استفاده می شود. فعالیت آنها به شدت به مقادیر pH موضعی وابسته است. در محیط اسیدی بیس فسفونات های حاوی نیتروژن، آزاد و فعال می شوند و اثرات درمانی و همچنین عوارض جانبی خود را اعمال می کنند (شکل ۱،۷) [۱].

به دلیل اثر مهاری بیس فسفونات های حاوی نیتروژن، غلظت IPP افزایش می یابد که به نوبه خود منجر به تشکیل ایزوپنتیل ATP از طریق واکنش آن با AMP می شود. این ترکیب باعث دفع کاسپازها و در نتیجه مرگ برنامه ریزی شده سلولی، یعنی آپوپتوز می شود. لازم به تاکید است که فرآیند یکسانی در تمام سلول هایی که بیس فسفونات ها در آنها تجمع می یابند، اتفاق می افتد



شکل ۱،۷ پروتوناسیون وابسته به pH بیس فسفونات های حاوی نیتروژن

کنند. لایه بیس فسفونات ها روی سطح استخوان از چسبیدن استئوکلاست ها و در نتیجه ایجاد محیط اسیدی مناسب لازم برای تحلیل جلوگیری می کند. علاوه بر این، تعداد استئوکلاست ها کاهش می یابد، زیرا بیس فسفونات ها از تکثیر ماکروفاژهایی که فراخوانی می شوند و برای تبدیل شدن به استئوکلاست ها تحت جوش خوردن قرار می گیرند، جلوگیری می کنند. بیس فسفونات ها آپوپتوز استئوکلاست را القا می کنند که مرگ زودرس سلولی است. این منجر به کاهش تعداد استئوکلاست ها می شود [۱].

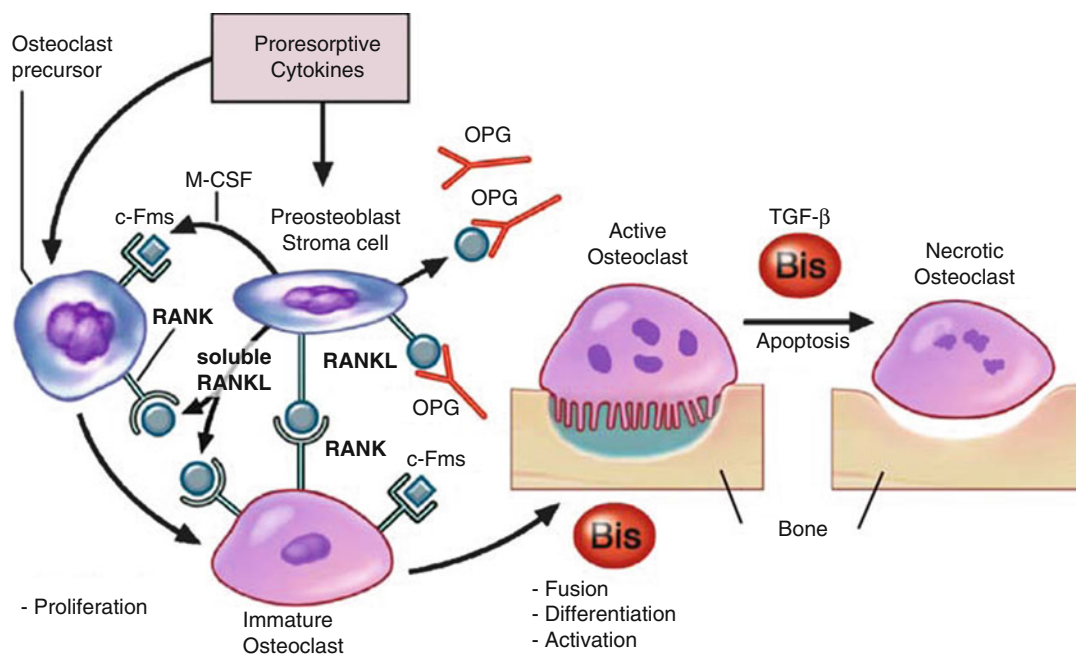
- به طور خلاصه: بیس فسفونات ها از تمایز، اتصال و تشکیل فعال سازی حلقه اکتین استئوکلاست های القا شده توسط لیپوپولی ساکارید و هورمون پاراتیروئید جلوگیری می کند، به عبارت ساده، کل فرآیند تحلیل استخوان را مهار می کنند [۱، ۱۰].

به طور خلاصه، مهار تحلیل استئوکلاستیک با استفاده از سه مکانیسم مختلف متناظر با سه نسل بیس فسفونات ها انجام می شود (شکل ۱،۵) [۱].

اثرات مستقیم بر استئوکلاست ها

- کاهش فعالیت استئوکلاستیک: به محض ورود بیس فسفونات ها به استئوکلاست ها، فعالیت سلولی آنها کاهش می یابد. تغییرات ساختاری اسکلت سلولی را می توان در میکروسکوپ الکترونی مشاهده کرد. میکروتوبول ها دپلمریزه می شوند و "غشای رافلد" جمع می شود. سطوح محصولات تحلیل استخوان در سرم مانند CTX (پلی پپتید C ترمینال) کاهش می یابد و غلظت کلسیم سرم کاهش می یابد [۱].

بیس فسفونات ها چسبندگی استئوکلاست ها را مهار می



شکل ۱،۸ سیستم OPG/RANK/RANKL و کنترل آن بر تحلیل استخوان (اقتباس با کسب اجازه از اشپرینگر ساینس اند مدیا [۱])

جدول ۱،۱ داروهای ضد تحلیل و نام‌های تجاری مربوطه به گفته بارتل و همکاران. (اقتباس با کسب اجازه از اشپرینگر ساینس اند مدیا [۱]) [۱] R. Bartl and E. von Tresckow

بیس فسفونات	نام رایج دارو
Alendronate	Fosamax, Fosavance
Clodronate	Ostac, Bonefos
Ibandronate	Bondronat, Bon(v)iva
Pamidronate	Aredia
Risedronate	Actonel, Actonel plus calcium
Zoledronate	Zometa, Aclasta
Denosumab	Prolia, XGEVA

تداخل دنوزوماب با "جفت شدن" بین استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها به ویژه در دوزهای بالا ممکن است منجر به عدم تعادل در ریمادلینگ استخوان شود. این می‌تواند نرخ مشابه نکروز استخوان فک را در بیمارانی که دنوزوماب یا زولدرونات دریافت می‌کنند توضیح دهد [۲۶، ۲۷]. همانطور که در بالا توضیح داده شد، سیستم RANK/RANKL/OPG نه تنها با ریمادلینگ استخوان، بلکه با سیستم ایمنی نیز تداخل دارد و بنابراین ممکن است باعث ایجاد اثرات تعدیل‌کننده ایمنی شود که منجر به عفونت‌های غیر معمول می‌شود و ممکن است در توموریزنزیس نقش داشته باشد [۲۸].

نتیجه‌گیری

بیس فسفونات‌ها و دنوزوماب مهارکننده‌های قوی تحلیل استخوان هستند که به طور معمول و با موفقیت در درمان اختلالات استخوانی به ویژه استئوپروزیس و بیماری متاستاتیک استخوان استفاده می‌شوند (جدول ۱،۱).

References

1. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in medical practice actions, side effects, indications, strategies. Berlin/New York: Springer; 2007.
2. Bassett CA, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet*. 1969;2(7625):845. PubMed PMID: 4186297. eng.
3. Fleisch HA, Russell RG, Bisaz S, Mühlbauer RC, Williams DA. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest*. 1970;1(1):12–8. PubMed PMID: 4319371. eng.
4. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998;19(1):80–100. PubMed PMID: 9494781. eng.
5. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. 4th ed. San Diego: Academic Press; 2000.
6. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest*. 1991;88(6):2095–105. PubMed PMID: 1661297. eng.
7. Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(6):551–70. PubMed PMID: 15932344. eng.
8. Landman JO, Hamdy NA, Pauwels EK, Papapoulos SE. Skeletal metabolism in patients with osteoporosis after discontinuation of long-term treatment with oral pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3465–8. PubMed PMID: 8530584. eng.
9. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res*. 1999;14 Suppl 2:53–65. PubMed PMID: 10510215. eng.
10. Suzuki K, Takeyama S, Sakai Y, Yamada S, Shinoda H. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: inhibitory effects of bisphosphonates on the differentiation and activity of osteoclasts. *J Pharmacol Sci*. 2006;100(3):189–94. Epub 2006 Mar 4. PubMed PMID: 16518076. eng.
11. Plotkin L, Aquirre J, Kousteni S, et al. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem*. 2005;280:7317–325.
12. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med*. 1998;339(6):357–63. PubMed PMID: 9691101. eng.
13. Mönkkönen H, Auriola S, Lehenkari P, Kellinsalmi M, Hassinen IE, Vepsäläinen J, et al. A new endogenous ATP analog (ApppI) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. *Br J Pharmacol*. 2006;147(4):437–45. PubMed PMID: 16402039. eng.
14. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6222s–30. PubMed PMID: 17062705. eng.
15. El Saghir NS, Otroek ZK, Bleik JH. Unilateral anterior uveitis complicating zoledronic acid therapy in breast cancer. *BMC Cancer*. 2005;5:156. PubMed PMID: 16332258. eng.
16. Coleman CI, Perkerson KA, Lewis A. Alendronate-induced auditory hallucinations and visual disturbances. *Pharmacotherapy*. 2004;24(6):799–802. PubMed PMID: 15222671. eng.
17. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115–7. PubMed PMID: 12966493. eng.
18. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4253–4. PubMed PMID: 14615459. eng.
19. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1104–7. PubMed PMID: 12966490. eng.
20. 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(34):8580–7. PubMed PMID: 16314620. eng.
21. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. “Bis-phossy jaws” – high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteone-

درمان بیس فسفونات و دنوزوماب: زمینه‌های کاربرد

چکیده

بیس فسفونات‌ها در حفظ تراکم مواد معدنی استخوان بسیار موثر بوده و دارای فواید - عوارض مطلوبی هستند. بنابراین، بیس فسفونات‌ها به داروی ضد تحلیل ترجیحی برای بیماری‌های بدخیم و غیر بدخیم تبدیل شدند که با انواع مختلف از دست دادن استخوان مشخص می‌شوند. به طور کلی، بیس فسفونات‌ها ممکن است به عنوان گزینه درمانی برای حفظ تراکم مواد معدنی استخوان در هر بیماری همراه با افزایش تحلیل استخوان، صرف نظر از مکانیسم‌های پاتوژنیک درگیر در نظر گرفته شود. نشانه‌های معمول و مکرر استئوپروز، پس از یائسگی، سرطان سینه، سرطان پروستات و مالتیپل میلوما است.

بیس فسفونات‌ها اثرات مفیدی فراتر از خواص ضد تحلیلی خود دارند و باعث کاهش عوارض و مرگ و میر در بیماری‌های بدخیم و غیر بدخیم می‌شوند. به خصوص، فعالیت ضد توموری توصیف شده در چندین بدخیمی جالب است. مکانیسم‌های مولکولی که این اثرات مفید افزوده را ایجاد می‌کنند هنوز به طور کامل درک نشده‌اند.

در بین بیس فسفونات‌ها، زولدرونیک اسید قوی‌ترین و مطالعه شده‌ترین ماده است. از بین تمام بیس فسفونات‌ها، زولدرونات بیشترین اثرات مفید را در کاهش خطر شکستگی، فعالیت ضد توموری و اثرات افزوده دارد، اما همچنین بیشترین خطر عوارض

جانبی از جمله BRONJ/MRONJ را دارد. دنوزوماب به همان اندازه اسید زولدرونیک ظرفیت ضد تحلیلی بالایی دارد. در شرایط خاص، ممکن است جایگزین مناسبی برای درمان بیس فسفونات باشد.

معرفی

بیس فسفونات‌ها به دلیل خواص ضد تحلیلی موثرشان، اولین گزینه درمانی برای بسیاری از اختلالات هستند که شامل افزایش یا اختلال در تحلیل استخوان می‌شوند. بیس فسفونات‌ها به بهبود کیفیت زندگی کمک می‌کنند و علاوه بر این، پتانسیل بهبود بقا در بیماری‌های بدخیم و غیر بدخیم را دارند [۱، ۲]. تحمل کلی خوب باعث استفاده مداوم و طولانی مدت در بسیاری از بیماران می‌شود. عوارض جانبی نادر است و عمدتاً توسط واکنش‌های فاز حاد با علائم گذرا شبه آنفولانزا، هیپوکلسمی، اختلال در عملکرد کلیه و عوارض دستگاه گوارش فوقانی مانند زخم مری ایجاد می‌شود [۳]. علاوه بر این، موارد نادری از شکستگی‌های غیر معمول فمور با استفاده طولانی مدت از بیس فسفونات‌ها [۴، ۵] و ارتباط فیبریلاسیون دهلیزی و سرطان مری با استفاده از بیس فسفونات‌ها پیشنهاد شده است [۶]. مشکل سازترین عارضه جانبی، استئونکروز فک مرتبط با بیس فسفونات، به عنوان یک عارضه شدید درمان با بیس فسفونات ظاهر شده است [۷، ۸] و عمدتاً در بیماران با درمان طولانی مدت بیس

فقرات در مدل حیوانی نشان می‌دهند [۱۲]. با توجه به مدت درمان، مزایای ادامه درمان احتمالاً بر خطر آسیب در بیمارانی که تراکم استخوان در حد استئوپروز یا سابقه قبلی شکستگی شکننده دارند، بیشتر است. با این حال، بیمارانی که در معرض خطر بالای شکستگی نیستند، کاندیدای «تعطیلات دارویی» هستند تا خطر عوارض جانبی شدید را به حداقل برسانند [۱۳]. در مجموع، یافتن یک تعادل منطقی و ادامه درمان استئوپروز برای افراد نیازمند مهم است، زیرا بیس فسفونات‌ها از بسیاری از شکستگی‌های فشاری معمول لگن و مهره‌ها، به ویژه در بیماران مسن جلوگیری می‌کنند [۴].

بیس فسفونات‌ها در بیماری مزمن کلیه و پس از پیوند کلیه

موارد مصرف بیس فسفونات‌ها در بیماری مزمن کلیه شامل هیپرکلسمیا، درمان تراکم استخوان پایین در تمام مراحل بیماری مزمن کلیه و جلوگیری از تحلیل استخوان پس از پیوند کلیه است. دریافت کنندگان پیوند کلیه در معرض خطر بالای ابتلا به استئوپروز و استئوپنی به دلیل استئودیستروفی کلیوی، هیپوفسفاتمیا و سرکوب سیستم ایمنی هستند. به خصوص، سال اول پس از پیوند کلیه اغلب به از دست دادن استخوان بیش از حد منجر می‌شود، از جمله به دلیل استفاده از دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئید. علاوه بر این، هیپرپاراتیروئیدسم مزمن پس از پیوند کلیه ممکن است منجر به بیماری‌های استخوانی و قلبی عروقی و یا تشدید وضعیت این بیماری‌ها شود [۱۴].

در بیماری مزمن کلیه، بیوپسی استخوان قبل از شروع درمان با بیس فسفونات در صورت مشکوک بودن به ترن اوور استخوان سرکوب شده باید انجام شود. اگرچه نشان داده شده است که بیس فسفونات‌ها را می‌توان به طور ایمن در تمام مرحله‌های بیماری مزمن کلیوی، از جمله بیماران دیالیزی، استفاده کرد، اما به دلیل دفع ادراری و سمیت بالقوه کلیوی، باید در این بیماران با دقت تجویز شوند. سمیت کلیوی با سرعت انفوزیون و دوز بیش از حد همراه است. بنابراین حفظ زمان انفوزیون بسیار مهم است و در بیماران همودیالیزی تجویز در طول جلسه همودیالیز توصیه می‌شود. کاهش ۵۰ درصدی دوز در مرحله ۴ و ۵ بیماری مزمن کلیه توصیه می‌شود. سمیت کلیوی در هنگام استفاده از رژیم‌های خوراکی بیس فسفونات کمتر است [۱۵]. رژیم‌های درمانی خوراکی نیز مطلوب هستند و ثابت شده‌اند که در بیمارانی که پس از پیوند کلیه در معرض سرکوب مداوم سیستم ایمنی هستند و در نتیجه ممکن است خطر بالایی برای عوارض جانبی مانند

فسفونات داخل وریدی توصیف شده است. از بین تمام بیس فسفونات‌های موجود، بیس فسفونات حاوی نیتروژن زولدرونیک اسید داخل وریدی، مشخص‌ترین اثرات مفید را هم در کاهش حوادث مربوط به اسکلتی و هم در بهبود بقای کلی در بیماری‌های بدخیم و غیر بدخیم نشان می‌دهد. با این حال، اسید زولدرونیک نیز اغلب با عوارض جانبی مانند استئونکروز فک مرتبط با بیس فسفونات همراه است.

استفاده از بیس فسفونات‌ها در بیماری‌های غیر بدخیم

بیس فسفونات‌ها در استئوپروز پس از یائسگی

استئوپروز یک مسئله بهداشت عمومی مهم است که به شدت بر عوارض و مرگ و میر، به ویژه در زنان یائسه تأثیر می‌گذارد. آمینو بیس فسفونات‌ها در کاهش خطر شکستگی در ستون فقرات، لگن و سایر محل‌های اسکلتی غیر مهره‌ای کارایی ثابت شده‌ای دارند و متداول‌ترین استراتژی درمانی با بهترین نسبت هزینه به اثربخشی همه درمان‌ها برای استئوپروز پس از یائسگی هستند [۹]. زنانی که بیس فسفونات‌ها را دریافت می‌کنند، باعث کاهش ترن اوور استخوان و نشانگرهای سرمی ترن اوور استخوان می‌شوند، مانند تلوپتیدهای C کراس لینک از کلاژن نوع ۱ [۱۰]. بیس فسفونات‌ها بیش از عملکرد اولیه خود در کاهش حوادث مرتبط با اسکلت، با کاهش قابل توجهی در عوارض و افزایش بقا در بیماران مبتلا به استئوپروز همراه بوده‌اند که صرفاً با اثر پیشگیری از شکستگی قابل توضیح نیست. دلایل این مشاهده هنوز به طور کامل درک نشده است. احتمالاً اثرات بیس فسفونات‌ها که مستقیماً با استخوان مرتبط نیستند، به طور مشترک مسئول این مشاهدات هستند، مانند اثر مهار بر روند آترواسکلروتیک که توسط شواهد تجربی نشان داده شده است [۱۱]. زولدرونیک اسید داخل وریدی موثرترین بیس فسفونات برای درمان استئوپروز با کاهش ۷۰ درصدی خطر شکستگی است، در حالی که با استفاده از ایباندرونات این خطر تا ۶۰ درصد کاهش می‌یابد. با این حال، در بیماران استئوپروز، درمان طولانی مدت اغلب مورد نیاز است و کاربردهای خوراکی، که کمتر با عوارض جانبی همراه است، اغلب ترجیح داده می‌شود. بیس فسفونات‌های آلدرونات و ریزدرونات حاوی نیتروژن برای کاربرد خوراکی واجد شرایط هستند، تقریباً دارای توان برابر هستند و یک رابطه لگاریتم خطی بین دوز و افزایش تراکم معدنی استخوان ستون

پیشرفت بیماری را با روند بقای کلی طولانی مدت در سرطان سلول کلیوی افزایش می‌دهد. در بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی ناشی از سرطان مثانه، زولدرونات میزان بقای یک ساله را افزایش می‌دهد [۳۶]. شواهدی مبنی بر استفاده زودهنگام زولدرونات (یعنی قبل از اولین اتفاق مرتبط با اسکلت) در سرطان پروستات متاستاتیک به استخوان وجود دارد، زیرا این استراتژی با کاهش خطر حوادث بعدی مرتبط با اسکلت در مقایسه با درمان با زولدرونات که پس از اولین اتفاق مربوط به اسکلت شروع شده است همراه است [۵۲]. با توجه به طول مدت درمان با بیس فسفونات، هیچ توصیه واضحی وجود ندارد که آیا درمان باید پس از مدت زمان محدودی متوقف شود یا تا زمانی که تحمل می‌شود تمدید شود. مزایای مشکوک برای بقای کلی و افزایش در کاهش شکستگی با طول مدت درمان طولانی‌تر که در آنالیز دیتابیس گذشته نگر نشان داده شده است، مخالف محدودیت‌های زمانی کلی درمان در بدخیمی‌های دستگانه تناسلی است.

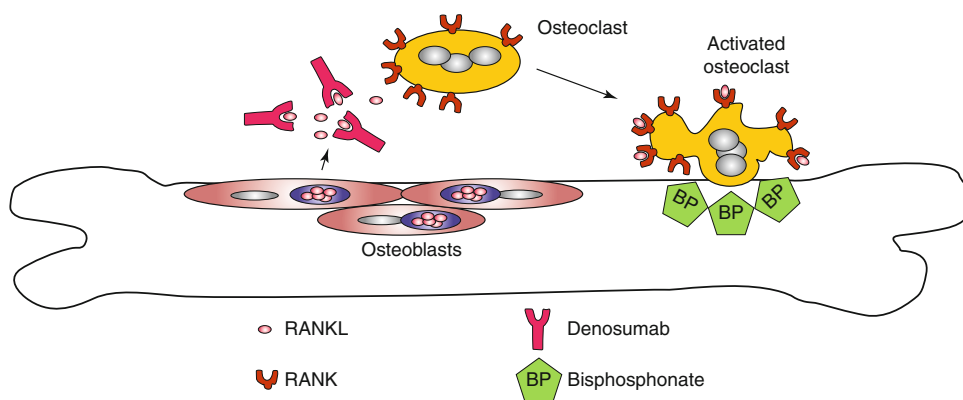
دنوزوماب به عنوان جایگزینی برای درمان بیس فسفونات

دنوزوماب یک آنتی بادی مونوکلونال کاملاً انسانی است که فعال کننده گیرنده لیگاند فاکتور هسته ای κB (RANKL) را خنثی می‌کند، که عضوی از خانواده بزرگ گیرنده فاکتور نکروز تومور است. RANKL توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شود و گیرنده RANK را روی سلول‌های پیش ساز استئوکلاست و استئوکلاست‌ها فعال می‌کند. مسیر سیگنالینگ RANKL-RANK برای تمایز، عملکرد و بقای استئوکلاست‌ها ضروری است (شکل ۲،۱) [۵۳].

است و نویدبخش افزایش موفقیت درمان‌های ضد رگ زایی در سرطان متاستاتیک سلول کلیوی است [۳۶].

بیس فسفونات‌ها اغلب در سرطان پروستات با متاستازهای استخوانی استفاده می‌شوند، اگرچه دستورالعمل‌های فعلی استفاده از آنها را فقط در سرطان پروستات مقاوم به عقیم سازی توصیه می‌کنند [۵۰].

دستورالعمل‌های منتشر شده کمی برای استفاده از بیس فسفونات‌ها در سرطان سلول‌های کلیوی یا مثانه وجود دارد. بیس فسفونات‌های خوراکی و داخل وریدی، هر دو، دارای فعالیت تسکین دهنده در بدخیمی‌های دستگانه تناسلی هستند. آلدرونات خوراکی هفتگی از دست دادن استخوان جلوگیری می‌کند، توده استخوانی را افزایش می‌دهد و ترن اوور استخوان را در بیماران مبتلا به درمان محرومیت از آندروژن برای سرطان پروستات موضعی [۵۱] کاهش می‌دهد، و شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد کلودرونات به طور قابل توجهی بقای کلی را در بیماران مبتلا به بیماری M1 پروستات که شروع به درمان هورمونی می‌کنند، بهبود می‌بخشد. با این حال، تا به امروز، زولدرونات تنها بیس فسفوناتی است که مزایای عینی و بادوام قابل توجهی از خود نشان داده است و تأییدیه نظارتی گسترده‌ای را برای جلوگیری از حوادث مرتبط با اسکلت در بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی از سرطان پروستات مقاوم به عقیم سازی و دیگر بدخیمی‌های دستگانه تناسلی دریافت کرده است. زولدرونات نمرات درد و نسبت بیماران مبتلا به حوادث مرتبط با اسکلت را کاهش می‌دهد، زمان را تا اولین اتفاق مرتبط با اسکلت در بدخیمی‌های ادراری تناسلی طولانی می‌کند، و زمان



شکل ۲،۱ مکانیسم‌های اثر دنوزوماب و بیس فسفونات‌ها. RANKL توسط استئوبلاست‌ها ترشح می‌شود و به گیرنده RANK روی استئوکلاست‌ها متصل می‌شود و باعث پیشبرد تمایز و فعال شدن استئوکلاست‌ها می‌شود. دنوزوماب به RANKL متصل می‌شود و در نتیجه مسیر RANKL-RANK را مهار می‌کند. بیس فسفونات‌ها به استخوان متصل می‌شوند و وارد می‌شوند و بنابراین تحلیلی ناشی از استئوکلاست‌های فعال را مهار می‌کنند (اصلاح شده مطابق با یی و راج [۵۴] با اجازه از مطبوعات پزشکی (dove))

References

- Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3719–36.
- Hillner BE, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol*. 2000; 18(6):1378–91.
- Diel IJ, Bergner R, Grotz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol*. 2007;5(10):475–82.
- Honig S, Chang G. Osteoporosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70(3):140–4.
- Shkolnikova J, Flynn J, Choong P. Burden of bisphosphonate-associated femoral fractures. *ANZ J Surg*. 2012;83(3):175–81.
- Orozco C, Maalouf NM. Safety of bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(4):681–705.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115–7.
- Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003;21(22): 4253–4.
- Brandao CM, Machado GP, Acurcio FD. Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(6):924–37.
- Kanterewicz E, et al. Distribution of serum betaCTX in a population-based study of postmenopausal women taking into account different anti-osteoporotic therapies (the FRODOS Cohort). *J Bone Miner Metab*. 2012;31(2):231–9.
- Santos LL, Cavalcanti TB, Bandeira FA. Vascular effects of bisphosphonates—a systematic review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2012;5:47–54.
- Yates J. A meta-analysis characterizing the dose–response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):253–62.
- McClung M, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med*. 2013;126(1):13–20.
- Copley JB, Wuthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant*. 2011;25(1):24–39.
- Torregrosa JV, Ramos AM. Use of bisphosphonates in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2010;30(3):288–96.
- Huang WH, et al. Use of alendronate sodium (fosamax) to ameliorate osteoporosis in renal transplant patients: a case–control study. *PLoS One*. 2012;7(11): e48481.
- Abediazar S, Nakhjavani MR. Effect of alendronate on early bone loss of renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011;43(2):565–7.
- Torregrosa JV, et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation*. 2010;89(12):1476–81.
- Guo Z, et al. The efficacy and safety of bisphosphonates for osteoporosis or osteopenia in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;58(4): 915–22.
- Hampson G, Fogelman I. Clinical role of bisphosphonate therapy. *Int J Womens Health*. 2012;4:455–69.
- Abdelmoula LC, et al. Bisphosphonates: indications in bone diseases other than osteoporosis. *Tunis Med*. 2011;89(6):511–6.
- Le Goff B, et al. Alternative use of bisphosphonate therapy for rheumatic disease. *Curr Pharm Des*. 2010;16(27):3045–52.
- Torregrosa JV, et al. Successful treatment of calcific uraemic arteriopathy with bisphosphonates. *Nefrologia*. 2012;32(3):329–34.
- Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1218:38–46.
- Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone*. 2011;49(1):71–6.
- Djulbegovic B, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3): CD003188.
- Guenther A, et al. The bisphosphonate zoledronic acid has antimyeloma activity in vivo by inhibition of protein prenylation. *Int J Cancer*. 2010;126(1): 239–46.
- Rennert G, et al. Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(9): 1146–50.
- Rennert G, Pinchev M, Rennert HS. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3577–81.
- Chlebowski RT, et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3582–90.
- Dedes PG, et al. Expression of matrix macromolecules and functional properties of breast cancer cells are modulated by the bisphosphonate zoledronic acid. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(12): 1926–39.
- Morgan GJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9757):1989–99.

فصل ۳

عوامل خطر برای استئونکروز فک مرتبط با دارو

چکیده

پزشک باید سعی کند قبل از درمان عوامل خطر یک بیماری را تعیین کند تا از پیشرفت بیماری جلوگیری کند. حتی با وجود اینکه چندین سری موارد بالینی استئونکروز فک مرتبط با دارو (MRONJ) را پس از تجویز داخل وریدی یا خوراکی بیس فسفونات ها (BPs)، گزارش کرده اند، تحقیقات مبتنی بر شواهد در مورد عوامل خطر بسیار اندک است. در حال حاضر، مسیر مصرف، دوز و مدت مصرف، BP های حاوی نیتروژن و عفونت های دندانی / پروسه های تهاجمی دندان را می توان به عنوان عوامل خطر برای MRONJ پیشنهاد کرد. اخیراً یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی مهار کننده استئوکلاست ها به نام دنوزوماب به عنوان یک داروی ضد تحلیل معرفی شده است. خطر گزارش شده استئونکروز فک مرتبط با دنوزوماب (DRONJ) در مقایسه با مصرف داخل وریدی BPs حاوی نیتروژن مشابه یا کمی بیشتر به نظر می رسد. کشیدن دندان و دوز انکولوژیک می تواند با افزایش خطر ابتلا به DRONJ مرتبط باشد. همچنین گزارش های فزاینده ای از استئونکروز فک مرتبط با شیمی درمانی های آنتی آنژیوژنیک وجود دارد.

ترمینولوژی استئونکروز فک

نکروز آواسکولار/ایسکمیک فک

استئونکروز معمولاً به مرگ استخوان ناشی از اختلال گذرا یا دائمی خون رسانی به استخوان اشاره دارد. اختلال در تامین خون باعث نکروز آواسکولار استخوان می شود که اغلب در استخوان های بلند مانند سر استخوان فمور دیده می شود. در زمینه ارتوپدی، به آن «نکروز آسپتیک»، «نکروز آواسکولار» یا «نکروز ایسکمیک» می گویند. در زمینه دهان و فک و صورت، استئونکروز فک (ONJ) اغلب پس از پرتودرمانی ایجاد می شود. استئورادپونکروز ناشی از تشعشع (ORN) با نکروز آواسکولار همراه با ضایعات هیپوکسیک، هیپوسلولار و هیپوواسکولار مشخص می شود [۱]. سایر شرایط، مانند نارسایی عروقی موضعی ناشی از ترومبوآمبولی یا ثانویه به استئومیلیت و یک فرآیند پاتولوژیک پس از تجربه تروما، نیز با استئونکروز مرتبط هستند [۲، ۳]. در سال ۲۰۰۳، نوع جدیدی از ONJ در رابطه با تجویز بیس فسفونات حاوی نیتروژن (BP) گزارش شد که به عنوان "استئونکروز فک مرتبط با بیس فسفونات" (BRONJ) شناخته شد. مانند نکروز آواسکولار در سر فمور، این ابتدا به عنوان "نکروز آواسکولار فک" [۴-۶] نامیده می شد، زیرا پس زمینه اتیولوژیکال در زمان گزارش های اولیه کاملاً درک نشده بود. مطالعات بالینی

جدول ۳،۱ عوامل خطر مهم برای استئونکروز فک مربوط به بیس فسفونات ها (BRONJ). (اقتباس با کسب اجازه از اشپرینگر ساینس اند مدیا)

Reference	Year	Type of study	Cause of BP treatment	No. of BRONJ patients	Control group	BP type in BRONJ	Risk factors significantly associated with BRONJ development
Sedghizadeh et al. [83]	2013	Retrospective study (population pharmacokinetic model)	Osteoporosis and cancer	69	84	A, 55 % Z, 20 % (Oral 71 %)	Longer duration BP, older age, and Asian race
Thumbigere-Math et al. [32]	2012	Retrospective study	Carcinoma (MM, breast and prostate carcinoma)	18	558	Z, 55.5 % P+Z, 39 %	High risk in zoledronate, hypothyroidism, smoking, diabetes, longer duration, and increased number of BP treatments
Vahtsevanos et al. [44]	2009	Longitudinal cohort (with vs without ONJ)	MM and cancer	80	1,541	Z, 97.5 % P, 20.0 % I, 3.8 %	Higher risk in dental extraction, denture use. More patients with MM than breast cancer, ibandronate and pamidronate showed a lower risk than zoledronate
Fehm et al. [50]	2009	Retrospective study	Breast carcinoma	10	335	Z, 70 %	Increased number and duration of BP
Mauri et al. [120]	2009	Meta-analysis from 15 RCT	Adjuvant breast carcinoma Tx.	13	5312	Z, 100 %	High risk in zoledronate
Boonyapakorn et al. [41]	2008	Prospective study	MM & carcinoma	22	58	Z, 64 %; P, 14 %	High risk in zoledronate (3.5 times higher than others), MM & breast cancer, long-term use (>2.5 years) increases risk
Wessel et al. [66]	2008	Case-control	Carcinoma	30	150		High risk in zoledronate, obesity, and smoking
Jadu et al. [45]	2007	Retrospective study (only P treatment)	MM	24	120	P, 100 %	Longer duration of BP, dental extractions, cyclophosphamide therapy, prednisone therapy, erythropoietin therapy, low hemoglobin levels, renal dialysis, and advanced age
Dimopoulos et al. [42]	2006	Prospective study	MM	15	187	Z, 47 % P+Z, 40 %	High risk in zoledronate
Bamias et al. [29]	2005	Retrospective study	Carcinoma (MM, breast, and prostate carcinoma)	17	252	Z, 41 % P+Z, 53 %	Total number and duration of BP exposure, high risk in zoledronate

BP bisphosphonate; A alendronate; P pamidronate; Z zoledronate; MM multiple myeloma

۱۸ برابر افزایش خطر BRONJ پس از کشیدن دندان و افزایش دو برابری پس از تحریک دنجر را نشان داد [۴۴]. فرآیند های جراحی دندان، بروز BRONJ را تا ۵,۳ برابر [۴۵] یا ۷ برابر [۶۴] افزایش داد. روند بهبودی محل کشیدن دندان نشان دهنده ظرفیت بهبود سیستمیک زخم است. تشکیل لخته خون پس از کشیدن منجر به بافت گرانوله و در نهایت معدنی شدن به ساختار استخوانی می شود. از آنجا که بیس فسفونات ها در محل های اسکلتی با ترن اوور استخوانی بالا، مانند فک بالا یا فک پایین تجمع می یابند [۷۲]، بافت استخوانی متصل به BP به آرامی تحلیل می رود. این استخوان آلوده به باکتری نمی تواند به راحتی تحلیل رود و این زخم باز طولانی مدت خطر تهاجم باکتری را افزایش می دهد. این می تواند منجر به یک محیط مساعد برای ایجاد استئومیلیت مزمن شود [۷۳، ۷۴].

بیماری پریدنتال یکی از عوامل خطر احتمالی برای BRONJ است. التهاب به طور کلی سطح pH را کاهش می دهد و این محیط اسیدی منجر به فعال شدن پروتونه BP حاوی نیترژن می شود [۷۵، ۷۶]. تحقیقات اخیر با یک میکروب مرتبط با پریدنتیت نشان داد که پریدنتیت یکی از عوامل خطر مهم برای BRONJ در بیماران سرطانی است [۷۷].

بروز BRONJ فک پایین بیشتر از BRONJ فک بالا است [۱۹، ۲۸، ۴۱] و در محل هایی با مخاط نازک پوشاننده، مانند اگزوستوز ها، برجستگی تیز میلوهیوئید، و توروس مندیبل شایع تر است [۲، ۷۸]. با توجه به مقالات، حدود ۲۰ درصد [۵۸]، ۲۸ درصد [۵۹]، ۳۳ درصد [۶۱] و ۵۷ درصد [۵۶] از BRONJ خوراکی می تواند "BRONJ خود به خودی" باشد، که به معنای عدم وجود عوامل خطر سیستمیک یا موضعی یا بیماری های همراه در ایجاد BRONJ است. مطالعات بیشتری برای این نوع BRONJ مورد نیاز است. برخی از نویسندگان گزارش کرده اند که استئونکروز با نکروز آسپتیک شروع نمی شود، بلکه در واقع "استئومیلیت از همان ابتدا" است [۷۹]. با این حال، حضور این BRONJ خود به خودی، حداقل تا حدی از این نظریه حمایت می کند که استئونکروز در درجه اول یک فرآیند آسپتیک است و عفونت پس از آن ایجاد می شود [۸۰، ۸۱].

عامل میزبان

سن به عنوان یکی از عوامل خطر BRONJ در بیماری بدخیم استخوان پیشنهاد شده است [۲۹، ۴۰، ۴۵، ۸۲]. با گذشتن هر یک سال از عمر، خطر ۱,۱ برابر افزایش می یابد

شروع BRONJ باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. با این حال، آسم، دیس لیپیدمی و هایپرنتشن به عنوان عوامل خطر مهم گزارش نشده است [۳۶، ۶۷].

مصرف خوراکی بیس فسفونات

ثابت شده است که BP خوراکی خطر ONJ را افزایش می دهد [۵۳، ۵۴، ۶۸]. با این حال، در برخی از گزارش ها، هیچ اثر قابل توجهی از BP خوراکی بر ایجاد ONJ وجود نداشت [۶۶، ۶۹]. این ممکن است به تعداد محدود مطالعات کوهورت یا مطالعات مورد-شاهدی نسبت داده شود که می تواند سطح کافی از شواهد علمی را تضمین کند. بنابراین، فاکتور خطر گزارش شده برای BRONJ مرتبط با BP خوراکی بر اساس فراوانی بیماری های همراه در یک سری موارد بود. بیماران بدون عوامل خطر سیستمیک یا لوکال به ندرت پس از مصرف خوراکی بیس فسفونات به تنهایی، دچار BRONJ می شوند. یک مطالعه کوهورت گذشته نگر روی ۳۰ بیمار BRONJ خوراکی [۶۱] نشان داد که دیابت (۳۳٪) و اختلالات التهابی سیستمیک (۲۰٪) شامل مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئید (۲۳٪) شایع ترین بیماری های همراه بودند. یک مطالعه چند مرکزی گذشته نگر اخیر نشان داد که فشار خون بالا (۴۰,۲٪) و دیابت (۹,۲٪) عمده ترین بیماری های همراه بودند [۵۸]. در برخی گزارش ها، فشار خون بالا یا بیماری قلبی شایع ترین بیماری سیستمیک در بیماران BRONJ خوراکی بود [۷۰، ۷۱]. گزارش دیگری نشان داد که بیماران مبتلا به BRONJ از BP خوراکی که شرایط بیماری همراه داشتند، زمان بهبودی طولانی مدت و کاهش بهبودی را تجربه کردند [۶۱]. بنابراین، بیماری های همراه سیستمیک باید قبل از درمان در نظر گرفته شوند. با این حال، اینها «بیماری های همراه سیستمیک» هستند و باید داده های علمی بیشتری برای تأیید «عوامل خطر مهم» مرتبط با BRONJ خوراکی جمع آوری شود.

عوامل خطر موضعی (عفونت ها، کشیدن دندان، زخم فشاری و غیره)

به وضوح نشان داده شده است که عوامل خطر دندانی مانند روش های دندانپزشکی تهاجمی (کشیدن دندان)، تحریک دنجر و پریدنتیت با ابتلا BRONJ مرتبط هستند [۶۵]. هاف و همکاران [۴۳] گزارش کردند که کشیدن دندان نسبت خطر را ۹,۹ برابر در بیماران مالتیپل میلوما و ۵,۳,۲ برابر در بیماران سرطان پستان افزایش می دهد. یک مطالعه کوهورت طولی در بیماران سرطانی همچنین

P1NP (پیریدینولین)، DPD (دئوکسی پیریدینولین)، و P1NP (پروپیتید N-ترمینال پروکلاژن نوع ۱) به طور گسترده در عمل بالینی برای تشخیص بیماری های استخوانی خاص استفاده می شود [۹۰]. به طور خاص، نشانگرهای تحلیل استخوان سرم برای تعیین دستورالعمل های درمان پوکی استخوان با BPs استفاده شده است [۹۱، ۹۲]. درمان BP باعث کاهش ترن اوور استخوان به ۶۰-۷۰٪ زیر سطح پایه می شود [۹۳].

پیشنهاد شده است که سرکوب بیش از حد ترن اوور استخوان ممکن است با ایجاد BRONJ [۶۰] مرتبط باشد و نشانگرهای ترن اوور استخوان مانند CTX برای تعیین خطر BRONJ یا تعیین گزینه های درمانی توصیه شده است [۶۰، ۹۴]. گزارش های دیگر نیز اشاره کردند که CTX ممکن است برای ارزیابی ریسک استفاده شود [۹۵]. با این حال، این نتایج قبلی بر اساس سری موارد بدون گروه کنترل بود. کنچور و همکاران [۹۶] ابتدا نتایج یک مطالعه مورد-شاهدی را گزارش کرد. آنها گزارش کردند که مقدار CTX کمتر از ۱۵۰ pg/ml با عوامل خطر بالینی سن، جنسیت، بیماری های همراه، بیماری استخوانی یا مدت زمان بیس فسفونات ارتباطی ندارد، اما بیان کردند که CTX می تواند "یک منطقه خطر (بیشتر از ۱۵۰ pg/ml - ۲۰۰)" را منعکس کند زیرا مقادیر اولیه CTX BRONJ در زمان تشخیص کمتر از ۲۰۰ pg/ml بود. اگر اینها درست باشند، مقادیر CTX را می توان برای ارزیابی خطر BRONJ و دستورالعمل هایی برای تعطیلات دارویی استفاده کرد که ممکن است در پیشگیری از BRONJ مفید باشد. با این حال، محققان مختلف استفاده از CTX را به عنوان نشانگر BRONJ به شدت مورد انتقاد قرار می دهند و نظرات آنها به عنوان «نامه هایی به ویرایشگر» [۹۷]، گزارش های موردی [۹۸] یا مقالات مروری [۹۰، ۹۹-۱۰۱] بیان شده است. یک مطالعه مورد-شاهدی اخیر با بیماران بیس فسفونات گزارش داد که سطح CTX سرم در نشان دادن ایجاد BRONJ دارای محدودیت است [۱۰۲، ۱۰۳]. با توجه به داده های بیمارستانی نویسنده، سطح CTX پس از درمان طولانی مدت BP در بیماران کنترل از نظر آماری با بیماران BRONJ تفاوتی نداشت (شکل ۳، ۱). کیم و همکاران [۱۰۲] یک مطالعه مورد-شاهدی را انجام داد که ۳۷ بیمار BRONJ را با ۳۷ بیمار کنترل همسان با سن و جنس یکسان مقایسه کرد (پوشش BP < ۲۴ ماه، اما بدون ONJ). در کنار استئوکلسین، DPD، NTX و آلکالین فسفاتاز اختصاصی استخوان، مقدار CTX تفاوتی بین گروه مورد و شاهد نشان نداد. نتایج نشان داد که استفاده از نشانگرهای ترن اوور استخوان برای تخمین خطر BRONJ ممنوع است.

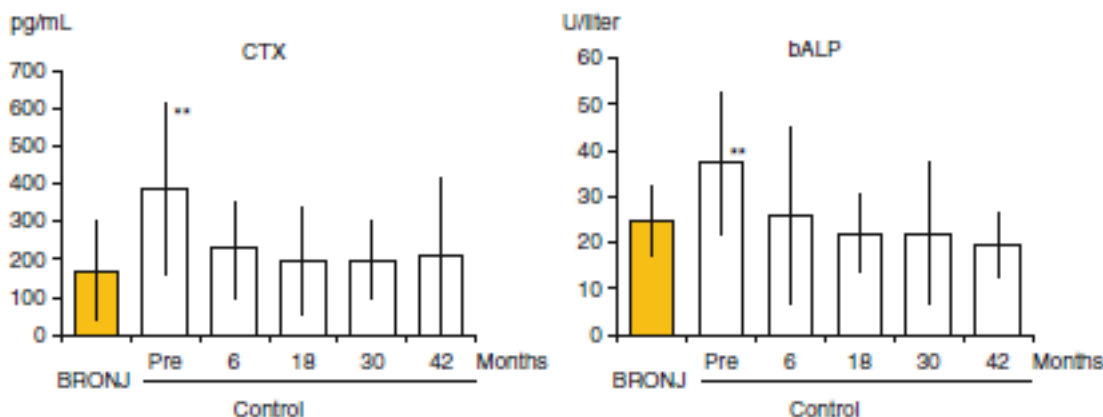
[۴۵]. با این حال، یک گزارش نشان داده است که پس از تعدیل آماری، سن بالا خطر BRONJ را در یک مطالعه کوهورت افزایش نداد [۴۴]. جنسیت به طور قابل توجهی با BRONJ مرتبط نبود [۲]. سیگار کشیدن به عنوان یک عامل خطر مهم پیشنهاد شده است [۳۲، ۶۶]. چاقی نیز به عنوان یک عامل خطر پیشنهاد شده است [۶۶]. صدقی زاده و همکاران [۸۳] یک مطالعه فارماکوگنیتیک انجام داد و نشان داد که آسیایی ها نسبت به قفقازی ها، اسپانیایی ها و آفریقایی-آمریکایی ها مستعد ابتلا به BRONJ هستند. نویسندگان پیشنهاد کردند که آسیایی ها وزن بدن کمتر و اسکلت کوچک تری دارند که ممکن است منجر به تجمع دارو و در نتیجه غلظت های بالاتر در طول زمان و همچنین افزایش سمیت شود. با این حال، هیچ اتفاق نظری در مورد عوامل خطر گزارش شده مرتبط با این عوامل میزبان وجود ندارد.

عوامل خطر ژنتیکی

عوامل مختلفی در ارتباط با ایجاد BRONJ پیشنهاد شده است. ارتباط احتمالی با عوامل ژنتیکی نیز توسط چندین محقق پیشنهاد شده است. چندین مطالعه ارتباط ژنومی [۸۴، ۸۵] پیشنهاد کرده اند که پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) سیتوکروم P450، زیرخانواده ۲C پلی پتید ۸ (CYP2C8, rs1934951)، در بیماران مولتیپل میلوما، ارتباط قابل توجهی با BRONJ نشان می دهد. CYP2C8 عمدتاً در کبد بیان می شود و شناخته شده است که با متابولیسم و کلیرانس دارو مرتبط است [۸۶]. با این حال، محققان دیگر نتوانستند چنین رابطه ای را بین BRONJ و SNP CYP2C8 پیدا کنند [۸۷، ۸۸]. این ناسازگاری ممکن است به محدودیت اساسی در جمع آوری گروه های مورد و شاهد همگن نسبت داده شود. پلی مورفیسم ژنتیکی دیگری در ژن RBMS3 (rs17024608) به عنوان حامل خطر بالای توسعه BRONJ پیشنهاد شد [۸۹]. از آنجایی که این تحقیقات ژنتیکی به مقدار زیادی ژنوتیپ برای افزایش قدرت آماری نیاز دارند، مطالعات ژنتیکی بزرگ بیشتری برای شناسایی ژن های حساس دخیل در توسعه BRONJ مورد نیاز است.

نشانگرهای جایگزین برای خطر BRONJ

ریمادلینگ استخوان فرآیند ترکیبی تحلیل استخوان و تشکیل استخوان است. پیشگیری از حوادث مرتبط با اسکلتی BP (SRE) به کاهش ریمادلینگ استخوان به جای تشکیل استخوان نسبت داده می شود [۶۳]. نشانگرهای مختلف ترن اوور استخوان، مانند CTX (تلوپتید C-ترمینال)، NTX (تلوپتید N-ترمینال)،



شکل ۳،۱ گروه استئونکروز فک مرتبط با بیس فسفونات ها (BRONJ) ($n = ۵۵$ ، سن $۷۲،۹ \pm ۷،۳$ سال) شامل بیماران تحت درمان با بیس فسفونات های خوراکی برای استئوپروز پس از یائسگی است که بین ژانویه ۲۰۰۴ و دسامبر ۲۰۱۰ در بخش جراحی دهان و فک و صورت در بیمارستان دانشگاه ملی کیونگ پوک به استئونکروز فک مبتلا شده اند. گروه کنترل ($n = ۸۵$ ، سن $۷۱،۶ \pm ۷،۶$) با بیس فسفونات های خوراکی (BPs) برای استئوپروز در بخش ارتوپدی تحت درمان قرار گرفتند، اما هیچ علامت یا نشانه ای از نکروز فک نداشتند. نشانگرهای بیوشیمیایی بیماران BRONJ در زمان تشخیص (نوار زرد) در مقایسه با بیماران کنترل قبل از تجویز و ۶، ۱۸، ۳۰ و ۴۲ ماه پس از تجویز خوراکی بیس فسفونات (الندرونات، ریزدرونات، پامیدرونات و ایباندرونات) (نوارهای خالی)، تلوپیتید C-ترمینال CTX از کلاژن نوع I، bALP آلکالین فسفاتاز اختصاصی استخوان. (** $p < ۰.۰۱$) مقایسه بین بیماران BRONJ و نقاط زمانی فردی گروه کنترل (اقتباس با کسب اجازه از اشپرینگر ساینس اند مدیا)

عوامل خطر برای ONJ مرتبط با دنوزوماب

دنوزوماب یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی علیه فعال کننده گیرنده لیگاند کاپا-B-فاکتور هسته ای (RANKL) است. دنوزوماب RANKL را که یک واسطه مهم تمایز استئوکلاستیک است، مهار می کند [۱۰۶]. دنوزوماب به عنوان یک عامل ضد تحلیل، استئوکلاستوژنز را کاهش می دهد و به طور گسترده برای درمان بیماری متاستاتیک استخوان و استئوپروزیس استفاده می شود [۱۱۰-۱۰۷]. پیشنهاد شده بود که مهار تعامل RANK-RANKL توسط دنوزوماب همچنین ممکن است بر مهاجرت مونوسیت ها و کاهش بقای سلولی تأثیر بگذارد [۱۱۱]، که ممکن است با ایجاد ONJ مرتبط باشد. با این حال، شباهت ها و تفاوت های دقیق بین BRONJ و دنوزوماب مرتبط با ONJ، (DRONJ)، هنوز به وضوح درک نشده است.

دنوزوماب معمولاً از طریق تزریق زیر جلدی ۶۰ میلی گرم هر ۶ ماه (برای استئوپروزیس یا پیشگیری از حوادث مرتبط با اسکلت (SRE)) یا ۱۲۰ میلی گرم ماهانه (برای شرایط انکولوژیک یا متاستاز استخوان) تجویز می شود. برخلاف بیس فسفونات ها، دنوزوماب در ماتریکس استخوان گنجانده نمی شود و نیمه عمر نسبتاً کوتاهی دارد. با این که دنوزوماب کارایی بالاتری را در پیشگیری از حوادث مرتبط با اسکلت و نرخ پایین تر عوارض کلیوی در بیماران سرطانی نشان می دهد، وقوع ONJ مشابه بود (زولدرونات ۱،۳٪، دنوزوماب ۱،۸٪) [۱۱۲] یا نسبتاً بیشتر، اما از

استفاده از نشانگرهای جایگزین تحلیل استخوان برای پیش بینی خطر BRONJ دارای محدودیت های زیر است. اول، نشانگرهای ترن اوور استخوان سیستمیک نمی توانند به راحتی وضعیت استخوان فک بالا و فک پایین را منعکس کنند دوم، متاستاز استخوان بر سطح CTX در بیماران سرطانی تأثیر می گذارد. بنابراین، سطح CTX در این بیماران سرطانی که بیس فسفونات دریافت می کند تحت تأثیر هر دو عامل تجویز بیس فسفونات به تنهایی و وضعیت متاستاز استخوان می باشد [۱۰۱]، [۱۰۴]. سوم، با توجه به تجزیه و تحلیل هیستومورفومتری، برخی از بیماران استئوپروز در حال حاضر قبل از درمان بیس فسفونات، ریمادلینگ استخوان تا حد زیادی سرکوب شده را نشان می دهند [۱۰۵]. بنابراین، بر اساس داده های فعلی، استفاده از مقدار CTX به عنوان پیش بینی کننده خطر BRONJ یا پیشرفت بیماری قابل اعتماد نیست.

به طور خلاصه، بیس فسفونات های حاوی نیتروژن، راه تزریق داخل وریدی، دوز بالاتر و مدت زمان مصرف طولانی تر، و عفونت های دندانی / درمان های جراحی دندان را می توان به عنوان عوامل خطر "شناخته شده" در نظر گرفت. با این حال، سایر عوامل خطر، به ویژه مرتبط با ONJ مربوط به بیس فسفونات خوراکی، نیاز به مطالعه بیشتر با تحقیقات علمی پیچیده تر دارند. تاکنون هیچ مدرکی مبنی بر استفاده از نشانگرهای تحلیل استخوان برای پیش بینی خطر BRONJ وجود نداشته است.

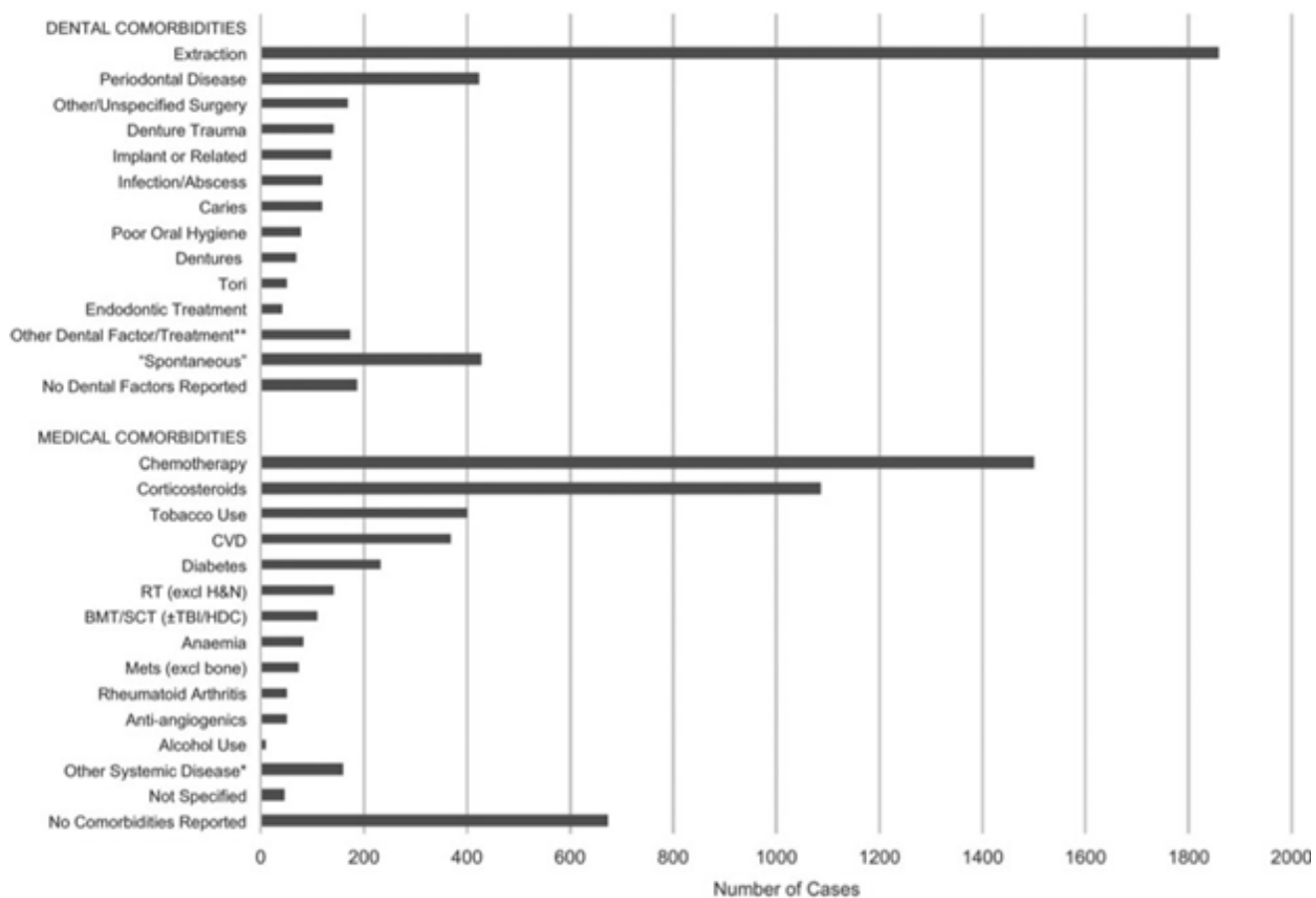
(TKIs)، آنتی‌بادی مونوکلونال یا راپامایسین (mTOR) هدف قرار می‌دهند، برای داروهای شیمی‌درمانی برای درمان کارسینومای پیشرفته یا بیماری متاستاتیک استخوان استفاده می‌شوند [۱۲۲]. آنتی‌بادی ایمونوگلوبولین مونوکلونال نوترکیب، بواسیزوماب، تمام ایزوفرم‌های VEGF-A را مسدود می‌کند و می‌تواند پیشرفت سرطان و متاستاز استخوان را سرکوب کند [۱۲۳]. مهارکننده تیروزین‌کیناز مانند سونیتینیب یا سورافنیب با هدف قرار دادن گیرنده‌های VEGF، گیرنده‌های فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGFR)، فاکتور تحریک‌کننده کلونی ماکروفاژ (M-CSF) و سایر مسیرهای سیگنالینگ، نئوآنژیوژنز را مهار می‌کند [۱۲۴]. مهارکننده‌های mTOR، سیرولیموس یا اورولیموس، آنژیوژنز را نیز سرکوب می‌کنند و اغلب برای کارسینومای پیشرفته یا متاستاتیک استفاده می‌شوند [۱۲۵]. این عوامل آنتی‌آنژیوژنز برای سرطان‌های مختلف مانند کارسینوم سلول کلیوی یا بدون متاستاز، تومورهای استرومایی دستگاه گوارش یا کارسینوم کولورکتال متاستاتیک تایید شدند [۱۲۶].

چندین بررسی بالینی و گزارش موردی از ONJ در بیماران تحت درمان با این عوامل آنتی‌آنژیوژنیک برای داروهای شیمی‌درمانی وجود دارد. پس از اولین گزارش ONJ مرتبط با بواسیزوماب در سال ۲۰۰۸ [۱۲۷]، گزارش‌های مورد مختلفی پس از تجویز بواسیزوماب بدون ارتباط با بیس فسفونات‌ها در ONJ منتشر شد [۱۲۸-۱۳۱]. بر اساس کارآزمایی‌های بالینی تصادفی آینده‌نگر از گوارنری و همکاران [۱۲۸]، بروز ONJ در درمان بواسیزوماب ۰٫۲٪ و در تجویز ترکیبی بیس فسفونات و بواسیزوماب برای بیماران مبتلا به سرطان پستان ۰٫۹٪ بود. دیگر سری موارد، چهار مورد ONJ را پس از استفاده ترکیبی از بیس فسفونات‌ها با بواسیزوماب یا سونیتینیب از ۲۲ بیمار که با این درمان ترکیبی درمان شده بودند گزارش کردند (۱۶٪ موارد بروز) [۱۳۲]. بر اساس موارد بالینی [۱۳۳] یا در بررسی گذشته نگر ۴۶ بیمار [۱۲۲]، افزایش بروز ONJ پس از بیس فسفونات و سانیتینیب همزمان پیشنهاد شده بود. بروز ONJ پس از ترکیب بیس فسفونات و TKIs، ۰٪ (n = ۰/۳۵) [۱۳۴] تا ۱۰٪ (n = ۵/۵۲) [۱۳۵] بود. ایجاد ONJ تنها پس از کاربرد سانیتینیب بدون بیس فسفونات نیز گزارش شده بود [۱۲۴، ۱۳۶، ۱۳۷]. همچنین گزارش شده است که اورولیموس^۱ (مهارکننده mTOR) با ONJ مرتبط است [۱۳۸]. بنابراین، مقاله وضعیت اخیر AAOMS در مورد MRONJ (۲۰۱۴) خطر بالقوه

نظر آماری به طور معنی‌داری نسبت به بیماران تحت درمان با زولدرونات بالاتر نبود. (زولدرونات ۰٫۱٪، دنوزوماب ۰٫۲٪) [۱۰۷]. میزان بروز گزارش شده DRONJ از بازه ۰٪ تا ۴٫۷٪ متغیر است [۱۱۲-۱۱۶]. در یک متا‌آنالیز اخیر از هفت کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده برای ۸۹۶۳ بیمار مبتلا به تومورهای سالیید، مانند سرطان پروستات یا سینه، بروز کلی DRONJ ۱٫۷ درصد (۹۵٪ CI، ۰٫۹-۳٫۱٪) بود. تجویز دنوزوماب خطر ابتلا به ONJ را در مقایسه با گروه شاهد پلاسبو افزایش داد (۹۵٪ CI: RR ۱۶٫۲۸، p = ۰٫۰۱۷)، اگرچه افزایش خطر بین دنوزوماب و بیس فسفونات‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود (۹۵٪ CI: RR ۱٫۴۸، p = ۰٫۰۷۸) (CI: ۰٫۹۶-۲٫۲۹). با این حال، درمان دنوزوماب (۶۰ میلی‌گرم) هر ۶ ماه برای بیماران سرطان پروستات منجر به ایجاد ONJ نشد (DRONJ، n = ۰/۱،۴۶۸ patients) [۱۱۵]. مطالعه دیگری همچنین بروز بسیار کم (n = ۲/۲،۲۰۷) را پس از ۶۰ میلی‌گرم دنوزوماب هر ۶ ماه به مدت ۲ سال در بیماران مبتلا به استئوپروز بائسه نشان داد [۱۱۸]. با توجه به تجزیه و تحلیل ۳۷ مورد BRONJ (زولدرونات) و ۵۲ مورد از DRONJ، حوادث دهانی مرتبط شامل کشیدن دندان (۶۴٫۹٪ در BRONJ، ۵۹٫۶٪ در DRONJ) و عفونت دهان (۴۵٫۹٪ در BRONJ، ۵۰٫۰٪ در DRONJ) بود. فک پایین خطر بیشتری نسبت به فک بالا داشت (فک پایین: فک بالا = ۱۳٫۵٪ در BRONJ، ۶۵٫۴٪ در DRONJ). بروز تجمعی DRONJ در سال اول ۰٫۸٪، در سال دوم ۱٫۸٪ و در سال سوم ۱٫۸٪ بود که کمی بیشتر بود اما از نظر آماری به طور معنی‌داری بیشتر از BRONJ نبود [۱۱۶]. دنوزوماب برای درمان تومورهای جاینت سل استخوان منجر به ۱٪ ONJ (n = ۳/۲۸۱) شد که تقریباً ۱۳ تا ۲۰ ماه پس از شروع درمان رخ داد [۱۱۹].

بر اساس تعداد محدودی از مطالعات در مقالات فعلی، دوز آنکولوژیکی دنوزوماب (ماهانه ۱۲۰ میلی‌گرم)، ترومای جراحی داخل دهانی، و محل موضعی (فک پایین) ممکن است به عنوان عوامل خطر مرتبط با DRONJ پیشنهاد شود. بنابراین، عوامل خطر مرتبط برای DRONJ ممکن است تفاوت قابل توجهی با عوامل BRONJ نداشته باشد. تحقیقات بیشتر برای روشن شدن عوامل خطر مرتبط با این داروهای ضد تحلیل برای به حداقل رساندن ONJ پس از تجویز دارو مورد نیاز است. در فرآیند ایجاد تومور بدخیم، آنژیوژنز برای رشد تومور، نفوذ و متاستاز دور / منطقه‌ای حیاتی است [۱۲۱]. اخیراً، مهارکننده‌های آنژیوژنیک که فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را با مهارکننده‌های تیروزین‌کیناز

1- Everolimus



شکل ۳.۲: ریسک فاکتورهای مهم بروز MRONJ و شیوع آنها