

Multipl Miyeloma'da Kemik Hastalığı

Doç. Dr. T. Nur Yiğenoğlu

Ankara Onkoloji Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi

Giriş

Diffüz osteopeni ve/veya osteolitik lezyonlar şeklinde kemik bulguları, Multipl Miyeloma (MM) hastalarının %85'inde gelişir. İlgili komplikasyonlar, MM hastalarında yaşam kalitesi ve performans durumundaki kısıtlamaların başlıca nedenidir. Osteolitik lezyonlara bağlı oluşan kemik hastalığı, kemiklerde kırıklara, spinal kanal basısına neden olabilir. Kemik hastalığından kaynaklanan aşırı kemik rezorpsiyonu, kana aşırı kalsiyum salınımına yol açarak hiperkalsemiye katkıda bulunabilir. Semptomlar, ilerleyici dehidratasyon ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile birlikte poliüri ve gastrointestinal rahatsızlıkları içerir. Hiperkalsemi hidrasyon, bifosfonatlar, denosumab, steroid ve/veya kalsitonin ile tedavi edilmelidir.

- Diffüz osteopeni ve/veya osteolitik lezyonlar şeklinde kemik bulguları, Multipl Miyeloma (MM) hastalarının %85'inde gelişir.

Kemik Yapısı

- 1) Özelleşmiş kemik hücreleri
 - Osteoblast
 - Osteoklast
 - Osteosit
- 2) Mineralize ve unmineralize konnektif doku matriksi

- Kemiğin % 80'i organik matriks (Tip 1 kollajen, keratan sulfat, kondroitin sülfat) ve % 20'si inorganik elementlerden (kalsiyum, fosfor, magnezyum) oluşur.

i. Özelleşmiş kemik hücreleri

Osteoklastlar, monosit kökenlidirler ve kemik yıkımından sorumludurlar. Osteoblastlar, mezenşimal hücre kökenlidirler ve matriks sentezinden sorumludurlar. Osteositler, apoptoza gitmeyen osteoblastlardır ve matriks sentezleme özellikleri yoktur. Yapılanmadan sorumludurlar.

□ **Kemikte en bol bulunan hücre tipi, kemik matrisi içinde bulunan ve kemik hücrelerinin %90 ila %95'ini oluşturan osteositlerdir.**

ii. Kemik Belirteçleri

Osteositler, sklerostin (SOST), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve Dickkopf-1 (DKK-1) gibi osteosit ile ilişkili biyobelirteçleri serbest bırakarak osteogenezin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

Sklerostin (SOST), esas olarak osteositler tarafından üretilir ve kemik oluşumunun ana düzenleyicisi olarak kabul edilir. Daha yakın zamanlarda, Sclerostin'in fibroblast büyüme faktörü-23'ün osteosit sentezini uyardığı ve potansiyel olarak fosfat homeostazının düzenlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), esas olarak osteositler ve osteoblastlar tarafından salgılanan bir hormondur. Fosfat ve D vitamini seviyelerini düzenler ve fosfat dengesini düzenleyen merkezi bir endokrin hormon olarak işlev görür.

Dickkopf-1 (DKK-1) hücre dışı bir proteindir. DKK-1, osteoblastların farklılaşmasını engellediği için kemik metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar.

Periostin (POSTN), periosteumda eksprese edilen bir hücre dışı matris proteindir. Periostinin osteoloji, doku onarımı, onkoloji, kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıkları ve çeşitli enflamatuar durumlarda (ör. astım) işlevleri vardır.

Kemik Yeniden Yapılanması

Tablo 1'de kemik yeniden yapılanma fazları özetlenmiştir.

Tablo 1. Kemik yeniden yapılanma fazları

Kemik Yeniden Yapılanma Fazları
• Aktivasyon: Osteoklastik aktivitenin başlaması
• Rezorbsiyon: Kemiğin osteoklastlarca yıkılıp kavite oluşması (iki hafta)
• Geri dönüş (reversal): Osteoblastik aktivitenin başlaması (4-5 hafta)
• Formasyon : Kavitenin osteoblastlarca doldurulması (4 ay)
• Sessizlik (quiescence): Sonraki döngüye kadar geçen hareketsiz dönem

Multipl Miyeloma'da Kemik Hasarı Patogenezi

Kemik iliği stromal hücreleri ve MM hücreleri arasındaki hücreler arası etkileşimler, Th17 hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin katılımıyla birlikte sitokin salımlarını indükler (IL-1b, IL-3, IL-6, IL-11 ve IL-17) ve TNF- α , kemokin ligand 3, stromal hücre türevli faktör-1 α (SDF-1 α) ve anneksin 2 gibi proosteoklastojenik faktörlerin kemik iliği mikro ortamında salgılanmasını uyarır. Bu sitokinler, osteoklast aktivitesini artırır ve osteoblastogenezi inhibe eder. Kemik iliği stromal hücreleri üzerindeki vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve MM hücreleri üzerindeki VLA-4 gibi adezyon molekülleri, hücreler arası temasa aracılık eder. MM hücreleri tarafından eksprese edilen Notch, komşu MM hücreleri ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından eksprese edilen Jagged'e bağlanır ve RANKL üretimini destekleyen hücre içi kaskadları etkinleştirir. Hem kemik iliği stromal hücreleri hem de MM hücreleri tarafından eksprese edilen RANKL, doğrudan osteoklast öncülleri üzerindeki RANK'a bağlanır ve osteoklastogenezi destekler. Osteositler ve MM hücreleri, DKK-1, sFRP-2 ve sklerostin gibi osteoblastogenezi inhibe eden çözünebilir faktörler üretir. Kemik iliği stromal hücreleri tarafından salgılanan aktivin-A osteoblast üretimini de engeller. MM hücreleri üzerindeki Syndecan-1, RANKL çözünür tuzak reseptörü olan osteopontinini bağlar ve etkisiz hale getirir. Osteoklastlar ayrıca osteopontin gibi MM hücre büyümesini ve sağkalımını sürdüren faktörler üretir. Osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri üzerindeki EphB4, osteoklastlar üzerindeki EphrinB2'ye bağlanır ve sonuçta osteoklastogenezi indükleyen ve osteoblastogenezi engelleyen iki yönlü sinyalleşme ile sonuçlanır. Ayrıca miyelom hücreleri ve osteoklastlar semaforin-4D (Sema-4D) üretir ve ayrıca osteoblastları inhibe eder. Osteosit apoptozu, osteoklast aktivitesini artırmak, osteoblast

farklılaşmasını bastırmak ve çift yönlü Notch sinyali yoluyla miyelom büyümesini artırmak için RANKL ve sklerostin üretimini artırır. Diğer kanserlerin aksine MM ilişkili osteolitik alanlarda yeni kemik formasyonu görülmez. Kemik sintigrafisinin MM ilişkili kemik lezyonlarını görüntülemeye yeri yoktur.

□ **Diğer kanserlerin aksine MM ilişkili osteolitik alanlarda yeni kemik formasyonu görülmez. Kemik sintigrafisinin MM ilişkili kemik lezyonlarını görüntülemeye yeri yoktur.**

Osteoklast inhibitörleri, MM hastalarında iskelet lezyonlarının yönetiminin önemli bir parçasıdır. Mevcut kemik hasarını onarmazken yeni lezyonların oluşmasını engellerler. Osteoklast inhibitörleri, plazma hücre klonuna yönelik anti-MM tedavisi ile birlikte uygulanabilir ve anti-MM tedavisinin toksisitesini arttırdığı görülmemektedir.

Osteoklast İnhibitörleri Endikasyonları

Semptomatik miyelomda kullanım

Uzmanların çoğu, MM'li ve aşağıdakilerden biri veya her ikisi olan hastalara bir osteoklast inhibitörü ile aylık tedavi önermektedir:

- Görüntülemeye litik lezyon(lar) (düz röntgen, bilgisayarlı tomografi [BT], manyetik rezonans görüntüleme [MRI] veya kombine florodeoksiglukoz [FDG] pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi [PET/CT])
- Kemik dansitometrisinde osteopeni veya osteoporoz

Buna karşılık uzmanlar, kesitsel görüntülemeye (BT, MRI, PET/CT) herhangi bir kemik lezyonu saptanmayan ve normal kemik yoğunluğuna sahip MM hastalarında osteoklast inhibitörlerinin kullanımında farklılık gösterirler. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG), Avrupa Miyelom Ağı (EMN), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve Royal Australasian Physicians Koleji tarafından tanımlanabilir kemik hastalığından bağımsız olarak tedavi gerektiren tüm MM hastalarına osteoklast inhibitörleri önerilmektedir.

Kemik lezyonları olan hastalarda osteoklast inhibitörlerinin kullanımına yönelik destek, intravenöz bifosfonatlarla plaseboya kıyasla daha iyi sonuçlar gösteren çok sayıda randomize çalışmaya ve zoledronik asit ile kıyaslandığında denosumabın benzer bir faydasını öneren çalışmalara dayanmaktadır. MM ve iskelet lezyonları olan hastalarda, bu ajanlar vertebral kırıkların, iskeletle ilgili olayların (osteolitik kemik lezyonları, patolojik kırıklar ve/veya hiperkalsemi) ve ilişkili ağrının sayısını azaltır. Bazı çalışmalar alt popülasyonlarda genel sağkalım (OS) yararı gösterse de, diğerleri göstermemiştir.

Smoldering MM, MGUS veya soliter plazmasitomda kullanım

Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), soliter plazmasitom veya smoldering multipl miyelom (SMM) olan hastalara osteoklast inhibitörleri sadece osteoporoz için kullanılan dozlarda, kemik mineral yoğunluğu çalışmalarında osteoporoz veya osteopeni gibi kullanımları için başka bir endikasyonları varsa verilir. SMM'li toplam 340 hastayı alan iki randomize, açık etiketli faz III çalışmada, bir yıl boyunca bir bifosfonat (zoledronik asit veya pamidronat) uygulaması, progresyon sırasında %25 ila %50 oranında iskeletle ilgili olayları (osteolitik kemik lezyonları, patolojik kırıklar ve/veya hiperkalsemi) azaltmasına rağmen semptomatik MM'ye ilerlemeyi geciktirmemiştir. Kesitsel görüntüleme ve kemik dansitometrisine dayalı olarak bu hastalardan kaçının bir osteoklast inhibitörü ile tedavi için uygun olduğu bilinmemektedir.

MGUS ve osteopeni veya osteoporozu olan hastalara osteoporoz için kullanılan dozlarda osteoklast inhibitörleri önerilir. Bu, bir yıl boyunca altı ayda bir zoledronik asit alan 54 hasta arasında kemik mineral yoğunluğunun arttığını bildiren bir faz II açık etiketli çalışma ile desteklenmektedir.

- **MGUS, soliter plazmasitom veya smoldering multipl miyelom olan hastalara osteoklast inhibitörleri sadece osteoporoz için kullanılan dozlarda, kemik mineral yoğunluğu çalışmalarında osteoporoz veya osteopeni gibi kullanımları için başka bir endikasyonları varsa verilir.**

Osteoklast İnhibitörlerinin Kullanımı

Osteoklast inhibitörleri (yani, bifosfonatlar, denosumab), osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Klinik olarak bu, daha az litik kemik lezyonu

ve daha az iskelet olayı (örneğin, patolojik kırık) anlamına gelir. Etki mekanizması sınıfa göre değişir:

i. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, doğal pirofosfatlardan farklı olarak kanda bulunan fosfatazlar tarafından hidrolize dirençli olan, kemik matrisinde bulunan inorganik pirofosfatların sentetik analoglarıdır. Bifosfonatlar osteoklastlar üzerinde doğrudan apoptotik bir etkiye sahiptir, onların farklılaşmasını ve olgunlaşmasını etkiler ve böylece güçlü kemik rezorpsiyon inhibitörleri olarak işlev görür. Kalsiyuma olan yüksek afiniteleri, özellikle yüksek kemik döngüsünün olduğu bölgelerde kemik hidroksiapatite bağlanmalarından sorumludur.

Osteoklastları inhibe etmede biraz farklı etkilere sahip, nitrojen içermeyen ve nitrojen içeren iki bifosfonat sınıfı vardır. Nitrojen içeren bifosfonatlar (örn., pamidronat, zoledronik asit, ibandronat), nitrojen içermeyen bifosfonatlardan (örn. klodronat, etidronat) daha güçlü osteoklast inhibitörleridir.

- **Nitrojen içeren bifosfonatlar (örn., pamidronat, zoledronik asit, ibandronat), nitrojen içermeyen bifosfonatlardan (örn. klodronat, etidronat) daha güçlü osteoklast inhibitörleridir.**

Bifosfonatların üç ana bölmede dağıldığı öne sürülmüştür: serum, kemik yüzeyi ve daha derin kemik. Bifosfonatlar, tercihen, osteoklastların daha aktif olduğu ve osteoklast lakunasında yoğunlaşan, kemiğin yeniden şekillenmesi (remodeling) alanlarında birikir. Sıçan femurlarında radyoaktif olarak işaretlenmiş alendronat ile yapılan in vivo preklinik çalışmalar, bileşiği yalnızca osteoklastlarda saptamış ve osteoklastların bifosfonatlar için ana hedef olduğunu doğrulamıştır.

- **Bifosfonatlar, tercihen, osteoklastların daha aktif olduğu ve osteoklast lakunasında yoğunlaşan, kemiğin yeniden şekillenmesi (remodeling) alanlarında birikir.**

Kemik yeniden modelleme işlemi sırasında, osteoklastlar kemik matriksinden bifosfonatları serbest bırakır ve bunları sıvı fazlı endositoz yoluyla internalize eder, geranil difosfat bölgesine bağlanır ve mevalonat yolundaki farnesil difosfat sentazı inhibe eder. Bu kaskad, protein prenilasyonunun inhibisyonuna, hücre sinyalinin ana düzenleyicilerine ve nihayetinde bir ATP analogu olan Appi üretimine ve hücre apoptozuna yol açar. Bifosfonatlar hem osteoklast alımını hem de osteoklast farklılaşmasını ve ayrıca fonksiyonlarını ve morfolojilerini etkiler.

Çok yakın bir zamanda, flüoresan işaretli risedronat, kortikal kemiğin osteositik lakünleri ve vasküler kanalları içinde lokalize edilmiştir ve bu da bifosfonat aktivitesinin ek bölgelerine işaret etmektedir. Bununla birlikte, osteosit lakunasında bifosfonatların varlığı, ilacın bu hücreler üzerindeki etkisini doğrulamak için yeterli değildir ve in vitro çalışmalar tartışmalıdır. Hem prosurvival hem de proapoptotik etkiler in vitro olarak gözlemlenmiştir ve artan kemik birikimi veya bozulmuş kemik oluşumu lehine veriler in vivo olarak rapor edilmiştir. İn vitro çalışmalar, 100 nM'de bifosfonat canlılığı ve fonksiyonunun inhibisyonunu ve >10 uM konsantrasyonlarda toksisiteyi göstermiştir. Yüksek dozlarda zoledirinin aside maruz kalmanın osteoblastlar için toksik olduğu gösterilmiştir. Diğer yazarlar tarafından osteojenik hücre canlılığı, hücre yoğunluğu ve hücre morfolojisi üzerindeki etkileri hakkında benzer gözlemlere ulaşılmıştır. Buna karşılık, bifosfonatların proanabolik etkileri hakkında birkaç yayın rapor edilmiştir. Bu nedenle, hem in vitro hem de in vivo olarak osteoblastlar ve osteositler üzerinde gözlenen bifosfonatların çift modlu etkileri, büyük olasılıkla test edilen bifosfonatın tipine ve konsantrasyonuna, maruz kalma süresine ve deneysel duruma bağlı olan çok çeşitli proanabolik veya toksik etkilerle temsil edilir. Daha ileri çalışmalar, altta yatan mekanizmanın tanımlanmasına yardımcı olacaktır. Bugüne kadar, bifosfonatların osteolitik lezyonları iyileştirme yeteneğini gösteren hiçbir veri yoktur ve kemik anabolik ajanları araştırılmaktadır.

Çeşitli yayınlar, bifosfonatların potansiyel olarak antianjiyojenik olduğunu göstermiştir. İn vitro çalışmalar, zoledirinin asitin endotel hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonunu ve apoptozunun indüklenmesini ve endotel hücre adezyonunun ve göçünün modülasyonunu indüklediğini göstermiştir. Bu etkiye, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile reseptörü arasındaki otokrin döngünün inhibisyonu ve protein prenilasyonunun müdahalesi aracılık eder. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler de, zoledirinin asitin ilk infüzyonundan hemen sonra

hastalarda VEGF düzeylerinde hızlı ve kalıcı bir düşüş göstererek, bu antianjiyogenik özelliği doğruluyor gibi görünmektedir.

- **Zolediririk asitin, endotel hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonunu ve apoptozunun indüklenmesini ve endotel hücre adezyonunun ve göçünün modülasyonunu indüklediğini gösterilmiştir.**

- **Zolediririk asit, ilk infüzyondan hemen sonra hastalarda VEGF düzeylerinde hızlı ve kalıcı bir düşüş gösterir.**

Bifosfonatların antikanser özellikleri hem in vitro hem de in vivo olarak gözlemlenmiştir ve tümör hücreleri üzerinde doğrudan bir etkinin veya tümörler ve osteoklastlar, tümör ve endotelyum veya tümör ve immun sistem arasındaki döngünün bozulması yoluyla dolaylı bir etkinin sonucu olabilir. Pamidronat ve zolediririk asit tarafından indüklenen sitotoksiste, MM hücre dizilerinin yanı sıra hastadan türetilmiş numunelerde gözlemlenmiştir ve bu, doğrudan bir antitümör etkisini doğrular. Buna mevalonat yolunun, protein prenilasyonunun ve S-fazındaki bloğun inhibisyonu aracılık eder. Ayrıca pamidronat ve zolediririk asit, CD25 ve CD69'un upregülasyonu ve interferon- γ üretimi yoluyla $\gamma\delta$ T hücrelerinin genişlemesini ve aktivasyonunu indükler. MM hücre hatlarının zolediririk asit ile ön işlemi, $\gamma\delta$ T hücrelerinin anti-MM aktivitesini kolaylaştırır. İn vitro gözlemler, farklı in vivo fare modellerinde doğrulanmıştır. Zolediririk asit, plazmositomaların gelişimini önemli ölçüde geciktirmiş ve daha uzun hayatta kalmaya yol açmıştır.

MM ilişkili kemik hastalığının tedavisinin temel taşı osteoklast inhibitörü olan bifosfonatlar oluşturmaktadır. Büyük, çift kör, randomize bir çalışma, aylık intravenöz pamidronat kullanımının ağrıyı ve kemikle ilgili komplikasyonları azaltabileceğini, performans durumunu iyileştirebileceğini ve daha da önemlisi, Durie-Salmon evre III MM ve en az bir litik lezyonu olan hastalarda yaşam kalitesini koruyabileceğini göstermiştir. Zoledronik asit eşdeğer yararlarla sahiptir.

Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) Miyeloma IX çalışması, kemik hastalığına bakılmaksızın kemoterapiye başlayan MM hastalarında zoledronik asidin klodronata karşı etkilerini incelemiştir. Hastalar zoledronik asit (n = 981) veya klodronik asit (n = 979) alacak şekilde randomize edildiğinde, zoledronik asidin mortaliteyi azalttığı ve PFS'yi önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Klodronat ve zoledronik asit kullanan hastalarda benzer şekilde akut böbrek yetmezliği ve tedaviye bağlı ciddi advers olaylar görülmüştür. Zoledronik asit, klodronik asitten daha yüksek çene osteonekrozu oranları ile ilişkilendirilmiştir. MRC Miyeloma IX'un uzun süreli takibi (medyan, 5,9 yıl), klodronik aside kıyasla OS'de (46 aya karşı 52; HR, 0,86; p = 0.01) önemli iyileşme göstermiştir. Uzun vadeli çene osteonekrozu oranlarının da zoledronik asit ile klodronata kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir (%3.7'ye karşı %0.5; p = .0001).

- **Daha önce tedavi edilmemiş MM'li (Miyelom IX) hastaların yer aldığı büyük bir randomize çalışmada, aylık uzun süreli zoledronik asit uygulaması, günlük oral klodronata kıyasla iskeletle ilişkili olayları azaltmış ve OS'yi iyileştirmiştir. Zoledronat lehine sağ kalım avantajının tedaviyi 2 yıldan uzun süreyle kullanan hastalarda izlendiği gösterilmiştir.**

Bifosfonatları plasebo veya farklı bir bifosfonat ile karşılaştıran 20 randomize kontrollü çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, MM tedavisine bifosfonat eklenmesinin vertebra kırıklarını azalttığı ve muhtemelen ağrıyı azalttığı sonucuna varmıştır. Belirli bir bifosfonat diğerine üstün bulunmamıştır.

Çok merkezli bir çalışmada (CALGB 70604), solid maligniteye bağlı kemik metastazı olan veya MM olan hastalar, iki yıl boyunca ayda bir veya üç ayda bir rastgele zoledronik asit tedavisine atanmışlardır. İskeletle ilgili olayların oranları her iki kolda da benzer bulunmuştur. 278 MM hastası arasında, iskeletle ilgili olayların oranları aylık alanlarda %26 iken, üç ayda bir tedavi alanlarda %21 saptanmıştır.

2017 Cochrane sistematik incelemesi, plasebo veya tedavi uygulanmaması ile karşılaştırıldığında, bifosfonat tedavisinin şu sonuçlarla sonuçlandığını bulmuştur:

- Daha az vertebra kırığı – Göreceli risk (RR) 0,74. Bifosfonat ile tedavi edilen her 1000 hasta için yaklaşık 94 daha az hastanın omur kırığı yaşayacağı öngörülür.

- Daha az iskeletle ilgili olay– RR 0,74. Bifosfonat ile tedavi edilen her 1000 hasta için yaklaşık 104 daha az hastanın iskeletle ilgili olay yaşayacağını tahmin edilir.
- İskeletle ilgili ağrının daha iyi kontrolü – RR 0,75. Bifosfonat ile tedavi edilen her 1000 hasta için yaklaşık 130 daha az hastanın iskeletle ilgili ağrı yaşayacağını tahmin edilir.
- Çene osteonekrozu artışı – RR 4.61. Bifosfonatlarla tedavi edilen her 1000 hasta için yaklaşık bir hastada çene osteonekrozu gelişeceği tahmin edilir.
- Benzer nefrotoksisite oranları – Tedaviden bağımsız olarak, yüksek serum kreatinin sıklığı %4 ila %6 olarak tahmin edilmektedir.

İntravenöz bifosfonatlar ağrı kontrolünü iyileştirdiğinden, osteolitik hastalığa bağlı ağrısı olan hastalarda ve kırıkları veya olası kırıkları stabilize etmek için radyasyon tedavisine, analjeziklere veya cerrahi müdahaleye ek olarak kullanımları önerilir. Ağrı kontrolünün nispeten hızlı bir şekilde etkili olduğu görülmektedir. Çalışmalar, semptomatik kemik metastazları olan hastalarda intravenöz pamidronata başladıktan sonra yaklaşık bir hafta içinde analjezinin başladığını bildirmiştir.

Randomize araştırmalar, iskelet röntgenlerinde görülemeyen BT, MRI veya PET/BT ile tanımlanan kemik lezyonları olan hastalarda bifosfonatların etkisini resmi olarak incelememiştir. Bununla birlikte, bu alt grubun aylık intravenöz zoledronik asit ile günlük oral klodronat ile karşılaştırıldığında, anti-MM tedavisi alan iskelet röntgenlerinde kemik hastalığı olmayan MM'li hastaların aylık olarak daha az iskeletle ilgili olay yaşadığını gösteren Tıbbi Araştırma Konseyi (Miyelom IX) çalışması tarafından desteklenmektedir. Bu alt grubun ne kadarının MRI, PET/BT ve/veya kemik dansitometrisi gibi ileri görüntülemelerle kemik kaybı veya kemik lezyonları gösterdiği bilinmemektedir.

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubuna göre, antimiyelema rejimlerine başlayan tüm yeni tanı MM hastaları, görüntüleme çalışmalarında belirgin kemik hastalığı ile başvuranlara ilişkin kanıtlar daha sağlam olmasına rağmen, bifosfonatlarla tedavi için değerlendirilmelidir. Myeloma IX çalışmasının güncellenmiş sonuçlarına göre, çok iyi kısmi yanıt veya daha iyi elde edilemeyen hastalarda hastalık progresyonuna kadar zoledronik asit uygulanmalıdır. Bifosfonatlar daha önce kesildiyse, nüksetme anında yeniden başlanmalıdır. İnaktif MM hastalarında zoledronik asit ve diğer bifosfonatların 2 yıldan fazla devam ettirilmesi, bireysel bazda doktorun takdirine bağlıdır.

ii. Denosumab

Denosumab, reseptör nükleer faktör kappa B ligandının (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand = RANKL) aktivatörüne karşı monoklonal bir antikordur. RANKL, osteoklast oluşumu ve aktivasyonu yolunda önemli bir bileşendir. RANKL'nin inhibisyonu, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.

- **Denosumab, RANKL'a yüksek özgüllükle bağlanan ve bunun RANK ile etkileşimini önleyen, böylece endojen Osteoprotegerinin etkisini taklit eden ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden immünoglobulin G2 sınıfından tamamen insan monoklonal bir antikordur.**

2018'in başına kadar denosumab, osteoporozu olan postmenopozal kadınlar ve kemiğin primer dev hücreli tümörleri veya solid tümörlere sekonder kemik metastazları olan hastalar için ruhsatlandırılmıştı. 2018'de FDA ve EMA tarafından MM hastalarında iskelet ilişkili olayların önlenmesi için denosumaba onay vermiştir.

Büyük, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada, kemik lezyonları olan yeni tanı MM hastalarında (n =1718) denosumab ile zoledronik asiti karşılaştırılmıştır. İlk iskeletle ilgili olaylara ve OS'ye kadar geçen süre her iki kolda da benzer bulunmuştur. Denosumab kolunda daha düşük renal toksisite ve daha yüksek hipokalsemi oranları vardı. Çene osteonekrozu, denosumab kolunda biraz daha yüksekti (%3'e karşı %2) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Denosumab, daha düşük renal toksisite oranları (örn. kreatinin başlangıç değerine göre iki katına çıkması %3'e karşı %7) ve daha yüksek hipokalsemi oranları (%17'ye karşı %12) ile sonuçlandı. Denosumab alan daha fazla hasta çenede osteonekroz geliştirmiş olsa da (%3'e karşı %2), bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

- **Denosumab ile zoledronik asit karşılaştırıldığında ilk iskeletle ilgili olaylara kadar geçen süre, OS ve çene osteonekroz oranı aynı ancak Denosumab kolunda daha düşük renal toksisite ve daha yüksek hipokalsemi oranları vardır.**

Osteoklast İnhibitörleri Tedavisi Öncesi Değerlendirme

Bir osteoklast inhibitörüne başlamadan önce, hastalar ilaç seçimini, dozunu ve uygulamasını değiştirebilecek komorbiditeler açısından değerlendirilmelidir. Bir osteoklast inhibitörüne başlamadan önce tüm hastalarda aşağıdaki laboratuvar değerlendirmesi yapılır:

i. Laboratuvar değerlendirmesi

●Böbrek fonksiyonu – Serum kreatinin bakılır, glomerüler filtrasyon hızı hesaplanır ve albümin için spot idrar örneği değerlendirilir. Böbrek fonksiyonu, osteoklast inhibitörlerinin seçimini ve uygulanmasını etkiler. Bifosfonatlar nefrotoksiktir ve böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması veya kesilmesi gerekir. Buna karşılık, denosumab nefrotoksik değildir, renal olarak temizlenmez ve renal fonksiyon için doz ayarlaması yapılmaz.

●Kalsiyum ve D vitamini – Başlangıçta, serum kalsiyum ve D vitamini (kalsidiol olarak da adlandırılan 25-hidroksivitamin D) düzeyleri ölçülür. Tüm hastalara günlük kalsiyum ve D vitamini takviyeleri almaları önerilir. Hipokalsemi, başta denosumab olmak üzere tüm osteoklast inhibitörlerinin potansiyel bir yan etkisidir.

ii. Görüntüleme

Litik lezyonlar ve tedavi sonrası karşılaştırma için bifosfonat tedavisine başlamadan önce kesitsel görüntüleme (örn. BT, MRI veya PET/BT) yapılır.

Bazı MM hastalarında kesitsel görüntülemede kemik lezyonu yoktur. Bu gibi durumlarda, kemik yoğunluğunu değerlendirmek için çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) uygulanır. Osteoporozu veya osteopenisi olanlara, MM için kullanılan dozlarda bir osteoklast inhibitörü verilir. Uzmanlar, kesitsel görüntülemede tanımlanmış kemik lezyonu olmayan ve normal bir DXA'ya sahip olan MM hastalarına yaklaşımlarında farklılık gösterir.

- **Bazı MM hastalarında kesitsel görüntülemede kemik lezyonu yoktur. Bu gibi durumlarda, kemik yoğunluğunu değerlendirmek için çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) uygulanır. Osteoporozu veya osteopenisi olanlara, MM için kullanılan dozlarda bir osteoklast inhibitörü verilir.**

iii. Koruyucu diş hekimliği

Bir osteoklast inhibitörüne başlamadan önce, aktif oral enfeksiyonları tedavi etmek ve enfeksiyon riski yüksek bölgeleri ortadan kaldırmak için tüm hastalara kapsamlı bir diş muayenesi yapılmalıdır.

Tedavi sırasında hastalara şunları yapmaları önerilir:

- Günlük evde bakım ve periyodik diş temizliği ile mükemmel ağız hijyeni sağlanmalıdır.
- İnvaziv diş prosedürlerinden kaçınılmalıdır (örn. diş implantlarının çıkarılması ve yerleştirilmesi). Daha az invaziv prosedürlere (örneğin, boşluk onarımı, kuron kaplama, kök kanalı) izin verilir. Bu önlemler, çene osteonekrozu riskini en aza indirmek için önemlidir. Osteoklast inhibitörleri çene osteonekrozu riskini artırır. Risk, invaziv diş prosedürlerini takiben önemli ölçüde artar.

Osteoklast İnhibitörü Seçimi ve Uygulaması

Osteoklast inhibitörü seçimi büyük ölçüde böbrek fonksiyonu, toksisiteler ve maliyet tarafından belirlenir.

Böbrek fonksiyonu normal olan (kreatinin klerensi [CrCl] >60 mL/dk) ve osteoklast inhibitörü gerektiren çoğu MM hastası için denosumab yerine zoledronik asit veya pamidronat önerilir. Bunlardan zoledronik asidi, daha kısa infüzyon süresi, daha yüksek potens ve oral klodronat ile karşılaştırıldığında zoledronik asit ile OS yararı öneren bir çalışmaya (Miyeloma IX) dayalı olarak tercih edilir.

Denosumab, bir bifosfonat ile tekrarlayan dozlamadan sonra devam eden akut faz reaksiyonları (grip benzeri sendromlar) olan hastalar için makul bir alternatiftir. İntravenöz zoledronik asit ile karşılaştırıldığında, belirgin şekilde daha yüksek maliyeti ve benzer etkinliği göz önüne alındığında, normal renal fonksiyonu olan diğer hastalarda kullanımı geri plandadır.

İlk dozlama ve uygulama aşağıdaki gibidir:

- Dört haftada bir ≥ 15 dakikada intravenöz olarak 4 mg zoledronik asit.
- Pamidronat 90 mg intravenöz olarak dört haftada bir ≥ 2 saatten fazla.

- Dört haftada bir subkutan Denosumab 120 mg. Denosumab kesilirse, hızlı kemik kaybına ve kırık riskinde artışa yol açabilen rebound osteoklast aktivitesini önlemek için en az bir doz intravenöz bifosfonat verilmelidir.

- **Denosumab kesilirse, hızlı kemik kaybına ve kırık riskinde artışa yol açabilen rebound osteoklast aktivitesini önlemek için en az bir doz intravenöz bifosfonat verilmelidir.**

Bu ajanları karşılaştıran çalışmalar benzer etkinlik bildirmiştir. Aralarındaki seçim esas olarak uygulama süresi, maliyet ve yan etki profillerine göre yapılır. Önemli bir uyarı, hiperkalsemiyi tersine çevirmede pamidronattan daha etkili olduğu için hiperkalsemisi olan hastalarda zoledronik asidin tercih edilmesidir.

- **Hiperkalsemiyi tersine çevirmede pamidronattan daha etkili olduğu için hiperkalsemisi olan hastalarda zoledronik asit tercih edilmelidir.**

Osteoklast inhibitörü gerektiren, böbrek yetmezliği ($CrCl \leq 60$ mL/dak) olan çoğu MM hastası için intravenöz bifosfonat yerine denosumab önerilir. Bifosfonatlardan farklı olarak denosumab nefrotoksik değildir, renal olarak temizlenmez ve renal fonksiyon için doz ayarlaması yapılmaz. Bu nedenle denosumab, iyatrojenik böbrek hasarı potansiyelini önler. Bifosfonatlar, denosumab için daha ucuz ve makul bir alternatif olmaya devam etmektedir. Başlangıçta denosumab ile tedavi edilen miyelomla ilişkili nedenlerden dolayı böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar, etkili anti-miyelom tedavisi ile böbrek fonksiyonları normale dönerse bir bifosfonata geçiş yapılabilir.

- **Bifosfonatlardan farklı olarak denosumab nefrotoksik değildir, renal olarak temizlenmez ve renal fonksiyon için doz ayarlaması yapılmaz.**

Dozlama ve uygulama aşağıdaki gibidir:

- Dört haftada bir subkutan Denosumab 120 mg. Denosumab kesilirse, hızlı kemik kaybına ve kırık riskinde artışa yol açabilen rebound osteoklast aktivitesini önlemek için en az bir doz intravenöz bifosfonat verilmelidir.
- Her dört haftada bir 30 ila 60 dakikada intravenöz olarak 4 mg zoledronik asit. Bu daha uzun infüzyon süresi, maksimum serum konsantrasyonunu azaltmak için kullanılır; bu, preklinik modellerin nefrotoksisite riskini azaltabileceğini öne sürdüğü bir etkidir. Bu, reçete bilgilerinde sağlanan CrCl'ye dayalı doz ayarlamalarından farklıdır.

Bazı merkezler, MM ile ilgili olmayan geri dönüşümsüz böbrek hasarı veya MM nedeniyle kalıcı olarak diyalize giren nadir MM hastalarına, her dört haftada bir ≥ 60 dakikada 4 mg zoledronik asit vermektedir.

- Dört haftada bir damardan 90 mg pamidronat. İnfüzyon süresi CrCl'ye bağlıdır:
- CrCl ≥ 30 mL/dakika: ≥ 2 saatin üzerinde uygulama
- CrCl < 30 mL/dakika: 4 ila 6 saatten fazla uygulama

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">☐ Bifosfonat tedavisi sırasında izlenen renal hasar kandaki ilaç düzeyine ve süresine bağlıdır.☐ Dolayısı ile bifosfonat dozlarının azaltılması veya infüzyon süresinin uzatılması ile önlenebilir. |
|--|

Osteoklast inhibitörü Tedavisi Sırasında İzleme

Bir osteoklast inhibitörü alan tüm hastalar, aşağıdakiler açısından periyodik olarak izlenmelidir:

- Kalsiyum ve D vitamini – Hastalara günlük ek kalsiyum (günde 1000 mg) ve D vitamini (günde en az 400 uluslararası birim [IU]) almaları önerilir.

- ☐ **Hastalara günlük ek kalsiyum (günde 1000 mg) ve D vitamini (günde en az 400 uluslararası birim [IU]) almaları önerilir.**

●Diş sağlığı – Koruyucu diş hekimliğine odaklanan ağız sağlığının periyodik değerlendirmesi.

Bifosfonat (zoledronik asit veya pamidronat) alan hastalarda ek izleme gerekir:

●Serum kreatinin – Her dozdan önce serum kreatinin değerini ölçülür. Bifosfonat, görünürde başka bir neden olmaksızın renal bozulma gelişen hastalarda tutulur. Böbrek fonksiyonu bazalin %10'u içine döndüğünde tedaviye dikkatli bir şekilde devam edilebilir.

●İdrar albümini – Her üç ila altı ayda bir idrarda albümin değerlendirmesi yapılır. Spot idrar testinde albümin (aksi halde açıklanamayan) ortaya çıkarsa, total protein, idrar protein elektroforezi (UPEP) ve albümini ölçmek için 24 saatlik bir idrar toplama işlemi gerçekleştirilir. İdrar albümini >500 mg/24 saat olan hastalarda bifosfonat kesilir. 24 saatlik idrar toplama ile her üç ila dört haftada bir yeniden değerlendirilir. Böbrek fonksiyonu başlangıca döndüğünde, pamidronat infüzyon süresiyle (≥4 saat), dört haftada bir 90 mg'ı aşmayan dozlarda yeniden başlatılabilir.

- ☐ **İdrar albümini >500 mg/24 saat olan hastalarda bifosfonat kesilir.**

Bifosfonat kullanımını izlemek için kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinin rutin olarak değerlendirilmesi önerilmez. Bu belirteçler, ağrı semptomlarındaki ve yaşam kalitesindeki iyileşmeyi tahmin etme yetenekleri açısından klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir.

- ☐ **Bifosfonat kullanımını izlemek için kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinin rutin olarak değerlendirilmesi önerilmez.**

Osteoklast İnhibitörleri ile İlgili Komplikasyonlar

Osteoklast inhibitörü tedavisine bağlı bazı komplikasyonlar bifosfonatlar ve denosumab tarafından paylaşılırken (örn. çene osteonekrozu, hipokalsemi ve diğer elektrolit anormallikleri ve atipik kırıklar), diğerleri ise bifosfonatlara (örn. böbrek yetmezliği, akut faz yanıtları, oküler toksisiteler, kas-iskelet ağrısı, atriyal fibrilasyon) veya denosumaba (örn., rebound vertebral kırıklar, enfeksiyonlar) özgüdür. Hastalar çeşitli komplikasyonlar açısından periyodik olarak izlenmelidir.

- ☐ **Tüm osteoklast inhibitörlerinde görülen yaygın olmayan ancak önemli toksisiteler arasında çene osteonekrozu, hipokalsemi ve atipik femoral ve metatarsal stres kırıkları yer alır. Denosumaba özgü toksisiteler, rebound vertebral kırıkları ve enfeksiyonları içerir.**

- ☐ **Pamidronata kıyasla zoledronik asit ile çene osteonekrozu gelişimi için 9,5 kat daha fazla risk vardır.**

Osteoklast İnhibitörü Kullanan Hastalarda Uzun Vadeli Yönetim

Osteoklast inhibitörü tedavisinin optimum süresine ilişkin sınırlı veri vardır ve uzmanların yaklaşımı farklıdır. Çoğu merkez en az iki yıllık bir süre boyunca aylık tedavi sunup, iki yıl sonra iyi tolere edildiği sürece tüm hastalarda aylık uygulamaya devam edilmesini önerir. Tedavi sırasında MM ilerlerse, osteoklast inhibitörüne devam edilir ve plazma hücre klonuna yönelik anti-MM tedavisinde değişiklik yapılır. Benzer şekilde, hastada iskeletsel bir olay varsa (örn. kompresyon kırığı veya patolojik kırık), osteoklast inhibitörü tedavisine devam edilir çünkü bu tedavi göreceli sayıyı azaltır ancak bu komplikasyonları tamamen önlemez. Diğer uzmanlar, osteoklast inhibitörünü MM ilerlemesinde yeniden başlatmayı planlayarak, yanıt veren veya stabil MM hastalarında osteoklast inhibitörünü iki yıl sonra kesebilir. Önemli

olarak, eğer denosumab kesilirse, hızlı kemik kaybına ve kırık riskinde artışa yol açabilen rebound osteoklast aktivitesini önlemek için en az bir doz intravenöz bifosfonat verilmelidir.

Aktif MM olmayan hastalarda (örn. idame tedavisi görenler) tedavi sıklığı azaltılabilir. Tedavi süresine ilişkin farklı uzman bakış açıları, devam eden tedaviyle potansiyel toksisiteler ve faydalar için farklı değerleri ve tercihleri yansıtır. MM ortamında uzun süreli kullanımla ilgili veriler sınırlıdır çünkü randomize çalışmalar osteoklast inhibitör tedavisini iki yıl veya öncesinde büyük ölçüde durdurmuştur. İki yılı aşan tedavinin daha fazla iskelet yararına ve/veya artan toksisiteye yol açıp açmadığı açık değildir.

- **Tedavi süresiyle ilgili olarak, 2 yıla kadar kemik hedefli tedaviye (bifosfonatlar veya denosumab) devam edilmesi ve 2 yıldan sonra ise klinik yargıya dayalı devam edip edilmemesine karar verilmelidir.**
- **Dozlama sıklığı (aylık veya 3 ayda bir) bireysel hasta kriterlerine ve tedaviye verilen cevaba bağlı olacaktır.**

- **Zoledronat veya pamidronat aktif hastalık süresince 3-4 haftada bir uygulanmalı, TR veya VGPR elde edildikten sonra kesildi ise hastalığın tekrarlaması anında yeniden başlanmalıdır. TR/VGPR sağlanan olgularda bifosfonatlar en az 1 yıl süreyle kullanılmalı ve tedavi süresinin 2 yılı aşmamasına özen gösterilmelidir.**

Çalışmalar, etkinliği korurken toksisiteyi azaltmak için daha seyrek zoledronik asit dozlarını değerlendirmiştir. Bununla birlikte, MM hastaları içeren tek randomize çalışma, daha az sıklıkta uygulamanın aylık uygulama kadar etkili olup olmadığını bilmeyi zorlaştıran önemli kısıtlamalara sahipti.

Açık etiketli, çok merkezli CALGB 70604 çalışmasında, MM veya solid bir malignitenin kemik metastazları olan 1544 hasta, iki yıl boyunca her ay veya her üç ayda bir aynı dozda zoledronik asit (hesaplanan kreatinin klerensine göre ayarlanmıştır) alacak şekilde randomize edilmiştir. İki tedavi kolu, randomizasyondan sonraki iki yıl içinde en az bir iskeletle ilgili olay yaşayan hastaların benzer bir yüzdesini bildirmiştir. Aylık uygulamaya atanan

hastalar, sayısal olarak daha yüksek çene osteonekrozu oranlarına (%2'ye karşı %1) ve böbrek fonksiyon bozukluğuna (%1,2'ye karşı %0,5) sahipti ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. 278 MM hastası arasında, bildirilen iskeletle ilgili olay oranları aylık ve her üç ayda bir tedavi alanlarda sırasıyla %26'ya karşı %21 idi. Bununla birlikte, bu verilerin yorumlanması, kısa takip süresi (medyan 1.2 yıl), MM'li hasta sayısının azlığı ve yüksek erken bırakma oranı (MM'li hastalar arasında %46) nedeniyle ciddi şekilde sınırlıdır. Bu sınırlama, aylık yönetim kolunda iskeletle ilgili olayların olmadığını varsayan ve her üç ayda bir kolunda bırakan tüm hastalar arasında iskeletle ilgili olayların olduğunu varsayan bir en kötü durum senaryosu analizinde gösterilebilir. Bu varsayımsal analizde, iskeletle ilgili olay oranları her üç ayda bir kolda en az iki katına çıkacaktır (%55'e karşı %26). Bu çalışma ayrıca aylık zoledronik asitin uygulandığı MRC Myeloma IX çalışmasında gözlemlenen aylık zoledronik asidin sağkalımdaki potansiyel faydasını hesaba katmamıştır. Her üç ayda bir dozlama ile benzer bir sağkalım faydasının görülüp görülmeyeceği bilinmemektedir.

Osteoklast İnhibitörleri ile İlişkili Çene Osteonekrozu

Genel olarak çene osteonekrozu geriye dönük çalışmalarda %4-11 oranında bildirilmektedir. MRC-IX çalışmasında zoledronat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişme olasılığının yıllık %1 düzeyinde olduğu görülmüştür. Dişlere yönelik girişimler, lokal enfeksiyonlar ve steroid kullanımı diğer risk faktörleridir. Tablo 2'de çene osteonekrozunun önlenmesi için gerekli önlemler özetlenmiştir.

- ☐ **Bifosfonat tedavisine başlamadan önce diş muayenesi yapılmalıdır.**
- ☐ **Dental girişimden 3 ay önce bifosfonat tedavisi kesilmelidir.**

Tablo 2. Çene osteonekrozunun önlenmesi için gerekli önlemler

Çene osteonekrozunun önlenmesi
1. Bifosfonat tedavisi öncesinde diş hekimi değerlendirmesi ve optimal dental hijyen konusunda eğitim verilmelidir.
2. Mevcut veya yüksek riskli dental lezyonların bifosfonat başlanmadan önce tedavisi önerilir.
3. Bifosfonat başladıktan sonra yıllık dental muayene ve gereksiz dental girişimlerden kaçınılması önerilir.
4. Gerekli hallerde öncelikle konservatif dental tedaviler tercih edilmelidir.
5. İnvaziv dental girişimlerin öncesinde 3 ay süreyle bifosfonat tedavisi kesilmelidir.
6. TR/VGPR sağlanan olgularda bifosfonat tedavi süresinin 2 yıl ile sınırlı tutulması önerilir.
7. Çene osteonekrozu gelişenlerde iyileşme olana dek bifosfonat verilmemelidir, tekrar bifosfonat verilmesi kararı bireyselleştirilmelidir.

Radyoterapi

Düşük doz (10-30 Gy) veya tek fraksiyon (8 Gy) ışınlama; kontrol edilemeyen ağrı, olası patolojik kırık veya olası omurilik kompresyonunun palyatif tedavisi için kullanılır. Işınlamanın hematopoietik kök hücre üzerindeki etkisini veya gelecekteki potansiyel tedaviler üzerindeki etkisini sınırlamak için sınırlı tutulu alanlar için kullanılmalıdır. Uygulanan radyasyon dozları, yüksek doz tedavi ve otoHHT için potansiyel adaylarda hematopoietik kök hücre toplanmasını engellememelidir.

Cerrahi

Ağırlık taşıyan kemiklerde olası veya gerçek kırıklar, omuriliğin sıkışması veya vertebral kolon instabilitesi için ortopedik konsültasyon alınmalıdır. Semptomatik vertebral kompresyon kırıkları için vertebroplasti veya kifoplasti düşünülmelidir. Tablo 3'te MM'da kifoplasti endikasyonları ve kontrendikasyonları verilmiştir. Perkütan balon kifoplasti, vertebral kompresyon kırığı içine polimetil metakrilat (PMMA) enjeksiyonu yapmadan önce bir balonun şişirilmesini içerir. Bu prosedür vertebra yüksekliğini geri kazandırır ve ağrı düzeyinin düşürülmesine ve kırık vertebra cismin stabilize edilmesine ilaveten kifotik deformiteyi azaltır.

- MM’da balon kifoplastisinin rolünü değerlendiren ilk prospektif çalışmada tedavi gören hastaların %80’inden fazlası ağrı kontrolünde ciddi iyileşme sağlanmıştır.

Tablo 3. MM’da kifoplasti endikasyonları ve kontrendikasyonları

Endikasyon	Kontrendikasyon
Primer Şiddetli ağrı mevcut (ağrı > 7/10) ve : • Bir veya daha fazla vertebra çökmesi veya • Kemik yıkımı (osteolitik / osteopenik), bir veya daha fazla omurun çökmesi riski yüksektir.	Kesin • Genel veya lokal anestezi kontrendikasyonu • Gebelik • Kanama bozukluğu • Aktif enfeksiyon • Ağrı, vertebra çökmesi ile ilgisi olmayan • Kordon sıkışması • Belirgin istikrarsızlığın varlığı • Şiddetli kardiyopulmoner yetmezlik • Kontrast madde alerjisi
Sekonder • Ağrı yok (VAS’da ağrı ≤ 7/10) ve yükseklik kaybı ve/veya yapısal bütünlük veya stabilite kaybı	Rölatif • T3 üzerindeki lezyonlar • Vertebra plana • Plazmasitoma tıkanıklığı olan fraktür • Retropulsed kemik

Kaynaklar

1. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:812.
2. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22:e119.
3. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99:232.
4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (Accessed on December 18, 2019).
5. Lee OL, Horvath N, Lee C, et al. Bisphosphonate guidelines for treatment and prevention of myeloma bone disease. *Intern Med J* 2017; 47:938.
6. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:488.
7. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:593.
8. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001; 91:1191.
9. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377.
10. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98:1735.
11. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1998; 100:317.

12. McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, et al. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 113:1035.
13. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Lancet* 1992; 340:1049.
14. Laakso M, Lahtinen R, Virkkunen P, Elomaa I. Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Br J Haematol* 1994; 87:725.
15. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327:469.
16. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD003188.
17. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12:CD003188.
18. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1125.
19. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19:370.
20. Menssen HD, Sakalová A, Fontana A, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2353.
21. Daragon A, Humez C, Michot C, et al. Treatment of multiple myeloma with etidronate: results of a multicentre double-blind study. Groupe d'Etudes et de Recherches sur le Myélome (GERM). *Eur J Med* 1993; 2:449.
22. Petcu EB, Schug SA, Smith H. Clinical evaluation of onset of analgesia using intravenous pamidronate in metastatic bone pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24:281.
23. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, 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; 376:1989.

24. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 2008; 113:1588.
25. D'Arena G, Gobbi PG, Broglia C, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma* 2011; 52:771.
26. Berenson JR, Yellin O, Boccia RV, et al. Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin Cancer Res* 2008; 14:6289.
27. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood* 2012; 119:5374.
28. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, et al. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:354.
29. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017; 105:11.
30. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:558.
31. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:743.
32. [file:///C:/Users/bconnor/Downloads/20191206_f0cdfa57-95e5-416b-bc2f-cde2491c2fd0%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/bconnor/Downloads/20191206_f0cdfa57-95e5-416b-bc2f-cde2491c2fd0%20(1).pdf) (Accessed on February 27, 2020).
33. Vinholes JJ, Purohit OP, Abbey ME, et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol* 1997; 8:1243.
34. Kyle RA. The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 2000; 132:734.
35. Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, et al. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1991; 9:1397.

36. The treatment of metastatic carcinoma and myeloma of the femur: Clinical practice guideline (2020). Jointly prepared by the Musculoskeletal Tumor Society (MSTS), American Society for Radiation Oncology (ASTRO), and American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://msts.org/view/download.php/education/mbd-cpg-amended> (Accessed on November 30, 2020).
37. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:48.
38. Raje N, Vescio R, Montgomery CW, et al. Bone Marker-Directed Dosing of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Multiple Myeloma: Results of the Z-MARK Study. *Clin Cancer Res* 2016; 22:1378.