Η χρήση των διφωσφονικών στην παιδική ηλικία

Αγγελική Γιαννοπούλου[1], Νεκτάριος Κορρές[2], Φλώρα Ζερβού-Βάλβη[1]
[1]*Οδοντιατρικό Τμήμα - Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ, Γ.Ν."Ασκληπιείο Βούλας"*
[2]*Α΄ Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. "ΚΑΤ"*

The Use of Bisphosphonates in children

A.Giannopoulou[1], N. Korres[2], F. Zervou-Valvi[1]
[1]*Dental Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital*
[2]*KAT First Department of Orthopaedics and Trauma*

Κατηγορία εργασίας: *Ανασκόπηση*
Αλληλογραφία: *Αγγελική Γιαννόπουλου, Οδοντιατρικό Τμήμα - Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»*
Βούλας, Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673, Βούλα, τηλ. 2132163320
e-mail: a.tsironi@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα διφωσφονικά άλατα είναι ενώσεις που στο μόριό τους φέρουν δύο φωσφορικές ομάδες. Πρόκειται για κατηγορία συνθετικών φαρμάκων που έχουν παρόμοια δομή με το φυσικό πυροφωσφορικό οξύ. Θεωρούνται ότι έχουν ισχυρή αντιοστεοκλαστική και αντιοστεοαπορροφητική δράση μέσω καταστολής των οστεοκλαστών.

Τα τελευταία χρόνια τα διφωσφονικά έχουν χρησιμοποιηθεί σε παιδιά για τη θεραπεία ενός αυξανόμενου αριθμού διαταραχών που σχετίζονται κυρίως με γενικευμένη ή εντοπισμένη οστεοπόρωση, γενετικές και επίκτητες μεταβολικές παθήσεις των οστών, ετεροτοπικές ασβεστοποιήσεις σε μαλακούς ιστούς και για υπερασβεστιαιμία. Η χρήση διφωσφονικών σε παιδιατρικούς ασθενείς θεωρείται ασφαλής. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος πιθανών σοβαρών συνεπειών στην ενηλικίωση. Δεν υπάρχουν σαφώς καθορισμένα κριτήρια για τη θεραπεία με διφωσφονικά σε παιδιατρικούς ασθενείς, επομένως είναι υποχρεωτική η ακριβής επιλογή των ασθενών που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τα διφωσφονικά. Απαιτείται έντονη αυστηρή παρακολούθηση των παιδιατρικών ασθενών που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να παράσχει μια περίληψη των σημερινών γνώσεων σχετικά με ορισμένες κύριες γενικές πτυχές της δομής, των μηχανισμών δράσης, της φαρμακοκινητικής των διφωσφονικών και να επικεντρωθεί στις τελευταίες εξελίξεις της θεραπείας με διφωσφονικά σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: ***διφωσφονικά, οστεοπόρωση, ατελής οστεογένεση, υπερασβεστιαιμία, κορτικοστεροειδή***

ABSTRACT

Bisphosphonates are synthetic analogues of pyrophosphate that inhibit bone resorption by their action on osteoclasts. In recent years, bisphosphonates have been used in children for treatment of a growing number of disorders associated primarily with generalized or localized osteoporosis, genetic and acquired metabolic bone diseases, heterotopic calcifications in soft tissues, and for hypercalcemia.

The use of bisphosphonates in pediatric patients has been proven safe; however, the risk of potential severe consequences into adulthood should be kept in mind. Well-defined criteria for bisphosphonates treatment in pediatric patients are not specified, therefore an accurate selection of patients who could benefit from bisphosphonates is mandatory. A strict follow-up of pediatric patients receiving long-term bisphosphonate therapy is strongly recommended.

The purpose of this review is to provide a summary of current knowledge on some main general aspects of the structure, mechanisms of action, pharmacokinetics of bisphosphonates, and to focus on the latest advances of bisphosphonate treatment in pediatric patients.

Key words: ***bisphosphonates; osteoporosis; osteogenesis imperfecta; hypercalcaemia; corticosteroids.***

Εισαγωγή

Τα διφωσφονικά εξαιτίας της μεγάλης ομοιότητας τους με το ανόργανο οστό, χρησιμοποιήθηκαν εξ αρχής ως παράγοντες ανίχνευσης των οστών, με τη μέθοδο των ραδιοϊσοτόπων, προκειμένου να ανευρίσκονται οστικές μεταστάσεις και άλλες σκελετικές βλάβες[1]. Τα διφωσφονικά άλατα σήμερα έχουν καθιερωθεί στη θεραπεία και πρόληψη σκελετικών επιπλοκών που σχετίζονται με ασθένειες όπου λαμβάνει χώρα οστεοκλαστική δραστηριότητα, όπως το πολλαπλό μυέλωμα, καρκίνοι διαφόρων οργάνων με οστικές μεταστάσεις, νόσος Paget, ενώ χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

Η υγεία των οστών παρότι είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό ζήτημα στην παιδική ηλικία, συχνά είναι υποτιμημένο. Συνολικά, οι πρωτογενείς και δευτεροπαθείς διαταραχές ευαισθησίας των παιδικών οστών είναι σχετικά συχνές, προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν τη μακροχρόνια αντοχή των οστών. Η εμπειρία των τελευταίων ετών έχει δείξει ότι η θεραπεία με διφωσφονικά είναι ασφαλής σε παιδιατρικούς ασθενείς, παρόλο που δεν έχουν προσδιορισθεί πλήρως οι πιθανές δυσμενείς συνέπειες στην ενηλικίωση.

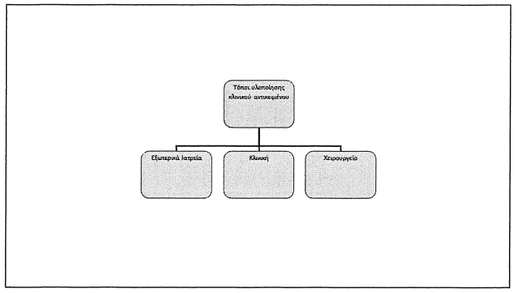
Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η συνοπτική παρουσίαση της φαρμακοκινητικής των διφωσφονικών που είναι σχετικές με την κλινική τους εφαρμογή καθώς και η αναφορά στις κύριες παιδιατρικές διαταραχές των οστών στις οποίες έχει αποδειχθεί θετική επίδραση στην έκβαση της νόσου. Επιπλέον, να παρουσιασθούν αφενός οι πιθανές δυσμενείς επιδράσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία με διφωσφονικά και αφετέρου μερικά γενικά μέτρα για τη σωστή και ασφαλή χρήση τους.

Χημική δομή και μηχανισμός δράσης

Τα διφωσφονικά αποτελούν συνθετικά παράγωγα ανάλογα των πυροφωσφορικών αλάτων. Τα διφωσφονικά άλατα αποτελούνται από δύο φωσφονικές ομάδες ενωμένες με φωσφοαιθερικούς δεσμούς σε κεντρικό άνθρακα (P-C-P δομή) (εικ. 1). Οι δύο φωσφονικές ομάδες είναι απαραίτητες τόσο για τη σύνδεση με το ανόργανο μέρος του οστίτη ιστού, όσο και για την αντιαπορροφητική δράση με κυτταρική διαμεσολάβηση. Μετατροπές σε μία από τις δύο ομάδες μπορεί να μειώσουν δραματικά την ικανότητα σύνδεσης των διφωσφονικών αλάτων με το ανόργανο τμήμα του οστού και τη βιοδιαθεσιμότητά τους[2]. Οι άλλες δύο θέσεις του ατόμου του άνθρακα είναι δυνατό να συνδεθούν ομοιοπολικά με άλλο άτομο άνθρακα ή οξυγόνου ή αλογόνου ή θείου ή αζώτου, οδηγώντας σε έναν τεράστιο αριθμό πιθανών ενώσεων. Αυτές οι δύο ομάδες, αναφέρονται συνήθως ως R1, R2[3] και είναι υπεύθυνες για το μεγάλο φάσμα δράσεων.

Τα διφωσφονικά επιδρούν στον υδροξυαπατίτη και στο ανόργανο μέρος του οστού:

1. Εμποδίζοντας την εκ νέου καθίζηση φωσφορικού ασβεστίου του διαλύματος.
2. Καθυστερώντας τον μετασχηματισμό του άμορφου



Εικόνα 1: Χημική δομή διφωσφονικών αλάτων

υδροξυαπατίτη σε κρυσταλλικό.

3. Εμποδίζοντας τη συσσωμάτωση και τη διάλυση των κρυστάλλων[4].

Μετά τη μεταφορά τους στις αντίστοιχες σκελετικές θέσεις, όλα τα διφωσφονικά εμποδίζουν την οστική απορρόφηση με ενδοκυτταρικές δράσεις στους οστεοκλάστες. Η ιστική και κυτταρική στοχοποίηση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η οστική απορρόφηση αναστέλλεται με άμεση επίδραση των διφωσφονικών στους οστεοκλάστες ή σε άλλα οστικά κύτταρα του άμεσου μικροπεριβάλλοντος των οστεοκλαστών. Ανάλογα με τη δομή και τη συγκέντρωσή τους στο μικροπεριβάλλον του οστού επηρεάζουν διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους οστίτη ιστού. Τα διφωσφονικά φαίνεται πως διαφοροποιούνται κυρίως ως προς τους βιοχημικούς στόχους, μετά την ενδοκύττωσή τους από οστεοκλάστες.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα διφωσφονικά είναι διαθέσιμα ως ενδοφλέβια ή από του στόματος σκευάσματα (Πιν. 1). Η χορήγηση αυτών από του στόματος, στα παιδιά, δεν είναι καλώς ανεκτή, οι δε γνώσεις μας σχετικά είναι περιορισμένες. Προκειμένου να διευκολυνθεί η απορρόφηση (μικρότερη από το 1% της χορηγούμενης δόσης), θα πρέπει να χορηγηθούν σε νήστεις ασθενείς, συνοδευόμενα από αρκετή ποσότητα ύδατος.

Τα διφωσφονικά κυκλοφορούν ελεύθερα στο αίμα και συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ως ενεργά συνδέονται με τα οστά εντός 12-24 ωρών. Δεσμεύουν εκλεκτικά τα οστά με υψηλό κύκλο εργασιών και έχουν ανομοιογενή κατανομή. Απελευθερώνονται, μόνο μετά την απορρόφηση του οστού. Ο χρόνος της ημίσειας διάρκειας ζωής των διφωσφονικών στα οστά είναι μεγάλος, κυμαινόμενος από 1 – 10 έτη, ανάλογα του ρυθμού οστικού μεταβολισμού και το είδος τους[5]. Σύμφωνα με μελέτες, είναι ενεργά μόνο εφόσον είναι προσδεδεμένα στην επιφάνεια των οστών, και βιολογικά αδρανή, όταν βρίσκονται στο εσωτερικό του οστίτη ιστού[3]. Από την απορροφούμενη ποσότητα, 20%-80% καταλαμβάνεται από το σκελετό και το υπόλοιπο απεκκρίνεται αμετάβλητο με τα ούρα[6].

Πίνακας 1: Διφωσφονικά διαθέσιμα σε κλινικές μελέτες, χημική δομή, οδός χορήγησης, η δραστικότητα σε σχέση με την ετιδρονάτη

Name	R1	R2	Oral	Parenteral	Relative potency	USA
Etidronate	OH	CH3	+	+	1	+
Clodronate	C	Cl	+	+	10	
Tiludronate	H	CH2-S-phenyl-Cl	+		10	+
Pamidronate	OH	CH2CH2NH2	+	+	100	+
Neridronate	OH	(CH2)5NH2			100	
Olpadronate	OH	CH2CH2N(CH3)2	+		100–1000	
Alendronate	OH	(CH2)3NH2	+		100–1000	+
Ibandronate	OH	CH2CH2N(CH3)(pentyl)		+	1000–10000	
Risedronate	OH	CH2-3-pyridine	+		1000–10000	+
Zolendronate	OH	CH2-(imidazole)		+	>1000	+

Διαμορφωμένος από: Tarak Srivastava Z Uri S. Alon: The role of bisphosphonates in diseases of childhood. Eur J Pediatr 2003;162:735–751.

Κλινική χρήση σε παιδιά

Η ισχυρή ικανότητα των διφωσφονικών να αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, έχει χρησιμοποιηθεί, στους ενήλικες για τη θεραπεία οστεοπόρωσης, νόσο Paget, υπερασβεστιαιμία προκαλούμενη από κακοήθειες οστών, υπερπαραθυρεοειδισμό, αθηροσκλήρωση.

Η γνώση μας σχετικά με την δράση των διφωσφονικών στα παιδιά είναι περιορισμένη, παρότι συνεχώς αυξάνουν οι δημοσιεύσεις που δείχνουν τη χρησιμότητά τους σε διάφορες παθήσεις και μεταβολικά νοσήματα των οστών. Ο μεγαλύτερος πληθυσμός των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά αντιστοιχεί σε παιδιά με ατελή οστεογένεση.

Ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση: η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι δευτερεύουσα εκδήλωση, συνεπεία διαταραχών ενδοκρινικών, νευρολογικών αιματολογικών και γαστρεντερικών, ή θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή.

Μελέτη του Gloneux και συν.[7] σε 30 παιδιά με σοβαρή ατελή οστεογένεση, αναφέρει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών επέφερε βελτίωση της οστικής πυκνότητας, της κινητικότητας, της συχνότητας καταγμάτων, μείωση του χρόνιου οστικού άλγους και μείωση των βιοχημικών δεικτών οστικής απορρόφησης. Διάφορες μελέτες και κλινικές παρατηρήσεις[8,9] οδήγησαν στην αυξανόμενη χρήση αυτής της θεραπείας, σε παιδιά με μέτρια ή σοβαρή ατελή οστεογένεση[10]. Επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης έχει δοθεί αρκετές φορές, αν και λίγες μελέτες αναφέρουν τα αποτελέσματα από τη χορήγηση άλλων διφωσφονικών, όπως από του στόματος χορήγηση αλενδρονάτης[11], ιμπαδρονάτης[12], ή ενδοφλεβίως νεριδρονάτης[13]. Σήμερα η συνήθως συνιστώμενη δόση παμιδρονάτης για παιδιά με ατελή οστεογένεση είναι 1 mg/kg ανά ημέρα, εγχέεται ενδοφλεβίως σε διάλυμα με φυσιολογικό ορό 0,9% ανά 4ωρο για τρεις συνεχόμενες ημέρες κάθε 4 μήνες[10]. Σε βρέφη, συνιστάται μικρότερη δόση σε μικρότερα χρονικά διαστήματα, 0,5 mg/kg καθημερινά για 3 ημέρες, κάθε 6-8 εβδομάδες[14]. Προκειμένου να ελεγχθεί η ανοχή στο φάρμακο, η χρησιμοποιούμενη δόση κατά τον πρώτο κύκλο θα πρέπει να είναι μικρότερη[10].

Τα αποτελέσματα μίας συγχρονικής συγκριτικής μελέτης μεταξύ ασθενών με ατελή οστεογένεση που υποβλήθηκαν σε πρώιμη θεραπεία με διφωσφονικά και ασθενών που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά κατά την ενηλικίωση έδειξαν ότι, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά την παιδική ηλικία παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα λειτουργικότητας, ιδιαίτερα οι ασθενείς που έπασχαν από λιγότερο σοβαρές μορφές ατελούς οστεογένεσης[15].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά με δευτεροπαθή οστεοπόρωση όπου παρατηρείται ότι εμποδίζεται η ανάπτυξη καταγμάτων, σε παρατεταμένη ακινητοποίηση, νευρολογικές ή μυϊκές παθήσεις[16,17]. Σε 18 μικρούς οστεοπορωτικούς ασθενείς μη περιπατητικούς[18] πάσχοντες από εγκεφαλική παράλυση και άλλες νευρομυϊκές διαταραχές, στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως παμιδρονάτη 3 mg/kg επαναλαμβανόμενα κάθε τέσσερις μήνες, παρατηρήθηκε βελτίωση οστικής πυκνότητας, ιδιαίτερα στην οσφυϊκή μοίρα, καθώς και ευεργετικές κλινικές επιπτώσεις, όπως μείωση πόνου, απουσία νέων καταγμάτων μετά από ένα έτος θεραπείας. Μία θετική απάντηση καταγράφηκε ως προς την οστική πυκνότητα του συνόλου του σώματος, κατόπιν χορήγησης από του στόματος αλενδρονάτης σε 16 αγόρια που έπασχαν από μυϊκή δυστροφία Duchenne[19]. Επίσης κατόπιν χορήγησης αλενδρονάτης, μειώθηκε σημαντικά η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων σε 10 μη περιπατητικά παιδιά με δευτεροβάθμια οστεοπενία, συνεπεία αχρηστίας, είτε με κινητική ή εγκεφαλική βλάβη δισχιδούς ράχης[20]. Μία φορά την εβδομάδα από του στόματος χορήγηση αλενδρονάτης, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την οστική πυκνότητα όγκου της οσφυϊκής μοίρας, μειώνει την απέκκριση από τα ούρα N-telopeptide, ως βιοχημικού δείκτη οστικής απορρόφησης σε παιδιά με ισχυρή θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή[21]. Σε μια ομάδα 17 παιδιών με οστεοπενία ή οστεοπόρωση, μετά από χορήγηση παμιδρονάτης ή ζολεδρονικού οξέος (1 mg παμιδρονάτη = 0,025 mg ζολεδρονικού οξέος) για 6-43 μήνες, έδειξαν θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα, καθώς και διατήρηση του αποτελέσματος για 18-44 μήνες μετά την θεραπεία[22].

Τα διφωσφονικά έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ανοργανοποίησης και της έκτοπης οστεοποίησης σε παιδιά με δερματομυοσίτιδα[23], οστεοποιό μυοσίτιδα[24], και προοδευτική οστεοποιό ινοδυσπλασία[25]. Η πλειοψηφία αυτών των μελετών βασίζεται στη χορήγηση δινάτριου άλατος ετιδρονάτης, σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, με ετερογενή αποτελέσματα.

Οστεοπόρωση ως επιπλοκή από χρήση κορτικοστεροειδών: Μελέτες σε μικρούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφωσφονικά, έδειξαν σημαντική βελτίωση[26] στην οστική πυκνότητα, στα κατάγματα και στον πόνο[27]. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν τη χορήγηση διφωσφονικών για την πρόληψη της επαγόμενης από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης στα παιδιά[28].

Τα διφωσφονικά έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της υπερασβεστιαιμίας που προκαλείται από ασθένειες όπως ο καρκίνος[29], η μεταμόσχευση μυελού των οστών σε οστεοπέτρωση[30], παρατεταμένη ακινητοποίηση[31], τοξικότητα από βιταμίνη A[32], ολική παρεντερική θρέψη[33], σύνδρομο Williams[34], τοξίκωση από βιταμίνη D[35], υπερπαραθυρεοειδισμό[36].

Η εμπειρία από τη χρήση των διφωσφονικών σε παιδιά με νεφροπάθειες είναι πολύ περιορισμένη, αν και έχουν καταγραφεί θετικά αποτελέσματα[37].

Μερικές μελέτες επίσης αναφέρουν τη χρήση των διφωσφονικών σε παιδιά με καρκίνο[38,39]. Σε μία μελέτη 2 παιδιατρικοί ασθενείς με πόνο από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) έλαβαν παμιδρονάτη για σπονδυλικά κατάγματα[39]. Μια άλλη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι ζολεδρονάτη χρησιμοποιήθηκε σε 19 παιδιατρικούς ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο[39]. Παρά την περιορισμένη χρήση των διφωσφονικών σε παιδιά, η θεραπεία με διφωσφονικά μπορεί να βελτιώσει τον έλεγχο του πόνου και την κινητικότητα και να αποτρέψει τα κατάγματα σε παιδιά με χαμηλή οστική πυκνότητα που προκαλούνται από τον καρκίνο ή την ακολουθούμενη θεραπεία[40]. Επιπλέον, τα διφωσφονικά μπορεί να βελτιώσουν την οστική αντοχή και τον έλεγχο του πόνου σε παιδιά με μεταστατική νόσο σε μία ή περισσότερες θέσεις των οστών[38]. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η πρώιμη επιθετική θεραπεία με διφωσφονικά μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση βρέφους με γενικευμένη αρτηριακή ασβεστοποίηση που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο ABCC6. Η γενικευμένη αρτηριακή ασβεστοποίηση της βρεφικής ηλικίας (GACI) είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή με υψηλή παιδική θνησιμότητα, που όπως περιγράφεται οφείλεται στη μετάλλαξη του γονιδίου ENPP1 και λιγότερο συχνά στη μετάλλαξη του ABCC6. Η επιθετική διφωσφονική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό σε ασθενείς με αρτηριακή ασβεστοποίηση λόγω των μεταλλάξεων ABCC6 ή ENPP1.

Η ηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου με αρτηριακές διαβαθμίσεις. Οι μοριακές εξετάσεις είναι επίσης απαραίτητες για την αξιολόγηση πιθανής συννοσηρότητας σε αυτούς τους ασθενείς και για τη διαχείριση της εγκυμοσύνης για το μέλλον[41].

Η θεραπεία με διφωσφονικά είναι το επίκεντρο της φαρμακολογικής παρέμβασης σε νέους με σκελετική ευαισθη-

Πίνακας 2: Διφωσφονικά που χορηγούνται σε παιδιά για τη θεραπεία διαταραχών που σχετίζονται με γενικευμένη οστεοπόρωση

Bisphosphonates used in children to treat disorders associated with generalized osteoporosis

e	Cases (n)	Condition	Drug	Dose	Duration[a]
	6	Idiopathic osteoporosis	Pamidronate	150–300 mg/day po	2.2–8.2 years
	1	Idiopathic osteoporosis	Pamidronate	10 mg/day iv × 18 days; 300 mg/day po	1 year
	1	Idiopathic osteoporosis	Residronate	5 mg/day po	4 month
	9	Primary or secondary osteoporosis	Pamidronate Olpadronate	3–7 mg/kg per day po 0.5 mg/kg per day po	1.1–6.7 years
	38	Corticosteroid induced osteoporosis	Alendronate	5–10 mg/day po	1 year
	7	Corticosteroid induced osteoporosis	Clodronate	400 mg/day po	1 year
	4	Corticosteroid induced osteoporosis	Alendronate	3.25 mg/day iv × 3 days, repeat 3 month	1 year
	1	Corticosteroid induced osteoporosis	Pamidronate	300 mg iv over 9 months	1 year
	6	Cerebral palsy	Pamidronate	1 mg/kg per day × 3 days q3 months	1 year
	2	Cerebral palsy	Pamidronate	0.4 mg/kg iv q3 months	1 year
	1	Cerebral palsy	Etidronate	7.5 mg/kg per day po × 2 weeks q3 months	18 months
	17	Thalassemia	Alendronate Clodronate	10 mg/day po 100 mg q10 days im	2 years
	16	Cystic fibrosis	Pamidronate	30 mg iv q3months	2 years
	13	Cystic fibrosis	Pamidronate	30 mg iv q3months	6 month
	12	Cystic fibrosis	Pamidronate	30 mg iv q3months	1 year
	1	Congenital erythropoietic porphyria	Pamidronate	150–300 mg/day po	11 months
	1	Congenital erythropoietic porphyria	Clodronate	1600 mg/day po	1 year
	1	Severe congenital neutropenia	Etidronate	100 mg/day po	8 months

aThe duration of therapy and/or follow-up reported in the manuscript

σία. Τα αποδεικτικά στοιχεία για τη χρήση τους σε ποικίλες συνθήκες παραμένουν περιορισμένα αν και οι κλινικές εμπειρίες είναι πολλές. Παρά τη διαδεδομένη χρήση της διφωσφονικής θεραπείας για πάνω από τρεις δεκαετίες, εξακολουθεί να υπάρχει σημαντική διαμάχη σχετικά με τη χρήση της και το ασφαλές ανώτατο όριο δόσης σε παιδιά[42]. Στον πίνακα 2 εμφανίζεται η χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά για την αντιμετώπιση διαταραχών που σχετίζονται με γενικευμένη οστεοπόρωση, με διάρκεια θεραπείας ανάλογη της εκάστοτε καταγραφείσας μελέτης, όπως παρουσιάζεται σε άρθρο των Tarak Srivastava και U. Alon[43]. Παρ' όλες τις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές που έχουν εκδοθεί και οι οποίες παρέχουν μια προσέγγιση βασισμένη στην τεκμηρίωση, όπου είναι δυνατόν, απαιτείται περαιτέρω έρευνα σε όλες τις κλινικές εφαρμογές, προκειμένου να ενισχυθούν οι συστάσεις που έγιναν[44].

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά

Τα διφωσφονικά γενικά είναι καλώς ανεκτά από τους παιδιατρικούς ασθενείς[45]. Η οξεία φάση της αντίδρασης, όπως πυρετός, κακουχία, ναυτία, διάρροια, και πόνος των μυών ή των οστών συμβαίνει στα περισσότερα παιδιά με την έναρξη της ενδοφλέβιας ή από του στόματος θεραπείας. Αυτά τα συμπτώματα αρχίζουν και διαρκούν μόνο λίγες μέρες, από την αρχική έκθεση και σπάνια επαναλαμβάνονται στις επόμενες δόσεις. Η υπασβεστιαιμία, υποφωσφαταιμία και υπομαγνησιαιμία έχουν παρατηρηθεί πολύ λιγότερο συχνά, είναι συνήθως ασυμπτωματικές, και διαρκούν λίγες μέρες. Για να περιορισθούν αυτές οι παρενέργειες, χορηγείται βιταμίνη D και ασβέστιο πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά. Για τα πιο ισχυρά διφωσφονικά, όπως το ζολεδρονικό οξύ, προτείνονται χαμηλότερες δόσεις[46].

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χορήγηση διφωσφονικών σε ενήλικες, όπως η ραγοειδίτιδα, θρομβοπενία, ή έλκη του οισοφάγου ή του στόματος είναι σπάνιες στα παιδιά. Άσηπτη νέκρωση της γνάθου δεν έχει αναφερθεί σε παιδιά ή εφήβους μέχρι σήμερα[47,48]. Θεωρείται επιβεβλημένη η ενδελεχής οδοντιατρική αξιολόγηση, πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας σε παιδιά με κακή στοματική υγεία. Άλλα προβλήματα μπορεί να είναι μοναδικά για τους νεότερους ασθενείς. Έχει καταγραφεί σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια, με την έναρξη της θεραπείας με παμιδρονάτη σε βρέφη με προηγούμενο ιστορικό αντιδραστικής νόσου των αεραγωγών[49]. Σε κορίτσια εφηβικής ηλικίας, υπάρχει ανησυχία για πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγική υγεία[50]. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλενδρονάτης και παμιδρονάτης υπολογίζεται σε έτη[51], και οι παράγοντες αυτοί μπορεί να απελευθερωθούν από τα οστά αρκετά χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας. Επειδή τα φάρμακα αυτά διαπερνούν εύκολα τον πλακούντα, μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη του εμβρύου[52]. Η έκταση των κινδύνων δεν είναι πλήρως γνωστή.

Από τις σημαντικότερες ανησυχίες, σχετικά με τις παρενέργειες των διφωσφονικών σε νεότερους ασθενείς, είναι υπερβολική μοντελοποίηση και αναδιαμόρφωση των οστών[53,54]. Η θεραπεία με υψηλές δόσεις δεν έχει εμφανίσει καθυστερημένη επούλωση των αυτόματων καταγμάτων, αλλά μπορεί να εμφανίσει καθυστερημένη επούλωση σε οστεοτομίες παιδιών με ατελή οστεογένεση[11].

Συμπεράσματα

Τα διφωσφονικά αποτελούν αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία για τα παιδιά με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή, ή οφειλόμενη σε χρόνια νοσήματα οστεοπόρωση. Χρειάζονται επιπλέον κλινικές μελέτες σε παιδιά ώστε να διευκρινιστεί η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια της χορήγησης ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα και τη βαρύτητά του.

Βιβλιογραφία

1. Bisaz S, Jung A, Fleisch H: Uptake by bone of pyrophosphate, diphosphonates and their technetium derivatives. Clin Sci Mol Med 1978;54:265-268.

2. Ebetino FH, Francis MD: Mechanisms of action of etidronate and other bisphosphonates. Rev Contemp Pharma - cother 1998;9:233- 243.

3. Vasikaran SD; Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. Ann Clin Biochem 2001;38:608-623.

4. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ: Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos 2008;19:733-759.

5. Lin JH: Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone 1996;18:75-85.

6. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ: Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. Osteoporos Int 1999;9:S66–S80.

7. Glorieux FH I, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 1998;339:947-952.

8. Astrom E, Soderhall S: Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. Acta Paediatr 1998;87:64-68.

9. González E, Pavía C, Ros J, Villaronga M, Valls C, Escolá J: Efficacy of low dose schedule pamidronate infusion in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14(5):529-33.

10. Zeitlin L, Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH: The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type V. Bone 2006;38:13-20.

11. Pizones J, Plotkin H, Parra-Garcia JI, Alvarez P, Gutierrez P, Bueno A et al: Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. J Pediatr Orthop 2005;25 (3): 332-5.

12. Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, et al: Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. Lancet 2004;363 (9419):1427-31.

13. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L: Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. J Pediatr 2006;149 (2):174-9.

14. Munns CF, Rauch F, Glorieux FH: Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. J Bone Miner Res 2005;20:1235-1243.

15. Feehan AG, Zacharin MR, Lim AS, Simm PJ: A comparative study of quality of life, functional and bone outcomes in osteogenesis imperfecta with bisphosphonate therapy initiated in childhood or adulthood. Bone. 2018;113:137-143.

16. Simm PJ, Johannesen J, Briody J, McQuade M, Hsu B, Bridge C et al: Zoledronic acid improves bone mineral density, reduces bone turnover and improves skeletal architecture over 2 years of treatment in children with secondary osteoporosis. Bone. 2011;.49(5):939-43.

17. Bowden SA, Mahan JD: Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. Transl Pediatr 2017;6(4):256-268.

18. Allington N, Vivegnis D, Gerard P: Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. Acta Orthop Belg 2005;71:91-97.

19. Hawker GA, Ridout R, Harris VA, Chase CC, Fielding LJ, Biggar WD: Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchennes muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil 2005;86 (2): 284-8.

20. Sholas MG, Tann B, Gaebler-Spira D. Oral bisphosphonates to treat disuse osteopenia in children with disabilities: a case series. J Pediatr Orthop 2005;25:326-331.

21. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T: Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. Rheumatology (Oxford) 2005;44 (6):813-8.

22. Waterhouse KM, Auron A, Srivastava T, Haney C, Alon US: Sustained beneficial effect of intravenous bisphosphonates after their discontinuation in children. Pediatr Nephrol 2007;22 (2):282-7.

23. Ambler GR, Chaitow J: Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. J Rheumatol 2005;32:1837-1839.

24. Russell RG, Smith R, Bishop MC, Price DA: Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate. Lancet. 1972 1;1(7740):10-1.

25. Dua T, Kabra M: Familial fibrodysplasia ossificans progressiva: trial with etidronate disodium. Indian Pediatr 2001;38:1305-1309.

26. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A et al: Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. Arthritis Rheum 2000:43(9).

27. Geusens P, Menten J, Vosse D, Vanhoof J, van der Linden S: Recovery from severe glucocorticoid-induced osteoporosis in an adolescent boy. J Clin Densitom 2001;4:389–394.

28. Yuzaburo Inoue,corresponding author, Kanako Mitsunaga, Takeshi Yamamoto, Koki Chiba, Fumiya Yamaide, Taiji Nakano: Early use of alendronate as a protective factor against the development of glucocorticoid-induced bone loss in childhood-onset rheumatic. diseases: a cross-sectional study. Pediatr Rheumatol Online J.2018;16:36.

29. Andiran N, Alikasifoglu A: Use of bisphosphonates for resistant hypercalcemia in children with acute lymphoblastic leukemia: report of two cases and review of the literature. Turk J Pediatr 2006;48:248-252.

30. Rawlinson PS, Green RH: Malignant osteopetrosis: hypercalcaemia after bone marrow transplantation. Arch Dis Child 1991;66:638-639.

31. Go T: Low-dose oral etidronate therapy for immobilization hypercalcaemia associated with Guillain-Barre syndrome. Acta Paediatr 2001;90:1202-1204.

32. Doireau V, Macher MA: Vitamin A poisoning revealed by hypercalcemia in a child with kidney failure. Arch Pediatr 1996;3:888-890.

33. Bryowsky JJ, Bugnitz MC, Hak EB: Pamidronate treatment for hypercalcemia in an infant receiving parenteral nutrition. Pharmacotherapy 2004;24:939-944.

34. Cagle AP, Waguespack SG: Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. Pediatrics 2004;114:1091-1095.

35. Atabek ME, Pirgon O, Sert A: Oral alendronate therapy for severe vitamin D intoxication of the infant with nephrocalcinosis. J Pediatr Endocrinol Metab 2006;19:169-172.

36. Sellers E, Sharma A, Rodd C: The use of pamidronate in three children with renal disease. Pediatr Nephrol 1998;12:778-781.

37. El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed MF, Sobh MA, Ghoneim MA: Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplant children and adolescents.Pediatr Transplant. 2004;8(4):357-61.

38. August, KJ, Dalton, A, Katzenstein, HM: The use of zoledronic acid in pediatric cancer patients. Pediatr Blood Cancer. 2011;56(4):610–614.

39. Anghelescu, D, Goldberg, JL, Faughnan, LG: Comparison of pain outcomes between two anti-GD2 antibodies in patients with neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(2):224–228.

40. Goldbloom, EB, Cummings, EA, Yhap M: Osteoporosis at presentation of childhood ALL: management with pamidronate. Pediatr Hematol Oncol. 2005;22(7):543–550.

41. Akhtar Ali S, Ng C, Votava-Smith JK, Randolph LM, Pitukcheewanont P: Bisphosphonate therapy in an infant with generalized arterial calcification with an ABCC6 mutation. Osteoporos Int. 2018 Sep 11. doi: 10.1007/s00198-018-4639-x. [Epub ahead of print].

42. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A , Barrowman N, Gaboury I et al: Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2007;(17)4:CD005324.

43. Srivastava T, Alon US: The role of bisphosphonates in diseases of childhood. Eur J Pediatr 2003;162:735–751.

44. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A et al: Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents.J Paediatr Child Health. 2018;54(3):223-233. .

45. Gandrud LM, Cheung JC, Daniels MB, Bachrach LK: Low-dose intravenous pamidronate reduces fractures in childhood osteoporosis. J Pediatr Endocrinol 2003;16 (6): 887-92.

46. Munns CF, Rajab MH, Hong J, Briody J, Högler W, McQuade M: Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. Bone 2007;41(3):366-70. .

47. Nasomyont N, Hornung LN, Gordon CM, Wasserman H: Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: A 7-year retrospective chart review. Bone. 2019;121:60-67.

48. Cahall D , Delmas PD , Eriksen EF , Felsenberg D et al: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. Bone 2008;42(5): 841-7.

49. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH: Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. Bone 2004;35 (1):231-4.

50. Marini JC: Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? N Engl J Med 2003;349:423–426.

51. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV et al: Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2007;12:1700–1707.

52. Papapoulos SE, Cremers CL:Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. N Engl J Med 2007;356:1075–1076.

53. asanwala RF, Sanghrajka, Bishop NJ, Högler W: Recurrent Proximal Femur Fractures in a Teenager With Osteogenesis Imperfecta on Continuous Bisphosphonate Therapy: Are We Overtreating? J Bone Miner Res. 2016;31(7):1449-54. .

54. Whyte MP, Wenkert D: Bisphosphonate-induced osteopetrosis. N Eng J Med 2003;349:457–463.