

Carta al Director / Letter to the Editor

Los Bisfosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: Situación actual

Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osteonecrosis: An update

Yolanda Jimenez Soriano ⁽¹⁾, Jose V. Bagan ⁽²⁾

(1) Médico Adjunto

(2) Catedrático de Medicina Oral de la Universidad de Valencia. Jefe de Servicio de Estomatología. Hospital General Universitario de Valencia. España.

Correspondencia / Address:

Dra. Yolanda Jiménez Soriano
Hospital General Universitario
Servicio de Estomatología
Avda/ Tres Cruces s/n
46014 Valencia - Spain
E-mail: quin@ctv.es

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-Indice Médico Español
-IBECS

Recibido / Received: 28-01-2005 Aceptado / Accepted: 10-3-2005

Jimenez-Soriano Y, Bagan JV. Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osteonecrosis: An update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10 Suppl2:E88-91.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

Los bisfosfonatos (BF) son fármacos inhibidores de la resorción ósea utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple, de metástasis óseas, e hipercalcemia maligna (hipercalcemia inducida por el tumor), aumentando la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. También son ampliamente utilizados en la prevención y tratamiento de la osteoporosis y algunas enfermedades óseas como la enfermedad de Paget (1).

El mecanismo de acción no está completamente aclarado, interviniendo varios factores. Actúan fundamentalmente en el hueso, uniéndose a la hidroxiapatita con lo que inhiben la resorción ósea osteoclástica, sin intervenir en la formación y mineralización. También inhiben la actividad de los osteoclastos e inducen a su apoptosis. Frenan la liberación de calcio óseo inducido por factores estimulantes liberados por las células tumorales. Ciertos bisfosfonatos, particularmente los más recientes y potentes que incorporan nitrógeno en su molécula, muestran un efecto inhibitorio de la proliferación celular tumoral y de la angiogénesis (1,2)

Son fármacos ampliamente utilizados a nivel mundial con unos claros beneficios contrastados clínicamente, sobre todo para enfermedades malignas como el mieloma múltiple, así en septiembre 2002 un grupo de oncólogos expertos en mieloma múltiple realizaron una guía para su administración incluyendo la utilización de dos potentes BF el Pamidronato (Aredia® a dosis de 90 mg en perfusión iv durante 2h) y el ácido Zoledrónico (Zometa® a dosis de 4 mg en perfusión iv durante 15 minutos), evaluando periódicamente la función renal e indicando el mantenimiento del tratamiento de manera indefinida a menos que los

Bisphosphonates (BPs) are bone resorption inhibitors used in the treatment of multiple myeloma, bone metastasis, and malignant hypercalcemia (tumor-induced hypercalcemia), with the purpose of improving patient survival and quality of life. They are also widely used to prevent and treat osteoporosis, and certain bone disorders such as Paget's disease (1).

The mechanism of action of BPs has not been fully clarified, though a number of factors are known to intervene. These drugs fundamentally act at bone level by binding to hydroxyapatite – thereby contributing to inhibit osteoclastic bone resorption without interfering in bone formation and mineralization. They also inhibit osteoclast activity and induce apoptosis of these cells. BPs antagonize bone calcium release induced by stimulating factors produced by tumor cells. Certain BPs – particularly the most recent and potent drugs that incorporate nitrogen to their molecular structure – exert inhibitory action upon tumor cell proliferation and angiogenesis (1,2).

These drugs are widely used worldwide, with clear and clinically contrasted benefits – particularly in application to malignancies such as multiple myeloma. Accordingly, in September 2002, a group of experts in multiple myeloma developed a clinical guide for the administration of BPs, including the use of two potent agents: Pamidronate (Aredia®, at a dose of 90 mg in intravenous perfusion for 2 h) and Zoledronic acid (Zometa®, at a dose of 4 mg in intravenous perfusion during 15 minutes), with periodic evaluation of kidney function and recommending the maintenance of treatment indefinitely, unless the adverse effects are seen to outweigh the benefits. These drugs have also been widely

efectos adversos fueran mayores a los beneficios. También han sido ampliamente utilizados en las metástasis óseas de tumores sólidos como cáncer de mama. Pueden administrarse separada o conjuntamente siendo el ácido zoledrónico 100 veces más potente que el pamidronato requiriendo menor dosis y menor tiempo de perfusión (3).

En los últimos años se ha descrito en pacientes con mieloma múltiple y cáncer de mama fundamentalmente la aparición de una nueva complicación, la osteonecrosis maxilar. En ellos no existía evidencia de metástasis o lesiones mandibulares propias de la enfermedad y no habían recibido radioterapia. En las diferentes series de casos publicados la única medicación común utilizada por todos ellos fueron los bisfosfonatos especialmente los de administración intravenosa (ácido Zoledrónico y el Pamidronato). Algunos recibían también quimioterapia y corticoides (4-6).

Las primeras revisiones amplias sobre esta complicación publicadas en la literatura fueron de Marx con 36 casos en 2003 (4), Ruggiero 63 casos en 2004 (5) y Bagán 10 casos en 2005 (6). Estos efectos secundarios no habían sido detectados en los ensayos clínicos previos a la utilización de estos fármacos y fue en septiembre del 2004 ante las crecientes publicaciones cuando Novartis (casa comercial) junto con la food and drug administration (FDA) realizan un comunicado avisando y modifican las recomendaciones en el uso de Zometa® y Aredia® incluyendo la ON como posible efecto secundarios en el apartado de “experiencias tras la utilización del fármaco” y de “precauciones”, poniendo en marcha estudios para determinar esta relación (7).

La tasa de incidencia afecta a un pequeño porcentaje de pacientes que están tomando ácido zoledrónico y pamidronato. Aunque actualmente esta incidencia es incierta, se está detectando un crecimiento importante de esta complicación, en lo que se ha venido a llamar “creciente epidemia” por la amplia utilización que existe de estos fármacos (8).

Parece estar causada por la combinación de falta de aporte vascular y falta de remodelado y regeneración ósea, por lo tanto, fármacos utilizados en disminuir la destrucción ósea causada por las células tumorales terminan produciendo problemas óseos en algunos pacientes.

Esta necrosis ósea avascular se ha descrito localizada únicamente en los maxilares, tanto en el superior como en la mandíbula, sugiriendo los diferentes autores que esta predilección se debe a que es el único tejido óseo sometidos a traumas continuos y expuesto al medio ambiente a través del surco gingival, así un alto porcentaje de casos son desencadenados por extracciones dentarias (70%) aunque existen pacientes sin antecedente de manipulación dentaria. Otro factor favorecedor de esta localización sería que las arterias mandibulares son arterias terminales, favoreciendo así la osteonecrosis (4-6).

El riesgo de ON aumenta con la manipulación dental y la mala higiene de manera que al exponerse el hueso a la flora oral tras las extracciones dentarias, se sobre infecta produciendo dolor importante, tumefacción, supuración purulenta y necrosis ósea progresiva muy difícil de tratar (5,6).

La sociedad del mieloma múltiple (IMF) ha descrito como factores de riesgo para sus pacientes la edad, antecedente de radia-

used in patients with solid tumors (e.g., breast cancer) and bone metastasis. The substances can be administered separately or in combination – zoledronic acid being 100 times more potent than pamidronate – as a result of which lower doses of the former are required, with briefer infusion times (3).

In recent years, and fundamentally in patients with multiple myeloma and breast cancer, there have been reports of a new complication of BPs: maxillary osteonecrosis. In these individuals there was no evidence of mandibular metastases or lesions inherent to the disease, and no radiotherapy had been provided. In the different series published to date, the only prescribed medication common to all patients was BPs, involving particularly the intravenous route (zoledronic acid and pamidronate). Some patients also received chemotherapy and corticoids (4-6).

The first extensive reviews of this complication to appear in the literature were conducted by Marx with 36 cases in 2003 (4), Ruggiero with 63 cases in 2004 (5), and Bagán with 10 cases in 2005 (6). These side effects had not been detected in the clinical trials carried out prior to marketing of these BPs, and it was only in September 2004 when the manufacturing company (Novartis), in the face of the increasing number of reports, and the United States Food and Drug Administration (FDA) issued a warning communication and modified the recommendations for use of Zometa® and Aredia®. Accordingly, osteonecrosis was included among the potential side effects, under the section “Postmarketing experience” and “Precautions for use”, and studies were initiated to further explore the relationship between BPs and osteonecrosis (7).

Only a small percentage of patients receiving zoledronic acid and pamidronate suffer this adverse effect. However, while the precise incidence is unclear, an important increase in such complications is observed – referred to as a “growing epidemic” attributable to the widespread use of these drugs (8).

BP-induced osteonecrosis appears to be caused by a combined lack of vascular perfusion and bone remodeling and regeneration. Consequently, drugs used to reduce the bone destruction caused by tumor cells in turn produce bone problems in some patients.

Such avascular bone necrosis has been described only in the upper and lower jaws. Some authors have suggested that the predilection for these locations is attributable to the fact that the jaws are the only bone structures subjected to continuous trauma with exposure to the environment through the gingival sulcus. Accordingly, a large proportion of cases are associated with tooth extractions (70%) – though some affected patients have no history of dental manipulation. Another parameter favoring this location would be the fact that the mandibular arteries are terminal vessels – thereby contributing to facilitate the development of osteonecrosis (4-6).

The risk of osteonecrosis increases with dental manipulation and poor oral hygiene. Accordingly, on exposing the underlying bone to the oral flora after tooth extraction, overinfection takes place – with important pain, swelling, purulent suppuration and progressive bone necrosis that proves very difficult to treat (5,6).

The International Myeloma Foundation (IMF) has described the following risk factors for maxillary osteonecrosis: patient age, antecedents of maxillary irradiation, the use of other drugs

ción maxilar, otras medicaciones como corticoides, problemas dentales, extracciones, implantes y obturaciones (9).

Se han descrito casos de ON en pacientes que estaban bajo tratamiento con BF durante años y en pacientes sometidos a esta terapia pocas semanas antes de desarrollar esta complicación (10), sin embargo Brian et al (9) en una encuesta en red realizada a 812 pacientes con mieloma múltiple 46 de ellos (5.7%) indicaron ON mandibular, y 46 tuvieron sospecha de ON dando un total de 92 pacientes (11.4%) y determina que el riesgo de padecer ON es tiempo dependiente y llega a ser significativo a partir de los 12 meses ($p = 0.03$) aumentando después de los 36 meses ($p = 0.004$). En este estudio observa también que la utilización de prednisona en estos pacientes (sola o como parte del Melfalan/prednisona) es un riesgo añadido pero no tiempo-dependiente (9).

No se ha establecido un tratamiento efectivo. Algunos responden con antibioterapia siendo útil las penicilinas (amoxicilina + clavulanico) junto con irrigaciones locales con clorhexidina al 0,12%, y desbridación de los secuestros óseos (4-6), mientras otros no mejoran tras grandes resecciones óseas y cámara hiperbárica (30 sesiones) previa a la resección marginal siendo muy difícil obtener márgenes quirúrgicos con tejido óseo vascularizado (4-6,11-12). Si el problema persiste la Organización internacional del mieloma múltiple recomienda la supresión del fármaco de 2 a 4 meses para facilitar la recuperación. Si son pacientes sin ON que tienen que ser sometidos a cirugía de manera absolutamente necesaria también está recomendada la retirada del fármaco ya que existe una mala recuperación si siguen bajo tratamiento con BF, pero no se conoce con certeza si esto podrá prevenir la aparición de ON (12).

Recomiendan la utilización de prótesis lo más ajustadas posible. El tratamiento de conductos y las obturaciones pueden realizarse para mejorar la conservación de los dientes. La colocación de implantes está contraindicada. Los mejores tratamientos son una cuidadosa evaluación dental y cuidados preventivos en todo paciente que va a recibir tratamiento con BF (12).

Existen muchas cuestiones que tendrán que ser clarificadas en el futuro, como cual es la incidencia real de esta complicación, ya que en los estadios iniciales del proceso los cambios óseos no pueden ser detectados mediante pruebas radiológicas (10). También se cuestiona si no solo van a afectarse los pacientes en tratamiento con BF para las enfermedades malignas, o también pueden llegar a afectarse los pacientes en tratamiento con BF menos potentes utilizados para el tratamiento de la osteoporosis ya que entre los 63 casos publicados por Ruggiero 7 pacientes estaban con tratamiento oral de BF para la osteoporosis (5).

such as corticoids, dental problems, tooth extractions, implants and fillings (9).

There have been reports of osteonecrosis in patients receiving treatment with BFs for years, and also in patients who have used the drug for only a few weeks (10). In this context, Brian et al. (9), in an evaluation of 812 patients with multiple myeloma, recorded mandibular osteonecrosis in 46 cases (5.7%), with suspected mandibular osteonecrosis in another 46 cases (92 cases in total; 11.4%). The risk of osteonecrosis was found to be time-dependent and significant after 12 months ($p = 0.03$), with a further increase after 36 months ($p = 0.004$). This study also found prednisone (either alone or as Melfalan / prednisone) to be an added risk factor, though without time-dependency (9). No effective treatment has been established, though some cases respond to antibiotics. In this sense, penicillins (amoxicillin plus clavulanate) are useful, together with local 0.12% chlorhexidine rinses and debridement (4-6). In contrast, other patients fail to improve after major bone resection and hyperbaric therapy (30 sessions) prior to marginal resection – it being very difficult to obtain surgical margins with vascularized bone (4-6,11-12). If the problem persists, the International Myeloma Foundation recommends suppression of the drug for 2-4 months to facilitate recovery. If the patients do not have osteonecrosis and must undergo surgery, then the IMF also advises discontinuing treatment, since continued BP dosing complicates postoperative recovery. However, it is not fully clear whether this measure is able to prevent the appearance of osteonecrosis (12).

The IMF also recommends maximum prosthetic adjustment. Root canal treatment and filling can be considered to improve dental preservation. Implant placement is contraindicated, however. The best management option comprises careful dental evaluation and preventive care for all patients programmed for BP therapy (12).

Many questions remain to be clarified, including the true incidence of this complication, since in the early stages of the process the bone changes may not be detected by radiological techniques (10). It is also unclear whether only patients receiving BPs for malignant disease will be affected by osteonecrosis, or whether patients administered less potent BPs for osteoporosis are also at risk – since of the 63 cases described by Ruggiero, 7 were receiving BPs via the oral route for the management of osteoporosis (5).

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Heymann D, Ory B, Gouin F, Green JR, Redini F. Bisphosphonates: new therapeutic agents for the treatment of bone tumours. Trends in Molecular Medicine 2004;10:337-43.
2. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonates compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther 2002;302:1055-61.
3. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2002;20:3719-36.
4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61: 1115-8.
5. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of Bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:527-34.
6. Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milián MA, Sanchis JM, et al. Cancer chemotherapy induced avascular jaw osteonecrosis: series of 10 cases. J oral Pathol Med 2005;34:120-3.
7. Hohneker JA. Novartis Oncology . 24 septiembre 2004.<http://www.novartis.com>
8. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. American J Med 2004;15: 440-1.
9. Brian GM, Durie MD. Zometa and osteonecrosis of the jaws a new update Julio 2004. <http://myeloma.org/main.jsp.aredia/>
10. Migliorati CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral pathol, Oral Radiology Endo 2005;99:135.
11. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral pathol Oral Radiology Endo 2004;98:259-60.
12. Berenson JR. 4/6/04. <http://multiplemyeloma.org/treatments/3.06.html>.