

Οστική νόσος στο ΠΜ

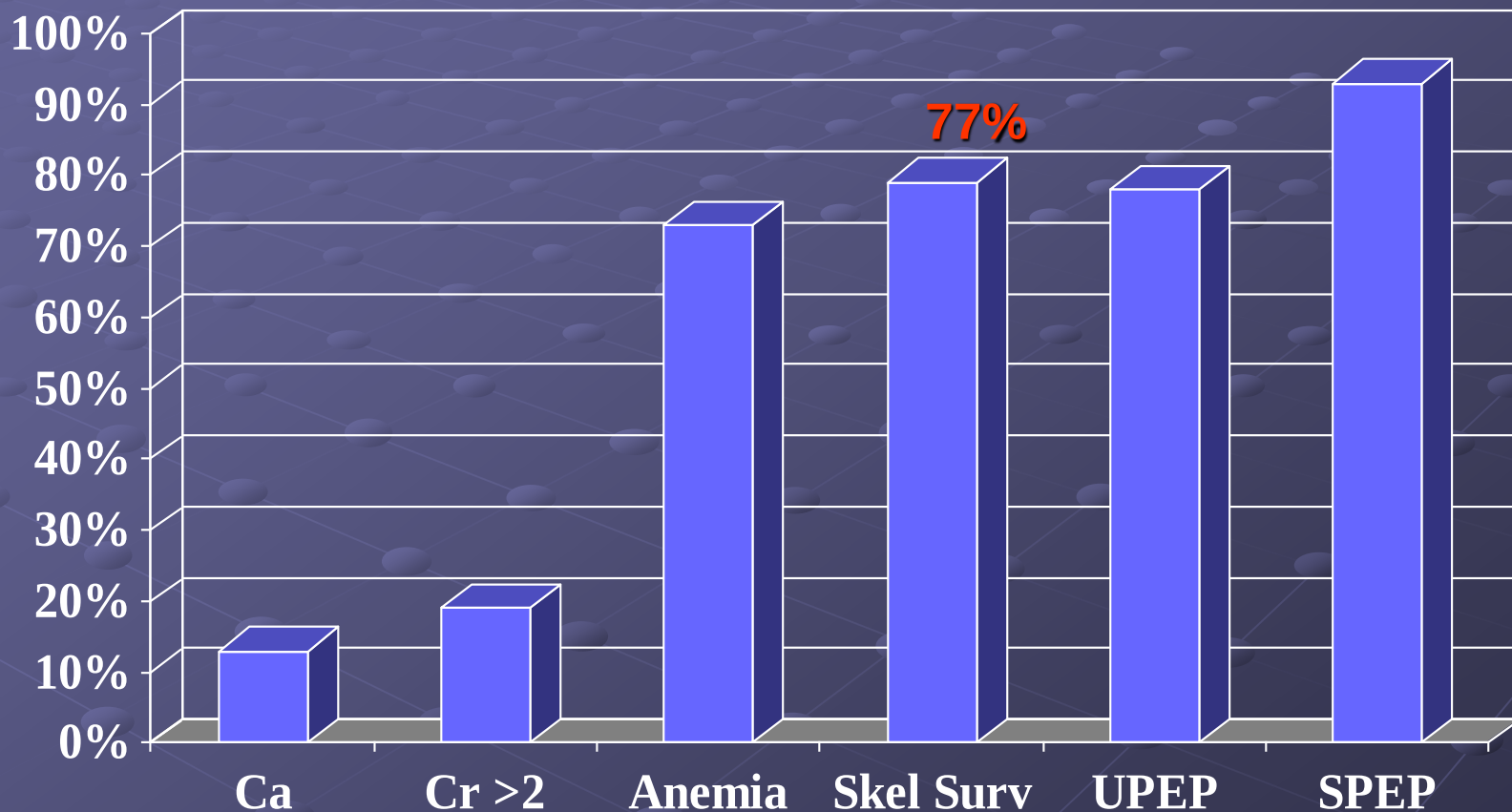
Παθογένεια & Θεραπεία

ΑΧΕΠΑ-Ιανουάριος 2006

Οστική νόσος στο μυέλωμα

- Κύρια αιτία θνητότητας/θνησιμότητας
- >50% σπονδυλικά κατάγματα
- >30% μη-σπονδυλικά κατάγματα
- 60% γενικευμένη οστεοπενία
- 5% απ' αυτούς δεν έχουν λυτικές εστίες

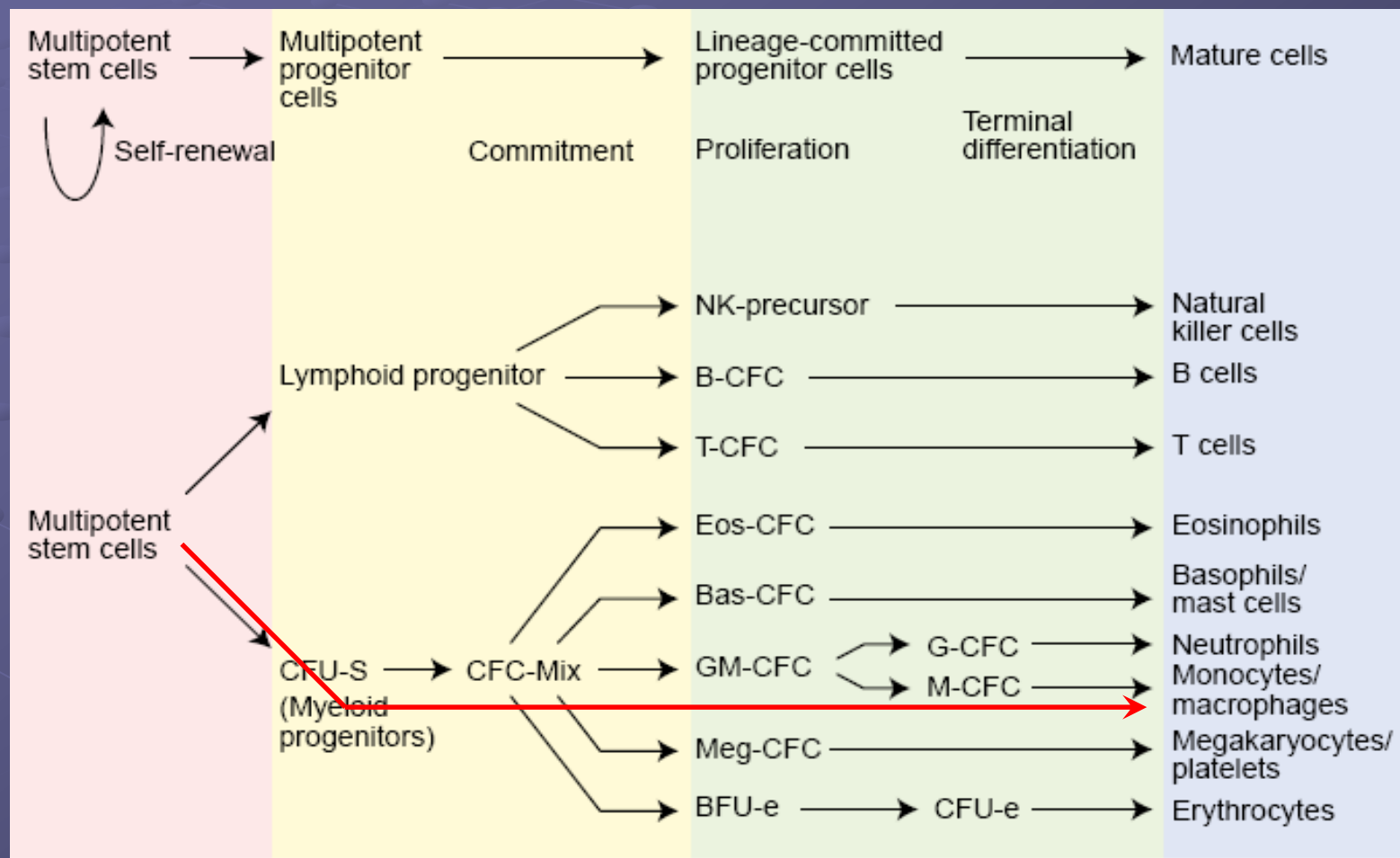
Μυέλωμα: Ευρήματα κατά τη διάγνωση (1985-1998)



Οστικές εντοπίσεις και νεοπλάσματα (%)

Μυέλωμα	95-100
Μαστός	65-75
Πνεύμονας	30-40
Προστάτης	65-90
Θυρεοειδής	60
Ουρ.Κύστη	40
Νεφρός	20-25
Μελάνωμα	14-45

Φυσιολογία: Το αιμοποιητικό σύστημα



Φυσιολογία: Οστεοκλάστες

1. Προέλευση από πρόδρομα κύτταρα μακροφάγο/μονοκυτταρικής καταγωγής
2. Ενεργοποιημένοι αποδομούν το οστό και αποτίπτουν
3. Αποδόμηση εκτελείται με την
 1. έκκριση πρωτεασών που καταστρέφουν τον οστικό σκελετό
 2. παραγωγή οξέων που απελευθερώνουν τις ανόργανες ουσίες του οστού στον εξωκυττάριο χώρο, έξω από τη μεμβράνη που σχηματίζουν οι οστεοκλάστες

Φυσιολογία: Οστεοβλάστες

- Οστεοσυνθετικά κύτταρα των οποίων ο ρόλος και η διαφοροποίηση δεν είναι τόσο βαθιά μελετημένα
- Προέλευση από μεσεγχυματογενή SCs, τα οποία επίσης σχηματίζουν αδιποκύτταρα και μυοκύτταρα
- Αρκετά από αυτά καταλήγουν να γίνουν οστεοκύτταρα
- Βρίσκονται κάτω από την επήρρεια PDGF, FGF, TGF $_{\beta}$

Φυσιολογία: Οστικός μεταβολισμός

- Τα οστά είναι μεταβολικά ενεργά και βρίσκονται σε διαδικασία συνεχούς αναδόμησης.
- Ακριβέστατα ρυθμισμένη διαδικασία.
- Λεπτή ισορροπία μεταξύ αποδόμησης (οστεοκλάστες) και σύνθεσης (οστεοβλάστες).

Οστεοκλάστης

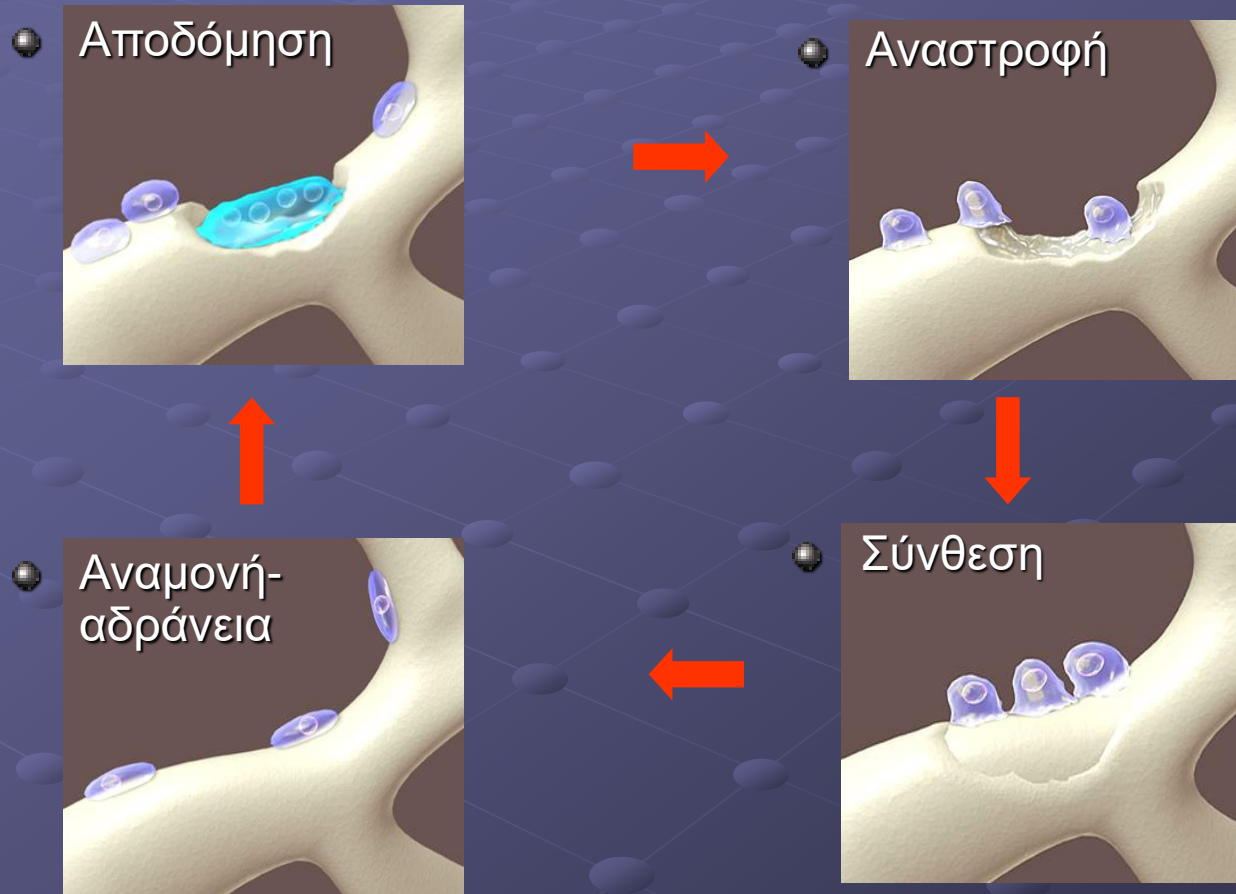
- Μεγάλο πολυπύρρηνο κύτταρο.
- Αποδομεί το οστό μέσω διάσπασης του κολλαγόνου και απελευθέρωσης ανόργανων ουσιών.



Οστεοβλάστης

- Σύνθεση οστού μέσω παραγωγής κολλαγόνου και προαγωγής εναπόθεσης ανόργανων ουσιών.

Φυσιολογικό remodeling του οστού



1. Mundy GR. Bisphosphonates as cancer drugs. *Hosp Pract.* 1999;34:81-94.

Οστικές απώλειες στο μυέλωμα

Μικρό ποσοστό ασθενών με MGUS έχουν αυξημένη οστική αποδόμηση, και είναι αυτοί που είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν συμπτωματικό Μυέλωμα σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογικούς ιστολογικούς δείκτες αποδόμησης

Bataille et al,1996

Οστικές απώλειες στο μυέλωμα Πως?

- Αυξημένη οστική αποδόμηση μπορεί να συσχετίζεται με φορτίο νόσου
- Τα μυελωματικά κύτταρα άμεσα διεγείρουν την αποδόμηση
 1. Εκλυση παραγόντων που προάγουν την αποδόμηση
 2. Άμεση αλληλεπίδραση επαφής και διέγερση οστεοκλαστών
 3. Έμμεσα επηρεάζοντας την έκφραση προ-αποδομητικών παραγόντων στο μικροπεριβάλλον του μυελού

Mundy et al, *NEJM* 1974

- *Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma*

- Τα τελευταία 15 χρόνια γινόμαστε μάρτυρες μιας έκρηξης στο χώρο της βιολογίας του οστού

IL-1 β , TNF- α , Λεμφοτοξίνη

- Πάρα πολλές εργασίες απέδειξαν *in vitro* προαποδομητική δράση
- Μπορεί να εκφράζονται από μυελωματικά κύτταρα ή να παράγονται από κύτταρα στο μικροπεριβάλλον
- Ελάχιστα τα δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο τους στο σχηματισμό οστεοκλαστών και οστικής αποδόμησης *in vivo*

IL-6

- Παράγοντας
 - αυξητικός και επιβίωσης για τα μυελωματικά κύτταρα.
 - Αναστολή απόπτωσης
 - Ενίσχυση δράσης PTHr-P
- MCs μπορούν να συνθέσουν IL-6 με αυτοκρινή τρόπο, ή να προάγουν τη σύνθεση της παρακρινώς
- Πολλές *in vitro* επιβεβαιωτικές μελέτες
- Ο ρόλος της στην εξέλιξη της οστικής νόσου στο μυέλωμα δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως

Minireview: The OPG/RANKL/RANK System

1997: 2 ανεξάρτητα γκρουπ,
Amgen, Inc. (USA) και Snow Brand Milk
(Jpn), παράλληλα, αλλά ακολουθώντας
διαφορετικούς δρόμους, οδηγούνται στο
ίδιο μόριο....

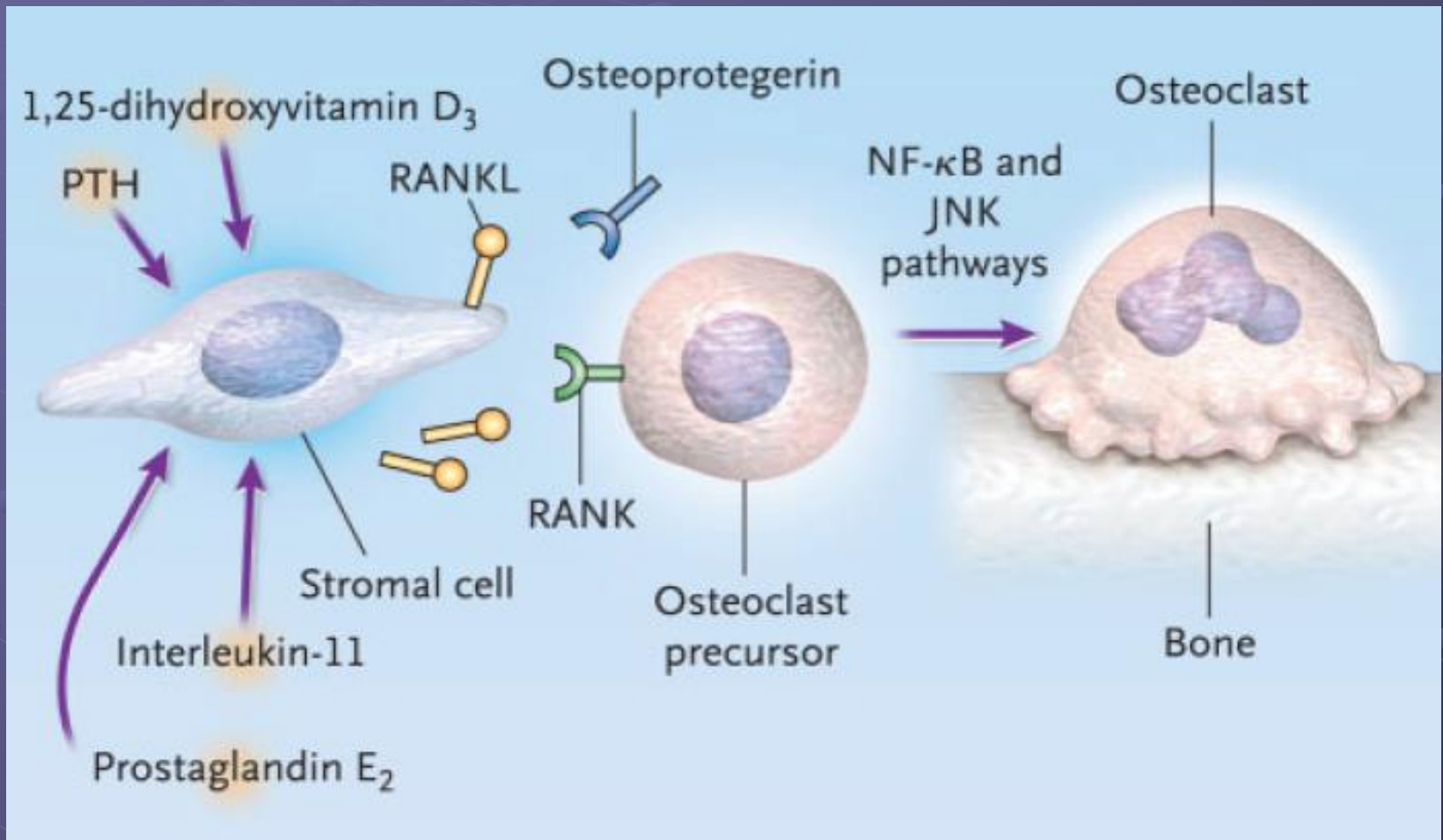
OPG: Το κλειδί του πάζλ

1. Έκφραση από πολλούς ιστούς
2. Αναστολή της διαφοροποίησης και δράσης των οστεοκλαστών
3. MCs κατακερματίζουν τον OPG, με ενδοκυττάρωση και λυσοσωματική αποδόμηση σε μια διαδικασία εξαρτώμενη από το CD138

RANKL (ή OPG-L ή TRANCE)

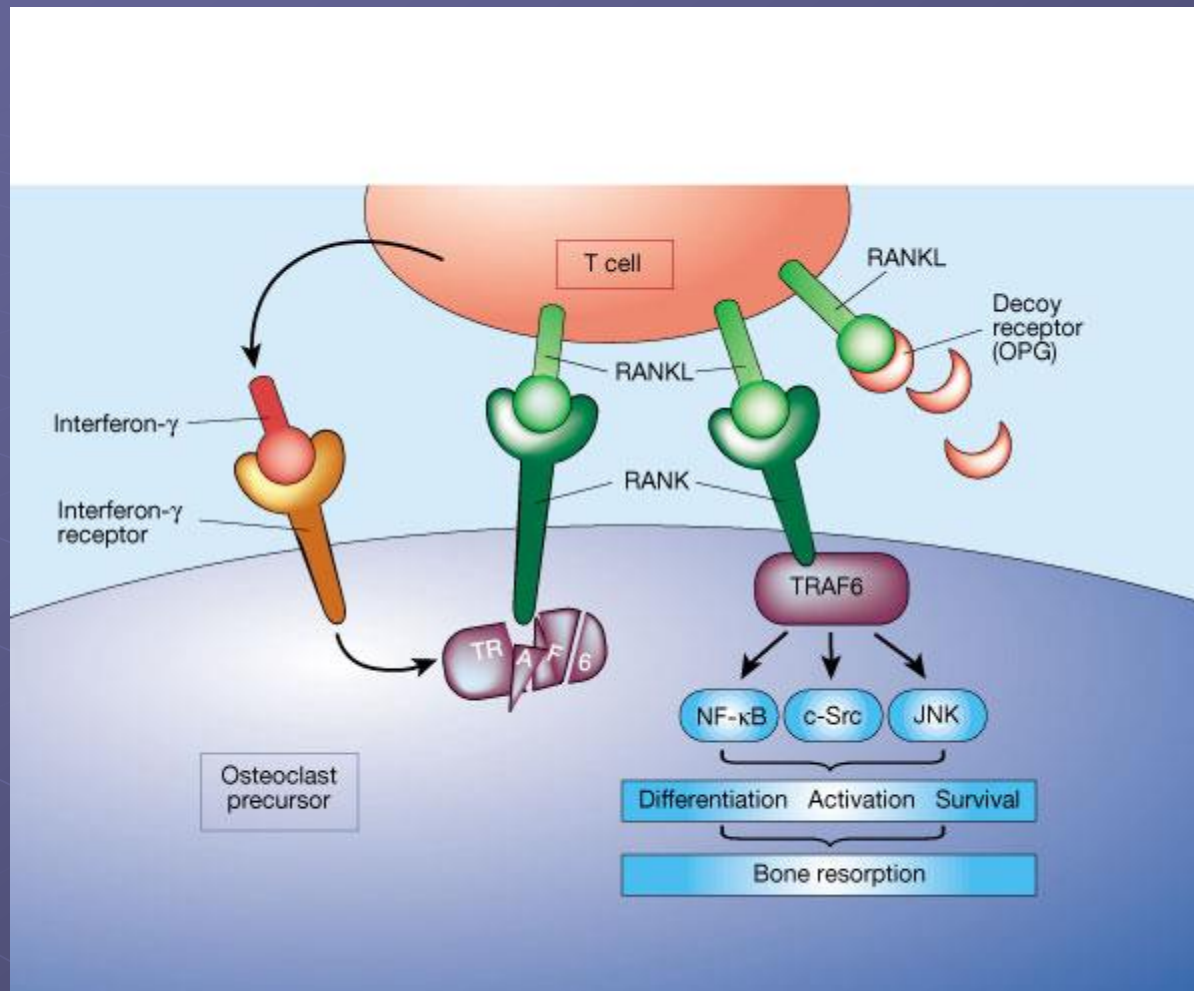
1. Έκφραση από τα στρωματικά κύτταρα και τους οστεοβλάστες στο μικροπεριβάλλον
2. Δέσμευση με τον υποδοχέα του στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών
3. Διέγερση της διαφοροποίησης και δράσης των οστεοκλαστών και αναστολή της απόπτωσης τους
4. Υπερέκφραση ανεξάρτητη των κυτοκινών IL-1 β , TNF- α , IL-6

RANKL και σχηματισμός οστεοκλαστών



RANK: Η ολοκλήρωση του παζλ

- Έκφραση από κύτταρα μακροφάγων/μονοκυτταρικής προέλευσης, προοστεοκλάστες, ινοβλάστες, T & B λεμφ, δένδριτικά
- Ενεργοποίηση του υποδοχέα(RANK) από τον συνδέτη του (RANKL) ακολουθείται από αλληλεπίδρασή του με TRAF, ενεργοποίηση του NF-κB c-Fos, JNK, c-src, Akt/PKB



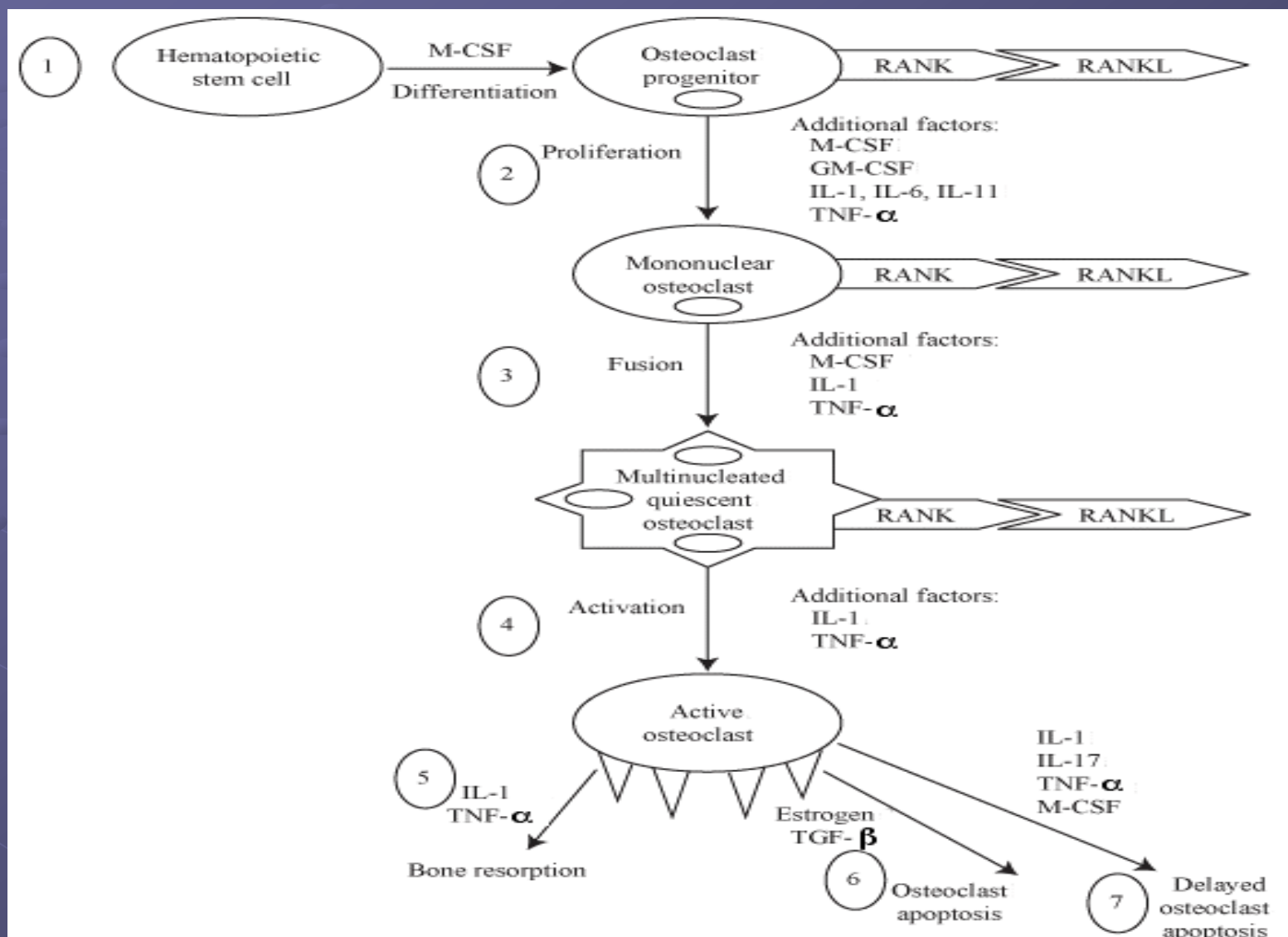
Terpos et al, *Blood* 2003

Ο λόγος

(sol) **RANKL/OPG**

1. είναι αυξημένος στο μυέλωμα και
2. συσχετίζεται με την εκδήλωση οστικής νόσου

Οστεοκλαστογένεση: Η συνολική εικόνα



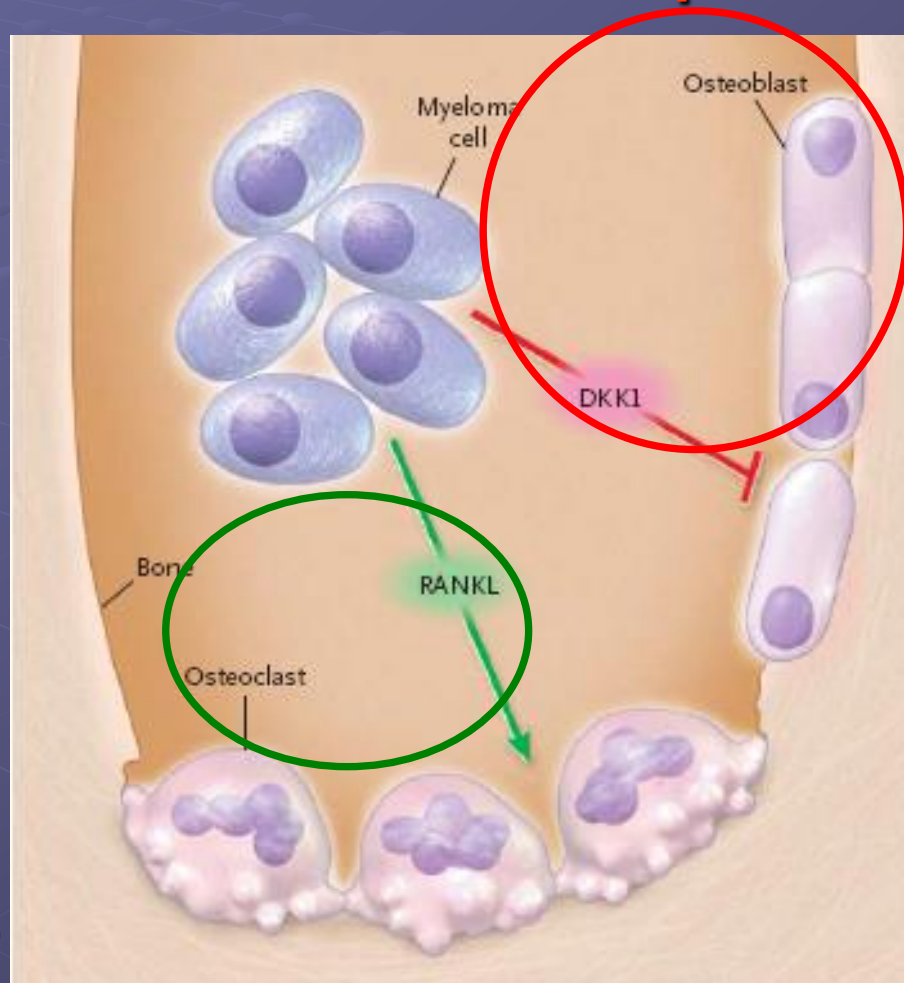
MIP-1α

- 70% ασθενών με ΠΜ, τα μυελωματικά κύτταρα παράγουν MIP-1α. Ισχυρή συσχέτιση με παρουσία οστεολύσεων
- Κ/Α μυελού: Προκαλεί το σχηματισμό οστεοκλαστών (ανεξάρτητα από RANKL) και είναι χημειοτακτική γι αυτούς
- Anti-MIP-1α αναστέλλουν τη δραστικότητα οστεοκλαστών σε ασθενείς με ΠΜ
- Επιπλέον, εξουδετέρωση της πρωτεΐνης οδηγεί σε μείωση της παραπρωτεΐνης ορού και ίσως βελτιώνει την επιβίωση

Dkk1

- Διφωσφονικά: STOP στην οστεόλυση αλλά καμία αύξηση στη σύνθεση νέου οστού
- Ρόλος οστεοβλαστών?
- Dkk1: Αναστολέας της διαφοροποίησης και της δράσης οστεοβλαστών
- MCs: Υπερέκφραση Dkk1 → παραμονή εγκατεστημένων οστεολύσεων
- Η in vivo διαφορά κλειδί ανάμεσα στην παρουσία ή όχι λυτικών βλαβών είναι ότι στην πρώτη οι οστεοβλάστες είναι λιγότεροι και πιο ανενεργοί

Παθογένεια των λυτικών βλαβών στο Μυέλωμα



Στην πράξη...

- Πολλοί είναι οι παράγοντες που συμμετέχουν στην οστική νόσο του μυελώματος
- Αυξημένα επίπεδα RANKL και Dkk1 είναι ο λόγος της διάχυτης οστεοπείας και $\uparrow \text{Ca}^{+2}$ που χαρακτηρίζουν τη νόσο
- Αλλά οι κύριοι ρυθμιστές φαίνετα να είναι:
 1. RANKL
 2. MIP-1 α

OAFs

Αλληλεξάρτηση οστού και μυελωματικών κυττάρων

- Το ίδιο το οστό είναι πηγή GFs με τοπική δράση όπως TGF_{β} και IGF-1
- Τα MCs σαφώς παράγουν ουσίες ή εκφράζουν μόρια που προάγουν το σχηματισμό οστεοκλαστών αλλά η πιθανότητα είναι μεγάλη το ίδιο το μικροπεριβάλλον που δημιουργούν οι οστεοκλάστες να έχει κύρια θέση στην ανάπτυξη και επιβίωση των MCs
- “A myeloma-osteoclast loop sustains the disease process”
ASH 2003

Εκτίμηση της οστικής νόσου στο μυέλωμα

1. Απεικονιστικές μέθοδοι
2. Βιοχημικοί δείκτες αποδόμησης

Απεικονιστικές μέθοδοι

- Ο πλήρης X-ray σκελετικός έλεγχος παραμένει η σπάνια μέθοδος αρχικής εκτίμησης
- Στη διάγνωση και στο follow-up
- MRI μέθοδος εκλογής σε:
 - Πλήρης και λεπτομερής απεικόνιση ΣΣ & ιππουρίδος σε νεοεγκατασταθέν Νευρ. Έλλειμα
 - Εκτίμηση πιθανού μονήρους οστικού πλασμοκυτώματος (33% upstage όταν ο υπόλοιπος έλεγχος είναι αρνητικός)
 - Μορφές διήθησης μυελού: **1)Εστιακή, 2)Διάχυτη, 3)Ακανόνιστη**
 - MRI μορφές διαγνωστικές υψηλού βαθμού διήθησης μυελού σχετίζονται με φτωχή επιβίωση
 - Πιο χρήσιμη στα πρώιμα στάδια ασυμπτωματικής νόσου (30-50% παθολογική απεικόνιση)

Βιοχημικοί δείκτες οστικής αποδόμησης

- Βασίζονται στην ανίχνευση στον ορό ή/και στα ούρα προϊόντων αποδόμησης του οστικού σκελετού
- Παρακολούθηση των επιπέδων μπορεί να παρέχει πληροφορίες για την έκταση της οστικής νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία
- Απέχουν ακόμα αρκετά από τη χρήση ρουτίνας στο ΠΜ

Θεραπεία οστικής νόσου

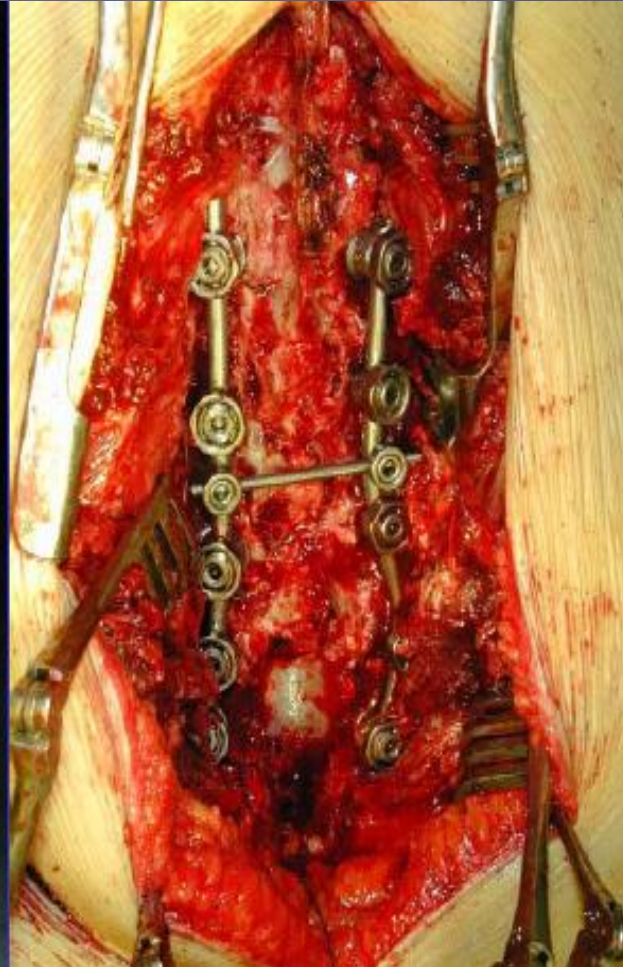
- **Διφωσφονικά**

- BPs
- N-BPs

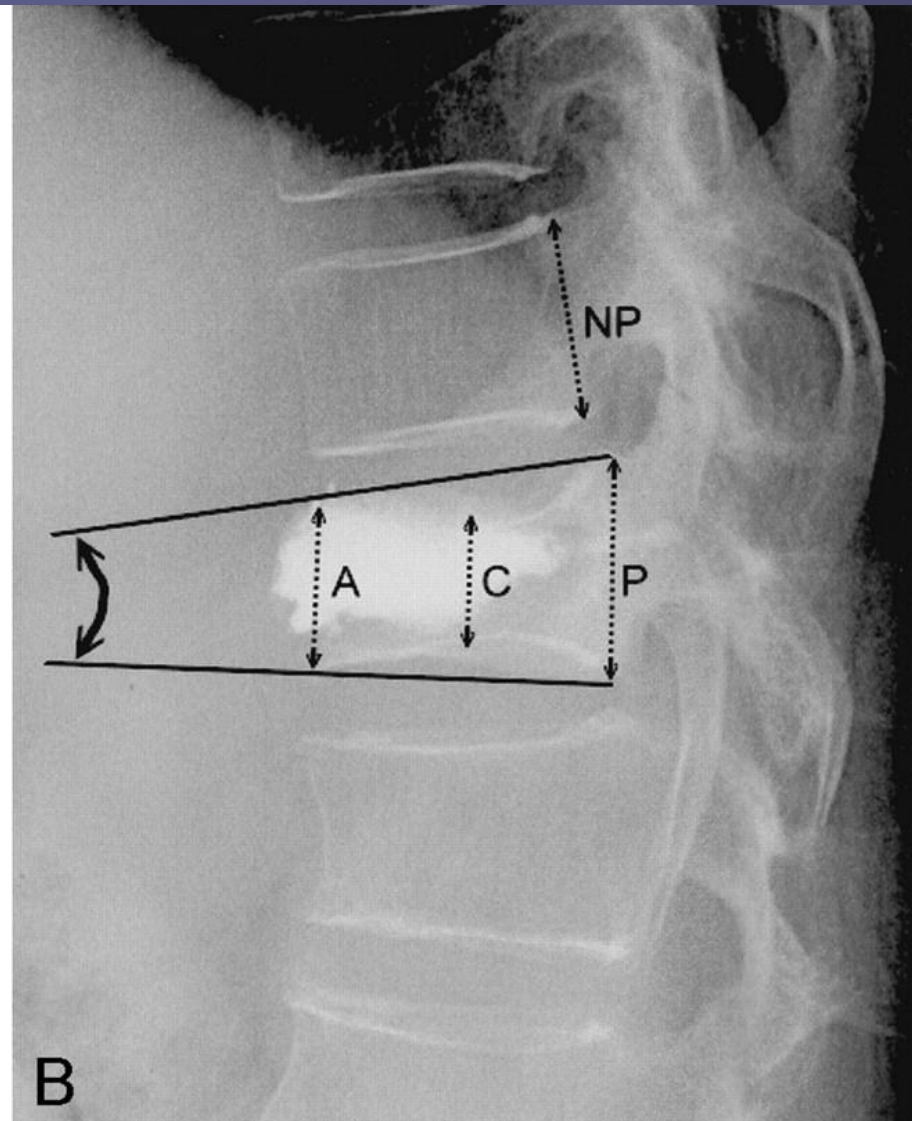
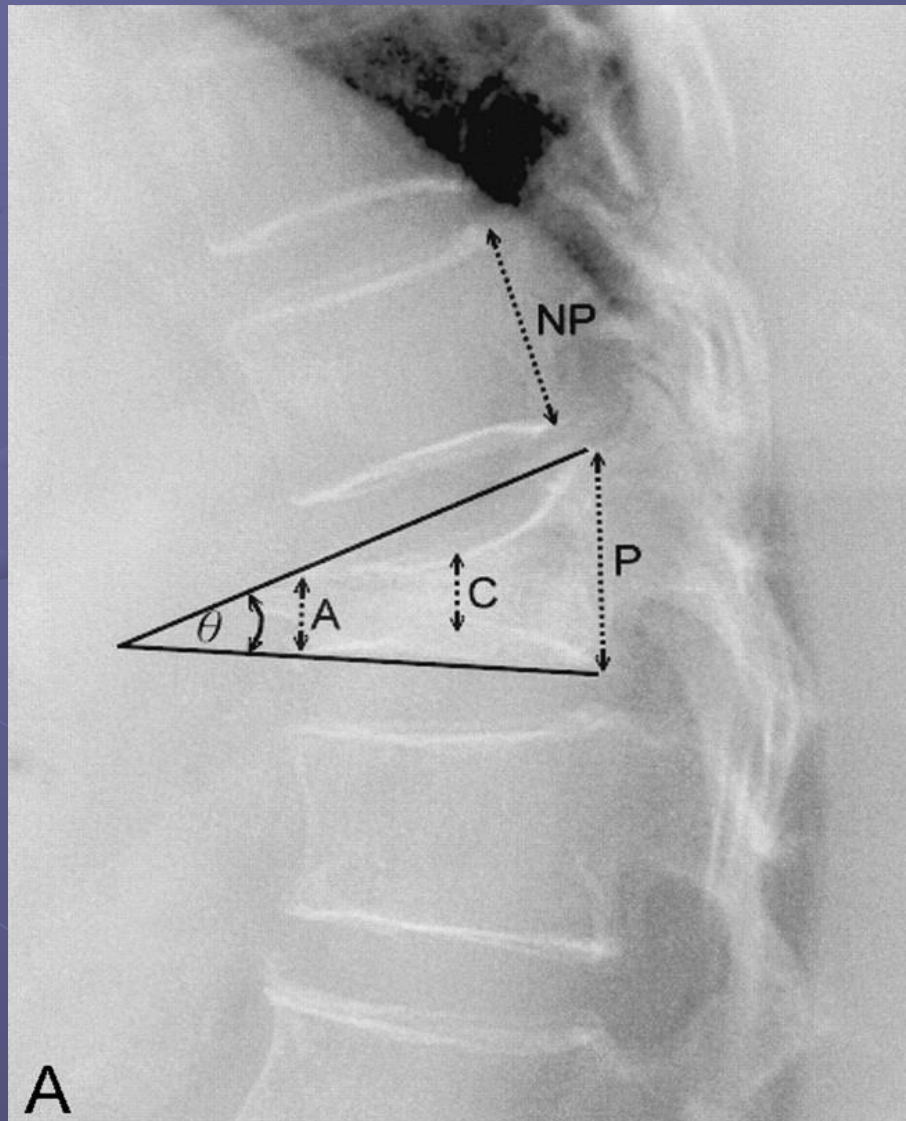
- **Μη Διφωσφονικά**

- Κυτταροτοξική Χ/Θ
- Ακτινοθεραπεία: 800cGy-1 συνεδρία
- Χειρουργική
 - Ενδομυελικές προθέσεις
 - Διαδερμική σπονδυλοπλαστική
 - Balloon Kyphoplasty

Ενδομυελικές προθέσεις



Διαδερμική σπονδυλοπλαστική



Ballon Kyphoplasty



Fig. 3

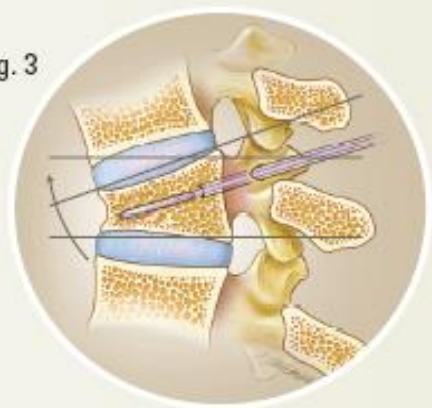


Fig. 4

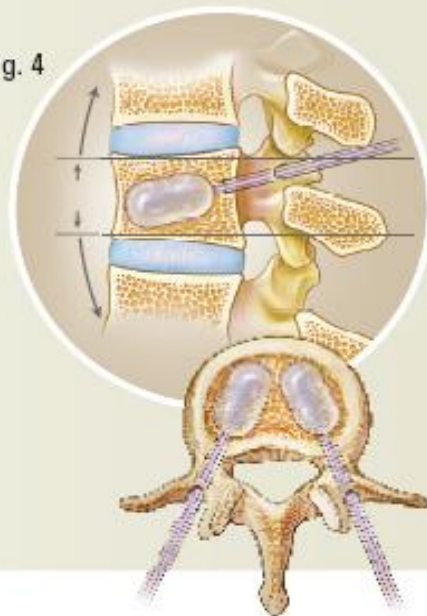
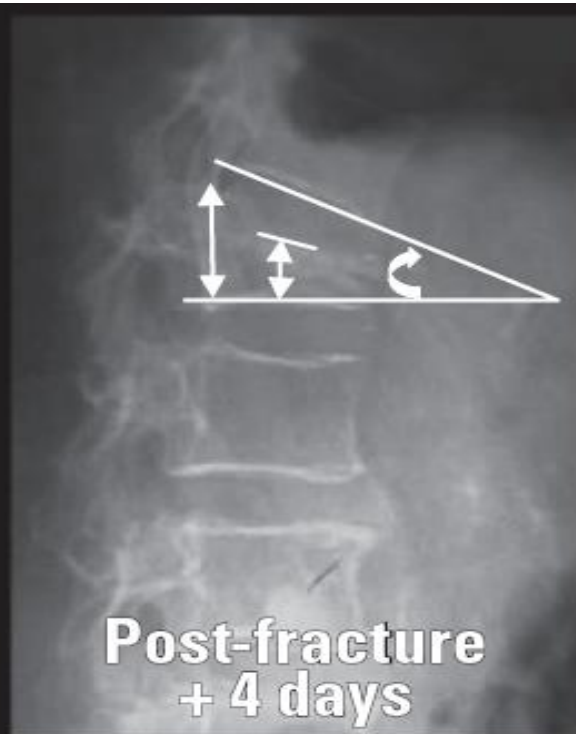
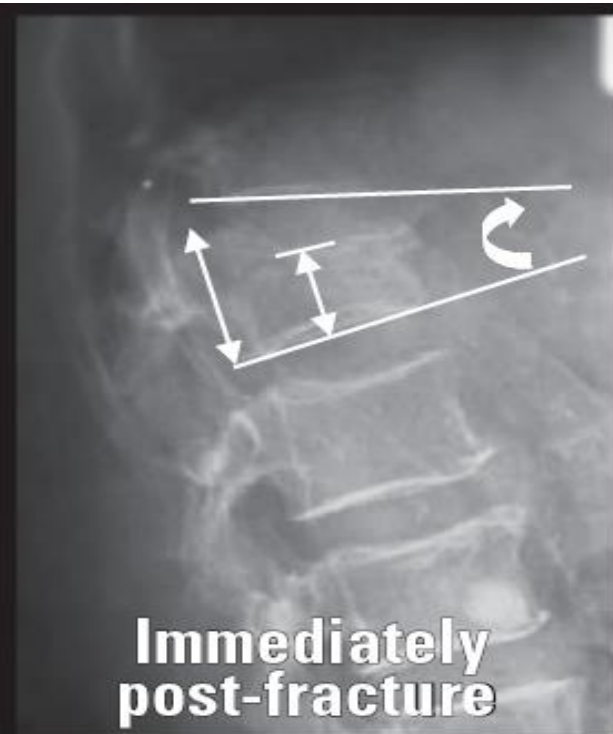
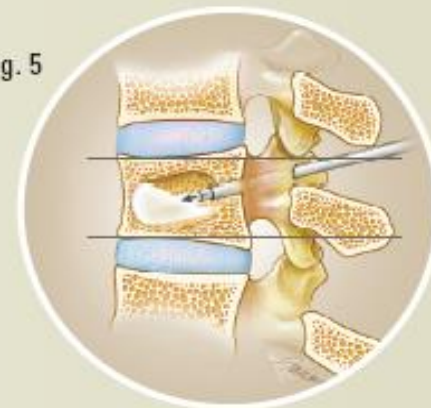


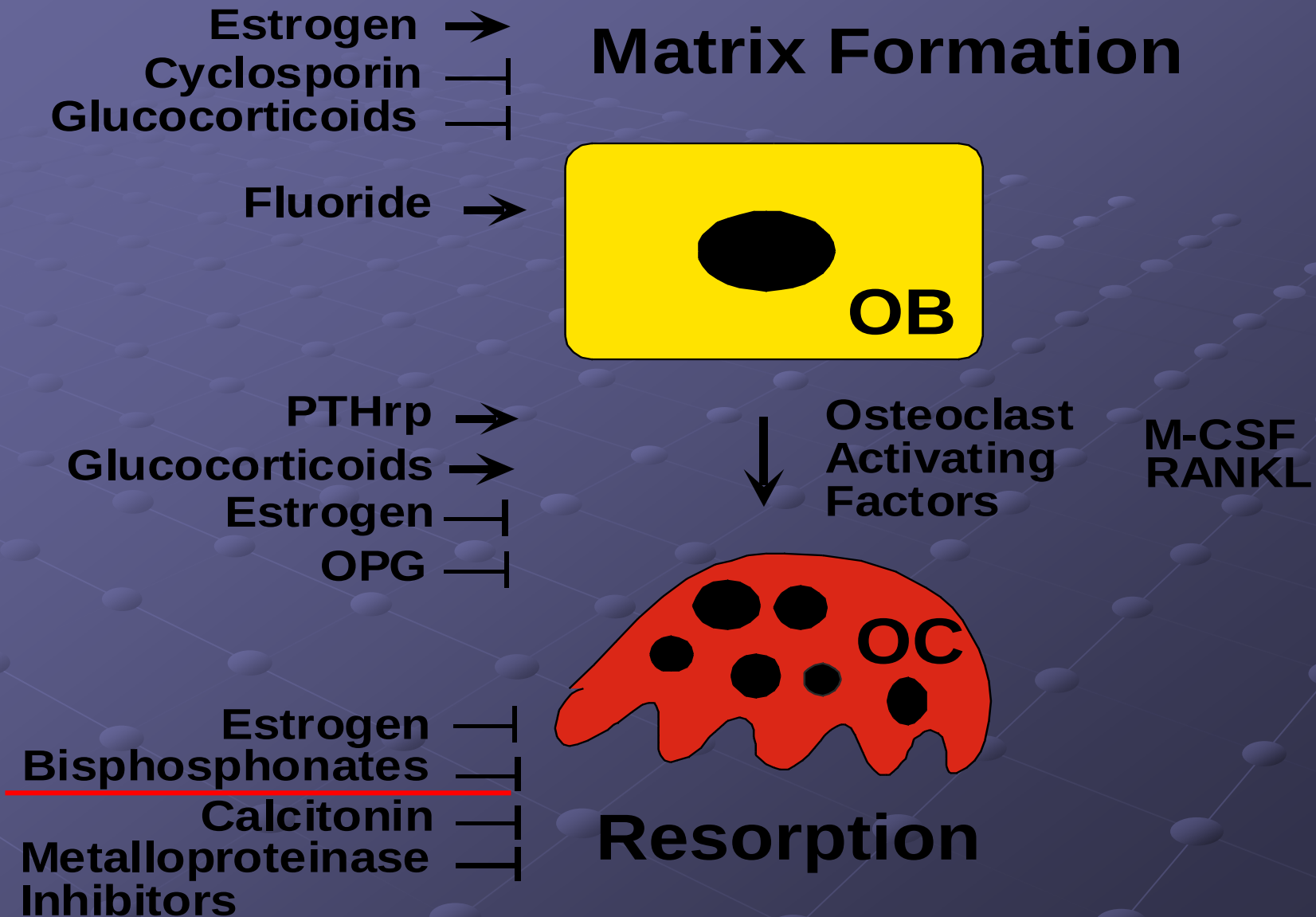
Fig. 5



Ενδείξεις Ακτινοθεραπείας

1. Επώδυνες λυτικές βλάβες
2. Επικείμενα ή εγκατεστημένα συμπτωστικά φαινόμενα επί ΝΜ ή ριζών λόγω σπονδυλικής νόσου
3. Συμπληρωματική θεραπεία στα παθολογικά κατάγματα

Φαρμακευτική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό



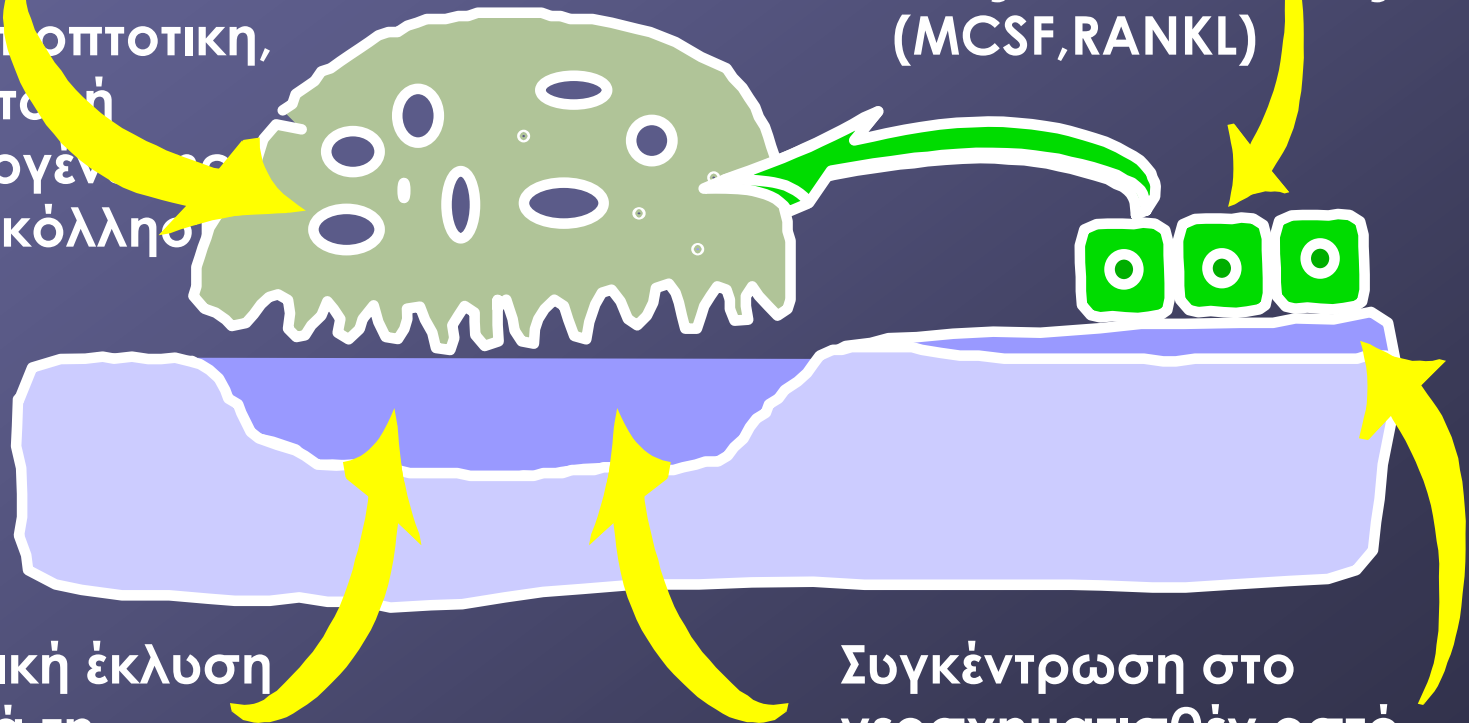
Τα διφωσφονικά στη θεραπεία της οστικής νόσου (και όχι μόνο...)

- Αναστολή οστικής αποδόμησης
 - Μέγιστη δράση στους οστεοκλάστες
 - Μείωση της παραγωγής προ-αποδομητικών κυτοκινών
- Περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα
- Πολύ φτωχή απορρόφηση από του στόματος
- Νεφρική απέκκριση
- Υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης στα οστά

Μηχανισμοί δράσης διφωσφονικών

Αναστολή
σχηματισμού, ενεργοποίησης
και τροπισμού
οστεοκλαστών,
προαποπτοτική,
αναστολή
αγγειογένεσης,
προσκόλληση

Τροποποίηση μετάδοσης
σημάτων από τους
οστεοβλάστες προς
τους οστεοκλάστες
(MCSF, RANKL)

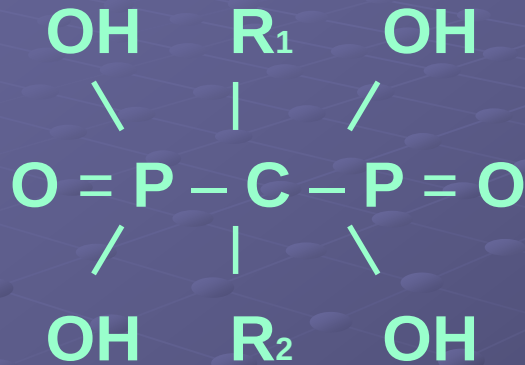


Τοπική έκλυση
κατά τη
διάρκεια
αποδόμησης

Συγκέντρωση στο
νεοσχηματισθέν οστό

Διφωσφονικά

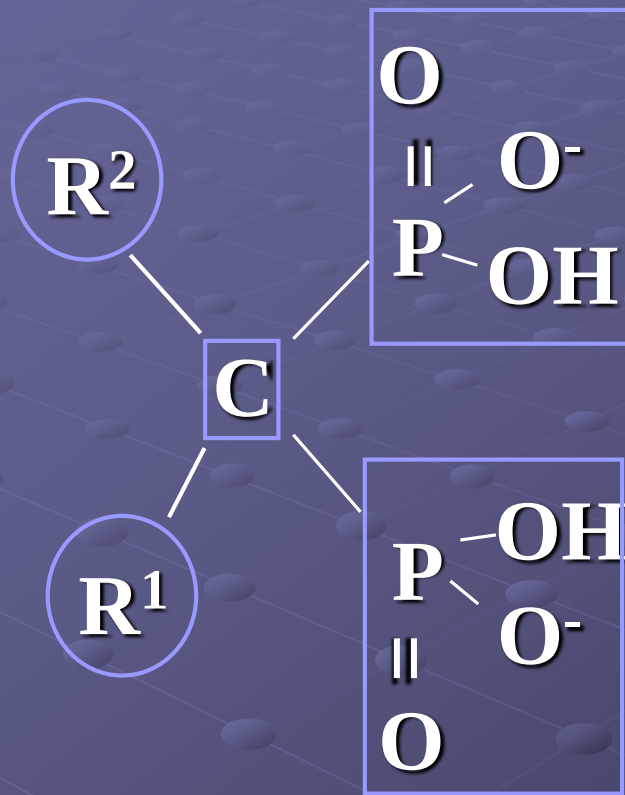
- Χημική δομή σκελετού (backbone)



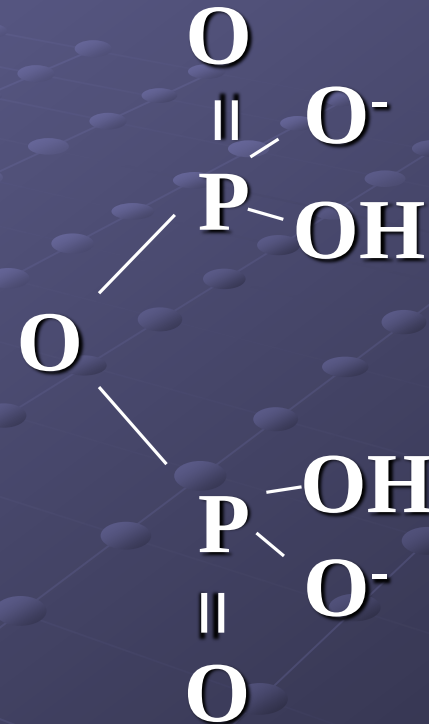
- Φαρμακοκινητική

- $T_{1/2}$ πλάσμα: 1-6 ώρες, οστό >100 μέρες

Τα διφωσφονικά είναι ανάλογα πυροφωσφωρικού οξέως



Διφωσφονικό
(P-C-P)



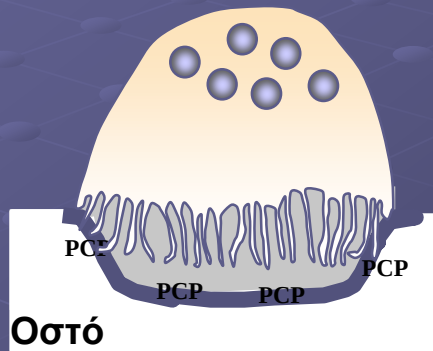
Πυροφωσφωρικό οξύ
(P-O-P)

Διφωσφονικά – Τρόπος δράσης

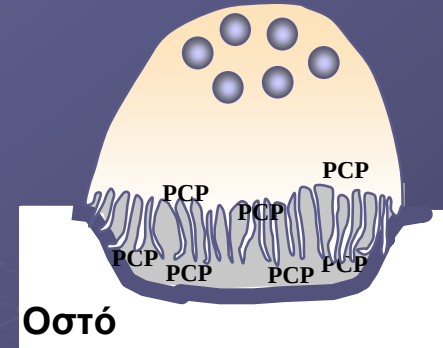
- Άσχετα από την R2 πλευρική αλυσίδα, ο P-C-P σκελετός στοχεύει το μόριο το πλέον εκτεθειμένο σε περιοχές αυξημένης οστεολυτικής δραστηριότητας, πάντα με παρουσία Ca^{+2}
- Στη συνέχεια, το διφωσφονικό απελευθερώνεται, ενσωματώνεται στους οστεοκλάστες όπου και εκδηλώνει τις αντι-αποδομητικές του ιδιότητες
- Αυτή είναι η φάση όπου, BPs και N-BPs διαφέρουν στον τρόπο δράσης τους

Θέση δράσης στο οστό

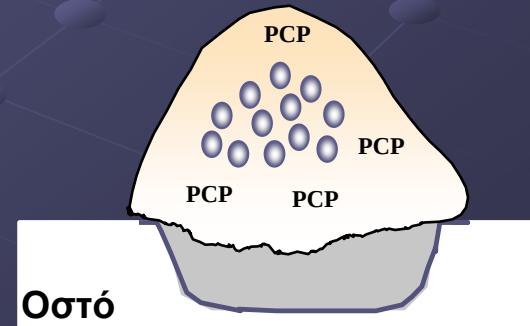
Δέσμευση σε ανόργανες
ουσίες οστού



Συγκέντρωση σε
περιοχές αποδόμησης



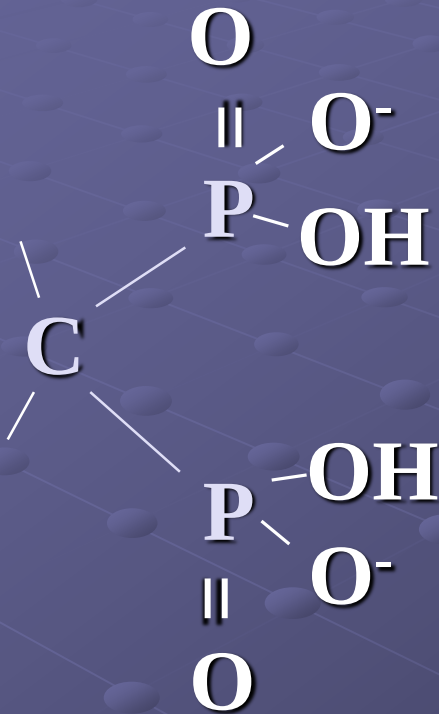
Απελευθέρωση του
φαρμάκου και
ενδοκυττάρια πρόσληψη
στη φάση της
αποδόμησης



Διακοπή αποδόμησης

Όλα τα διφωσφονικά δεσμεύουν ιόντα Ca^{2+}

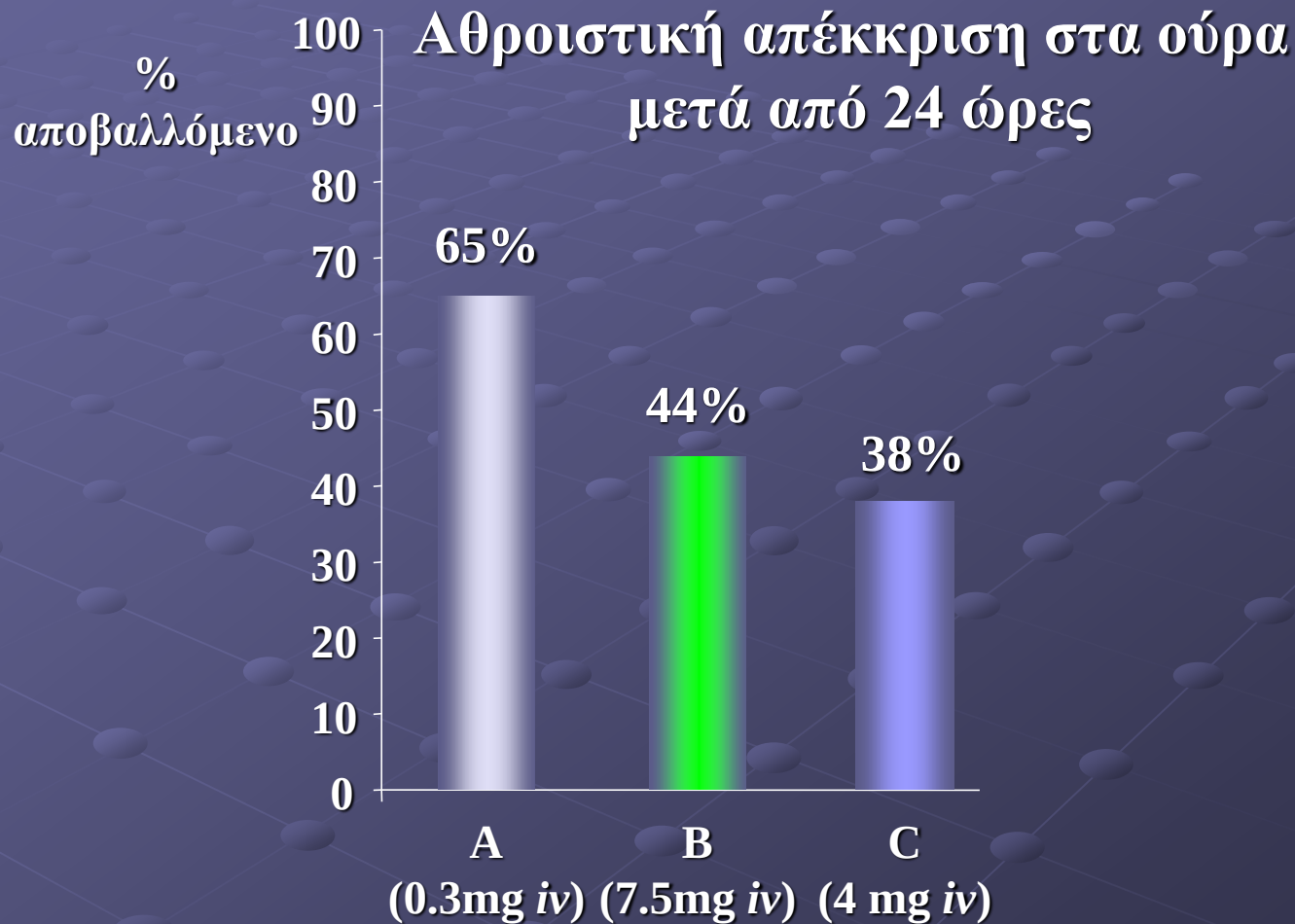
P-C-P σκελετός



Ca^{2+}



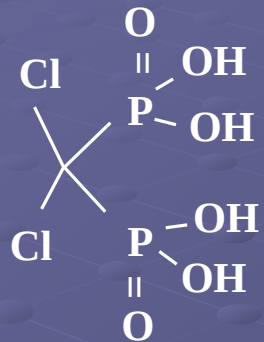
~ 40% - 60% της συστηματικά χορηγούμενης δόσης
απορροφάται στο οστό



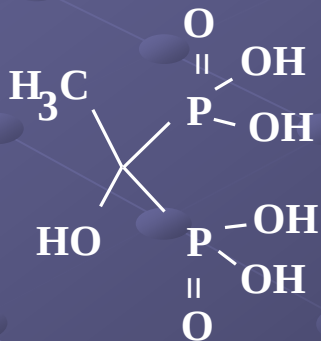
3 διαφορετικά διφωσφονικά

2 κατηγορίες διφωσφονικών

Απλά διφωσφονικά (1970s-1990s)

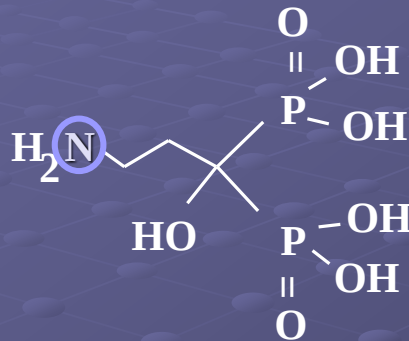


clodronate

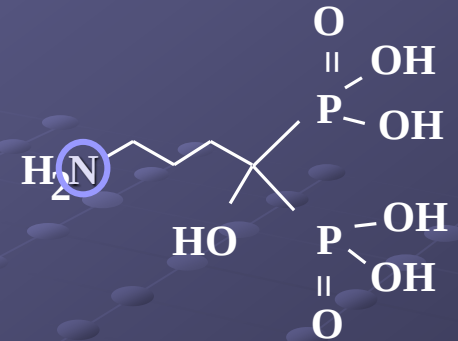


etidronate

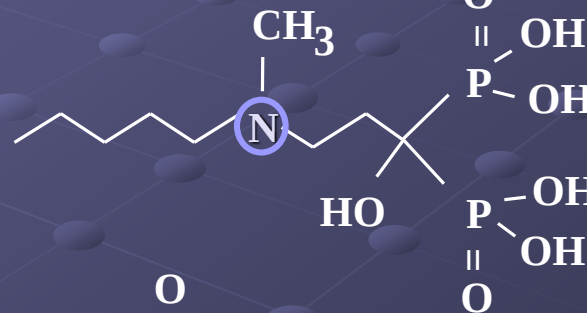
Αζωτούχα διφωσφονικά (1990s-2005)



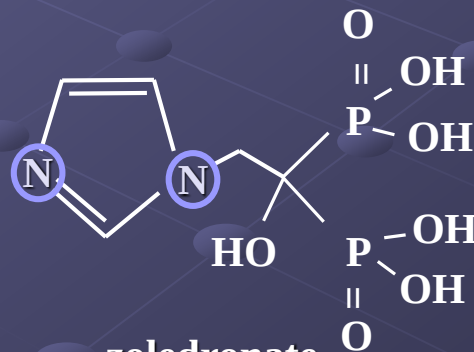
pamidronate



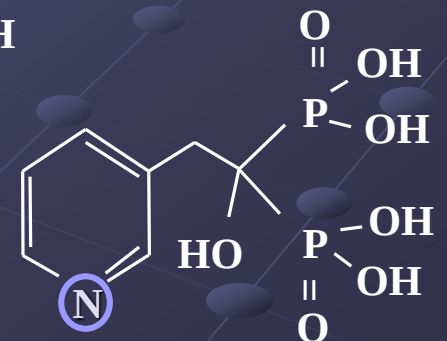
alendronate



ibandronate

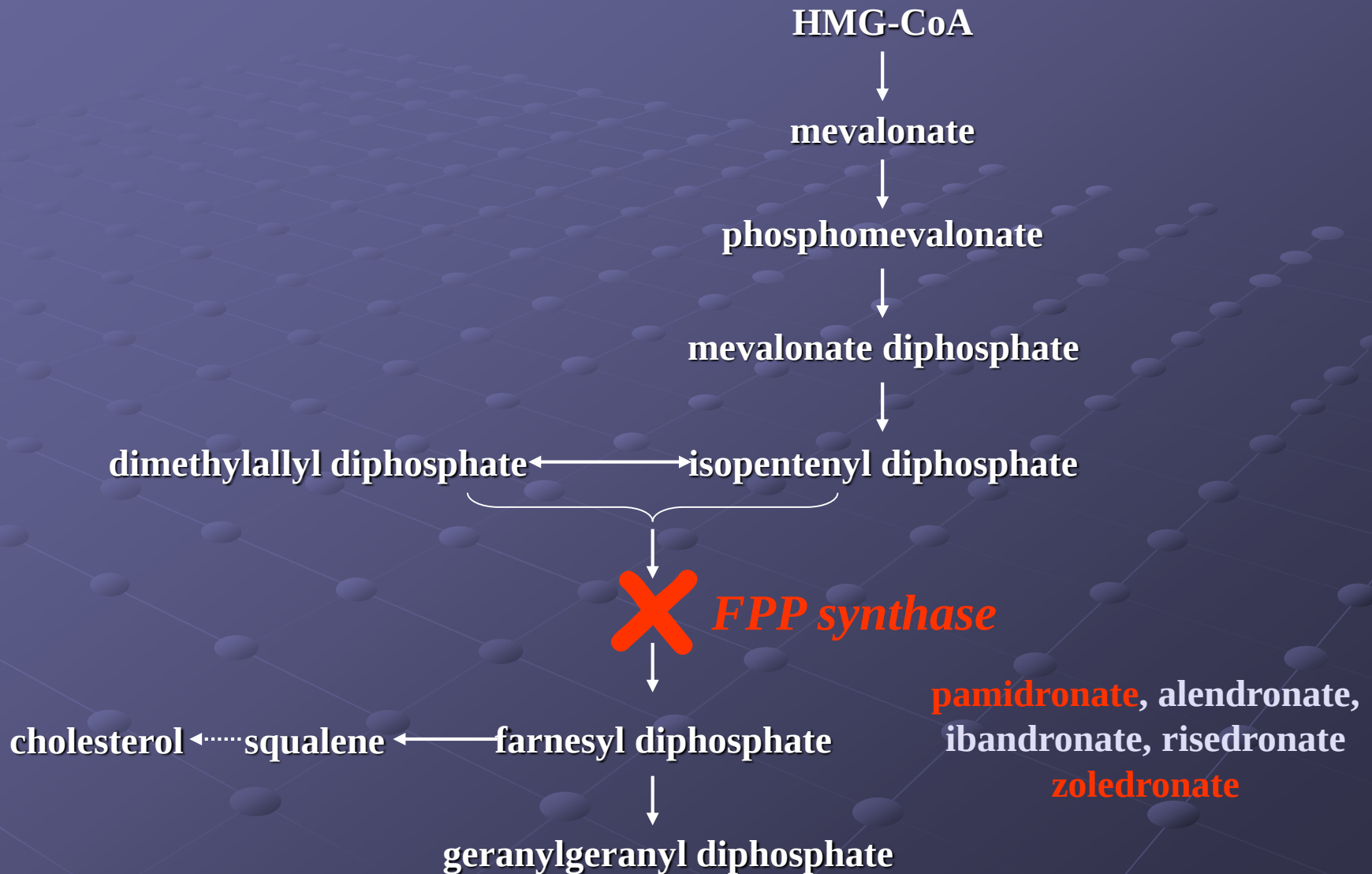


zoledronate

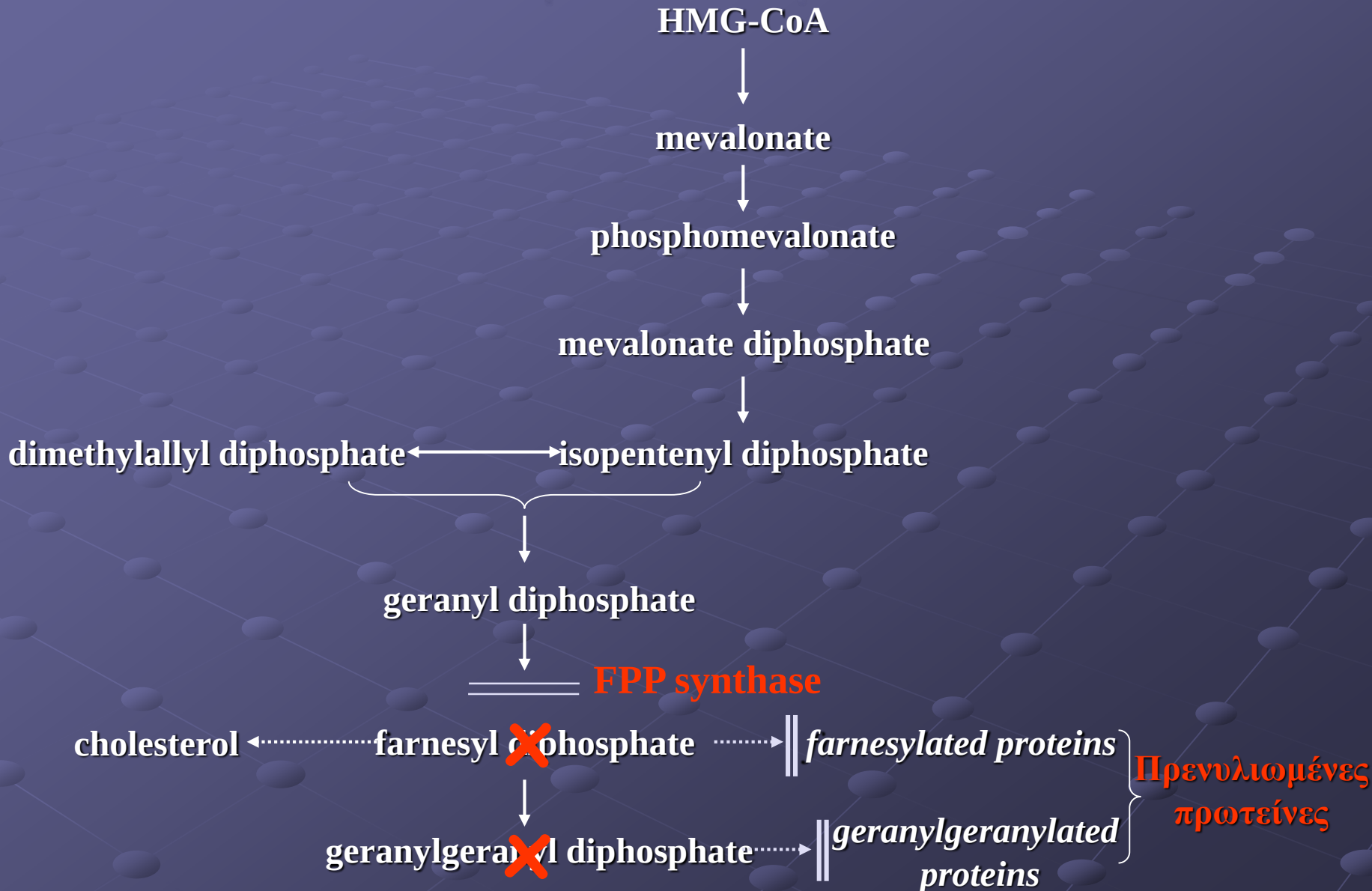


risedronate

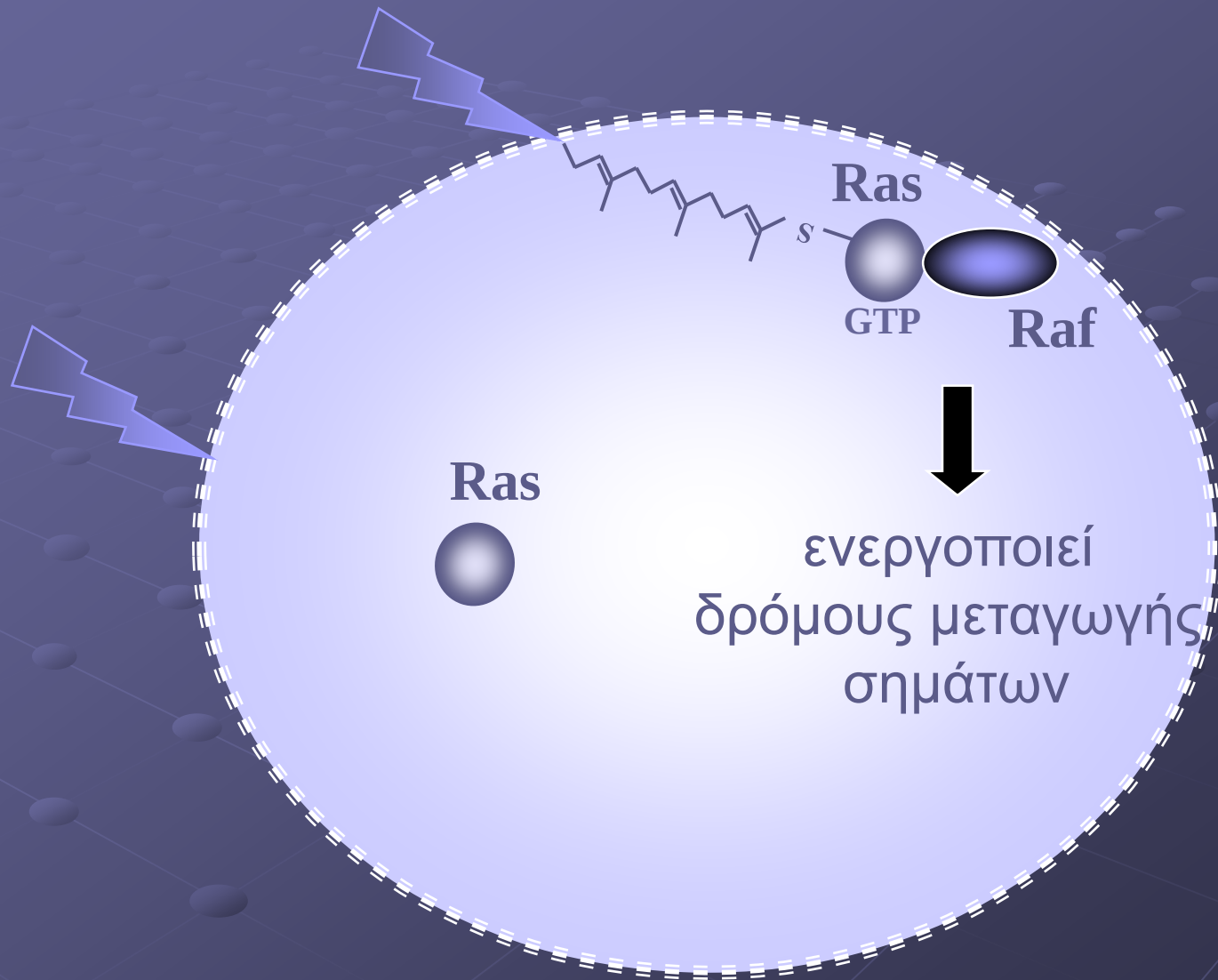
N-BPs αναστέλλουν ένα μόνο ένζυμο: FPP synthase



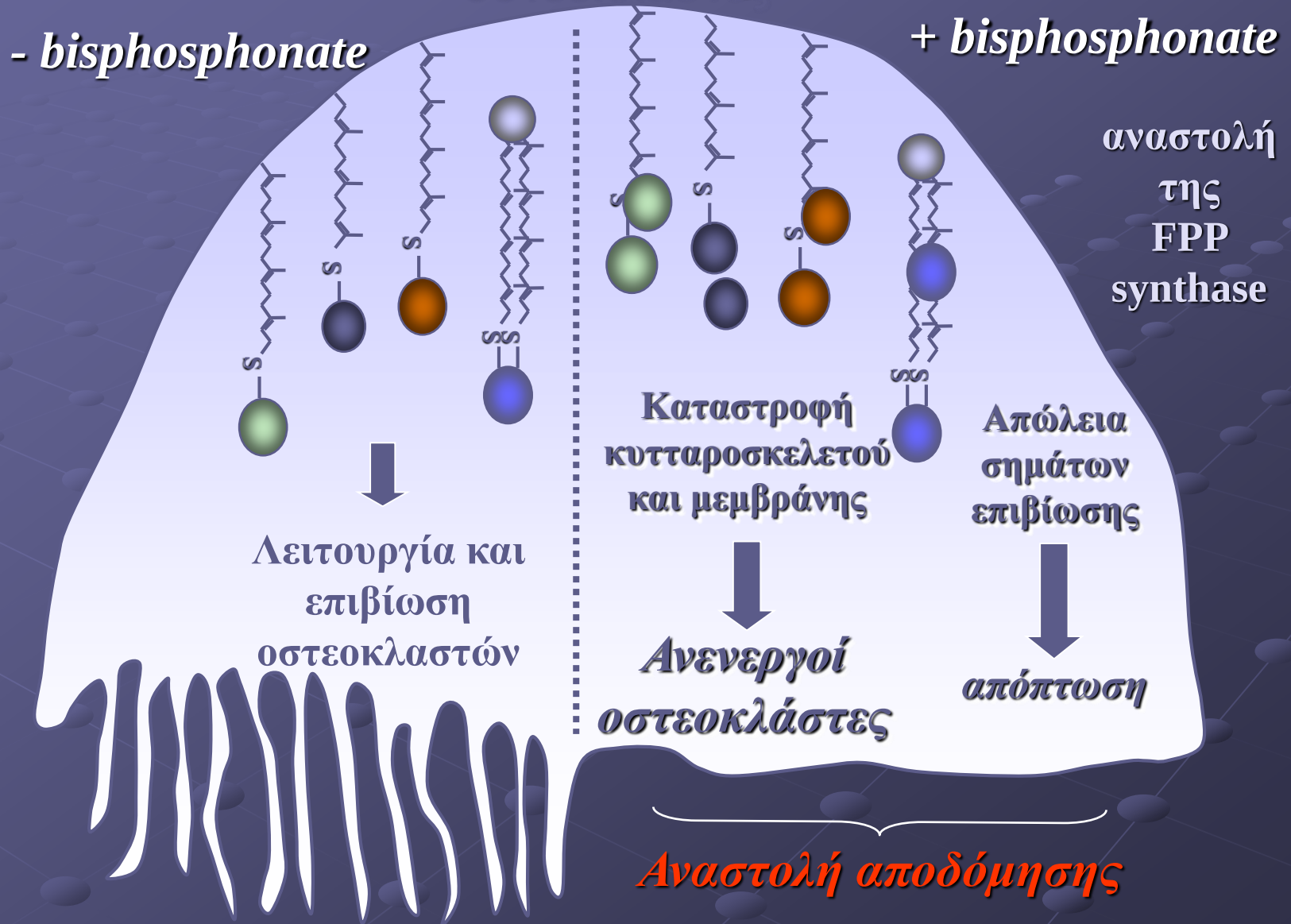
N-BPs προστατεύουν πρωτείνες από πρενυλίωση



Η πρενυλίωση είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία
μεταγωγής σημάτων των μικρών GTPασών



N-BPs δρουν εμποδίζοντας τη πρενυλίωση και τη λειτουργία ras και ras-like πρωτεινών στους οστεοκλάστες



Υποθετικοί τρόποι δράσης

1. N-BPs πιθανώς έχουν έμμεση δράση στην επιβίωση των πλασματοκυττάρων του ΠΜ αναστέλλοντας τη παραγωγή IL-6 από το μικροπεριβάλλον
2. Διέγερση περιγερικών $T_{\gamma\delta}$ κυττάρων *in vitro* → κυτταροτοξικότητα εναντίον κυττάρων λεμφώματος και μυελώματος

Παρενέργειες διφωσφονικών

Από του στόματος:

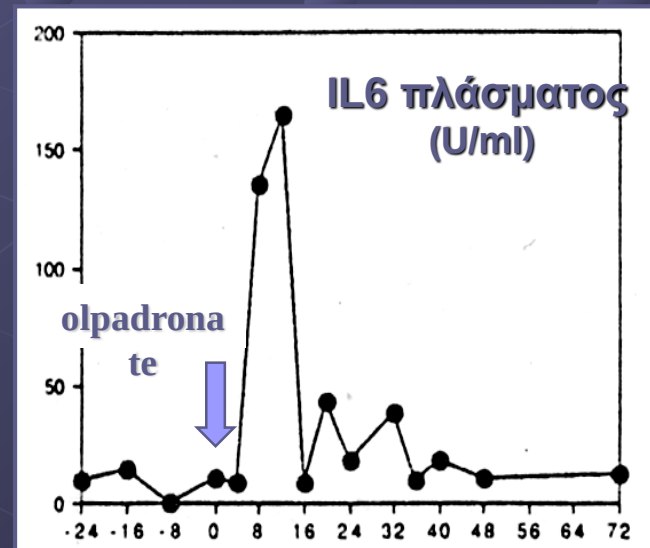
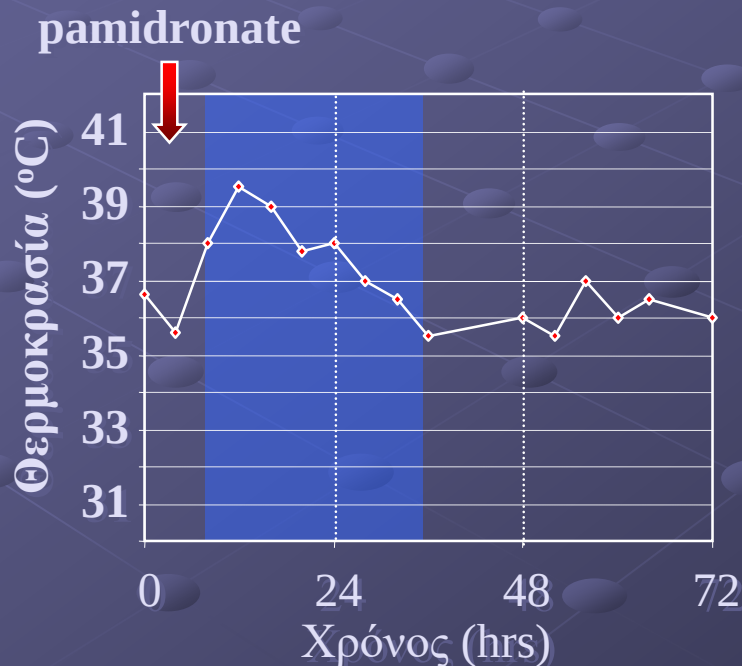
- Γαστρεντερικές διαταραχές, Οισοφαγίτιδα

Ενδοφλέβια:

- Απάντηση οξείας φάσεως (πυρετός, αυξημένα επίπεδα κυτοκινών στον ορό)

Η αντίδραση οξείας φάσεως, χαρακτηριστικό των N-BPs

- 10 - 50% ασθενών
- Συνήθως μετά την πρώτη έγχυση
- Αυξημένες IL-6, TNF α , IFN γ , CRP στο 24ωρο
- Πυρετός, Ρίγος, Κεφαλαλγία
- Διάρκεια 1-3 μέρες



FDA Approval*: Feb. 25, 2002

...for “ the treatment of patients with multiple myeloma and patients with documented bone metastases from solid tumors in conjunction with standard antineoplastic therapy”

*zoledronate

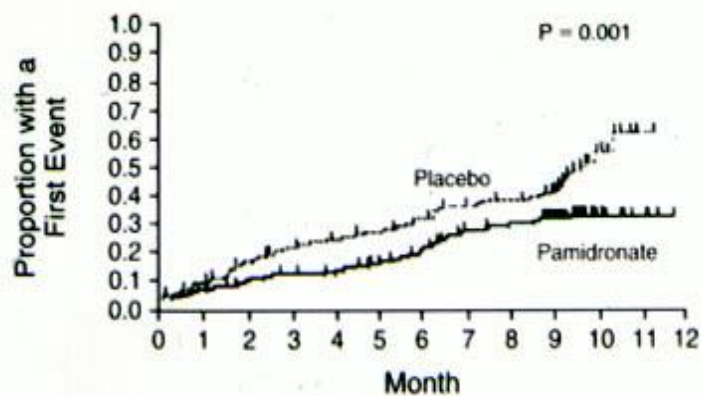
Διφωσφονικά: Σχετική Ισχύς και FDA ενδείξεις (2000)

Κανένα δεν πλεονεκτεί ξεκάθαρα *in vivo* !

Generic Name	Proprietary Name/Manufacturer	Relative Potency*	Current Status
Etidronate	Didronel/Proctor & Gamble Pharmaceuticals, Cincinnati, OH	1	FDA-O (PO) FDA-HC (IV)
Clodronate	Bonefos, Clotoban, Loron, and Ostac/Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ	10	Ongoing and completed phase III
Tiludronate	Skelid/Sanofi Pharmaceuticals, New York, NY	10	FDA-O (PO)
Pamidronate	Aredia/Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ	100	FDA-B&MM (IV) FDA-HC (IV)
Alendronate	Fosamax/Merck & Co, West Point, PA	1,000	FDA-O (PO)
Ibandronate	Bondronat/Rhone-Poulenc Rorer, Collegeville, PA	10,000	Completed phase III
Zoledronic/acid	Zometa/Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ	100,000	FDA-B&MM (IV) FDA-HC (IV)

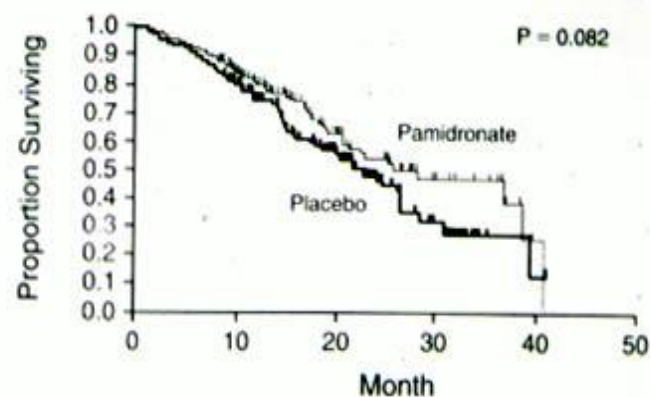
Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Events

Time to first skeletal event



Berenson et al, NEJM (1996)

Survival



Zoledronic acid vs. Pamidronate στη θεραπεία των οστεολυτικών βλαβών του ΠΜ

Ποσοστό ασθενών με κάθε σκελετικό συμβάν στον 13^ο μήνα

No. ασθενών (%)

**Zoledronic acid
(4mg IV σε 15')**

86/183 (47%)

**Pamidronate
(90mg IV σε 4 ώρες)**

82/167 (49%)

ZOMETA[®] : Παγκόσμια κυριαρχία

- Η πατέντα του Aredia[®] (Novartis-generic Pamidronate) που παρουσιάστηκε τον 5/95 όδευε προς λήξη
- Το Zometa παίρνει FDA έγκριση τον 2/02
- Ξεκινά μια τεράστια εμπορική προώθηση με στόχο να περάσουν οι ασθενείς που παίρνουν Aredia σε Zometa
- Η ζήτηση για το εμπορικό όνομα Aredia πέφτει στο μηδέν
- Η Novartis διακόπτει κάθε marketing για το Aredia και εστιάζεται στο Zometa

Όμως...

- Το Zometa πήρε έγκριση με:
 - ΚΑΜΙΑ προειδοποίηση για νεφροτοξικότητα
 - ΚΑΜΙΑ τιμή Creat προ έγχυσης
 - 15' χρόνο έγχυσης
- Ακολούθησε σειρά αναφορών σε γκρουπ ασθενών, IMF, συμβούλους/δικηγόρους ασθενών για $\uparrow$ Creat , ενώ κάποιοι εκδήλωσαν ΟΝΑ

Και ακόμα...



Οστεονέκρωση γνάθου

Πιθανώς οφείλεται σε...

Ανεπαρκές / Ελαττωματικό remodeling:

- Οστεοκλάστες δεν απομακρύνουν το νεκρό/τραυματισμένο οστό
- Οστεοβλάστες αδυνατούν να επουλώσουν/συνθέσουν νέο οστό

Αποτέλεσμα:

Πόνος, Απώλεια δοντιών, λοιμώξεις, φτωχή επούλωση και ακόμα και απώλεια τμήματος οστού της κάτω γνάθου

JOMF

- 2003, 2004 οι Marx και Ruggiero αναφέρουν 36 και 63 περιπτώσεις ασθενών αντίστοιχα σε 2 χρόνια από την έγκριση του Zometa

“Στα 40 χρ. που θεραπεύω ασθενείς με ΠΜ, ούτε έχω δει, ούτε έχω ακούσει για οστεονέκρωση γνάθου στη νόσο, μέχρι και 1-2 χρόνια πριν...”

Dr. Rob Kyle (Mayo Clinic)

Τελικά.....

- Support groups, επιστημονικοί σύμβουλοι και ειδικοί συνιστούν:
 - Χρόνος έγχυσης ΠΟΤΕ κάτω από 15' και κάποιες φορές από 30'
 - Έλεγχος baseline Creatinine
- Νεφρική επιβάρυνση από Zometa έχει υποχωρήσει δραματικά καθώς σχετίζεται με τη δόση και το χρόνο έγχυσης (4mg σε 15')
- Η Novartis στην επίσημη ιστοσελίδα της παρουσιάζει αποτελέσματα μελέτης όπου φαίνεται ότι στην ↑ Creat δεν είναι ασφαλέστερο το Aredia έναντι του Zometa
- Σύσταση (Novartis) για υποκατάσταση p.o με Ca (500 mg) και Vitamin D (400 IU/d) σε περιπτώσεις υπασβεσταιμίας

ONJ-Συμπεράσματα

- Το Aredia έχει καλύτερο προφίλ ασφαλείας και μακρύτερο Time To Onset of Osteonecrosis
- Η Prednisone δεν αυξάνει τις πιθανότητες για εμφάνιση του συνδρόμου
- Ούτε η Thalidomide ούτε η Dexamethasone αυξάνουν τον κίνδυνο
- Σημαντικές δημοσιεύσεις:
 - Oral presentation at ASH(December, 2004)
 - Oral presentation at special FDA ODAC hearing on Zometa/ONJ issue (March, 2005)
 - NEJM, (Durie,Katz, Crowley, July 7, 2005, p99)

UK MRC Myeloma VI trial, 1998

- Διφωσφονικό μελέτης: *Clodronate*
- *Endpoints*: Συχνότητα σπονδυλικών και μη καταγμάτων και απώλεια ύψους
- Η σημαντική παρατήρηση που έκανε η μελέτη είναι ότι ασθενείς χωρίς προφανή οστική νόσο στη διάγνωση επίσης οφελούνται
- Έναρξη διφωσφονικών ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ με τη χημειοθεραπεία ανεξαρτήτως ακτινογραφικών ευρημάτων

American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: The Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma

1. **Pamidronate** 90mg/>2hrs ή **Zometa** 4mg>15' κάθε 3-4εβδ. σε παρουσία λυτικών βλαβών ή οστεοπενίας ακόμα και επί απουσίας λυτικών βλαβών για **τουλάχιστον 2 χρόνια**
2. **Καμία αλλαγή στη χορήγηση όσο Cr<3mg/dl**. Παρακολούθηση ανά τακτά διαστήματα για αλβουμινουρία, αζωθαιμία
3. **Κλινική εκτίμηση για την απόφαση διακοπής θεραπείας**. Θα πρέπει να συνεκτιμηθεί το κόστος από την ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου με το όφελος που θα προέλθει από τη χορήγησή του στα πλαίσια παρηγορικής θεραπείας
4. MGUS / Μονήρες οστικό πλασμοκύτωμα / Ασυμπτωματικό μυέλωμα: **OXI**
5. Παρακολούθηση με βιοχημικούς δείκτες: **OXI** ρουτίνα
6. Αναλγητική χορήγηση ή συμπληρωματική θεραπεία σε Ακτινοθεραπεία/Ορθοπεδική Σταθεροποίηση: **NAI**

Το μέλλον?

- Τα διφωσφονικά, παρά την επανάσταση που έφεραν, **ούτε αναστρέφουν** τις οστεολύσεις, **ούτε** υπάρχει απόδειξη ότι πραγματικά **παρατείνουν** την επιβίωση.
- Καταστολή του άξονα RANKL / MIP-1α ?
- RANKL inhibitors / MIP-1α inhibitors ή αναστολείς των υποδοχέων τους – πειραματικά δεδομένα

***‘We need to invest \$3 million in
bisphosphonates to prevent 1
fracture’***