

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Odontología

**NECROSIS MANDIBULAR ASOCIADA AL
TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS:
MECANISMOS IMPLICADOS, FACTORES DE
RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN**

Número identificativo

102

Madrid, curso 2020/2021

RESUMEN

Introducción: la osteonecrosis mandibular es un efecto adverso de los fármacos antirresortivos como los bifosfonatos. Los pacientes expuestos al riesgo de osteonecrosis son los que están bajo terapia con bifosfonatos por tener enfermedades como cáncer, metástasis óseas o otras enfermedades como osteoporosis. Hay bifosfonatos de administración oral y bifosfonatos de administración intravenosa con diferente campo de utilización.

Objetivo: investigar sobre la osteonecrosis mandibular recorriendo todos los puntos relevantes de esta patología.

Materiales y métodos: se seleccionaron 30 artículos entre 2015 y 2020 utilizando Pubmed y Medline Complete. Además, se ha distribuido una encuesta online de 6 preguntas a profesionales Odontólogos.

Resultados: la administración intravenosa supone un riesgo mayor de osteonecrosis dada la dosis y la potencia que reciben. Otros factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de una osteonecrosis mandibular son los tratamientos dentales invasivos, como las extracciones, consideradas un factor desencadenante de esta patología. Así es crucial integrar el paciente en programas preventivos, que fomenten la disminución de patologías dentales para evitar posteriores tratamientos traumáticos.

Es relevante identificar el estadio de osteonecrosis que corresponde para elegir el tratamiento más adecuado y eficaz.

Respecto al *drug holiday* o la suspensión del fármaco antes de un procedimiento dental invasivo considerado como medida preventiva, aún no se ha llegado a un grado de acuerdo sobre la potencial eficacia de aplicación.

Además, la investigación se ha centrado en valorar un fármaco sustituto como el denosumab. Este último es empleado con similares indicaciones que los bifosfonatos, presentando ventajas

terapéuticas, pero sin incrementar su seguridad en la prevención de la osteonecrosis mandibular.

Conclusiones: la osteonecrosis mandibular por bifosfonatos puede ser considerada una de las patologías más emergentes y severas en la odontología. La comunidad médica y odontológica tiene la necesidad de plantear pautas preventivas y terapéuticas debida las gravedad de esta patología.

Abstract

Introduction: osteonecrosis of the jaw is an adverse effect of antiresorptive drugs such as bisphosphonates. Patients exposed to the risk of osteonecrosis are those who are under bisphosphonates therapy for having diseases such as cancer, bone metastases or other such as osteoporosis. There are bisphosphonates for oral administration and bisphosphonates for intravenous administration with different fields of use.

Objective: to investigate on mandibular osteonecrosis, covering all the relevant points of this pathology.

Materials and methods: 30 articles have been selected between 2015 and 2020 using Pubmed and Medline Complete.

In addition, an online survey of 6 questions has been distributed to dental professionals.

Results: intravenous administration involves a greater risk of osteonecrosis due to the dose and the potency they have.

Other risk factors that can favor the appearance of osteonecrosis of the jaw are invasive dental treatment such as extractions, considered a trigger factor for the pathology.

Thus, it is crucial to integrate the patient into preventive programs, which promote the reduction of dental pathologies to avoid subsequent traumatic treatments.

It is important to identify the corresponding osteonecrosis stage in order to choose the most appropriate and effective treatment.

Regarding the drug holiday or the suspension of therapy before an invasive dental procedure, as a way of prevention.

No agreement has been reached yet on the potential effectiveness of application.

Furthermore, research has focused on evaluating a substitute drug such as denosumab.

The latter is used with the same indications as bisphosphonates, presenting therapeutic advantages, but without increasing its safety in the prevention of osteonecrosis of the jaw.

Conclusions: osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates can be considered one of the most emerging and severe pathologies in dentistry. The medical and dental community has received the need to propose preventive and therapeutic guidelines due to the seriousness of this pathology.

Índice

INTRODUCCIÓN	6
Los bifosfonatos	7
Composición química	8
Indicaciones	10
Osteonecrosis mandibular	11
Proceso de osteonecrosis asociado a terapia con bifosfonatos	18
Factores de riesgo	20
Prevención	23
Tratamiento de la osteonecrosis mandibular	28
Drug holiday	34
Terapia alternativa a los bifosfonatos	37
OBJETIVOS	39
MATERIALES Y MÉTODOS	39
RESULTADOS	41
Estudio de los factores de riesgo asociados	41
Estudio de la medidas preventivas	47
Estudio de las modalidades de tratamiento	48
Estudio sobre la suspensión del fármaco	51
Estudio sobre el Denosumab como sustituto a los bifosfonatos	53
Análisis de opinion y criterio de los Odontologos especialistas	55
DISCUSIÓN	61
CONCLUSIONES	63
RESPONSABILIDAD	66
BIBLIOGRAFÍA	67
ANEXOS	71
Articulos	71
Consentimiento informado y encuesta	102

ONJ	<i>Osteonecrosis of the Jaw</i>
BRONJ	<i>Bisphosphonates Related Osteonecrosis of the Jaw</i>
V.O.	Vía oral
V.I.	Vía intravenosa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
CBCT	<i>Cone Beam Computed Tomography</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
TC	Tomografía Computarizada
HBO	<i>Hyperbaric Oxygen Therapy</i>
LLLT	<i>Low-Level Laser Therapy</i>
MOT	<i>Medical Ozone Therapy</i>
Rank-l	<i>Rank Ligand</i>

INTRODUCCIÓN

La investigación farmacológica sostenida a lo largo de los años ha generado fármacos innovadores para la prevención y el tratamiento de distintas enfermedades.

Entre estas, la osteoporosis es una patología que conlleva una problemática particularmente importante en la población femenina post menopáusica.

Para su tratamiento han sido introducidos nuevos fármacos que han mostrado resultados relevantes respecto la resorción ósea y la disminución de fracturas. Entre ellos cabe destacar los bifosfonatos.

Con una perspectiva de años de empleo como tratamiento crónico, se ha evidenciado que un porcentaje no elevado, pero tampoco desdeñable de pacientes tratados con este tipo de fármacos desarrollaban complicaciones de osteonecrosis mandibular tras tratamientos quirúrgicos odontológicos con implicación ósea.

Por lo tanto, se empezó a relacionar *a posteriori* la toma de los medicamentos (tipo bifosfonato) con el desarrollo de esta patología.

La osteonecrosis mandibular es una problemática muy actual y una complicación asociada a tratamientos odontológicos y a ciertos factores de riesgo que ha sido estudiada durante muchos años, contándose actualmente con una amplia base de publicaciones científicas referidas al tema.

Sin embargo, todavía sigue existiendo una situación de incertidumbre y desconocimiento para muchos odontólogos respecto a su etiología y su relación con otras condiciones fisiológicas y tratamientos.

Los bifosfonatos

Los bifosfonatos son una clase de fármacos clasificada como potentes inhibidores de la resorción ósea.

La aparición de estos medicamentos fue en 1800 pero su utilización tuvo lugar solo a partir de los últimos cuarenta años. (1)

Composición química

Los bifosfonatos son unos compuestos sintéticos formados por una estructura química muy similar a la del pirofosfato, un regulador endógeno de la mineralización ósea.

Tanto el pirofosfato como los bifosfonatos están compuestos por dos grupos de fosfatos.

Se diferencian por el elemento central de la estructura básica, que en el pirofosfato es el oxígeno (P-O-P) mientras en los bifosfonatos se sustituye por el carbono (P-C-P). (1)(2)

Esta estructura química P-C-P proporciona a estos fármacos mucha afinidad por la hidroxiapatita (OHA).

Hay dos principales tipos de bifosfonatos, los que contienen nitrógeno (Aledronato, Risedronato, Pamidronato) y los que no lo contienen (Etidronato, Tiludronato). (2)

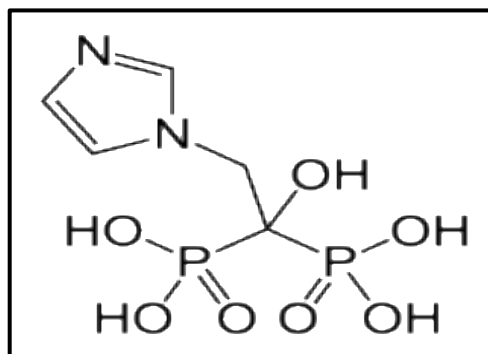


Figura 1: *formula química del zoledronato a partir de la fuente Wikipedia.*

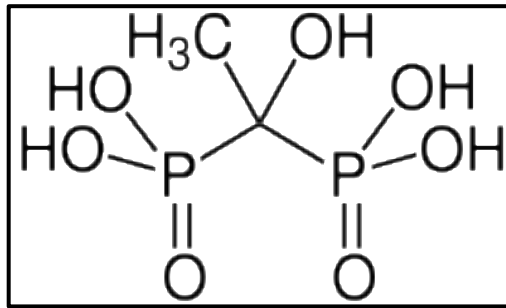


Figura 2: *formula química del etidronato a partir de la fuente Wikipedia.*

Esta característica hace que este fármaco sea capaz de depositarse casi por el 50% de su concentración en el interior de la matriz ósea y en los mismos osteoclastos tan pronto como se pone en circulación.

Esta tendencia a acumularse en el tejido óseo no es casual, sino que se debe a la propensión del bifosfonato de integrarse en huesos sujetos a continuos procesos de remodelación, como las estructuras maxilares. (3)(4)(5)(6)

Estas zonas están muy sujetas a procesos inflamatorios, debido a la producción de numerosos factores, activan los osteoclastos y la proliferación de sus precursores. (4)

Estos potentes inhibidores de la resorción ósea tienen la capacidad de alterar las funciones de los osteoclastos de diferentes maneras, interfiriendo en el reclutamiento, en la formación y en la diferenciación hasta provocar la muerte celular programada, llamada apoptosis. (7)

Esta acción, desde el punto de vista molecular, depende de un efecto inhibitorio que ejercen los bifosfonatos sobre la enzima farnesil difosfato sintasa, responsable de provocar drásticas alteraciones del citoesqueleto disminuyendo la capacidad de resorción ósea de los osteoclastos y causando su apoptosis. (2)

Indicaciones

Hay diferentes tipos de bifosfonatos y el empleo de cada uno se difiere según el tipo de patología que se debe tratar, tanto en la dosis como en la vía de administración.

Principio activo	Vía administración	Nombre comercial
Etidronato	V.O.	Osteum
Clodronato	V.O.	Bonefos
Alendronato	V.O.	Fosamax
Risedronato	V.O.	Acrel, Actonel
Tiludronato	V.O.	Skelid
Pamidronato	V.I.	Aredia
Ibandronato	V.I.	Boniva, Bondronat, Abrion
Zoledronato	V.I.	Zometa

(8)

Tabla I: *Tipos de bifosfonatos según el principio activo y la vía de administración. En primer lugar, se mencionan los administrados por vía oral (v.o). y luego los de vía intravenosa (v.i.) con su propios nombres comerciales. Datos obtenidos a partir del análisis del estudio de Asier Eguia et al. (8)*

El empleo de estos fármacos tienen el fin de reducir el riesgo de aparición de complicaciones relativas a patologías que provocan pérdida ósea.

Los pacientes que necesitan esta terapia son los que se encuentran afectados por diferentes dolencias que involucran el sistema esquelético, como la hipercalcemia maligna, metástasis óseas de tumores sólidos con varios orígenes, como pueden ser carcinoma de mama, próstata, renal, mieloma múltiple y también de patologías llamadas osteometabólicas benignas como la osteoporosis y la enfermedad de Paget.

Los bifosfonatos administrados por vía intravenosa (v.i.) son indicados sobretodo para las patologías que afectan el sistema esquelético.

El pamidronato (Aredia) y lo zoledronato (Zometa, Reclast) se describen como bifosfonatos de segunda y tercera generación y son administrados por v.i., con un intervalo de dosificación que va desde tres a cuatro semanas.

La terapia de bifosfonatos administrados por v.o. se dirige principalmente a los pacientes afectados por osteoporosis.

En este caso son indicados bifosfonatos de distinto tipo que los anteriores, como el aledronato (Fosamax), el residronato (Actonel) o el ibandronato (Boniva) que es el más reciente aprobado de la FDA (*Food and Drug Administration*). (9)(10)

Osteonecrosis mandibular

La osteonecrosis mandibular (ONJ) es un efecto adverso común derivado de la terapia por bifosfonatos. Está descrita como una de las mayores y recientes patologías odontológicas.

Fue asociada a la terapia por bifosfonatos por primera vez en el 2003 por Marx (10) en un artículo, que reportaba la aparición de 36 casos de ONJ.

Finalmente en 2004 fue identificada como una entidad patológica por Ruggiero.(11) La ONJ no obstante tiene un largo pasado: al final del siglo 19 fue denominada por primera vez como

“*phossy jaw*” y su nombre se asoció con las mujeres trabajadoras de las industrias manufactureras.

Estos tipos de industrias empleaban materiales como el fósforo blanco y amarillo para la fabricación de cerillas. Se descubrió que este tipo de material era muy tóxico, por contener el pirofosfato y al ser manejado por los trabajadores, podría ser inhalado, provocando así la aparición de las osteonecrosis mandibulares y de otros trastornos.

Se llegó finalmente a su prohibición en el convenio de Berne en 1906. (9) *The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* ha establecido tres criterios de diagnóstico para la ONJ que son precisamente, la presencia de tratamiento actual o previo por bifosfonatos, presencia de necrosis en los huesos maxilares que persiste por más de 8 semanas y la no exposición a radioterapia en la región craneofacial. Cuando hay la presencia de las tres condiciones se identifica como un cuadro de osteonecrosis. (4)(8)

Hay una mayor frecuencia de aparición de necrosis en el hueso mandibular y eso es debido a sus propios factores anatómicos y fisiológicos.

En la mandíbula se encuentran localizados los dientes que al erupcionar provocan una ruptura del epitelio oral que puede convertirse en una vía de paso directa de las bacterias hacia el hueso y causar la aparición de focos infecciosos.

También la consistencia débil de la mucosa que recubre el hueso mandibular puede ser causa de infección bacteriana debido a la posibilidad de sufrir microtraumatismos y heridas a lo largo de las funciones masticadoras.

La probabilidad de que puedan aparecer infecciones, es debida sobre todo a la cantidad de bacterias presentes en el medio oral, las cuales se conocen casi 8000 tipos diferentes. Esta presencia elevada también puede ser la causa de la fácil aparición de patologías dentarias infecciosas como caries, pulpitis, periodontitis apical, enfermedad periodontal, que pueden

provocar una respuesta inflamatoria en la mandíbula, alterando el equilibrio de este sistema. Asimismo los tratamientos dentales invasivos como extracciones quirúrgicas y colocación de implantes, pueden tener como resultado la aparición de focos infecciosos. (6)

La mayor frecuencia de aparición de ONJ en el hueso del maxilar inferior es descrita principalmente por una combinación de tres factores(12):

- la gran cantidad de fármaco acumulado en el hueso
- la proximidad a grandes colonias bacterianas
- la frecuencia diaria de *stress* mecánico y masticatorio

Se observó que la ONJ solía ser más frecuente en las mujeres respecto a los varones por el simple hecho de que el tratamiento con bifosfonatos, se suele emplear para tratar cuadros de osteoporosis durante la menopausia. (3)(4)(11)

La osteonecrosis mandibular relacionada al tratamiento con bifosfonatos (BRONJ) se diagnóstica a través de algunos signos clínicos, radiográficos y por los síntomas referidos por parte del paciente.

Los síntomas más frecuentes son:

- Odontalgia que no está asociada a ninguna causa odontogénica
- Dolor sordo en el cuerpo mandibular y que se va irradiando por toda la articulación temporomandibular
- Dolor sinusal asociado a la inflamación del piso sinusal
- Alteraciones de la función neurosensorial

- Halitosis

Los signos clínicos son:

- Presencia de hueso necrótico expuesto en la mandíbula o no
- Movilidad o pérdida de dientes sin correlación con enfermedad periodontal crónica
- Presencia de una fístula intraoral o extra oral sin necrosis pulpar debida a caries asociada
- Asimetría mandibular
- Tumefacción de los tejidos blandos
- Retraso en la reparación de la mucosa alveolar sucesiva a una intervención quirúrgica
- Secuestros espontáneos de fragmentos óseos
- Parestesia de los labios (signo de Vincent)

Entre los signos radiográficos se pueden observar una pérdida de hueso alveolar no reconducible a enfermedad periodontal crónica, cambios en la trama trabecular del hueso, oscurecimiento del ligamento periodontal, formación de secuestros y curación incompleta del lugar de extracción. (3)(2)(13)

Ruggiero en 2006 (11) propuso una clasificación para identificar los diferentes estadios de la ONJ.

Dicha clasificación se basaba en tres estadios.

1. El primero incluye todos los casos de ONJ con exposición de hueso pero sin signos ni síntomas de infecciones.
2. El segundo es similar al primero pero con evidencia clínica de infección.
3. En el último estadio incluye todas las manifestaciones clínicas de los dos anteriores y además la presencia de otras alteraciones como fracturas patológicas y fístulas extraorales con áreas de osteólisis que sobrepasaban el reborde mandibular inferior.

Esta clasificación fue sucesivamente adoptada por la AAOMS en el 2007 (10) y modificada en el 2009 donde se añadió un nuevo estadio de la BRONJ, el estadio cero. (10)

El estadio cero justificaba la presencia de ONJ pero sin la evidencia clínica de hueso necrótico.

La AAOMS también propuso una nueva categoría antes de todos los estadios precedentes, o sea la categoría de riesgo, que incluía a todos los pacientes bajo tratamiento antirresortivo antiangiogénico por vía oral o intravenosa aunque sin la aparición de síntomas ni signos. (9)(14)(13)

Clasificación de la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

Categoría de riesgo: todos los pacientes bajo tratamiento antirresortivo o antiangiogénico vía oral o intravenosa pero sin aparición de síntomas ni signos

Estadio 0: presencia de ONJ pero sin evidencia clínica de hueso necróticos y sin síntomas específicos

Estadio 1: hueso necrótico en pacientes asintomáticos sin presencia clínica de infección

Estadio 2: hueso necrótico expuesto asociado a infección, dolor y eritema con o sin presencia de drenaje purulento.

Estadio 3: exposición de hueso necrótico en pacientes sintomáticos, presencia de dolor, infección, fractura patológica, fístula extra oral, comunicación oral antral u oral nasal y osteólisis extendida hacia el borde inferior de la mandíbula.

Tabla II: *Estadios de la osteonecrosis mandibular según la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Datos obtenidos a partir del análisis del estudio de Carmen Gavaldá y Jose V. Bagan. (10)*



Figura 3: *Estadio 1 de la osteonecrosis mandibular. Datos obtenidos a partir del análisis del estudio de Rollanson V. et al. (15)*



Figura 4: *Estadio 2 de la osteonecrosis mandibular. Datos obtenidos a partir del análisis del estudio de Alexandre Anesi et al.(16)*



Figura 5: *Estadio 3 de la osteonecrosis mandibular con presencia de fístulas extra orales en la región mentoniana. Datos obtenidos a partir del análisis del estudio de Rollanson V. et al. (15)*

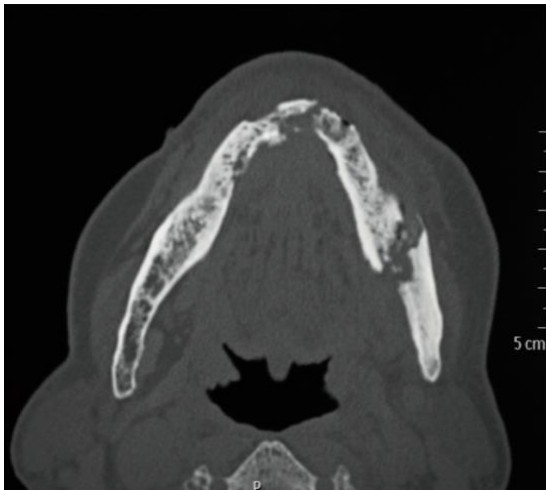


Figura 6: *Proyección axial radiológica del maxilar inferior afectado por osteonecrosis mandibular en el estadio 3. Hay presencia de una fractura ósea a nivel del cuerpo mandibular con un amplia zona de secuestro óseo en el proceso dentoalveolar. También es visible un segundo secuestro óseo en el área de la sínfisis mandibular. Datos obtenidos a partir del análisis del estudio de Rollanson V. et al.*

Proceso de osteonecrosis asociado a terapia con bifosfonatos

Aunque se trata de un tema sobre el que se han publicado muchísimos estudios la etiopatogenia de la BRONJ no sigue siendo tan clara como debería.

La inhibición de la actividad osteoclástica es seguramente el factor más importante en la etiología del fenómeno de osteonecrosis.

Los efectos más comunes inducidos por las elevadas concentraciones de bifosfonatos suelen ser una inhibición de la resorción ósea que provoca así una no curación de las microfracturas, un desarrollo de procesos infecciosos e inflamatorios y un daño en la membrana de la mucosa con la consecuente penetración por bacterias.

También producen una inhibición de los macrófagos implicando un descenso del sistema inmunitario primario.

Asimismo se ven afectadas otras células como los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos que se encuentran conducidas hacia la fase de apoptosis desencadenando así una desorganización tisular y de forma secundaria a otros factores el estado de necrosis de otras células y del tejido. El conjunto de estos efectos se traducen en un impedimento de la curación de la mucosa así como una desaceleración en la reparación de las microfracturas y que permiten un desarrollo de fenómenos sépticos e inflamatorios.

Los procesos inflamatorios tienden a expandirse e infiltrarse en el interior de estas fracturas pequeñas determinando una reducción y un bloqueo del suplemento vascular. Los bifosfonatos pueden inducir necrosis tisular, más específicamente de las membranas de las mucosas orales, por lo que la presencia de una elevada acumulación de estos podría influir en la disminución de la proliferación celular después de una extracción o un trauma dental, provocando así un daño en la barrera de la mucosa oral.

Al ser dañada y al tener un defecto en su recuperación, podría comenzar la evolución de un proceso séptico en el hueso subyacente y provocar una necrosis.

Estos factores descritos nos sugieren que un defecto en la membrana de la mucosa oral con la respectiva dificultad de reparación podría ser el verdadero responsable de ONJ, seguido por la presencia de infecciones bacterianas difusas en las microfracturas óseas y que lleva a la destrucción del tejido óseo acabando en una osteomielitis. (7)

Se proponen dos teorías sobre su etiopatogenia, la teoría *inside-outside* y la *outside-inside*.
(17)(12)

La primera está basada en la inhibición de la actividad osteoclastica y en el descenso de la resorción ósea causados por la toma de bifosfonatos.

Esta reducción en la resorción ósea junto a los micro traumas a los cuales está sometida la mandíbula y la constante cercanía a un medio con altas concentraciones de bacterias provoca una condición crítica con una sucesiva inflamación que conlleva a un *breakdown* de la homeostasis ósea con la sucesiva muerte del tejido óseo y exposición.

La segunda teoría llamada *outside-inside* está basada en la inmunodepresión local causada por el tratamiento farmacológico y asociada a una lesión de la mucosa oral.

Estas lesiones de la mucosa oral dan lugar a fenómenos locales con carácter infeccioso e inflamatorio que inducen la osteonecrosis. (17)(12)

Estas dos teorías difieren por su origen, la primera va desde el interior de las células hacia el exterior mientras la segunda va desde el exterior comenzando con los daños en la mucosa oral y llegando hacia el interior.

No obstante, ambas se traducen en el mismo final, la aparición de un proceso de osteonecrosis mandibular.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la ONJ pueden dividirse en factores locales, sistémicos, hereditarios y relacionados a medicamentos.(18)

Entre los factores locales parece haberse dado en la mayoría de los casos la historia de un trauma que puede estar relacionado con tratamientos dentoalveolares invasivos como:

- cirugía dentoalveolar

- extracción dental
- cirugía ósea
- cirugía endodóntica
- cirugía periodontal
- cirugía de implantes

Este factor es considerado como el más frecuente y consistente de la mayoría de los casos de BRONJ.

La extracción dental tiene un porcentaje de influencia del 61,7 % seguido por:

- aparición espontánea (14,8%)
- cirugía oral (7,2%)
- trauma protésico (5,0%)
- tratamiento de implante dental (3,9%)

(12)(18)

Otros factores locales son la presencia de patología inflamatoria periodontal como periodontitis crónica, infecciones como absceso periodontal o endodóntico, lesiones endo-periodontales y periimplantitis. (19)

También otros factores como una escasa higiene oral del paciente, tabaco, presencia de traumas oclusales, infecciones dentales donde hay una elevada carga bacteriana y el estado de inflamación de las mucosas orales pueden favorecer el comienzo de estos procesos necróticos.(3)(5)

La presencia de patologías como cáncer, diabetes mellitus, artritis reumatoide, insuficiencia renal, anemia, hipertensión arterial, hipocalcemia, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, son todos factores sistémicos que pueden contribuir a aumentar el riesgo de desarrollar ONJ. Los pacientes afectados por cáncer y que están bajo tratamientos de radioterapia o

quimioterapia tienen todavía un riesgo mayor al tener un sistema inmunitario comprometido a causa de los efectos de estas terapias agresivas.

Factores propios del paciente como el sexo, la anatomía y la genética pueden incrementar la incidencia de ONJ. (3)

En literatura han sido reportados muchos más casos de BRONJ en mujeres que en varones.

Esta prevalencia es debida a la presencia de patologías típicas como cáncer de mama y osteoporosis que son una indicación específica de uso de los fármacos bifosfonatos.

Por eso un gran porcentaje de los casos con riesgo de padecer BRONJ afectan a la población femenina. (3)(5)(6)(19)(20)

La ONJ tiene el doble de probabilidad de aparición en la mandíbula respecto al hueso maxilar debido a la presencia de zona con mucosa muy débil como torus mandibulares, exostosis y línea milohioidea. (3)

La toma de fármacos como corticoesteroides son un factor de riesgo relacionado a medicamentos, los cuales conllevan resorción ósea acelerada y supresión de la osificación.

El riesgo ONJ está asociado con el uso de bifosfonatos y depende sobretodo de la duración de exposición al fármaco, del tipo de fármaco indicado y de la vía de administración.

En relación a estos factores el riesgo puede ser mayor o menor. (6)(3) Hay un riesgo mayor cuando la exposición al fármaco ha sido superior a los tres años de tratamiento y se encuentra la presencia de algunos de los factores locales y sistémicos.

También el riesgo incrementa según el tipo de bifosfonato empleado, en literatura se ha visto como el uso del pamidronato o zoledronato administrados por v.i. tienen muchos más problemas respecto a los bifosfonatos orales.(8)(9)(19) Las situaciones donde el riesgo disminuye se encuentran cuando la duración del tratamiento ha sido menor a los tres años y cuando no hay la presencia de factores de riesgo locales o sistémicos. (5)(8)(2)(19)

Prevención

El odontólogo tiene un papel fundamental en el identificar cuales son los pacientes que tienen el mayor riesgo de padecer ONJ.

Se ha demostrado en literatura que pacientes que están bajo control de un odontólogo tienen un potencial más reducido de aparición de ONJ.

La prevención primaria tiene como objetivo eliminar los factores de riesgo, restaurar y mantener la salud oral del paciente y disminuir la aparición de condiciones patológicas u otros eventos negativos. Es muy importante que en esta fase el médico y el odontólogo trabajen juntos. El médico tiene la responsabilidad de proporcionar al paciente que está empezando una terapia con bifosfonatos, toda la información necesaria sobre el eventual riesgo de desarrollar una ONJ.

También es deber del médico recomendar acudir a la consulta odontológica para un examen general sobre el estado de salud bucal antes de someterse a terapia con bifosfonatos.

Por otro lado el dentista es responsable de individualizar los que son catalogados como factores de riesgo de esta patología y buscar una estrategia para su remoción.

El odontólogo a través de la historia médica del paciente debe tener proporcionada toda la información relativa a su terapia farmacológica, como la dosis, la duración, el tipo, la vía de administración y de otros medicamentos concomitantes que pueden interferir y incrementar el riesgo de aparición de BRONJ. El dentista tiene el deber de ponerse en contacto con el médico especialista del paciente en caso de tener cualquier duda. (5)(15)(10)(11)

La educación del paciente al reconocer los signos y los síntomas de ONJ es parte integrante de la fase de prevención.

Los pacientes deben ser advertidos para ponerse en contacto de manera inmediata, sea con el dentista sea con el propio médico al experimentar alguna de estas señales.

Para todos los pacientes que aún no han sido tratados con bifosfonatos, pero que van a comenzar con la terapia, se recomienda un examen de las condiciones de su salud oral, evaluando la necesidad de procedimientos preventivos que puedan estabilizar durante algunos meses el estado de su salud bucal. Antes de iniciar con la terapia, sería recomendable empezar y terminar con los tratamientos periodontales, extracciones de piezas dentales con mal pronóstico, endodoncias y sanear los tejidos con tartrectomías.

En caso de necesitar cirugía oral el dentista debería informar al médico especialista del paciente para retrasar el comienzo de la terapia con bifosfonatos, hasta que no se haya conseguido una recuperación total de los tejidos blandos y se haya obtenido una cobertura completa de la zona de intervención.

Los pacientes que ya están bajo tratamientos con bifosfonatos deben seguir una normas correctas de higiene oral para mantener la carga bacteriana baja y evitar cuadros de infección e inflamación que puedan favorecer el inicio de una ONJ.

También es fundamental que se respeten los controles periódicos en la consulta dental para una continua evaluación del estado general de su medio oral a través de exámenes clínicos, biológicos y radiológicos.

Si a lo largo del período bajo efecto terapéutico de bifosfonatos van a necesitar intervenciones de tipo quirúrgico, el dentista siempre debe valorar los riesgos basados en el tipo de bifosfonato, la duración, la vía de administración y todos los posibles factores adicionales. Todos los procedimientos quirúrgicos deben ser lo menos traumáticos, invasivos y bajo protección antibiótica como profilaxis o como terapia después de las intervenciones.

(15)(5)(7)(3)(10)(12)

Hay consenso en considerar tres niveles de prevención:

- prevención antes de empezar la terapia con bifosfonatos

- prevención durante la terapia con bifosfonatos sin evidencia de osteonecrosis
- prevención durante la terapia con bifosfonatos con evidencia de osteonecrosis

(9)

En el primer nivel están incluidos todos los cuidados orales preventivos que pueden minimizar el riesgo de aparición de ONJ.

El objetivo principal es llegar a un estado de salud oral bueno y estable y hasta que no se llegue al mismo, es recomendable retrasar el comienzo de la terapia con bifosfonatos.

En esta fase deberían ser protagonistas los tratamientos restauradores, profilaxis dentales y el control de caries. Todos los dientes con mal pronóstico y no restaurables deberían ser extraídos y la terapia con bifosfonatos debería ser retrasada de 4-6 semanas hasta que no haya una completa curación del hueso del lugar de intervención.(9)

Los pacientes portadores de prótesis completas o parciales deben ser examinados para valorar si hay zonas con puntos de presión o de relieve en contacto con la mucosa que necesitan ajuste o la realización de una nueva prótesis. (4)(9)(16)

Es importante que los pacientes fumadores sean informados de todos los posibles riesgos que este hábito puede provocar aumentando la potencialidad de desarrollo de una osteonecrosis y que se comprometan en el cese. Todas las patologías sistémicas no controladas deben alcanzar un nivel de estabilidad y de control. (16)

En el segundo nivel, el paciente ya ha empezado la terapia farmacológica, pero no tiene evidencia clínica de osteonecrosis.

Es fundamental mantener una buena higiene oral y prevenir los posibles problemas dentales que puedan necesitar una intervención quirúrgica.

En esta fase todos los procedimientos dentales invasivos deberían ser evitados salvo que las infecciones dentales no pueden ser controladas con las terapias estándar.

En general las extracciones dentales simples, sin necesidad de osteotomía, están permitidas en pacientes con bajo riesgo (dosis bajas y tiempo de terapia inferior a 3 años) mientras en los de alto riesgo (dosis altas y tiempo de terapia mayor a 3 años) deberían ser derivadas a cirujanos maxilofaciales o centros de oncológicos orales.

Ante de una extracción dental, para reducir el riesgo de BRONJ, se recomienda el uso de enjuague antimicrobiano como clorhexidina y la administración de una profilaxis antibiótica antes, durante y después del tratamiento.

El tipo de antibiótico y la duración depende del estado del diente, de la dificultad del procedimiento quirúrgico y de la presencia de infección periodontal.

Los antibióticos más utilizados son la amoxicilina con o sin ácido clavulánico y el metronidazol, al tener una alta capacidad de penetración del tejido óseo. Es importante también realizar una adecuada técnica quirúrgica, lo menor traumática posible, con correcto remodelado óseo para facilitar el cierre, un apropiado seguimiento de la cicatrización y un adecuado control radiográfico de la zona.

También se aconseja realizar una biopsia del tejido óseo de la zona, para comprobar la vitalidad del hueso.

En el tercer nivel, se deben proseguir todas las medidas preventivas anteriores, se recomienda además un control radiográfico y hacer un cultivo para facilitar la selección de un apropiado régimen antibiótico.

Están prohibidos todos los tratamientos quirúrgicos invasivos como extracciones dentales, colocación de implantes y cirugías dentoalveolares porque supondrían todavía una mayor exposición ósea. (4)(9)

El manejo preventivo de pacientes con una ONJ ya establecida resulta ser muy difícil, en esta fase se ha pasado desde una actuación a nivel de una prevención primaria hasta una

prevención terciaria orientada más hacia el tratamiento de los síntomas y la curación de la patología.

Es importante también, una prevención de tipo radiológica básica, en todos los pacientes tratados con bifosfonatos.

Se han dividido los pacientes bajo toma de antirresortivos en cuatro categorías dependiendo de una mayor o menor necesidad de controles radiográficos suplementarios a los de rutina: (13)

- individuos con dosis baja de bifosfonatos sin síntomas ni signos de ONJ: no es necesario hacer controles adicionales sino los que se requieren durante una evaluación dental rutinaria.
- individuos con dosis alta de bifosfonatos sin signo de ONJ pero con elevado riesgo de desarrollo de la misma debido a la identificación de patologías dentales importantes: requieren un examen con CBCT (*Cone Beam Computed Tomography*) además de aletas de mordida, radiografías periapicales, ortopantomografía.
- individuos con ONJ diagnosticada y con síntomas orales: deberían ser sometidos a CBCT para evaluar los cambios en la cortical ósea, en la arquitectura trabecular de los huesos maxilares, presencia de un trayecto por fístula y la alteración de los dientes afectados.
- individuos con ONJ estadios 1 y 2 bajo tratamiento conservativo: se recomienda realizar prueba CBCT.
- individuos con ONJ estadios 3 y 4, donde está indicado tratamiento quirúrgico: además de una CBCT se aconseja realizar MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) o PET (*Positron Emission Tomography*) para una mayor evaluación del tejido óseo y blando involucrado.(13)

Tanto los médicos como los odontólogos tienen la responsabilidad de enfrentar a los pacientes con los posibles riesgos de desarrollar una osteonecrosis, así una vez informados, se convierte en una decisión del paciente aceptarlos o menos.

Las medidas preventivas orales han demostrado de reducir la incidencia de BRONJ del 50 %, por eso, un seguimiento estricto de un paciente bajo terapia con bifosfonatos es fundamental, así como los controles periódicos, que permiten tener un cuadro total de la salud oral del paciente y detectar en manera temprana todos los posibles nuevos cambios. (21)

Tratamiento de la osteonecrosis mandibular

En literatura muchos autores han realizado estudios sobre los tratamientos más efectivos para la ONJ.

El tipo de tratamiento depende del estadio en el cual se ha diagnosticado la patología.

Los estadios son los que se han sido descritos por Ruggiero *et al.* en 2006 y que la AAOMS ha sucesivamente adoptado y modificado.

Independientemente del estadio de la patología, el objetivo principal del tratamiento de la osteonecrosis mandibular es el control de la infección, de la progresión de la necrosis del hueso y sobretodo la disminución de la sintomatología dolorosa intentando de preservar y mejorar así la calidad de vida del paciente. (5)(1)

El tratamiento del dolor es uno de los puntos clave de la terapia de la ONJ.

Hablando de un síntoma subjetivo, se recomienda efectuar al paciente una medición subjetiva del dolor a través de una escala analógica visual graduada (*Visual Analogue Scale, VAS*). (5)(1)

Esta evaluación debe hacerse en la primera visita de control y en todas las sucesivas para valorar la correcta eficacia de los tratamientos ejecutados.

En general hay dos alternativas diferentes terapéuticas, que varían dependiendo del estadio en el cual se encuentra la patología y son el manejo conservativo (no quirúrgico) y el manejo quirúrgico.

Categoría de riesgo: no necesita tratamiento, pero es importante la educación del paciente sobre los signos y síntomas de la ONJ

Estadio 0/1: tratamiento conservativo; uso de enjuagues antimicrobianos, controles periódicos, control de placa con profilaxis, control de las bolsas gingivales.

Uso de analgésicos y antibióticos para el control del dolor y de posibles infecciones.

Educación del paciente.

Estadio 2: Tratamiento sintomático con administración oral de antibióticos, control del dolor con analgésicos, uso de enjuagues antimicrobianos.

Tratamiento quirúrgico tipo: *curettaje* de hueso necrótico y osteotomía

Estadio 3: control del dolor con analgésico y antibióticos, uso de enjuagues antimicrobianos y tratamiento quirúrgico tipo secuestromía, *curettage* de hueso necrótico, osteotomía, resección marginal del tejido óseo.

(5)(2)

Tabla III: *Diferentes tratamientos indicados por cada estadios de osteonecrosis mandibulares. Datos obtenidos a partir del análisis del estudio de Takahiko Shibahara. (5)*

Tratamiento conservativo

El tratamiento conservativo tiene el objetivo de mejorar los estadios de la enfermedad y limitar su progresión, sus secuelas y en los casos más simples y leves alcanzar la curación definitiva.

Se indica para los pacientes de los estadios 0 y 1 y también los que se consideran a riesgo, que no presentan todavía síntomas y que por razones de salud no pueden someterse a un tratamiento de tipo quirúrgico o los que están recibiendo terapia de cáncer.(7)

El manejo conservativo comprende reforzar la salud oral a través de instrucciones de higiene, controles periódicos, uso de enjuagues antimicrobianos con clorhexidina 0,2% y tratamiento antibiótico.

Los antibióticos utilizados en la terapia de la ONJ son varios, los más usados son las moléculas de amoxicilinas con o sin ácido clavulánico con dosis de 500 mg/ 1 gr, clindamicina con dosis 300 mg, azitromicina con dosis 500 mg y metronidazol.

La vía de administración de elección es la vía oral, con asociación de penicilinas y metronidazol como primera elección.

Se recomienda una duración del tratamiento por un mínimo de siete días con dosis máximas.

El motivo de la terapia antibiótica es por el carácter infeccioso de la osteonecrosis, aunque estos fármacos son considerados atenuantes de la ONJ, para una completa resolución de la condición patológica es necesario administrarlos en asociación con otros tratamientos.

Aunque el carácter infeccioso de la osteonecrosis tiene una respuesta muy positiva a la terapia

antibiótica en las primeras fases de la enfermedad, este resultado no se mantiene con el pasar del tiempo, reportando una disminución de la eficacia.(15)(4)

En este sentido, una reducción significativa de la carga bacteriana juega un papel fundamental en la estabilización y

tratamiento a medio plazo de la osteonecrosis, con el objetivo de reducir el riesgo de una sobre infección del hueso expuesto y de la progresión de la enfermedad.

El protocolo de tratamiento conservativo comprende una adecuada y estricta higiene oral, domiciliar y profesional.

Terapia quirúrgica

Para los pacientes de los estadios 2 y 3 es indicada la terapia de tipo quirúrgico. El tratamiento quirúrgico puede ser de dos tipos, de tipo conserativo y de tipo resectivo.

En el primero se práctica una remoción o secuestromía del hueso necrótico asociada o no a un *debridement* superficial del hueso con enjuagues de clorhexidina y antibióticos orales. La intervención es seguida por una osteoplastia para eliminar las ligeras rugosidades y se recomienda además un cierre como primera intención.

La cirugía de tipo *resective*, es la extirpación en bloque del hueso patológico, extendiendose también hacia una cierta cantidad de hueso sano. Es siempre recomendada una osteoplastia para reducir las rugosidades y un cierre como primera intención.

Este tipo de cirugía puede ser marginal o segmental.

La marginal consiste en la eliminación del hueso patológico en bloque, sin interrumpir la continuidad anatómica del segmento esquelético interesado.

La de tipo segmental prevede la extirpación en bloque a espesor total del segmento esquelético, interrumpiendo la continuidad anatómica del hueso.

Ambos tipos de abordajes, son realizados bajo anestesia general y los dos siempre comprenden una osteoplastia y un cierre como primera intención.

Es importante tener un seguimiento clínico del paciente post intervención, debido al carácter recidivante de la osteonecrosis, por eso además de los seis meses de seguimiento clínico es fundamental monitorizar los pacientes, como mínimo durante un año y realizar exámenes radiológicos como TC, en intervalos de seis meses, para una correcta valoración de los resultados obtenidos después del tratamiento quirúrgico. (7)(15)(20)(10)

Han sido investigados muchos tratamientos auxiliares adicionales a los dos empleados principalmente (conservativo y quirúrgico).(22)

Entre estas estrategias terapéuticas auxiliares, las que tienen mayor relevancia clínica son:

- Oxígeno hiperbarico (*HBO*): es una técnica muy empleada en cuadros de ONJ con dificultad en la curación. Ejerce un efecto curativo atribuido al aumento de las concentraciones de oxígeno en el lugar de la necrosis.

Estimula también la diferenciación, la actividad y la viabilidad de los osteoclastos.

La *HBO* induce a una rápida recuperación de las heridas, a una disminución del dolor y de la inflamación. (23)(12)

- Terapia de láser de bajo nivel (*Low-level laser therapy LLLT*): es una técnica que consiste en la aplicación de un haz de luz producida por un láser en la superficie del lugar afectado por osteonecrosis.

Su efecto es debido por la penetración de la luz en el interior de los tejidos.

La *LLLT* induce a un mejoramiento en la vascularización de las membranas mucosas, en la regeneración del tejido óseo y en la reducción del síntoma del dolor.

También tiene propiedades antiinflamatorias estimulando la acción de factores de crecimiento y de las citocinas.

La terapia con láser está muy aconsejada como ayuda a otros tratamientos, pero no parece tener mucha eficacia como monoterapia. (23)(12)

- Concentrado de plaquetas: se emplea de forma tópica durante el tratamiento quirúrgico. Estas concentraciones están compuestas por plaquetas de origen humano y por factores de crecimiento.

Este compuesto es muy útil en la curación de los tejidos promoviendo un aumento en la vascularización. (23)(12)(11)

- Ozonoterapia Médica (*Medical ozone therapy MOT*): su eficacia está en las propiedades antimicrobianas y curativas. También provoca una estimulación inmunológica y vasculogénica.

Hay autores que indican que este tipo de terapia induce a una reducción del 90 % de los síntomas de la ONJ, aunque todavía no puede ser utilizada como sustituta del tratamiento recomendado. (23)(12)

- Teriparatida: es una hormona paratiroídea humana con efectos estimuladores sobre los osteoblastos y osteoclastos, induciendo a procesos de formación de hueso.

Esta terapia ha tenido muchos hallazgos positivos en el tratamiento de la ONJ.(12)

Hay unos criterios indicadores de la curación de un proceso de osteonecrosis mandibular y son:

- Mejoras en la escala de diagnóstico de los estadios clínicos, aprobada por la *American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons*. (11)
- Curación de las heridas.
- Mejoras de la calidad del tejido óseo expuesto, evaluada clínicamente por el odontólogo o el cirujano oral.

- Detención de la progresión de la osteonecrosis bajo evaluación readiológica rutinaria, CBCT, RMI y PET.
- Mejoras de los síntomas dolorosos, infecciosos, purulentos, edema de mucosas, presencia de fístula extra oral o de reacciones inflamatorias.
- Mejoras en la habilidad masticatorias y las necesidades nutricionales regresando a una dieta normal.
- Mejoras en la calidad de vida (11)

Drug holiday

La suspensión de la terapia por bifosfonatos como medida de prevención contra la osteonecrosis mandibular, ha sido un tema muy discutido entre profesionales y en la literatura.

No hay un protocolo estandar y unificado sino muchas teorías de autores con opiniones y experiencias clínicas diferentes.

El fin de esta suspensión es reducir el riesgo de aparición de ONJ ante de un procedimiento dental quirúrgico.

Este tipo de medida preventiva no tiene evidencia clínica y los trabajos de revisión están basados solo en la experiencia y en la descripción de colecciones de casos de expertos.

La vida media de los bifosfonatos en el interior del hueso es de aproximadamente de 10 años y esta característica es la que hace dudar de la eficacia del *drug holiday*. (24)

No obstante, hay estudios que proponen que la suspensión de la terapia previa a una extracción dental podría estar asociada a un proceso de revascularización facilitando la curación de los tejidos después de la cirugía.

En cualquier caso, se recomienda hacer siempre una interconsulta con el médico especialista del paciente ante de la elección de suspender el fármaco. (6)(17)

Además, abrir durante el tratamiento una ventana *drug holiday* debería ser una decisión individualizada, basada en el nivel de riesgo que cada paciente podría tener en ausencia del fármaco y debería tener en cuenta el balance entre el beneficio y el riesgo de suspender la terapia farmacológica.(25)

Los pacientes son evaluados según la condición patológica que los afecta y las secuelas que podrían ocurrir por la interrupción.

De acuerdo con la pautas del 2011 de la *American Dental Association*, para los pacientes que reciben terapia de bifosfonatos desde hace menos de dos años, no está indicada la suspensión del fármaco.

La *Internacional Osteonecrosis of the Jaw Task Force* recomienda la interrupción farmacológica hasta la completa curación del tejido óseo post cirugía, en pacientes que han estado bajo tratamiento por bifosfonatos por más de cuatro años y que además tienen como mínimo un factor de riesgo. (16)(25)(26)

Por otra parte, la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* recomienda como base dos meses de *drug holiday* dependiendo de la morfología, fisiología del hueso y de los criterios farmacocinéticos. (Tabla IV)

<i>Drug holiday en pacientes con osteoporosis que toman bifosfonatos</i>	
Riesgo alto: - <i>Antecedentes de fracturas vertebrales o del fémur</i> - <i>Larga duración y dosis altas de terapia con glucocorticoides</i>	No se recomienda <i>drug holiday</i>
Riesgo intermedio: - <i>No antecedentes de fracturas vertebrales o del fémur</i>	Debería ser considerada una suspensión después de 3-5 años de terapia con aledronato, zoledronato y risedronato
Riesgo bajo: - <i>No antecedentes de fracturas vertebrales o del fémur</i>	Se recomienda <i>drug holiday</i>

(16)(25)(26) **Tabla IV:** *Casos en los que se recomienda la suspensión del bifosfonato según el riesgo en el cual se encuentra el paciente. Datos obtenidos a partir del análisis del estudio de Philippe Poxleitner et al. (16)*

En los pacientes con cáncer y bajo terapia con bifosfonatos, se ha visto que, más que un beneficio esta suspensión podría representar una práctica preventiva muy peligrosa debida a la probable progresión de la condición patológica. (6)

En las situaciones donde el *drug holiday* es posible, es aconsejado como prevención contra la osteonecrosis en los meses anteriores a un procedimiento dental invasivo.

En literatura suponen como una interrupción por un periodo corto de la terapia con bifosfonatos no induzca beneficios y como una suspensión por un periodo más largo pueda en cambio establecer los estadios de la ONJ y reducir los síntomas. (27)

Esta suspensión debería continuarse hasta que la recuperación del tejido óseo haya finalizado.

En los pacientes donde este tipo de prevención no supone un beneficio sino un riesgo, debido a las condiciones patológicas del paciente, es recomendable seguir un protocolo preventivo previo a la toma de bifosfonatos, como la administración de terapia antibiótica, osteoplastia de las irregularidades y el cierre por primera intención.(5)

Los pacientes deben ser siempre informados sobre los beneficios y riesgos de suspender su terapia farmacológica. (6)

Terapia alternativa a los bifosfonatos

El denosumab mejor conocido con el nombre comercial Prolia, es un fármaco indicado en el tratamiento de la osteoporosis y de las metástasis óseas de tumores sólidos.

Es considerado una alternativa terapéutica a los bifosfonatos, por tener casi las mismas indicaciones pero distinguiéndose en el mecanismos de acción.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano, que actúa sobre RANK-L (*Rank Ligand*) una proteína que se une al receptor RANK y trabaja en la promoción de la resorción ósea de los osteoclastos.(4)(15)(18)

Esta acción genera un efecto inhibitorio del complejo RANKL-RANK, impidiendo la formación, función y supervivencia de los osteoclastos. (4) El denosumab no solo difiere de los bifosfonatos por el mecanismo de acción, sino también por la duración de su vida media en el interior de la matriz ósea. Este tipo de fármaco tiene un efecto residual de 12-24 meses después de la fin del tratamiento.(8)

Para el tratamiento de la osteoporosis, la administración del denosumab es por vía subcutánea con dosis de 60 mg cada 6 meses o como más recientemente aprobado, en dosis mayor, de 120 mg cada 4 semanas. (15)(14)(20)

Se ha visto que el denosumab tiene un mayor efecto en el aumento de la densidad ósea respecto a los bifosfonatos. (14) Entre las ventajas de este fármacos, hay beneficios en la vía de administración subcutánea y en la menor nefrotoxicidad.

Muchos datos sugieren que, numerosas mujeres en post menopausia han encontrado un alto grado de satisfacción con esta tipología de fármaco, respecto a los bifosfonatos y que el denosumab sería una primera elección por la frecuencia y la vía de administración del mismo, en un tratamiento de larga duración.(14)

Diferente es el aspecto económico donde resulta ser más caro que el primero. (15)

Entre los efectos adversos más importantes, existe la posibilidad de desarrollar una hipocalcemia y en algunos casos, se ha descrito la aparición de cuadros de osteonecrosis mandibular, más frecuentemente en pacientes con cáncer.(28)

El primer caso de ONJ relacionada a denosumab fue en el 2010, poco después de ser introducido en el comercio. (11)

Al principio, los primeros casos fueron relacionados a un precedente uso de bifosfonatos y sucesivamente se empezó a asociar la ONJ al denosumab, sin incluir otros antecedentes farmacológicos. (8)

La diferencia entre las lesiones de osteonecrosis causadas por denosumab y bifosfonatos es mínima o nula, sin embargo, hay variación en la respuesta al tratamiento, ya que el primero podría tener una mejor respuesta, adquiriendo la lesión un carácter reversible o sea con capacidad de remisión . (8)(5) Por eso, es muy importante que se actúe con la misma atención preventiva utilizada en los pacientes tratados con bifosfonatos.

El riesgo de desarrollar una osteonecrosis puede reducirse si antes de empezar la terapia se realiza un examen, siguiendo una buena higiene oral mantenida durante todo el tratamiento farmacológico y realizando revisiones periódicas con el fin de detectar los posibles factores de riesgo o signos iniciales de la patología. (14)(28)

OBJETIVOS

- 1) Describir los medicamentos del grupo de los bifosfonatos, así como sus indicaciones y mecanismos de acciones.
- 2) Describir el proceso de osteonecrosis mandibular con sus signos y síntomas.
- 3) Describir los mecanismos implicados en el proceso de osteonecrosis: la interacción que hay entre fármaco y hueso que conlleva que produzca la necrosis ósea.
- 4) Identificar los factores de riesgo más frecuentes, las medidas de prevención, los tratamientos con el mayor éxito terapéutico y explicar la eficacia del *Drug Holiday* como forma de prevención.
- 5) Valorar los trabajos de búsqueda de una alternativa farmacológica a los bifosfonatos, incluyendo las indicaciones, los efectos, las ventajas y desventajas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo se articula en primer lugar, en torno a la revisión bibliográfica y selección de artículos de investigación sobre casos clínicos reportados de pacientes que presentaban

cuadros de necrosis mandibulares secundarias a tratamientos con bifosfonatos por haber sido expuestos a distintos factores de riesgo, entre ellos los relacionados con procedimientos odontológicos. En segundo lugar, se pretende recabar y analizar la información actual obtenida de la experiencia de los odontólogos sobre el seguimiento, la prevención y la frecuencia de aparición de casos de osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Para ello se ha diseñado un cuestionario corto anónimo que se pretende distribuir entre profesionales de la odontología. El objetivo de esta encuesta es analizar y entender cuales son las actitudes más frecuentes y comunes de profesionales de la Odontología frente a casos de pacientes tratados con terapias basadas en los bifosfonatos. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Medline Complete y Pubmed. A partir de la misma se han seleccionado de 30 artículos que se han utilizado para la elaboración del trabajo de fin de grado.

Para realizar la búsqueda se emplearon las siguientes palabras claves como: bifosfonatos, osteonecrosis mandibular, osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos, osteoporosis, MRONJ, BRONJ, ARNJ, antirresortivos, antiangiogénicos, zoledronato, pamidronato. Un criterio de inclusión fue la fecha de publicación, se puso como limite de búsqueda desde el año 2015 hasta el 2020, excluyendo todos los que han sido publicados anteriormente para tener una mayor actualidad de los datos utilizados a lo largo del estudio.

También el idioma fue otro criterio de inclusión, han sido incorporados 29 artículos en Inglés y 1 artículo en Italiano.

Se han consultado artículos donde los autores hicieron una investigación de casos de pacientes afectados por cuadros de necrosis mandibulares secundarias a tratamientos con bifosfonatos por haber sido expuestos a factores de riesgo.

En estos se analizó de forma detallada la descripción de todas las manifestaciones clínicas, los síntomas, los probables factores de riesgo, las medidas de prevención y las opciones de

tratamiento que han tenido más eficacia terapéutica. También se ha incluido como parte de la investigación, una encuesta aprobada por el Comité de Etica de la Investigacion, diseñada con el objetivo de recabar información de primera mano de odontólogos familiarizados con esta tipología de pacientes.

La encuesta ha sido formulada por seis preguntas sobre los temas más relevantes de esta patología y fue dirigida a profesionales odontólogos.

Se han distribuido 35 encuestas de manera online y 26 profesionales han aceptado en participar. Para la tabulación de las respuestas obtenidas de la encuesta, el análisis y el cálculo de porcentajes, se ha utilizado la herramienta de cálculo proporcionada en los Formularios de Google.

El trabajo se ha organizado empezando por realizar un estudio detallado sobre los datos disponibles de la osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos, continuandose con el trabajo de campo, con objeto de tratar de responder a todos los objetivos que han sido propuestos anteriormente.

RESULTADOS

La revisión bibliográfica sobre la osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos conduce a diferentes resultados sobre las distintas y principales temáticas tratadas en la investigación: factores de riesgo, prevención, *drug holiday*, tratamiento y Denosumab como sustituto a la terapia por bifosfonatos.

Estudio de los factores de riesgo asociados

El estudio llevado a cabo por Lazar *et al.* (2019) incluye la participación de 22 pacientes, siete de los cuales son varones y quince son mujeres. Su objetivo es estudiar la prevalencia de

osteonecrosis mandibular en mujeres afectadas por osteoporosis y bajo terapia con bifosfonatos durante un período de meses o años.

También se hace referencia a la tipología de tratamiento: el fármaco Zometa ha sido administrado a 12 de los 22 pacientes seguido por el fármaco Fosamax el cual ha sido tomado por 4 de los pacientes.

El estudio revela que la administración por v.i. como la duración de la terapia aumentan el riesgo de osteonecrosis.

De los 22 sujetos 19 han desarrollado osteonecrosis a nivel del maxilar superior y solo 3 han desarrollado osteonecrosis mandibular. (3)

También según el estudio de Nicolatou-Galitis *et al.* (2019) hay confirmación que el riesgo aparece asociado a la dosis y la duración del tratamiento y por lo tanto a la exposición acumulativa al fármaco.

Los autores describen dos principales factores de riesgo a tener en cuenta, como la dosis y la duración, asimismo, se pone relevancia en otros factores secundarios como el uso de corticoides, quimioterapia, radioterapia, mala higiene oral, enfermedad periodontal, trauma alveolar, uso de tabaco y presencia de enfermedades sistémicas como cáncer o diabetes mellitus. (4)

En el trabajo realizado por Takahiko Shibahara (2019) se ha reconocido que una parte importante de las osteonecrosis mandibulares con un porcentaje de 30,6% de casos, están ligadas a la toma de fármacos anticancerosos seguidos por los corticoesteroides.

También confirma la contribución de otros factores de riesgo como traumas dentoalveolares, higiene oral, presencia de focos infecciosos o enfermedades sistémicas. (5)

Según el estudio llevado a cabo por di Fede *et al.* (2018), uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de una osteonecrosis mandibular es la presencia de una infección

dental, además de ser unas de las principales causas de la extracción dental o de remoción de un implante. (6)

En el trabajo realizado por Kang *et al.* (2018), se efectúa un estudio en el período entre 2013 y 2017 con un número de 51 pacientes diagnosticados de osteonecrosis mandibular.

Del total de los pacientes 3 son varones y 48 mujeres con una edad comprendida entre 45 y 92 años. Se afirma que la presencia de la patología aumenta con la edad y por otras enfermedades sistémicas asociadas.

Acercas de los principales factores de riesgo, en 39 de los pacientes la extracción es la causa desencadenante más común.

En segundo lugar, el mal ajuste de prótesis con 8 casos, seguido por la instalación de implantes con 6 casos y finalmente otras causas como enfermedad periodontal, traumas y alveoloplastia con 3 casos.(10)

Carmen Gavaldá y Jose V. Bagan (2016) en su trabajo comparten la opinión de la presencia de osteonecrosis mandibular aparece estrictamente ligada a la vía de administración de los bifosfonatos y es mayor en los pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos que en los orales.

En este sentido, según la literatura se observa que los bifosfonatos administrados por v.i. conllevan un riesgo del 0-0,348% con una incidencia de 0-90 casos sobre 100.000 pacientes al año.

En cambio, la administración por v.o. presenta un porcentaje de riesgo entre 0,001-0,10%, si el tratamiento tiene una duración por un período mayor a los cuatro años el riesgo se incrementa al 0,21%.

También Carmen Gavaldá y Jose V. Bagan (11) confirman que la influencia de factores sistémicos como algunas enfermedades asociadas, entre las que se encuentran la diabetes

mellitus, artritis reumatoide, tratamiento de hemodiálisis, toma de corticoides, quimioterapia, hábitos nocivos como tabaco, alcohol y factores locales como cirugía dentoalveolar, infección periodontal, prótesis removibles y con menor influencia factores anatómicos como la morfología mandibular. (11)

Acorde al estudio elaborado por El-Ma'aita *et al.* (2020), el riesgo de desarrollo de una osteonecrosis mandibular está ligado a muchos factores, pero se reconocen dos como principales, los procedimientos quirúrgicos invasivos y la vía de administración.

El 61,8% de los pacientes estudiados en este trabajo habían estado sometidos a una extracción dental previa a la aparición del cuadro de osteonecrosis mandibular.

Según estos autores, los pacientes con osteoporosis que toman bifosfonatos por v.o. tienen un riesgo desde el 0,1% hacia el 0,21%.

Diferentes son las cifras de los que están bajo terapia por v.i. tratados con zoledronato, que tienen un riesgo entre 0,33% y 2,9%. (21)

Hallmer *et al.* (2018) basa su artículo en un estudio sobre 55 pacientes, 43 mujeres y 12 varones.

La patología más frecuente es la osteoporosis en 31 casos. 25 de los pacientes son tratados con bifosfonatos por v.o. y la duración del tratamiento antes de la aparición de la osteonecrosis mandibular es un periodo de 70,5 meses.

7 de los pacientes son tratados con bifosfonatos por v.i. y la duración del tratamiento antes de la aparición de la osteonecrosis mandibular es un período 18 meses.

El factor de riesgo más común fue en 39 casos la extracción dental, seguido por la periodontitis marginal en 10 casos, con la periodontitis apical en 2 casos, con trauma dental en 1 caso y en 3 casos la osteonecrosis ha surgido de manera espontánea. (20) Zuzana Janovska *et al.* (2015) realizaron un estudio sobre 11 pacientes diagnosticados de osteonecrosis

mandibular. La edad media era 68,5 años y con un porcentaje mayor de mujeres. 7 están bajo terapia con bifosfonatos por ser afectados de osteoporosis, 4 por estar afectados por cáncer de próstata, 2 con cáncer de mama y 1 con mieloma múltiple. (19)

La aparición de osteonecrosis mandibular estuvo ligada en 8 casos a extracciones dentales, mientras en 2 casos fue de aparición espontánea y por traumas dentales crónicos.

Gupta *et al.* (2013) después de hacer un estudio retrospectivo sobre casos clínicos han concluido que los factores de riesgo más frecuentes asociados en el desarrollo de una osteonecrosis mandibular son: antecedentes de traumas dentales, situaciones sistémicas, duración de la exposición a bifosfonatos, tipo del bifosfonato, sexo del paciente, anatomía de la mandíbula y los factores genéticos.(2)

Según Alexandre Anesi *et al.* (2019) (18) los principales factores de riesgo han sido propuestos en este orden de frecuencia con los siguientes porcentajes:

- extracción dental (61,7%)

- aparición espontánea (14,8%)

- cirugía oral (7,2%)

- trauma protésico (7,4%)

- enfermedad periodontal (5,0%)

- implante dental (3,9%)

Principales factores de riesgo

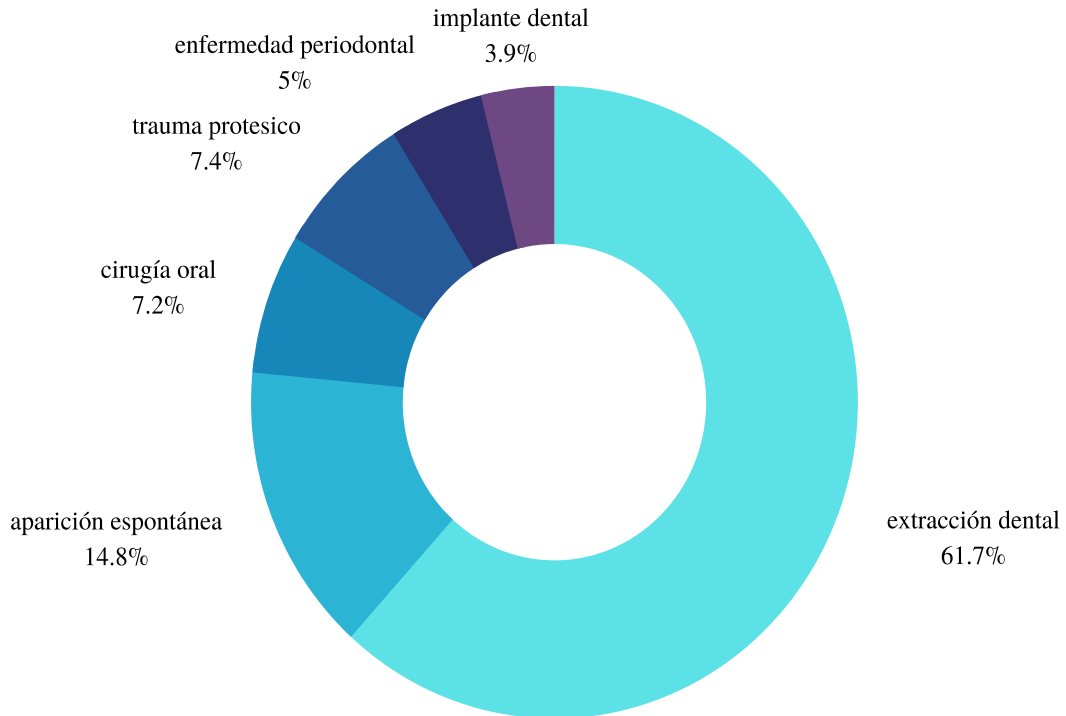


Figura 7: Representación gráfica de los diferentes porcentajes de los factores de riesgo más frecuentes relacionados a la patología de osteonecrosis mandibular. Datos obtenidos a partir del análisis del estudio de Alexandre Anesi et al. (18)

En el trabajo de Sahin *et al.* (2020) se analizó un estudio sobre 44 pacientes (32 mujeres y 12 varones) con edad media de 66,3 y bajo terapia con bifosfonatos y que necesitaron cirugía dentoalveolar entre el período de Mayo 2017 y Mayo 2019. La extracción dental fue el factor de riesgo más común y la incidencia de osteonecrosis mandibular después del tratamiento

invasivo fue del 0,5% en pacientes con terapia oral y entre el 1,6% y 14,8% con terapia intravenosa. (17)

Estudio de la medidas preventivas

Nicolatou-Galitis *et al.* (2019) afirman que la medida de prevención fundamental para todos los pacientes que van a comenzar una terapia por bifosfonatos es la visita de control periódico odontológica, además de mantener una buena higiene y evitar tratamientos traumáticos y invasivos. (4)

Según di Fede *et al.* (2018) la prevención primaria es la eliminación de los factores de riesgo, restaurando la salud oral y manteniendo una buena higiene bucal. También coinciden que los *check ups* periódicos son importantes en la prevención de la osteonecrosis mandibular. (6)

El trabajo de Rosini *et al.* (2015), evidencia que la principal medida de prevención es un control dental previo al inicio de la terapia por bifosfonatos, donde se evaluarán las necesidades del paciente, los procedimientos preventivos adecuados y mantener una buena higiene oral por todo el tiempo. (1)

Según Ruggiero *et al.* (2006) prevenir cuadros de osteonecrosis mandibular significa mantener una buena higiene oral, acudir a revisiones periódicas, extraer dientes con mal pronóstico y educar al paciente en el reconocimiento de los síntomas.(9)

Estos autores realizaron una revisión bibliográfica sobre el protocolo preventivo en la osteonecrosis mandibular y este estudio concluye que la incidencia disminuye en gran número en los casos donde se han aplicados las medidas preventivas básicas, casi del 77,3% respecto al grupo de control.(29)

Khan *et al.* (2015) han realizado una revisión bibliográfica sobre las principales medidas de prevención y afirman que las recomendaciones más comunes incluyen terminar los

tratamientos quirúrgicos necesarios antes de empezar la terapia con bifosfonatos, el empleo de antibióticos antes y después del procedimiento, el uso de enjuagues antimicrobianos y el mantenimiento de una buena higiene oral. En este trabajo se ha visto que en un total de 178 pacientes solo 8 han desarrollado una osteonecrosis mandibular y en todos no se ha administrado profilaxis antibiótica. (13)

También Zuzana Janovska *et al.* (2015) coinciden con el precedente artículo donde la toma de profilaxis antibiótica es considerada una medida de prevención principal y necesaria junto al mantenimiento de una buena higiene oral, uso de agentes antimicrobianos y evitar tratamientos quirúrgicos invasivos.(19)

Según el estudio conducido por El-Ma'aaita *et al.* (2020) sobre 110 pacientes, solo el 12,4% presenta preocupación de desarrollar una osteonecrosis mandibular.

El autor afirma que los paciente deben ser educados acerca de los riesgos ligados a la osteonecrosis mandibular por el propio odontólogo o médico especialista, en el momento de iniciar una terapia con bifosfonatos. El trabajo reporta que solo el 33% fueron informados por el médico especialista y el 40% por el propio dentista, mientras el 6,7% se procuró las informaciones de manera autónoma. Por otra parte únicamente 6 pacientes han realizado los controles odontológicos previos, antes de empezar el tratamiento con bifosfonatos.(21)

En el trabajo de Philipp Poxleitner *et al.* (2017), se estudiaron 1243 pacientes y se ha visto que en los afectados por mieloma múltiple o tumores sólidos, la incidencia de osteonecrosis mandibular disminuyó desde el 4,6% hasta el 0,8%, lo que podría explicarse porque fueron sometidos a un *check up* previo antes del comienzo de la terapia con bifosfonatos, mejorando además la higiene oral y respetando los controles periódicos cada 6 meses.(16)

Estudio de las modalidades de tratamiento

Rodriguez-Lozano *et al.* (2016) basa su búsqueda en una revisión bibliográfica de artículos.

Los datos encontrados se recogieron en tablas según el tipo de tratamiento y el número de pacientes sanados sobre los tratados.

Se observó que el número de pacientes sanados sobre los tratados con tratamiento quirúrgico conservativo fueron el 49,2% sobre 55,4%, con tratamiento quirúrgico conservativo asociado a ozono terapia fueron 59 sobre 94 y con tratamiento quirúrgico conservativo asociado a láser terapia fueron 26 sobre 34.

Los pacientes sanados después de una *resective surgery* fueron 53 sobre un total 64 pacientes tratados.(7)

Según Nicolatou-Galitis *et al.* (2019) el mejor resultado que podría llevar a cabo un tratamiento en un caso de osteonecrosis mandibular es la disminución del dolor, el control de la infección y la detención del proceso de necrosis.

Hay coincidencia con otros autores en que el tratamiento conservativo es indicado en los casos más sencillos como los estadios 0 y 1, mientras un tratamiento quirúrgico es indicado cuando la actitud conservativa ha fallado.

En su estudio sobre 327 pacientes con cáncer bajo terapia con bifosfonatos el 31% fueron tratados quirúrgicamente y se vio que resolvieron en el 43% de los casos y tuvieron mejorías en el 19%.

También los autores discuten distintas terapias adyuvantes como la ozono terapia o la láser terapia pero obtuvieron resultados conflictivos y no las pudieron incluir en el estudio de casos.(4)

En el trabajo de Kang *et al.* (2018) se estudiaron 56 casos, el tratamiento conservativo fue empleado en 8 pacientes y el quirúrgico en 43. En total se solucionaron todos los 54 casos menos que en dos donde ha sucedido una recaída y se han exigido el tratamiento una vez más.

(10) Rollason (2016), realizó un estudio bibliográfico sobre la eficacia terapéutica del oxígeno hiperbárico asociado a los tratamientos básicos respecto a solo los últimos. El estudio tuvo una duración de 24 meses y se observaron 49 participantes divididos en 2 grupos, un grupo de control de 27, tratados con terapia estándar y un grupo de 22, donde se asoció a la terapia el empleo de oxígeno hiperbárico.

Los pacientes que estuvieron bajo terapia con bifosfonatos por mieloma múltiple fueron el 39,9%, por cáncer de mama son el 25%, por osteoporosis son el 14,6% y por otras indicaciones son el 20,4%.

Los autores no obtuvieron unas conclusiones definitivas sobre una potencial mayor eficacia del empleo aditivo del oxígeno hiperbárico respecto a la terapia estándar.(23)

Hallmer *et al.* (2018), realizaron un estudio de cohorte sobre 55 pacientes con diagnóstico de osteonecrosis mandibular. 10 de los pacientes fueron tratados con secuestrectomías y en 5 casos la lesión fue curada, solo 3 tuvieron una recaída. El mejoramiento general alcanzó un porcentaje del 80%. Los pacientes tratados con resección en bloque fueron 40, en 31 casos la lesión se curó y en 6 casos tuvo una recaída. El mejoramiento general alcanzó un porcentaje del 92,5%. (20)

En el trabajo de Govaerts *et al.* (2020), se realizó una revisión sistemática de artículos donde se comparó la eficiencia del empleo de las terapias adyuvantes juntas al tratamiento estándar. Los resultados obtenidos sugieren una nota positiva acerca de la eficacia de estos tratamientos, pero estos *outcomes* deberían ser interpretados con precaución debido a la poca evidencia clínica de los estudios.

Los autores concluyen afirmando la necesidad de conducir más estudios antes de emplear estas terapias adyuvantes en el tratamiento de la osteonecrosis mandibular. (22) Yamada *et al.* (2019) describieron los resultados obtenidos de un estudio sobre 245 pacientes con diagnóstico

de osteonecrosis mandibular. El 35,5% fueron varones y el 64,7% fueron mujeres, la edad media fue 75,0 años. 119 de los casos son tratados con bifosfonatos por v.o. y 153 por v.i..

Los casos con osteonecrosis del estadio 0 fueron 2, del estadio 1 fueron 57 y del estadio 2 fueron 175.

Los tratamientos empleados fueron la terapia conservativa en 140 casos, la terapia quirúrgica en 135, una *sequestrectomy* en 62 casos y una *sequestrectomy* con resección en bloque en 72 casos. La resolución se logró en un total de 137 y se produjo una recaída en 46 casos. La tasa de curación anual en el tratamiento conservativo fue del 17,2%, la *sequestrectomy* tuvo un porcentaje de pacientes curados del 34,5% y el tratamiento quirúrgico invasivo con resección en bloque del hueso del 40,7%.

Los autores concluyen que las intervenciones quirúrgicas tienen un mayor porcentaje de suceso en la curación de una osteonecrosis mandibular. (30)

Estudio sobre la suspensión del fármaco

Según Poxleitner *et al.* (2017) la suspensión del fármaco depende del riesgo en cual se encuentre el paciente. Aunque se afirma que no hay bases científicas que suportan la teoría que una interrupción de la terapia tenga un efecto positivo.(16)

En el trabajo de Ottesen *et al.* (2020), está basado en una análisis de 14 estudios. 11 son retrospectivos y 3 son prospectivos.

En el estudio conducido por Bodem *et al.* (2020) se afirma que los pacientes bajo terapia con bifosfonatos intravenosos que deben someterse a un tratamiento quirúrgico tienen un riesgo de desarrollo de osteonecrosis más elevado de los que han suspendido el fármaco de manera temporal. En 17 de 61 pacientes se suspendió la terapia antes de proceder a extraer un diente y solo en 1 de los 17 pacientes se desarrolló osteonecrosis mandibular.

En otro estudio conducido por Saia *et al.* (2020) se suspendió la toma en todos los 60 pacientes y solo 5 han desarrollado una osteonecrosis mandibular.

Ferlito *et al.* (2020) desarrollaron un estudio sobre 94 pacientes, 43 tuvieron *drug holiday* y se observó que en los pacientes donde no se había suspendido el fármaco había un mayor secuestro óseo. A pesar de este resultado el autor no recomienda la suspensión de la terapia.

(24) Anesi *et al.* (2019) realizaron una revisión sistemática que evidencia la no necesidad de *drug holiday* antes de una cirugía dental mientras la suspensión de bifosfonatos intravenosos y Denosumab es considerada por los oncólogos.

Además, puesto que no hay evidencia científica que confirme la eficacia del *drug holiday* en la prevención de la osteonecrosis mandibular, concluyen afirmando que hay necesidad de más estudios para desarrollar una correcta y segura práctica terapéutica y preventiva. (18)

Di Fede *et al.* (2018) respalda en su trabajo que después de haber realizado una búsqueda bibliográfica no hay evidencia científica que apoye la eficacia del *drug holiday* como medida preventiva antes de una intervención dental. (6)

Shibahara (2019) afirma después de una búsqueda, sobre las diferentes opiniones de médicos especialistas, que la suspensión del fármaco es una medida de prevención favorable solo cuando las condiciones de los pacientes lo permiten.

Por otra parte, recientes artículos publicados en Japón no sugieren la necesidad de suspender la terapia antes de una extracción dental para prevenir la osteonecrosis mandibular. (5)

Nicolatou-Galitis *et al.* (2019) recojen opiniones divergentes sobre los beneficios del *drug holiday*, confirman que hay poca evidencia clínica y científica que pueda guiar teorías concretas. También el citado autor indica que un estudio reciente japonés, afirma que la suspensión del fármaco antes de una extracción dental no reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes que toman bifosfonatos orales. (4)

Por el contrario, un artículo de alto impacto de la AAOMS recomienda la interrupción de la terapia por 2 meses, antes y después de una extracción dental en pacientes que reciben bifosfonatos por v.o.. (4)

En el estudio sobre 51 pacientes analizado por Kang *et al.* (2018) muchos pacientes han sido tratados sin la suspensión del fármaco antes de un tratamiento invasivo. Los autores afirman que si se hubiera mantenido el *drug holiday* en estos casos la incidencia de osteonecrosis mandibular sería más baja. (10)

Según Jung *et al.* (2016) se observa que la mayor parte de los casos de osteonecrosis mandibular está asociada a un período de suspensión de los bifosfonatos igual a 2-3 años.

También se han observado diferencias de incidencia de los casos, en pacientes bajo terapia con bifosfonatos por cáncer contra los afectados por osteoporosis, por eso los autores recomiendan de tener en cuenta no solo la vía de administración del fármaco sino también las indicaciones y la intensidad del tratamiento.

Asimismo muestran consenso con otros autores en que los beneficios de no suspender la terapia en pacientes con alto riesgo de fracturas vertebrales es notablemente mayor respecto a la probabilidad de desarrollar una osteonecrosis mandibular. Los autores concluyen declarando que el tiempo de *drug holiday* en cada caso debería ser basado en la evaluación del riesgo-beneficio de cada pacientes y calculado según la diferentes y propias características.(26)

Estudio sobre el Denosumab como sustituto a los bifosfonatos

Asier Eguia *et al.* (2020) afirma que el riesgo de aparición de osteonecrosis en pacientes con cáncer bajo terapia con denosumab es muy comparable al riesgo de los que están bajo terapia con bifosfonatos y tiene un valor entre 0,7% y 1,9%. Respecto a los pacientes afectados por

osteoporosis el riesgo parece ser menor con un valor de 0,4%. (8) Campisi *et al.* (2013) realizaron una búsqueda bibliográfica la que concluye que el 32,6% de los pacientes bajo terapia con denosumab han presentado un efecto adverso a lo largo de la terapia respecto al 37,8% de los tratados con bifosfonatos.

La incidencia de efectos adversos severos como nefrotoxicidad es menor en los sujetos tratados con denosumab con un valor del 56,3% respecto al 57,1% de los tratados con zoledronato.

El riesgo de desarrollar una osteonecrosis mandibular en cambio ha tenido un resultado mayor en la terapia con denosumab, con un porcentaje del 1,8% contra el 1,3% de la terapia con bifosfonatos.(15) En el trabajo realizado por Philipp Poxleitner *et al.* (2017) se han estudiados 1243 pacientes y se ha visto que el riesgo de desarrollo de una osteonecrosis mandibular en los pacientes con tumores sólidos, tratados con el fármaco denosumab es del 2%, respecto a los tratados con bifosfonatos que es del 1,4%.

En cambio los pacientes que tienen osteoporosis presentan una estimación del riesgo similar entre los dos fármacos.(16)

Stopien *et al.* (2017) en su trabajo recoge datos relevantes respecto a la terapia con denosumab en pacientes con la osteoporosis. Los datos analizados son el resultado de dos estudios: *Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM)* y *The Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus Alendronate (DECIDE)*. Resultó que el riesgo de aparición de un cuadro de osteonecrosis en pacientes tratados con denosumab es del 0,042% (4,2 sujetos sobre 10.000) mientras en los tratados con bifosfonatos orales es del 0,1%.(14)

Nicolatou-Galitis *et al.* (2019) afirma que el fármaco denosumab parece ser más eficaz en el aumento de la densidad ósea respecto a los bifosfonatos en pacientes con osteoporosis.

Además confirman que el denosumab tiene menor capacidad de acumularse en el hueso y eso se refleja en la resolución más rápida de cuadros de osteonecrosis respecto a los bifosfonatos en pacientes afectados por tumores sólidos.(4)

Hallmer *et al.* (2018) basa su trabajo en dos estudios realizados en Suecia sobre las poblaciones. En este trabajo se describe que en 11 pacientes tratados con de 120 mg denosumab por vía subcutánea una vez al mes, el período transcurrido antes de la aparición de una osteonecrosis mandibular es de 15,8 meses.

Mientras en los que son tratados con 60 mg 2 veces al año, el periodo transcurrido hasta del desarrollo de la osteonecrosis mandibular es de 17 meses.

El resultado clave del estudio es que antes de la aparición de la patología la dosis acumulada de denosumab es de 1740 mg.(20)

Análisis de opinion y criterio de los Odontologos especialistas

Con objeto de tener una información completa y de primera mano sobre el tema de la osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos se ha realizado una encuesta de 6 preguntas para valorar el grado acuerdo entre los diferentes profesionales que están actualmente en ejercicio y así como su percepción sobre este tema.

Como parte de Trabajo Fin de Grado titulado ***Necrosis mandibular asociada al tratamiento con bifosfonatos: mecanismos implicados, factores de riesgo y medidas de prevención***, las siguientes preguntas tienen el objetivo de averiguar cuales los factores de riesgos más comunes de esta patología, las medidas preventivas y los tratamientos.

Muchas gracias por su participación

	SI	NO
1. ¿Ha visto usted muchos casos de osteonecrosis mandibular relacionada a bifosfonatos después de un tratamiento quirúrgico?		
2. ¿Piensa usted que hoy en día los protocolos de prevención en osteonecrosis mandibular son claros?		
3. ¿Recomienda usted una colaboración activa con el médico especialista del paciente cuando hay toma de bifosfonatos?		
4. ¿Recomienda usted la suspensión del fármaco antes de un tratamiento quirúrgico invasivo como una extracción dental?		
5. Ante de un paciente tratado con bifosfonatos ¿usted se plantea un tratamiento quirúrgico como la realización de implantes?		
6. ¿Aconseja usted uso de premedicación farmacológica en un paciente con tratamiento de bifosfonatos antes de una extracción dental?		

Figura 8: imagen del cuestionario que ha sido distribuido a los profesionales para hacer la *análisis de datos*.

Se han distribuidos en total 35 cuestionarios de forma online y 26 de los odontólogos requeridos han aceptado realizar la encuesta.

A continuación se describen los resultados obtenidos directamente y expresados en porcentajes.

En la pregunta 1, referida a si se han vistos muchos casos de osteonecrosis mandibular a lo largo de la carrera profesional, se han obtenido 19 respuestas negativas y 7 respuestas positivas.

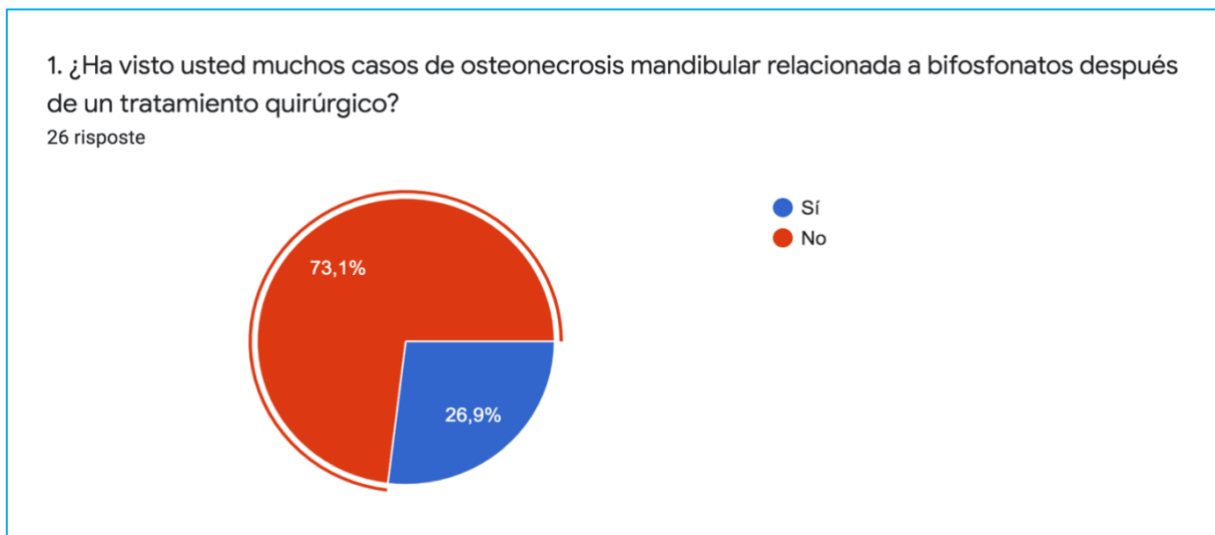


Figura 9: *Respuestas obtenidas a la pregunta 1. El porcentaje de profesionales que se ha enfrentado al problema que nos ocupa es alto.*

En la pregunta 2, referente a si los profesionales creen que al día de hoy hay claridad sobre los protocolos de actuación ante de un paciente bajo terapia con bifosfonatos.

Se han tenido 20 respuestas positivas y 6 respuestas negativas.



Figura 10: *Respuestas obtenidas a la pregunta 2.*

En la pregunta 3 referente a si los profesionales recomendarían una colaboración activa con el médico especialista ante de un caso de un paciente con bifosfonatos, todos los 26 participantes han contestado positivamente.

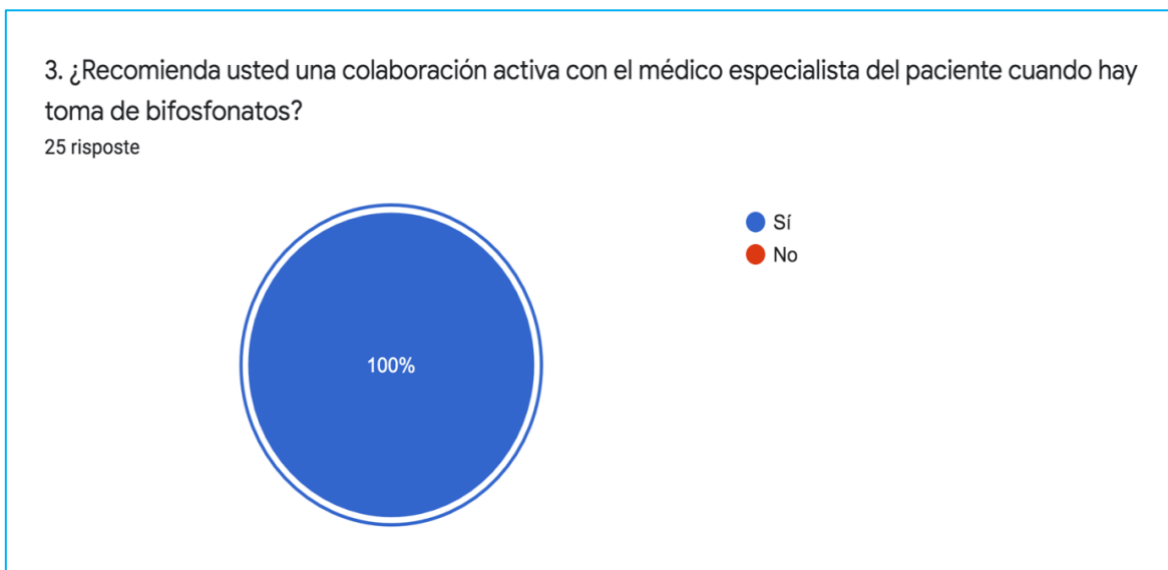


Figura 11: *Respuestas obtenidas a la pregunta 3.*

En la pregunta 4 se ha preguntado si se recomienda suspender el fármaco antes de un tratamiento invasivo como una extracción dental. Las respuestas positivas son 21 mientras las negativas son 5.



Figura 11: *Respuestas obtenidas a la pregunta 4.*

En la pregunta 5 se ha preguntado si ante de un paciente tratados con bifosfonatos sería recomendado plantearse un tratamiento quirúrgico como la instalación de implantes. De los participantes se han tenido 26 respuestas negativas y 6 respuestas positivas.



Figura 12: Respuestas obtenidas a la pregunta 5.

En la pregunta 6 se ha preguntado si sería aconsejable recetar premedicación farmacológica en un paciente bajo terapia con bifosfonatos antes de una extracción dental, 24 sujetos han dado respuestas positivas y 2 han dado respuestas negativas.

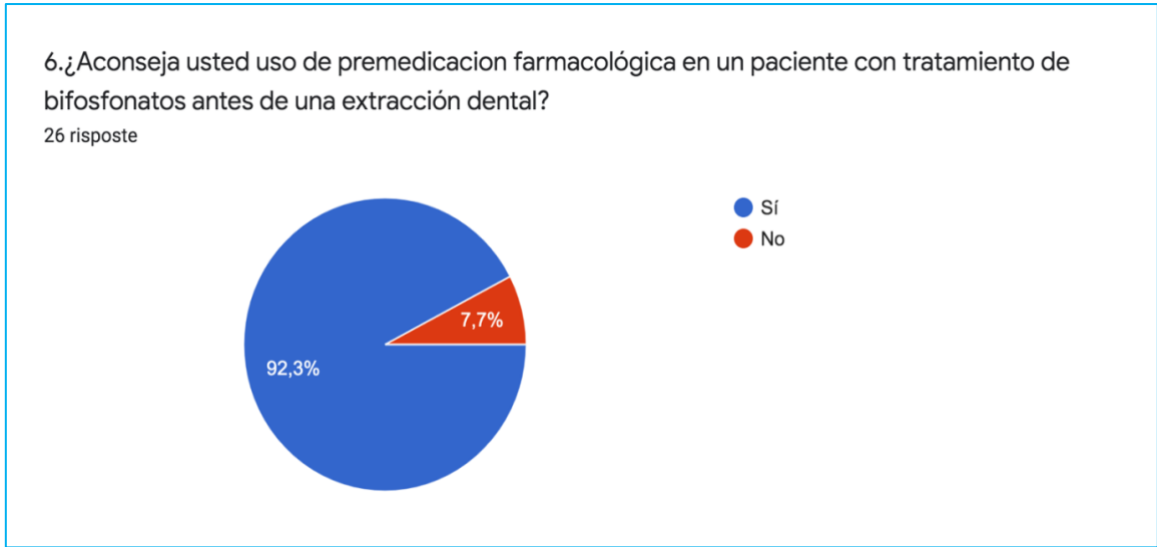


Figura 13: *Respuestas obtenidas a la pregunta 6.*

DISCUSIÓN

Todos los artículos seleccionados tienen en cuenta los aspectos que se están investigando: factores de riesgo más frecuentes, las medidas preventivas en las que hay más consenso entre los autores, los tratamientos más eficaces, la validez real de suspender el fármaco y la potencial sustitución de los bifosfonatos por el denosumab.

La mayor parte de los autores afirman que hay una prevalencia del desarrollo del proceso de osteonecrosis en el hueso mandibular respecto al maxilar por diferentes características anatómicas, como la forma del hueso o la consistencia más fina de la mucosa (10)(9)(5)

También se reporta en conjunto una mayor incidencia de los casos en mujeres con una edad mayor a los 50 años, que presentan una condición de osteoporosis que implica la toma de bifosfonatos.

Asimismo, la incidencia parece mayor en pacientes con terapia intravenosa debido a la presencia de tumores sólidos. (3)(9)(2)

Acerca del riesgo dependiente del uso relacionado al tipo de bifosfonato, se encuentra en la mayor parte de los artículos que el zoledronato y el pamidronato son los que más aparecen relacionados a cuadros de osteonecrosis, siendo administrados por v.i., lo que supone unas dosis más alta y más potencia. (8)(1)

Sobre los factores de riesgo que pueden favorecer y causar una osteonecrosis mandibular, la mayoría de los autores coinciden en señalar que un trauma dentoalveolar como una extracción es la causa más frecuente.(5)

También a través de los resultados obtenidos de la encuesta los profesionales consideran prácticas dentales invasivas como extracción y colocación de implantes un riesgo. Hay autores

que consideran la infección periodontal inicial como causa principal, siendo unos de los principales motivos de extracción dental. ((6)

Referente a la prevención todos los autores están de acuerdo en que la mejor forma de prevenir una osteonecrosis es empezar desde los controles básicos inmediatamente después de que un paciente tenga que iniciar una terapia con bifosfonatos e insisten en la comunicación entre profesional y paciente con el objetivo de informar y educar la persona interesada sobre la potencial patología. (6)(4)(1)(16)

Los profesionales en la encuesta están de acuerdo al 100% en colaborar de manera activa con el médico especialista ante de tratar un paciente bajo terapia con bifosfonatos. Otro dato muy relevante y a favor de la literatura científica concerniente a ese tema, es que el 74,1% de los odontólogos participantes en la encuesta piensan que hoy en día los protocolos de prevención de la osteonecrosis mandibular son bastante claros.

El 92,6% de los profesionales consultados toman como medida preventiva adicional recetar una premedicación farmacológica antes de tratar una paciente con bifosfonatos. Todos los artículos apoyan que las indicaciones a los diferentes tratamientos dependen del estadio en cual se encuentra la osteonecrosis y que el tratamiento conservativo es indicado en los primeros estadio y el tratamiento quirúrgico es para el estadio III.

Los dos tratamientos tienen un elevado índice de éxito terapéutico si indicados en los estadios adecuados, pero las búsquedas bibliográficas han evidenciado que el segundo tiene una mayor eficacia curativa a largo plazo. (30)(7)

La suspensión del fármaco es todavía una cuestión irresuelta y sobre la que hay opiniones muy antagónicas. (18)

Hay autores que hablan del *drug holiday* como prevención y hay autores que lo ven más como un riesgo o una medida innecesaria.(10)(18) De facto, esta confusión es debida a la

mucha discordancia de opiniones y a una no tan elevada búsqueda científica y clínica sobre el tema.

Estas discrepancias también se reflejan en las opiniones recabadas directamente a los profesionales en nuestro estudio, de las que se deduce que actualmente no hay un punto de vista convergente entre los odontólogos.

Respecto al Denosumab como sustituto del bifosfonato, es verdad que presenta unas ventajas y más eficacia terapéutica a corto plazo, pero en los artículos no hay un grado de acuerdo tal que permita considerarlo más seguro respecto a la aparición de cuadros de osteonecrosis que los bifosfonatos, ya que en los porcentajes analizados no se observan grandes diferencias entre los dos tipos de fármacos. (14)(28)(8)(13)

A éste respecto, como en otros puntos en general después de haber analizado los resultados obtenidos por la encuesta, se observa que todavía al día de hoy, no hay opiniones concluyentes ni por tanto un consenso acerca del tema y que faltan en parte unas líneas guía unificadas que pueden transmitir al odontólogo la seguridad de como manejar el tratamiento de un paciente que está tomando bifosfonatos. No obstante la encuesta también ha revelado, si tomamos como regla general a la muestra de odontólogos participantes, que la mayor parte tiene el conocimiento en parte basado en la experiencia de su ejercicio, para manejar a los pacientes de osteonecrosis mandibular y que a pesar de la poca evidencia científica que hay sobre la suspensión del bifosfonato previa a una extracción dental, la mayor parte de los profesionales toma la decisión de suspender dicho tratamiento.

CONCLUSIONES

- Los bifosfonatos son una clase de fármacos definida como potentes inhibidores óseos. A pesar de sus concretos beneficios, pueden estar asociados a un factor adverso bien

conocido como osteonecrosis mandibular. El depósito acumulativo del bifosfonato en el interior del hueso por mucho tiempo tiene un papel central en su etiopatogenia.

- La osteonecrosis mandibular es una condición que todavía ocupa mucho espacio en la investigación científica, debido a su gran extensión como temática, en cuanto a su etiología y abordaje terapéutico.

Es una patología rara que pero puede ser muy debilitante para la calidad de vida de la persona afectada.

- El riesgo de desarrollo está relacionado a muchos factores ligados al paciente. Entre ellos hay factores sistémicos, locales y factores ligados a la posología del bifosfonato.
- La extracción dental entendida como trauma dentoalveolar y el empleo de bifosfonatos intravenosos como el zoledronato o pamidronato durante más de tres años, representan las causas más frecuentes de aparición de cuadros de osteonecrosis mandibulares.
- Es fundamental localizar los pacientes de riesgo y involucrarlos en un programa preventivo con un enfoque multidisciplinario, que empiece desde los mínimos controles periódicos con la resolución de patología llaves en el impulsar la presentación de esta condición, hasta paliar los primeros síntomas.
- Además de prevenir en sentido clínico es muy recomendable educar los pacientes tratados con bifosfonatos, ofreciendo informaciones relevantes de este posible trastorno e instruirlos en el reconocimiento de los signos y síntomas, para que, en caso de aparición, siga siendo posible actuar dentro de una prevención secundaria.
- El tratamiento de la osteonecrosis mandibular depende mucho del estadio en cual se encuentre la patología.

- La terapia conservativa resulta muy eficaz y es la escogida en los primeros estadios, mientras que el abordaje quirúrgico es seleccionado cuando ya hay un avance de la lesión.

Ambos tratamientos llegan a la resolución de la osteonecrosis si se aplican en los estadios correctos.

- La suspensión del bifosfonato antes de un tratamiento dental traumático sigue siendo un punto muy conflictivo que requiere más investigación.

Relevante es siempre actuar de manera individualizada en cada paciente, evaluando de modo detallado el riesgo-beneficio y tras su estimación, ejecutar el tratamiento adecuado en a esto.

- La investigación para encontrar a un sustituto del bifosfonato ha llevado al denosumab.

Este fármaco que es utilizado como ‘gemelo’ del bifosfonato presenta muchas ventajas respecto a su administración y sus efectos en el rehabilitar la densidad ósea pérdida, además de tener una vida media muy corta en el interior del hueso en comparación al precedente.

- No hay sin embargo una mayor seguridad con este fármaco en cuanto a la aparición de la osteonecrosis, teniendo que actuar siempre según las medidas de prevención indicadas para bifosfonatos.

- La encuesta ha revelado que la mayor parte de los odontólogos que han participado, saben manejar con bastante seguridad y conocimientos un paciente con diagnóstico de osteonecrosis mandibular y que a pesar de la poca evidencia científica que hay sobre la suspensión del bifosfonato previa a una extracción dental, la mayor parte de los profesionales toma la decisión de suspender.

RESPONSABILIDAD

El descubrimiento de fármacos como los bifosfonatos ha sido un paso fundamental en el avance de la búsqueda médica.

Estos tipos de medicamentos han procurado un beneficio neto para la mejora del estado de salud de muchos pacientes.

Los efectos positivos de la toma de bifosfonatos son muchos y relevantes sobre la disminución y el control de la resorción ósea.

Además de ofrecer ventajas a nivel clínico en muchas patologías con afección ósea como osteoporosis o cáncer con metástasis óseas, los bifosfonatos han tenido un papel importante en la reducción de los costes hospitalarios nacionales disminuyendo la frecuencia de hospitalización de pacientes debido a la presencia de fracturas fémurales o vertebrales, frecuentes en estos tipos de patologías.

Es verdad que, a propósito de la práctica odontológica, pueden implicar diferentes desventajas relacionadas al riesgo de aparición de osteonecrosis maxilares.

Con el paso del tiempo y después muchos estudios científicos que comprobaron la eficacia terapéutica del fármaco y sus efectos adversos, se ha averiguado que el peso de la balanza entre riesgo y beneficio está mucho más cerca hacia este último.

La posible presentación de cuadros necróticos en los huesos maxilares sucesivos a un tratamiento dental invasivo, no puede sobrepasar todos los beneficios del fármaco en general.

Para concluir, es esencial la prevención y la colaboración entre especialistas para disminuir la probabilidad de incremento de este riesgo y para seguir beneficiando del efecto de este fármaco en patologías donde está indicado y necesitado y donde llega a ser un mantenedor importante de una condición de vida saludable y de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosini S, Rosini S, Bertoldi I, Frediani B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: Uses and risks. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(17):3309–17.
2. Robichaux C, Ong M, Veillon D, Patel S, Cotelingam J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J La State Med Soc.* 2014;166(5):200–2.
3. Lazăr AC, Socaciu R, Mureșan O, Păcurar M. Retrospective study regarding the appearance of osteonecrosis related to bisphosphonate therapy. *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(4):1227–31.
4. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet].* 2019;127(2):117–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>
5. Shibahara T. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): A twist of fate in the bone. *Tohoku J Exp Med.* 2019;247(2):75–86.
6. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: New paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
7. Rodriguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez RE. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. Vol. 21, *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal.* 2016. p. e595–600.
8. Eguía A, Bagan L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2020;25(1):e71–83.

9. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;102(4):433–41.
10. Kang MH, Lee DK, Kim CW, Song IS, Jun SH. Clinical characteristics and recurrence-related factors of medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018;44(5):225–31.
11. Gavaldá C, Bagan J V. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2016;21(3):e260–70.
12. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int*. 2016;2016.
13. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3–23.
14. Sopięń R, Rynio P, Kubala E, Milewska E, Meczekalski B. Denosumab-A new medication in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(3):75–8.
15. Campisi G, Fede O Di, Bedogni A, Vescovi P, Fusco V, Muzio L Lo. Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati, denosumab e farmaci anti-angiogenetici nei pazienti oncologici e osteoporotici: prevenzione dentale e sicurezza dei trattamenti odontoiatrici. *Dent Cadmos*. 2013;81(10):634–49.
16. Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(5):63–9.

17. Şahin O, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Aliyev T, Odabaşı O. Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(8):e771–6.
18. Anesi A, Generali L, Sandoni L, Pozzi S, Grande A. From osteoclast differentiation to osteonecrosis of the jaw: Molecular and clinical insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19).
19. Janovska Z, Mottl R, Slezak R. Experience with the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Biomed Pap*. 2015;159(2):313–7.
20. Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjørnland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(6):477–85.
21. El-Ma'aita A, Da'as N, Al-Hattab M, Hassona Y, Al-Rabab'ah M, Al-Kayed MA. Awareness of the risk of developing medication-related osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *J Int Med Res*. 2020;48(9).
22. Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*. 2020;141(October).
23. Rollason V, Laverrière A, Macdonald LCI, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(2).
24. Ottesen C, Schiodt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon* [Internet]. 2020;6(4):e03795. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03795>
25. Anagnostis P, Stevenson JC. Bisphosphonate drug holidays-when, why and for how

- long? *Climacteric*. 2015;18(Suppl 2):32–8.
26. Jung SY, Suh HS, Park JW, Kwon JW. Drug holiday patterns and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis*. 2019;25(2):471–80.
 27. Sentürk MF, Cimen E, Öncül AMT, Cambazoglu M. Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(7):880–3.
 28. Bujaldón-Rodríguez R, Gómez-Moreno G, Leizaola-Cardesa IO, Aguilar-Salvatierra A. Resolution of a case of denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(6):2314–7.
 29. Romero-Ruiz M, Romero-Serrano M, Serrano-González A, Serrera-Figallo M, Gutiérrez-Pérez J, Torres-Lagares D. Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2020;0–0.
 30. Yamada S ichi, Kurita H, Kondo E, Suzuki S, Nishimaki F, Yoshimura N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. *Clin Oral Investig*. 2019;23(8):3203–11.

ANEXOS

Articulos

Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks

S. ROSINI¹, S. ROSINI¹, I. BERTOLDI², B. FREDIANI²

¹Centro Ricerche Biomateriali (CRB), Livorno, Italy

²Centro per la Diagnostica Strumentale delle Malattie Reumatiche, Sezione di Reumatologia, Università di Siena, Siena, Italy

Abstract. – **OBJECTIVE:** Bisphosphonates are chemically stable analogs of pyrophosphate compounds, which have been used to treat multiple disorders of calcium metabolism. Although bisphosphonates have been employed for many years and have demonstrated an excellent safety profile, severe osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been described in patients with bone metastases who have been treated with bisphosphonates.

METHODS: In this review we describe the reasons for ONJ and discuss the varying effects of different bisphosphonates on the development of ONJ. Bisphosphonates tend to accumulate in bone, subject to remodeling (such as the jaw) and can affect osteoclast-mediated bone resorption and osteoclast formation, leading to the osteonecrotic phenomenon.

RESULTS: Risk factors for previously -treated patients include the type of bisphosphonates (amino or non-amino), length of treatment and route of administration, the presence of co-morbidities and/or treatment with immune-suppressing drugs, and the presence of other risk factors in addition to the type of intervention required. In oncological patients currently in treatment with receiving intravenous bisphosphonates, greater consideration must be taken depending on the length of treatment already undertaken and concomitant therapies. In these patients, a preventive dental surgery visit and examination of the case would be advisable prior to beginning treatment with bisphosphonates.

CONCLUSIONS: Practical approaches in the prevention of ONJ include thorough pre-treatment evaluation and performing any preventative procedures (treat periodontal conditions, extract loose teeth, provide protective and endodontic therapies); initiating amino-bisphosphonates only after any gum tissue damage has healed; establishing a regimented check-up schedule and hygienic precautions the patient can take; and during bisphosphonate treatment conduct any dental procedures in the least invasive manner during bisphosphonate treatment.

Key Words:

Alendronate, Amino-bisphosphonates, Ibandronate, Osteonecrosis of the jaw, Pamidronate, Risedronate, Zoledronate.

Introduction

Bisphosphonates (BPs) were first synthesized in the 1800s, but it is only in the past 40 years that they have been used to treat disorders of calcium metabolism, such as Paget's disease of bone, tumoral osteolysis, osteoporosis and other conditions marked by increased bone resorption¹. They are chemically stable analogs of pyrophosphate compounds, which are found widely in nature. Their basic phosphate-carbon-phosphateP-C-P structure allows numerous variants via possible substitutions on the carbon atom or through esterification of the phosphate group². However, although these compounds all present a distinct affinity for hydroxyapatite (OHA), to which they are stably bound, they show notable differences in terms of their biological properties and degree of activity, to the extent that they are generally divided into two classes based on the presence or lack of nitrogen, which confers greater biological potency and different degrees of OHA binding³. The presence of nitrogen also lends these compounds a different mechanism of action at the cellular level than compounds without it³.

Effect of Bisphosphonates on Osteoclasts

Although characterized by a low level of intestinal absorption (0.5%-2%), once they begin circulating in the blood, approximately 50% of BPs are rapidly deposited in bone, and the remainder are equally quickly eliminated, unmetabolized, in urine³. Given their clear affinity for OHA, BPs tend to accumulate in bone areas subject to remodeling, because in this phase OHA lacks the sheath of connective tissue and cells that normally covers it⁴. For this reason, BPs tend to be preferentially deposited in areas of bone that are subject to the most significant turnover events, particularly those areas undergoing with inflammation and inflammatory processes consequent to the localized production of numerous

Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw

Department of Prosthodontics,
Oral and Maxillofacial Surgery,
Babu Banarasi Das College of Dental
Sciences, Lucknow, *Department
of Prosthodontics, Chandra Dental
College and Research Centre, Lucknow,
†Department of Conservative Dentistry,
Saraswati Dental College, Lucknow,
Uttar Pradesh, India

Swati Gupta, Hemant Gupta¹, Devendra Mandhyan²,
Sanjeev Srivastava³

ABSTRACT

Objective: With sporadic reporting of BPs related osteonecrosis of jaw and in absence of definitive guidelines regarding the management of such patients, the dentists and the oral and maxillofacial surgeons need to be updated about this issue. The objective of this article was to produce an updated bibliographic review of BPs related ONJ. This paper reviews the literature regarding the same for better understanding of the problem and its management.

Background: Bisphosphonates (BPs) are potent inhibitors of bone resorption and are widely used in the treatment of osteoporosis and other diseases that cause bone mass loss, such as Paget's disease, bone metastases, and multiple myeloma, to prevent pathological fractures. With increasing use, evidence is emerging that patients taking BP drugs are at risk of developing osteonecrosis of the jaws (ONJs), sometimes occurring spontaneously, but more commonly following dental extractions or oral bone surgery. **Materials and Methods:** A bibliographic search was carried out using PubMed, Medline, and search engines ending in April, 2013. The search terms used were: Oral BPs, dental implants, and osteonecrosis. **Conclusion:** On the basis of available literature, the management of patients on bisphosphonates requiring dental treatment is classified according to the duration of BPs treatment, method of administration of BPs etc. Dental treatments when planned carefully in such patients have a fair to good prognosis.

Address for correspondence:
Dr. Swati Gupta,
1/705, Vishal Khand, Gomti Nagar,
Lucknow - 226 010,
Uttar Pradesh, India.
E-mail: drswatigupta30@gmail.com

Key words: Bisphosphonate, implants, osteonecrosis of jaw

INTRODUCTION

Bisphosphonates (BPs) are potent inhibitors of bone resorption and are widely used in the treatment of osteoporosis and other diseases that cause bone mass loss; such as Paget's disease, bone metastases, and multiple myeloma to prevent pathological fractures.^[1] The clinical efficacy of such drugs in the treatment of osteopenia/osteoporosis has been well-established.^[2] But with increasing use, evidence is emerging that patients taking BP drugs are at risk of developing osteonecrosis of the jaws (ONJs), sometimes occurring spontaneously,

but more usually following dental extractions or oral bone surgery. For example in Australia, there were 2.3 million BP prescriptions in 2003 which were equal to the number of amoxicillin prescriptions in the same year.^[1] In 2004, this had increased to 2.5 million BP prescriptions.^[1]

The association of BPs, that is, Zometa (zoledronic acid) and Aredia (pamidronate) with ONJs of 36 cases was first reported in 2003 by Marx.^[4] In December 2004, Novartis, the manufacturer of pamidronate and zoledronate, called attention to the risk of osteonecrosis.^[5]

This article aims to review the available literature about the possible association between dental treatment and BPs as the dental management plan for these patients needs to be carefully formulated to minimize the risk of avascular necrosis of the jaws and allow for the maintenance of overall health care of the patient.

Access this article online	
Quick Response Code: 	Website: www.njms.in
	DOI: 10.4103/0975-5960.127643

Retrospective study regarding the appearance of osteonecrosis related to bisphosphonate therapy

ADELA CRISTINA LAZĂR¹⁾, ROXANA SOCACIU²⁾, OVIDIU MUREȘAN³⁾, MARIANA PĂCURAR⁴⁾

¹⁾Department of Oral Rehabilitation, Oral Health and Dental Office Management, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

²⁾Postgraduate Student, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

³⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

⁴⁾Department of Orthodontics, "George Emil Palade" University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș, Romania

Abstract

Bisphosphonates are analogues of the natural compound pyrophosphate and one consequence of the mechanism of action of bisphosphonates on bone metabolism is the reduction of bone turnover, replenish the resorption spaces and to mineralize the extracellular matrix. Osteonecrosis of the jaw is the most common side effect of bisphosphonates and most often occurs after an invasive dental procedure, such as dental extraction. The existence of a maxillary bone infection leads to a delayed healing reaction manifested by the presence of areas necrotic bone, exposed in the oral cavity, which persists for more than eight weeks and has no tendency to heal. In most cases, the dentist is the first one who can detect the onset of osteonecrosis even in the early stages, thus being able to direct the patient to a hospital unit where he/she receives the treatment of necessity. The aim of this retrospective study is to determine the link between bisphosphonate therapy and the occurrence of necrosis of maxillary and mandibular bone. This study was conducted on 22 patients hospitalized for different stages of bone necrosis for a period of two years. The prevalence of osteonecrosis is higher in menopausal women and also after a certain period after the bisphosphonate therapy is closed.

Keywords: bisphosphonates, osteonecrosis of the jaw, dental procedures, menopause.

5 Introduction

Bone tissue is a living tissue, which is in a process of continuous modeling, in relation to the growth and development of the skeleton. The bone remodeling process has a few main goals [1]: regulation of the content of the essential minerals by changing their concentration in the blood; maintaining bone strength during repetitive cycles of mechanical stress by repairing the damage that occurred during these cycles, and preventing excessive deterioration due to age; providing growth factors to the bone marrow; adaptation of the skeleton to the mechanical environment, reducing the risk of fracture.

Bisphosphonates are analogues of the natural compound pyrophosphate, which has the basic structure type P–O–P, which is fixed at the level of calcium phosphate crystals; bisphosphonates have affinity for calcium phosphate crystals in the apatite structure. Their adherence to bone surfaces provides their specific action at the bone level [2]. Bisphosphonates have the main effect of marked reduction of bone resorption. The markers of bone resorption decrease rapidly, reaching the minimum value at 6–12 weeks. Bone formation remains unaffected initially, and subsequently decreases, resulting in the overall reduction of bone turnover [2]. What sets bisphosphonates apart from other anti-catabolic drugs is their most significant effect of reducing bone remodeling [3].

One consequence of the mechanism of action of bisphosphonates on bone metabolism is that the reduction of bone turnover provides the time needed to replenish

the resorption spaces and to mineralize the extracellular matrix, which has consequences on increasing bone mineral density [4].

Bisphosphonate therapy has a maximum effect on bone mass in the first year of administration, after which the gain of bone mineral density gradually decreases [2]. Bisphosphonate therapy can be given in the case of osteoporosis, bone metastases, Paget's disease, presenting a series of benefits to the patient's life, by stopping the evolution of localized or generalized bone degradation [5]. Bisphosphonates are given orally or in injection form. Biological effects are ensured in both forms of administration because the entire amount absorbed is taken up by hydroxyapatite binding and concentration in bone resorption areas. The rest of the administered amount is excreted without metabolic changes in the kidney [1].

Osteonecrosis of the maxillary bones is a common adverse effect of bisphosphonates therapy, regardless of the type of bisphosphonate administered. It is defined as avascular necrosis of the maxillary bones in patients who have undergone or are receiving bisphosphonate treatment, which is largely due to osteoclast activity [6]. Thus, there is a disturbance of the physiological process of resorption, which results in an inhibition, thus resulting in a non-vital bone on important surfaces. The absence of bone proteins and cytokines decreases the attachment of new minerals, leading to a microfracturable bone in the bone matrix with large areas of nonvital osteoclasts [7]. The existence of a maxillary bone infection leads to

Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment



Ourania Nicolatou-Galitis, DDS, MSc, DrDent,^{a,1} Morten Schjødt, DDS, DrOdont,^{b,2}
Rui Amaral Mendes, DMD, PhD,^{c,d,3} Carla Ripamonti, MD,^{c,4} Sally Hope, MBChB,^{e,5}
Lawrence Drudge-Coates, MSc, Dip/He,^{b,6} Daniela Niepel, PhD,^{b,7} and
Tim Van den Wyngaert, MD, PhD^{b,8}

Skeletal complications caused by osteoporosis or bone metastases are associated with considerable pain, increased mortality, and reduced quality of life. Furthermore, such events place a burden on health care resources. Agents that prevent bone resorption, such as bisphosphonates or denosumab, can reduce the risk of skeletal-related events and are widely used in patients with osteoporosis or bone metastases of cancer. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a rare, but potentially serious, adverse event associated with high cumulative doses of bisphosphonates or denosumab. However, MRONJ can be treated, and the likelihood of the development of this condition can be reduced through prophylactic dental care and the maintenance of good oral hygiene. Dentists, as part of a multiprofessional team, have a critical role in preventing MRONJ. This review describes the incidence and pathophysiology of MRONJ and provides guidance for dental practitioners with regard to the screening, prophylactic treatment, diagnosis, and management of patients with this condition. (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2019;127:117–135)

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is an uncommon condition that can occur after exposure to agents used to prevent bone complications, such as

bisphosphonates or denosumab, or treatment with other agents, such as angiogenesis inhibitors.¹ In the majority of cases, MRONJ manifests as exposed bone in the maxillofacial region (Figure 1), although non-exposed MRONJ has also been recognized (Figure 2).^{2–5}

Bisphosphonates and denosumab are predominantly used to reduce the risk of skeletal complications in patients with bone loss, resulting from long-term cancer treatment or osteoporosis, and in patients with malignant bone disease.^{6–8} Bisphosphonates are small molecules that dock in hydroxyapatite-binding sites on bone surfaces. When osteoclasts begin to resorb bisphosphonate-impregnated bone, the liberated bisphosphonates bind to farnesyl pyrophosphate synthase inside the osteoclasts, ultimately leading to apoptosis.^{9–10} Denosumab is a fully human monoclonal antibody, which has a different mode of action from that of bisphosphonates. It targets and binds to the receptor activator of nuclear factor κ -B (RANK) ligand (RANKL); in doing so it prevents the activation of RANK on the surface of osteoclasts and osteoclast precursors. Inhibition of the RANKL–RANK interaction impedes osteoclast formation, function, and survival, thereby decreasing bone resorption.¹¹ MRONJ is more prevalent among patients receiving high cumulative doses of bisphosphonates or denosumab than in patients who receive lower doses.^{12,13} The first cases

^aClinic of Hospital Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece.

^bDepartment of Oral and Maxillofacial Surgery, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.

^cCentre for Research in Higher Education Policies, University of Porto, Porto, Portugal.

^dDepartment of Oral and Maxillofacial Medicine and Diagnostic Sciences, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA.

^eSupportive Care in Cancer Unit, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy.

^fOxfordshire Osteoporosis Service, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford, UK.

^gDepartment of Urology, King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK.

^hGlobal Medical Affairs, Amgen Europe GmbH, Zug, Switzerland.

ⁱDepartment of Nuclear Medicine, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium and Molecular Imaging Center, University of Antwerp, Antwerp, Belgium.

¹O.N.-G. has acted as a consultant for Amgen

²M.S. has acted as a consultant for Amgen and has received research grants

³R.A.M. has acted as a consultant for Amgen for educational programs on MRONJ

⁴C.R. has acted as a consultant for Amgen for Educational programs on MRONJ

⁵S.H. has received speaker fees from Amgen and Consilient Health

⁶L.D.-C. has acted as a consultant for Amgen for educational programs on ONJ

⁷D.N. is an employee of Amgen and holds stocks

⁸T.V.d.W. has received research support and speaker fees from Amgen.

Received for publication Apr 11, 2018; returned for revision Aug 16, 2018; accepted for publication Sep 27, 2018.

© 2018 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

2212-4403/\$-see front matter

<http://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>

Statement of Clinical Relevance

Medication-related osteonecrosis of the jaw is a rare, but potentially serious, complication of treatment with bisphosphonates and denosumab. It is important for dentists to be aware of ways to identify and treat patients at risk of this condition.

Invited Review

Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone

Takahiko Shibahara¹

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College, Tokyo, Japan

Bisphosphonates (BPs) have been used as antiresorptive agents to treat patients with osteoporosis or metastatic bone cancer, each of which is characterized by bone loss due to the increased bone resorption. However, BPs could cause osteonecrosis of the jaw (ONJ), known as bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). ONJ is associated with severe pain and deteriorated quality of life. ONJ is also caused by administration of denosumab, a monoclonal antibody against receptor activator of NFκB ligand (RANKL), that functions as a powerful antiresorptive agent. Accordingly, antiresorptive agent-related ONJ (ARONJ) has been advocated, the incidence of which is continuing to increase in Japan as a super-aging society. Importantly, the jawbone is more susceptible to infection compared with bones in other parts of the body, due to the unique anatomical and physiological characteristics; for example, the jawbone with a high remodeling rate is stimulated by teeth during mastication. The risk factors of ARONJ include dental infection, poor occlusal or oral hygiene status, and bone-invasive dental treatment, such as tooth extraction, dental implants, and dentures. Proper collaboration between doctors and dentists is of utmost importance to understand the current status of ARONJ and prevent developing ARONJ. It is also important to ensure that the patients treated with BPs or denosumab can receive appropriate dental treatment. More recently, angiogenesis inhibitors were reported to cause ONJ; thus, medication-related ONJ (MRONJ) has been advocated. This article overviews the concept of MRONJ by focusing on antiresorptive agents and the status of BRONJ in Japan.

Keywords: angiogenesis inhibitor; antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ); bisphosphonate; denosumab; osteoporosis

Tohoku J. Exp. Med., 2019 February, 247 (2), 75-86. © 2019 Tohoku University Medical Press

Introduction

Osteomyelitis of the jaw may occur in either the maxilla or the mandible, but it is often seen in the mandible, particularly the molar region, due to the differences in bone structure between trabecular bone and compact bone. Osteomyelitis that develops following radiation therapy for malignant cervicofacial tumor is known as radiation-induced osteomyelitis and is frequently encountered in regular clinical practice (Marx 1983; Dhanda et al. 2016). It is the result of dental infection in the jawbone where there is reduced capability for cellular activity, and for this reason, tooth extraction or implant therapy within the irradiation field is generally considered to be contraindicated (Katsura et al. 2008; Koga et al. 2008).

Since Marx (2003) reported avascular necrosis of the jaw caused by injectable bisphosphonates (BPs) in patients with malignancy, the term "bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)" has been advocated for this

condition, which resembles radiation-induced osteonecrosis or osteomyelitis. BPs have been used as antiresorptive agents to treat patients with osteoporosis or metastatic bone cancer. There have subsequently been numerous reports of BRONJ not only from Western countries (Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2007; Mavrokokki et al. 2007; Filleul et al. 2010), but also from Japan (Yoneda et al. 2010, 2017; Urade et al. 2011). Based on a large-scale study, including 4,797 patients with BRONJ (Shibahara et al. 2018), the most common site is the mandible (Fig. 1A). BRONJ causes severe pain and greatly impairs the patient's quality of life (Fig. 1B-D). However, the pathogenesis and the treatment strategy of BRONJ remain to be clarified; namely, recommended treatments and prevention strategy of such a serious complication are not yet established, despite the continuous increase in BRONJ cases.






In 2008, the Japanese Allied Committee on

Received November 9, 2018; revised and accepted January 15, 2019. Published online February 1, 2019; doi: 10.1620/tjem.247.75.

Correspondence: Takahiko Shibahara, D.D.S., Ph.D., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College, 2-9-18 Kandamisaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0061, Japan.
e-mail: sibahara@tdc.ac.jp

Review Article

The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention

Olga Di Fede ¹, Vera Panzarella ¹, Rodolfo Mauceri ¹, Vittorio Fusco,²
Alberto Bedogni,³ Lorenzo Lo Muzio ⁴, SIPMO ONJ Board,⁵ and Giuseppina Campisi ¹

¹Department of Surgical, Oncological and Oral Sciences, University of Palermo, Palermo, Italy

²Oncology Unit, SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Hospital, Alessandria, Italy

³Unit of Maxillofacial Surgery, Department of Neurosciences (DNS), University of Padua, Padua, Italy

⁴Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Foggia, Foggia, Italy

⁵Italian Society of Oral Pathology and Medicine (SIPMO), Foggia, Italy

Correspondence should be addressed to Olga Di Fede; odifede@odonto.unipa.it

Received 29 December 2017; Accepted 26 March 2018; Published 16 September 2018

Academic Editor: Francesco Di Raimondo

Copyright © 2018 Olga Di Fede et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a serious adverse reaction of antiresorptive and antiangiogenic agents; it is a potentially painful and debilitating condition that can considerably affect the quality of life of patients. Furthermore, even if its epidemiology and pathogenesis have still not been fully clarified, several risk factors related to MRONJ have been recognized in prevention protocols. Three main risk factors are as follows: (i) the type of ONJ-related medications: antiresorptive (e.g., Bisphosphonates, Denosumab) and antiangiogenic drugs (e.g., Bevacizumab, Sunitinib); (ii) the category of patient at MRONJ risk: cancer versus non-cancer patient; (iii) the typologies and timing of dental treatments (e.g., before, during, or after the drug administration). The aim of this paper is to describe the new paradigm by the Italian Society of Oral Pathology and Medicine (SIPMO) on preventive dental management in patients at risk of MRONJ, prior to and during/after the administration of the aforementioned ONJ-related drugs. In reducing the risk of MRONJ, dentists and oral hygienists are key figures in applying a correct protocol of primary prevention for pre-treatment and in-treatment patients. However, the necessity of a multidisciplinary standardized approach, with a sustained dialogue among specialists involved, should be always adopted in order to improve the efficacy of preventive strategies and to ameliorate the patient's quality of life.

1. Introduction

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a relatively rare but potentially serious and debilitating complication. It consists of progressive bone destruction in the maxillofacial area of patients exposed to the treatment with drugs associated with the risk of ONJ, in the absence of a previous radiation treatment [1–4]. The diagnosis of MRONJ is based on the patient's pathological and pharmacological history and on the clinical and radiological features of progressive bone destruction (both exposed and not exposed) [1, 5].

MRONJ epidemiology and pathogenesis are still unclear; however, in recent years, notable progress has been made

regarding the prevention of MRONJ by studying local risk factors (e.g., presence of infective, dental-periodontal, and/or peri-implant disease) in patients at risk of MRONJ and by planning dental procedures [1, 5–9].

Primary prevention, whose main aim is the elimination of oral and dental risk factors, is targeted at restoring and/or maintaining good oral health and reducing the risk of an onset of pathological conditions or any other negative event. This approach has the greatest impact when aimed at protecting constantly the patient's oral health, which is at risk of MRONJ by virtue of controlling local related risk factors [6, 9].

Subsequent to the initial reporting of MRONJ, fifteen years ago, attention has been focused on the association

Journal section: Medically compromised patients in Dentistry
Publication Types: Review

doi:10.4317/medoral.20980
<http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.20980>

Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents

Francisco-Javier Rodríguez-Lozano ¹, Ricardo-Elías Oñate-Sánchez ²

¹ DDS, PhD, Assistant Lecturer. Special Patients and Gerodontology Unit. School of Dentistry, University of Murcia, IMIB-Arrixaca, Spain

² MD, DDS, PhD, Senior Lecturer. Special Patients and Gerodontology Unit. School of Dentistry, University of Murcia, IMIB-Arrixaca, Spain

Correspondence:
Clínica Odontológica Universitaria
Unidad Pacientes Especiales y Gerodontología
University of Murcia
IMIB-Arrixaca. Morales Meseguer Hospital
Avenida Marqués de los Vélez s/n
30007- Murcia, Spain
fcjavier@um.es

Rodríguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez RE. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Sep 1;21 (5):e595-600.
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree052105medoralv21i5p595.pdf>

Received: 31/07/2015
Accepted: 25/04/2016

Article Number: 20980 <http://www.medicinaoral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 95589338 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-5946
eMail: medicino@medicinaoral.com
Indexed in:
Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Encare
Index Médico Español

Abstract

Background: The clinical management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients treated with bisphosphonates and other antiresorptive agents is subject to controversy. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) has developed guidelines for the correct management of the disorder which are revised and updated by a panel of experts.

Material and Methods: The present systematic review analyzes the different treatments currently used to treat this clinical condition, based on the PRISMA® (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement published in 2009. An electronic Medline search was made of the PubMed database, covering the period 2006-2014. The last search date was 31 December 2014.

Results: A total of 29 articles were selected from the initial search according to the different drugs implicated in the appearance of osteonecrosis; the treatment modality used according to the stage of the disease; and the recorded success rate.

Conclusions: It is currently still recommended that the management of MRONJ should be decided according to the stage of the disease – conservative treatment being preferred in early stages without symptoms, while surgical management is preferred in the case of bone exposure with symptoms.

Key words: Osteonecrosis, medication, bisphosphonates, treatments, review.

Journal section: Oral Medicine and Pathology
Publication Types: Review

doi:10.4317/medoral.23191
<http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.23191>

Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw

Asier Eguia ¹, Leticia Bagan ², Francisco Cardona ³

¹ DDS, PhD. Associate professor. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Leioa -Vizcaya, Spain

² DDS, MSc, PhD. Associate professor. Universitat de Valencia. Valencia, Spain

³ MD, DDS, PhD. Head of Bucodental Health Section. Health Service of Navarra-Osasunbidea. Pamplona, Spain

Correspondence:

Facultad de Medicina y Enfermería. Departamento Estomatología II
Universidad del País Vasco. UPV/EHU
B^o Sarriena s/n. Leioa (Vizcaya)-SPAIN. CP: 48940
asier.egua@ehu.es

Received: 06/05/2019

Accepted: 03/07/2019

Eguia A, Bagan L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020 Jan 1;25 (1):e71-83.
http://www.medicaloral.com/pubmed/medoral25_1_1_p71.pdf

Article Number: 23191 <http://www.medicaloral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689338 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6948
eMail: medicino@medicinal.com
Indexed in:
Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Elsevier
Index Médico Español

Abstract

Background: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a rare, but serious adverse effect of certain drugs, of which bisphosphonates are the most widely known. This pathology is also associated with other medications such as the biologic antiresorptive agent, denosumab and some antiangiogenics such as sunitinib, bevacizumab or aflibercept. Very recently, new medications have also been associated with osteonecrosis of the jaw (ONJ). The objectives were to update the list of medications associated with ONJ, to analyze the fundamental aspects of this list and to describe the level of evidence available.

Material and Methods: A narrative bibliographic review was made, using the PubMed-MedLine, DOAJ and SCIELO databases. Additional information was obtained through the online Medication Information Centre of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS – CIMA), the websites of the US Food & Drugs Administration (Drugs@FDA) and the European Medicines Agency (EMA).

Results: The latest drugs identified as potential facilitators of this pathology include a number of anti-VEGF based antiangiogenic drugs and anti-TKI and different types of immunomodulators. Neither the level of evidence in this association nor the risk are equal for all these drugs. On the other hand, over the coming years, new drugs will be marketed with similar action mechanisms to those that are recognized as having this adverse effect.

Conclusions: No effective therapy is currently known for the treatment of ONJ. Therefore, in order to prevent new cases of MRONJ, it is essential for all oral healthcare professionals to be fully up-to-date with the etiopathogenic aspects of this pathology and to be aware of those drugs considered to be a risk.

Key words: Osteonecrosis of the jaw, MRONJ, bisphosphonates, antiresorptives, antiangiogenics.



Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management

Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD,^a John Fantasia, DDS,^b and Eric Carlson, DMD, MD^c, New Hyde Park, NY, and Knoxville, TN
LONG ISLAND JEWISH MEDICAL CENTER AND UNIVERSITY OF TENNESSEE

Bisphosphonates are a class of agents used to treat osteoporosis and malignant bone metastases. Despite these benefits, osteonecrosis of the jaws is a significant complication in a subset of patients receiving these drugs. Based on a growing number of case reports and institutional reviews, bisphosphonate therapy may cause exposed and necrotic bone that is isolated to the jaw. This complication usually presents after simple dentoalveolar surgery. The pathogenesis for this complication appears to be related to the profound inhibition of osteoclast function and bone remodeling. This report serves to alert dentists and dental specialists about the potential complication of maxillary and mandibular bone necrosis in patients receiving bisphosphonate therapy, and proposes a guideline for diagnosis, staging, and management.

Bisphosphonates are a new class of agents that have been increasingly recommended for use in patients with osteoporosis, Paget's disease of bone, hypercalcemia of malignancy, osteolytic bone metastases, and osteolytic lesions of multiple myeloma. Despite the benefits related to use of these medications, osteonecrosis of the jaws is a significant complication in a subset of patients receiving these drugs. The phenomenon of bisphospho-

nate-related osteonecrosis (BRON) was recognized a few years after their approval for use. Reports first appeared in 2003, alerting the dental and medical communities of this complication.¹⁻⁴ There is an increasing number of BRON cases being diagnosed, and BRON is recognized as occurring in all countries where bisphosphonates are prescribed. Cases of BRON have been reported in scientific articles in refereed journals, abstract presentations at national scientific meetings, correspondence in the form of letters to the editor, authors replies, and editorials, and medical alerts and advisories to dentists and physicians.¹⁻²⁴ Some have questioned the association of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw, suggesting that a causal relationship has not been definitively proven.^{25,26} The similarity of BRON to cases of phosphorous necrosis of the jaw in workers exposed to white phosphorus (phossy jaw) during the late 19th and early 20th century has been reported by Hellstein et al.^{14,16} and Donaghue.²³ This historical fact lends support to the phenomenon of jaw osteonecrosis being linked directly to the bisphosphonate medications. Also of historical note is a 1995 case report by Starck and Epker²⁷ describing the failure of osseointegrated implants after bisphosphonate therapy for osteoporosis. However, that article does not describe osteonecrosis, and a direct cause and effect of bisphosphonate use and implant failure is difficult to establish based on the single case report. However, there is increasing concern that the oral bisphosphonates are implicated in osteonecrosis of the jaws, albeit less commonly than that observed with the more potent intravenously administered bisphosphonates. Based on the available data, and the authors' experiences, we review the background of this phenomenon and offer guidelines in the diagnosis and treatment of BRON and

^aChief, Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Long Island Jewish Medical Center.

^bChief, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, Long Island Jewish Medical Center.

^cChairman, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Tennessee.

Received for publication Mar 21, 2006; returned for revision May 6, 2006; accepted for publication Jun 1, 2006.

1079-2104/\$ - see front matter

© 2006 Mosby, Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.tripleo.2006.06.004



Clinical characteristics and recurrence-related factors of medication-related osteonecrosis of the jaw

Mong-Hun Kang, Dong-Keon Lee, Chang-Woo Kim, In-Seok Song, Sang-Ho Jun

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

Abstract (J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2018;44:225-231)

Objectives: The purpose of this study was to investigate the demographic and clinical characteristics of patients with medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and to elucidate factors affecting recurrence in surgical treatment.

Materials and Methods: A total of 51 patients who were diagnosed with MRONJ were analyzed according to demographic and clinical features and treatment results through a retrospective chart review from 2013 to 2017 in the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea University Anam Hospital, Seoul in Korea.

Results: Alendronate composed the majority of medication doses (55.6%), followed by ibandronate (20.0%), risedronate (15.6%), and zoledronate (6.7%). Forty patients (88.9%) were given oral medication, and five patients (11.1%) were intravenously treated, and the mean duration of medication use was 61.1±42.9 months. A total of 10 patients (22.2%) had a drug holiday before MRONJ-induced dental treatment lasting an average of 6.8±7.0 months. MRONJ occurred 2.7 times more in the mandible, with 41 cases (73.2%) occurring in the mandible and 15 cases (26.8%) occurring in the maxilla, and the prevalence of affected posterior parts (premolar-molar) was six times greater than that of the anterior parts (incisor-canine) (48 cases vs 8 cases, 85.7% vs 14.3%). The most common dental cause of MRONJ was tooth extraction (69.6%). Regarding recurrence, there was no statistical difference in recurrence rate according to either site or stage. However, recurrence occurred in 4 out of 34 cases (11.8%) in the primary closure group and 9 out of 20 cases (45.0%) in the secondary healing group, and there was a statistical difference with respect to closure technique.

Conclusion: The identified risk factors in patients taking bone resorption inhibitors can aid dental clinicians in ensuring prevention and proper treatment of MRONJ.

Key words: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, Operative surgical procedure, Recurrence

[paper submitted 2018. 7. 10 / revised 2018. 8. 14 / accepted 2018. 9. 4]

1. Introduction

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)

In-Seok Song

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea University Anam Hospital, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
TEL: +82-2-920-5423 FAX: +82-2-921-7348
E-mail: sis80@naver.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0763-8838>

Sang-Ho Jun

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea University Anam Hospital, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
TEL: +82-2-920-5423 FAX: +82-2-921-7348
E-mail: junshang@korea.ac.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4243-788X>

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 The Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. All rights reserved.

was renamed to medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) as the incidence of jaw necrosis is increasing in relation to other bone resorption inhibitors or angiogenesis inhibitors¹. Affiliated drugs are currently being used in various clinical applications. Oral administration of bisphosphonates is mainly performed for osteoporosis and osteogenesis². Intravenous bisphosphonates are used for hypercalcemia associated with malignant disease and management of skeletal complications and osteolytic lesions in osteopathic cancer patients and osteoporosis patients³⁻⁵. Another bone resorption inhibitor, denosumab, is administered orally or subcutaneously to inhibit skeletal complications in bone metastatic lesion and to reduce vertebral and hip fractures in osteoporosis patients^{6,7}. Pathophysiologically, the exact mechanism of MRONJ development remains unclear, but it has been reported to potentially be due to excessive inhibition of jaw metabolic processes, infection and inflammation, inhibition of angiogenesis, soft tissue toxicity, immune system abnor-

Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature

Carmen Gavaldá ¹, Jose V. Bagan ²

¹ Associate Professor of Oral Medicine. University of Valencia. Primary Care Dentist. Valencian Public Health Service. Valencia (Spain)

² Chairman of Oral Medicine. University of Valencia. Head of the Department of Stomatology. Valencia University General Hospital. Valencia (Spain)

Correspondence:
Departamento de Medicina Oral
Clínica Odontológica
c/ Gascó Ollag. 1
46010 Valencia, Spain
carmen.gavaldá@uv.es

Gavaldá C, Bagan JV. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 May 1;21 (3):e260-70.
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v21i3/medoralv21i3p260.pdf>

Received: 13/08/2015
Accepted: 10/12/2015

Article Number: 21001 <http://www.medicinaoral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96589338 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
eMail: medicoral@medicinaoral.com
Indexed in:
Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Emcare
Index Médico Español

Abstract

Background: Bisphosphonates (BPs) and other antiresorptive agents such as denosumab are widely prescribed for the treatment of osteoporosis and are also used in patients with multiple myeloma and metastatic breast or prostate cancer for avoiding bone reabsorption and fractures that result in increased morbidity-mortality among such individuals.

Material and Methods: We made a bibliographic search to analyze the concept, diagnosis and the different classifications for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.

Results: Osteonecrosis of the jaws (ONJ) is an important complication of exposure to BPs or other antiresorptive agents, and although its prevalence is low, it can pose management problems. The definition, diagnosis and classification of osteonecrosis have evolved since Marx reported the first cases in 2003.

Conclusions: The present study offers a literature review and update on the existing diagnostic methods and classification of the disorder, with a view to facilitating earlier and more effective treatment.

Key words: Osteonecrosis, jaws, bisphosphonates.

Introduction

Bisphosphonates (BPs) are stable pyrophosphate analogs that modulate bone metabolism, and are generally used to treat certain diseases involving bone reabsorption, such as osteoporosis or Paget's disease (usually administered via the oral route), or hypercalcemia associated to different malignancies such as multiple my-

eloma and bone metastases secondary to solid tumors of the breast or other locations (via the intravenous route). Bisphosphonates fundamentally act by inhibiting bone reabsorption, with the limitation of osteoclast activity, though they are also considered to exert an antiangiogenic effect (1,2). Other antiresorptive drugs apart from BPs are also used to treat osteoporosis,

Review Article

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches

Thomas Lombard,^{1,2} Virginie Neirinckx,¹ Bernard Rogister,^{1,3}
Yves Gilon,² and Sabine Wislet¹

¹Laboratory of Nervous System Diseases and Therapy, GIGA-Neuroscience, University of Liège, Liège, Belgium

²Department of Maxillofacial Surgery, CHU, University of Liège, Liège, Belgium

³Department of Neurology, CHU, University of Liège, Liège, Belgium

Correspondence should be addressed to Sabine Wislet; s.wislet@ulg.ac.be

Received 7 July 2016; Accepted 9 August 2016

Academic Editor: Marco Tatullo

Copyright © 2016 Thomas Lombard et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

In recent years, medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) became an arising disease due to the important antiresorptive drug prescriptions to treat oncologic and osteoporotic patients, as well as the use of new antiangiogenic drugs such as VEGF antagonist. So far, MRONJ physiopathogenesis still remains unclear. Aiming to better understand MRONJ physiopathology, the first objective of this review would be to highlight major molecular mechanisms that are known to be involved in bone formation and remodeling. Recent development in MRONJ pharmacological treatments showed good results; however, those treatments are not curative and could have major side effects. In parallel to pharmacological treatments, MSC grafts appeared to be beneficial in the treatment of MRONJ, in multiple aspects: (1) recruitment and stimulation of local or regional endogenous cells to differentiate into osteoblasts and thus bone formation, (2) beneficial impact on bone remodeling, and (3) immune-modulatory properties that decrease inflammation. In this context, the second objective of this manuscript would be to summarize the molecular regulatory events controlling osteogenic differentiation, bone remodeling, and osteoimmunology and potential beneficial effects of MSC related to those aspects, in order to apprehend MRONJ and to develop new therapeutic approaches.

1. Introduction

In 2014, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) has updated the definition of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) [1], given the increasing number of osteonecrosis of the jaw cases reported in patients treated with bisphosphonates (BPs). However, since this clinical condition is also encountered in patients treated with denosumab or other antiangiogenic drugs [2–4], the term “medication-related osteonecrosis of the jaw” (MRONJ) should be favored. MRONJ is defined by three features: (1) current or previous treatment with antiresorptive or antiangiogenic agents, (2) exposed bone or bone that can be probed through an intraoral or extraoral fistula in the maxillofacial region that stays for longer than 8 weeks, and (3) no previous history of radiation therapy or obvious metastatic disease towards the jaws [1].

In osteoporotic patients, the incidence of MRONJ is 1.04 to 69 per 100,000 patient-years if treated by oral BPs, 0 to 90 per 100,000 patient-years if treated by i.v. BPs, and 0 to 30.2 per 100,000 patient-years if treated by denosumab [5–7]. In oncologic patients, the incidence of MRONJ is 0 to 12,222 per 100,000 patient-years if treated by i.v. BPs and 0 to 2,316 per 100,000 patient-years if treated by denosumab [5–7]. Risk factors for MRONJ are multiples; the major ones are i.v. BPs (depending on dose and duration), Zoledronate, dental extraction, dental or periodontal disease, glucocorticoid, chemotherapy, smoking, and obesity [8, 9].

MRONJ is two times more frequent in the mandible than in the maxilla [10]. The most accepted clinical staging system for MRONJ has been developed by Ruggiero and colleagues and has been adopted by the AAOMS [1]. This clinical scale describes five stages: at risk, 0, 1, 2, and 3. Stage “at risk” includes patients undergoing treatment with oral

Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus

Aliya A Khan, Archie Morrison, David A Hanley, Dieter Felsenberg, Laurie K McCauley, Felice O’Ryan, Ian R Reid, Salvatore L Ruggiero, Akira Taguchi, Sotirios Tetradis, Nelson B Watts, Maria Luisa Brandi, Edmund Peters, Teresa Guise, Richard Eastell, Angela M Cheung, Suzanne N Morin, Basel Masri, Cyrus Cooper, Sarah L Morgan, Barbara Obermayer-Pietsch, Bente L Langdahl, Rana Al Dabagh, K. Shawn Davison, David L Kendler, George K Sándor, Robert G Josse, Mohit Bhandari, Mohamed El Rabbany, Dominique D Pierroz, Riad Sulimani, Deborah P Saunders, Jacques P Brown, and Juliet Compston, on behalf of the International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw

Author affiliations appear just before the reference list at the end of the article.

ABSTRACT

This work provides a systematic review of the literature from January 2003 to April 2014 pertaining to the incidence, pathophysiology, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ), and offers recommendations for its management based on multidisciplinary international consensus. ONJ is associated with oncology-dose parenteral antiresorptive therapy of bisphosphonates (BP) and denosumab (Dmab). The incidence of ONJ is greatest in the oncology patient population (1% to 15%), where high doses of these medications are used at frequent intervals. In the osteoporosis patient population, the incidence of ONJ is estimated at 0.001% to 0.01%, marginally higher than the incidence in the general population (<0.001%). New insights into the pathophysiology of ONJ include antiresorptive effects of BPs and Dmab, effects of BPs on gamma delta T-cells and on monocyte and macrophage function, as well as the role of local bacterial infection, inflammation, and necrosis. Advances in imaging include the use of cone beam computerized tomography assessing cortical and cancellous architecture with lower radiation exposure, magnetic resonance imaging, bone scanning, and positron emission tomography, although plain films often suffice. Other risk factors for ONJ include glucocorticoid use, maxillary or mandibular bone surgery, poor oral hygiene, chronic inflammation, diabetes mellitus, ill-fitting dentures, as well as other drugs, including antiangiogenic agents. Prevention strategies for ONJ include elimination or stabilization of oral disease prior to initiation of antiresorptive agents, as well as maintenance of good oral hygiene. In those patients at high risk for the development of ONJ, including cancer patients receiving high-dose BP or Dmab therapy, consideration should be given to withholding antiresorptive therapy following extensive oral surgery until the surgical site heals with mature mucosal coverage. Management of ONJ is based on the stage of the disease, size of the lesions, and the presence of contributing drug therapy and comorbidity. Conservative therapy includes topical antibiotic oral rinses and systemic antibiotic therapy. Localized surgical debridement is indicated in advanced nonresponsive disease and has been successful. Early data have suggested enhanced osseous wound healing with teriparatide in those without contraindications for its use. Experimental therapy includes bone marrow stem cell intralesional transplantation, low-level laser therapy, local platelet-derived growth factor application, hyperbaric oxygen, and tissue grafting. © 2014 American Society for Bone and Mineral Research.

KEY WORDS: OSTEONECROSIS OF THE JAW; BISPHOSPHONATES; DENOSUMAB; IMAGING; RISK FACTORS; DIAGNOSIS; TREATMENT; MANAGEMENT

Introduction

This work provides a systematic review of the literature and international consensus on the classification, incidence, pathophysiology, diagnosis, and management of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in both oncology and osteoporosis patient populations. Resulting recommendations for the diagnosis and

management of ONJ are also presented. This review updates previous systematic reviews and consensus statements regarding the management of ONJ.^(1,2)

Bisphosphonate (BP)-associated ONJ is defined by the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) as an area of exposed bone in the maxillofacial region that does not heal within 8 weeks after identification by a health care

Received in original form August 26, 2014; revised form November 3, 2014; accepted November 5, 2014. Accepted manuscript online November 21, 2014.
Address correspondence to: Aliya A. Khan, #209-331 Shedden Avenue, Oakville, Ontario, Canada. E-mail: aliya@mcmaster.ca
Additional supporting information may be found in the online version of this article.

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 30, No. 1, January 2015, pp 3–23
DOI: 10.1002/jbmr.2405
© 2014 American Society for Bone and Mineral Research

Denosumab – a new medication in the treatment of postmenopausal osteoporosis

Radosław Słopień¹, Piotr Rynio², Elżbieta Kubala³, Ewa Milewska¹, Blazej Meczekalski¹

¹Department of Gynecological Endocrinology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

²Department of Gynecology and Obstetrics, Stanisław Staszic Specialist Hospital in Pila, Poland

³Department of Dental Physicodiagnosics and Propedeutics, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

Abstract

Osteoporosis is a chronic, systemic skeletal disorder characterised by decreased bone density. It leads to an increased risk of bone fractures – one of the major causes of disability in modern societies. Bisphosphonates are the most commonly used medications in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Denosumab, a new approach to fracture prevention, is a fully human monoclonal antibody that targets nuclear factor- κ B ligand (RANKL), an important cytokine regulating formation and function of osteoclasts. Generally, denosumab is not used as initial therapy; however, in some cases it should be considered. It concerns patients at high risk of fracture, such as older patients who have difficulty with the dosing requirements of oral bisphosphonates or who have markedly impaired renal function. Denosumab can be also considered in patients who present intolerance or unresponsiveness to other therapies. Clinical studies have shown that denosumab is highly effective in increasing bone mineral density (BMD) in postmenopausal women regardless of the site analysed, as well as reducing the risk of bone fractures. The risk of developing antiresorptive, agent-induced osteonecrosis of the jaw related to denosumab therapy is low.

Key words: denosumab, osteoporosis, bone mineral density, fracture.

Introduction

Osteoporosis is a chronic, systemic skeletal disorder characterised by decreased bone density [1-3]. Diagnosis of osteoporosis, according to World Health Organization guidelines, is bone mineral density (BMD) T-score equal to or lower than -2.5 [4]. Osteoporosis leads to an increased risk of bone fractures – one of the major causes of disability in modern societies [1, 2]. In the year 2000 about 9 million of new bone fractures related to osteoporosis occurred worldwide [2]. The treatment of osteoporosis consists of the use of medications that prevent and reverse bone density loss.

The most commonly used medications in the treatment of postmenopausal osteoporosis are bisphosphonates [5-7]. Bisphosphonates decrease bone turnover by binding to mineralised surface of bone tissue and decreasing the resorbing activity of osteoclasts. This leads to an increase in bone mineral density and lowers the risk of fracture [8-16]. However, the dosing regimens of bisphosphonates are complicated, side effect numerous, and some of them are potentially difficult to treat (osteonecrosis of the jaw) [17]. This leads to poor adherence to therapy, increases costs therapy, and creates the need for new medications [18, 19].

Denosumab: general data

Denosumab, a new approach to fracture prevention, is a fully human monoclonal antibody that targets nuclear factor- κ B ligand (RANKL), an important cytokine regulating formation and function of osteoclasts [3, 20-23]. By binding to RANKL, denosumab prevents its interaction with the receptor RANK located on surfaces of osteoclasts and their precursors. Denosumab affects osteoclasts at an earlier stage of their life than bisphosphonates, inactivating them before they adhere to the bone tissue [20-24]. This mechanism inhibits bone resorption [25]. Denosumab is injected subcutaneously (60 mg) every 6 months [26].

Denosumab: for whom is this therapy?

The decision about osteoporosis treatment should be individualised. Initial therapy is referred to lifestyle changes and oral bisphosphonates. Generally, denosumab is not used as initial therapy however in some cases it should be considered. It concerns patients at high risk of fracture, such as older patients who have difficulty with the dosing requirements of oral bisphosphonates or who

Corresponding author:

Blazej Meczekalski, Department of Gynecological Endocrinology, Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-135 Poznan, Poland, e-mail: blazej.meczekalski@yahoo.com

Submitted: 24.05.2017

Accepted: 29.06.2017

Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati, denosumab e farmaci anti-angiogenetici nei pazienti oncologici e osteoporotici: diagnosi e terapia

Osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates, denosumab and anti-angiogenics in cancer and osteoporotic patients: diagnosis and management

G. Campisi, A. Bedogni, O. Di Fede, P. Vescovi, V. Fusco, L. Lo Muzio

CONOSCENZE DI BASE

1. Principi di medicina e chirurgia orale
2. Radiologia odontostomatologica
3. Elementi di farmacologia medica

OBIETTIVI

1. Analizzare gli aspetti epidemiologici dell'osteonecrosi dei mascellari
2. Fornire una corretta definizione e descrivere le caratteristiche cliniche e radiologiche dell'osteonecrosi delle ossa mascellari
3. Fornire strumenti utili per la diagnosi differenziale, la stadiazione e il trattamento delle lesioni osteonecrotiche

PUNTI CHIAVE

1. Con la definizione "osteonecrosi delle ossa mascellari" (ONJ, Osteonecrosis of the jaws) si indica una reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con aminobisfosfonati, denosumab, farmaci anti-angiogenetici, in assenza di un precedente trattamento radiante.
2. La diagnosi di ONJ, al momento, si basa esclusivamente su dati clinici e radiologici; l'accertamento biptico andrebbe eseguito soltanto per dirimere il sospetto di metastasi in sede mandibolare/mascellare.
3. L'esposizione ossea nel cavo orale rappresenta il criterio clinico maggiore, sebbene oggi sia sempre più frequente il riscontro di altri segni clinici minori (per esempio ascesso, fistola) e/o sintomi in assenza di esposizione ossea.
4. Oltre il riscontro clinico di ONJ, è indispensabile il riconoscimento

di segni radiologici ritenuti importanti per la diagnosi e la classificazione dello stadio di malattia.

5. Si identificano tre stadi di malattia, suddivisi tra loro in base all'estensione radiologica del processo osteonecrotico. La tomografia computerizzata rappresenta oggi lo strumento più versatile ed efficace per la diagnosi di estensione della malattia. All'interno di ciascuno stadio si distinguono due sottotipi in base all'assenza/presenza di dolore e suppurazione.
6. Il dolore è considerato un fattore aggravante la prognosi della malattia, perché spesso mal controllato e in taluni casi refrattario alla terapia medica.
7. Si è in genere concordi sul fatto che l'interruzione della terapia farmacologica non modifichi sostanzialmente il decorso naturale della malattia, soprattutto nei casi associati all'assunzione dei bisfosfonati a causa della lunga emivita e della persistenza di questi farmaci all'interno del tessuto osseo.
8. L'approccio terapeutico al paziente con osteonecrosi è subordinato alle sue condizioni cliniche generali e la scelta dei possibili trattamenti, medici e/o chirurgici, deve essere sempre adeguata allo stadio di malattia.
9. La terapia medica dell'ONJ, basata sull'utilizzo di una terapia antibiotica sistemica scelta in funzione della stadiazione clinico-radiologica, è fondamentale per il controllo dell'infezione. Nell'ambito delle terapie mediche si annoverano anche la biostimolazione dei tessuti mediante ozonoterapia, la laserterapia e l'ossigenoterapia iperbarica.
10. Il ruolo della terapia chirurgica nella cura dell'ONJ è molto dibattuto. Le più frequenti procedure chirurgiche adottate sono: osteoplastica di superficie, curettage dento-alveolare, sequestrectomia, chirurgia resettiva.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

L'iscrizione dovrà avvenire tramite compilazione della scheda di adesione disponibile sul nostro portale www.OdontoConsult.it, che permetterà al provider di fornire via e-mail all'utente uno username e una password.

Per maggiori informazioni www.OdontoConsult.it

ORIGINAL ARTICLE

The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw

Philipp Poxleitner, Monika Engelhardt, Rainer Schmelzeisen, Pit Voss

SUMMARY

Background: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a preventable complication of antiresorptive treatment. It arises in 1–20% of patients with bone metastases of solid tumors and hematologic malignancies and in 0.1–2% of patients being treated for osteoporosis with bisphosphonates. Depending on the underlying disease and medication dosage, the risk of MRONJ can be elevated even in the first year of antiresorptive treatment. The treatment of MRONJ is difficult and often involves surgery of the jaw.

Methods: We systematically reviewed publications retrieved by a selective search for literature on the prevention of MRONJ in the PubMed and Cochrane Library databases and with the aid of the Google Scholar search engine.

Results: 15 of 559 retrieved publications were included in the analysis. The quality of the evidence in the studies was generally moderate to low, with most of them being case series. In one case series of over 1200 patients with multiple myeloma, the incidence of MRONJ was lowered from 4.6% to 0.8% through regular dental checkups and improved oral hygiene. Tooth extraction, in particular, is associated with a high risk of MRONJ. In a retrospective study, 57% of patients who underwent tooth extraction without antibiotic prophylaxis developed MRONJ, compared to 0% with antibiotic prophylaxis.

Conclusion: Before antiresorptive medication is begun, oral hygiene should be improved. Moreover, it seems that perioperative antibiotic prophylaxis and adequate plastic wound closure can often prevent MRONJ. In view of the fact that bisphosphonates can persist in bone for more than 15 years, patients should be thoroughly informed of the risk that antiresorptive treatment can cause MRONJ, and the measures discussed should be initiated.

► Cite this as:

Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P: The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 63–9. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0063

In Germany, 1.7 million of patients with osteoporosis are taking antiresorptive medication. Patients with multiple myeloma (MM) and underlying malignant diseases resulting in bone metastases are also treated with bisphosphonates (BP) or other antiresorptive medications (1, 2).

If the medication is administered orally, esophagitis is observed in many cases; if it is given intravenously, acute-phase reactions may occasionally be observed after the first administration. Furthermore, hypocalcemia and hypomagnesemia have been described, as has, in rare cases, acute renal failure (3). Severe adverse effects are less common, such as medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)—which can affect especially patients with malignancies in 1–20% of cases—or, rather more rarely, atypical femoral fractures (4–7). In addition to bisphosphonates, other drugs—for example, denosumab—can cause MRONJ (Tables 1 and 2).

The clinical finding in MRONJ is exposed bone in the oral cavity for a period of more than 8 weeks after prior therapy with bisphosphonates or other drugs that affect the bone metabolism (8) (Figure a–c, Box 1). Progression of the condition can lead to tooth loss and necrosis of entire sections of the jaw bone, including pathological fractures of the mandible.

Structurally, bisphosphonates resemble inorganic pyrophosphate and bind covalently to hydroxyapatite. They have different potencies and can be administered orally or intravenously (Table 1). Amino- and nitrogen-free bisphosphonates are taken up by osteoclasts during the bone resorption process and inhibit osteoclast-mediated bone resorption by means of toxic ATP analogues or through inhibition of farnesyl pyrophosphate synthase. Their tight binding and the release and re-deposition in the context of bone remodeling mean that they often remain in the bone for more than 15 years (9, 10).

The pathomechanism of the development of necrosis remains ultimately unexplained. The pH value, which is lowered as a result of the inflammatory response, triggers and biologically activates the bisphosphonate and results in a raised, locally toxic molecule concentration. The extent of the risk depends on:

- The indication for antiresorptive therapy (malignancy or osteoporosis)
- The administration route (intravenous or oral)
- The duration of the treatment.

Center for Dental Medicine, Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Regional Plastic Surgery, Medical Center—University of Freiburg; Dr. med. Dr. med. dent. Poxleitner, Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Schmelzeisen, Dr. med. Dr. med. dent. Voss

Department of Medicine I: Hematology, Oncology, and Stem-Cell Transplantation, Medical Center—University of Freiburg; Prof. Dr. med. Engelhardt

Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience

Onur Şahin ¹, Birkan Tatar ¹, Ceren Ekmekcioğlu ¹, Toğrul Aliyev ¹, Onur Odabaşı ²

¹ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, İzmir Katip Çelebi University, İzmir, Türkiye

² Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Ankara Yıldırım Beyazıt University Ankara, Türkiye

Correspondence:

Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Faculty of Dentistry, İzmir Katip Çelebi University
İzmir, Turkey
Aydınlıklar Mah. 6782 Sok
No: 48 35640 Çiğli/ İzmir/ Türkiye
onurshin43@hotmail.com

Şahin O, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Aliyev T, Odabaşı O. Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience. J Clin Exp Dent. 2020;12(8):e771-6.

Received: 28/01/2020
Accepted: 14/05/2020

Article Number: 56837 <http://www.medicinaoral.com/doi/index.htm>
C. Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96589318 - eISSN: 1898-5488
eMail: jced@jced.es
Indexed in:
Pubmed
Pubmed Central (PMC)
Scopus
DOI: 10.4317/jced.56837

Abstract

Background: Dentoalveolar surgery is a predisposing factor for medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). The aim of our study was to evaluate the described surgical procedures to prevent the development of MRONJ after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonates.

Material and Methods: In this retrospective study, sixty-three dentoalveolar surgeries were performed on 44 patients taking bisphosphonate in accordance with the treatment procedures we described. The following procedures were applied to patients 1) use of antibiotics 2) performed dentoalveolar surgical procedures 3) fill the socket with leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) 4) post-operative application of low level laser therapy through Nd:YAG laser 5) sutures were removed on post-op 14th day 6) long-term results were evaluated.

Results: Healing of all patients was uneventful. Complete mucosal healing was achieved in all patients at 1 month. There is no failure was observed in long-term follow-up.

Conclusions: Because of the pathophysiology of MRONJ is not fully understood and has many risk factors, definitive protocols on prevention and treatment have not been established yet. Personal risk assessment is required for the prevention and treatment of MRONJ. The described surgical protocol may be considered to reduce the risk of developing MRONJ after dentoalveolar surgery due to its high success rate.

Key words: Tooth extraction, medication related osteonecrosis of the jaw, preventive dentistry, L-PRF, low level laser therapy.

Introduction

Bisphosphonates (BPs) are the most commonly used antiresorptive drugs to prevent skeletal complications of many diseases (1). It is used to reduce serious complications such as hypercalcemia and pathological fractures,

as well as to improve the quality of life and reduce pain complaints of cancer patients with bone metastases (2). One of the most important side effects of BPs is that it causes osteonecrosis in the jaw bones. Increased cases of osteonecrosis localized in the jaw bones related to

Review

From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights

Alexandre Anesi ^{1,†}, Luigi Generali ^{2,†}, Laura Sandoni ³, Samantha Pozzi ^{1,*} and Alexis Grande ^{3,*,†}

¹ Department of Medical and Surgical Sciences for Children & Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Via del Pozzo 71, 41124 Modena, Italy; alexandre.anesi@unimore.it

² Department of Surgery, Medicine, Dentistry and Morphological Sciences with Transplant Surgery, Oncology and Regenerative Medicine Relevance, University of Modena and Reggio Emilia, 41121 Modena, Italy; luigi.general@unimore.it

³ Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Via Giuseppe Campi 287, 41125 Modena, Italy; 196042@studenti.unimore.it

* Correspondence: samantha.pozzi@unimore.it (S.P.); alexis.grande@unimore.it (A.G.)

† These authors contributed equally to this work.

‡ These authors share the last authorship.

Received: 19 August 2019; Accepted: 30 September 2019; Published: 4 October 2019



Abstract: Bone physiology relies on the delicate balance between resorption and formation of its tissue. Bone resorption depends on a process called osteoclastogenesis in which bone-resorbing cells, i.e., osteoclasts, are produced by the differentiation of more undifferentiated progenitors and precursors. This process is governed by two main factors, monocyte-colony stimulating factor (M-CSF) and receptor activator of NF κ B ligand (RANKL). While the former exerts a proliferating effect on progenitors/precursors, the latter triggers a differentiation effect on more mature cells of the same lineage. Bone homeostasis requires a perfect space–time coordination of the involved signals. When osteoclastogenesis is poorly balanced with the differentiation of the bone forming counterparts, i.e., osteoblasts, physiological bone remodelling can turn into a pathological state, causing the systematic disruption of bone tissue which results in osteopenia or osteolysis. Examples of these conditions are represented by osteoporosis, Paget’s disease, bone metastasis, and multiple myeloma. Therefore, drugs targeting osteoclastogenesis, such as bisphosphonates and an anti-RANKL monoclonal antibody, have been developed and are currently used in the treatment of such diseases. Despite their demonstrated therapeutic efficacy, these agents are unfortunately not devoid of side effects. In this regard, a condition called osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been recently correlated with anti-resorptive therapy. In this review we will address the involvement of osteoclasts and osteoclast-related factors in the pathogenesis of ONJ. It is to be hoped that a better understanding of the biological mechanisms underlying bone remodelling will help in the design a medical therapeutic approach for ONJ as an alternative to surgical procedures.

Keywords: osteoclast differentiation; anti-resorptive therapy; bisphosphonates; denosumab; osteonecrosis of the jaw

1. Osteoclast Differentiation

1.1. A General Overview of Osteoclast Differentiation

Osteoclasts (OCs) are bone-resorbing cells that belong to the monocyte/macrophage lineage and are produced through a differentiation process called osteoclastogenesis (Figure 1). The first cell appearing during osteoclastogenesis is represented by the colony forming unit-monocyte (CFU-M),

Experience with the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

Zuzana Janovska, Radovan Mottl, Radovan Slezak

Aim. This article covers the authors' experience with the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in 11 individuals.

Methods. A retrospective study of patients diagnosed and treated for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw at the Department of Dentistry, University Hospital Hradec Králové during the period January 2006 to October 2012. The treatment protocol consisted of antimicrobial mouth rinses and systemic antibiotic administration according to the stage of the disease. Additional surgical debridement and sequestrectomy in combination with antimicrobial therapy was performed in two cases.

Results. Complete healing was achieved in six patients. In two cases, satisfactory healing was noted. Stage of the disease was lowered and only a small area of asymptomatic necrotic bone of up to five mm in diameter persisted. Two patients developed a stable disease without progression. In one patient, the disease progressed to the third stage with osteonecrosis involving all quadrants of both jaws.

Conclusion. From these data it was concluded that conservative approach in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw led to symptom regression but was not curative. Surgical intervention, however, bears the risk of further progression of the osteonecrosis and must be carefully planned with respect to the patient's general health status and life expectancy. The treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is generally difficult. For this reason, prevention plays a predominant role in the management of the disease.

Key words: BRONJ, bisphosphonates, osteonecrosis, jaw, treatment

Received: February 18, 2013; Accepted: September 13, 2013; Available online: September 30, 2013
<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2013.069>

Department of Dentistry, Charles University in Prague, Faculty of Medicine and University Hospital Hradec Kralove, Czech Republic
Corresponding author: Zuzana Janovska, e-mail: janovani@centrum.cz.

INTRODUCTION

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a condition first described by Marx in 2003 (ref.¹). Since then, BRONJ has become a growing epidemic with several thousands of cases reported. Bisphosphonates have been used in human medicine in the treatment of both malignant and non-malignant bone lesions in various diseases, frequently osteoporosis, metastatic bone disease and bone involvement in multiple myeloma. By inhibiting bone resorption, they prevent loss of bone mass, pathologic fractures, pain and hypercalcaemia caused by the underlying disease resulting in significantly positive effect on the quality of life of the affected patients^{2,3}. Even though the clinical benefit of bisphosphonate therapy is huge, patients are at risk of developing osteonecrosis as a serious adverse effect. The incidence has been reported to be less than ten percent in various studies⁴. Incidence data for BRONJ vary considerably due to different definitions of the disease. This aside, mild cases of asymptomatic denuded bone very likely remain unidentified⁵. Most incidences of BRONJ have been reported as a result of intravenous administration of high doses of aminobisphosphonates indicated mostly in oncologic patients⁶. The association of BRONJ

and non-nitrogen bisphosphonates is very rare⁷. The risk of BRONJ development in patients receiving low doses of bisphosphonates orally mainly for the treatment of postmenopausal osteoporosis is relatively low^{8,9}.

According to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, the disease is defined as the presence of an area of exposed necrotic bone in the maxillofacial region lasting for more than eight weeks in a patient who was receiving bisphosphonate and had not received radiation therapy to the craniofacial region⁹. This definition does not include so-called, non-exposed variant, where no denuded necrotic bone is exposed but symptoms and signs such as bone pain, swelling, sinus tract or radiographic abnormality are present. In the pathogenesis defective bone remodelling caused by weakened synergism among the key cells that interact during bone remodeling plays a main role. Disruption of the boneremodelling may be caused by the combination of the underlying disease and the effects of bisphosphonate medication at the lesion site¹⁰. Minor dentoalveolar surgery such as tooth extraction or chronic trauma of the oral mucosa caused by poorly fitting dentures are common triggering factors of bone exposure. However spontaneous development has also been reported^{11,12}.

Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study



Fredrik Hallmer, DDS,^a Gunilla Andersson, DDS, Odont. Dr.,^b Bengt Götrick, DDS, Odont. Dr.,^c Gunnar Warfvinge, DDS, Odont. Dr.,^d Jonas Anderud, DDS, Odont. Dr.,^e and Tore Bjørnland, DDS, Odont. Dr.^f

Objectives. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) has a wide range of prevalence, and a standard therapy has not yet been established. The aim of this study was to analyze the prevalence and initiating factors of MRONJ and the outcomes of surgical therapy.

Study Design. In a prospective cohort study, all patients diagnosed with MRONJ in the Region of Skåne, in Sweden, were included. Predictor variables (comorbidity, site, stage, gender) and initiating factors (tooth extraction, periodontitis) were recorded. Surgical treatment was sequestrectomy or block resection, and the outcome variable was healing after 2 months. To estimate the prevalence, data on the use of bisphosphonate and denosumab were used.

Results. Fifty-five patients with MRONJ were identified. The prevalence of MRONJ was 0.043% among patients treated with oral bisphosphonates, 1.03% among those on intravenous bisphosphonates and 3.64% in those on high-dose denosumab. Periodontal disease preceded development of MRONJ in 41 patients. Fifty patients were treated surgically and followed up for at least 2 months. Remission or healing occurred in 80% of patients treated with sequestrectomy and in 92.5% of patients treated with block resection.

Conclusions. The prevalence of MRONJ in Sweden is low. Periodontitis is the most common initiating factor. The outcome of treatment of MRONJ is healing in most patients treated surgically. (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2018;126:477–485)

The antiresorptive drugs bisphosphonates (BPs) and denosumab are widely, efficiently, and safely used in osteoporosis to preserve and strengthen existing bone by increasing its mineralization, to treat hypercalcemia of malignancy, and to treat bone metastasis of solid malignant tumors.^{1–3} Intravenous BPs and denosumab are mainly used in patients with metastatic bone disease, such as metastatic breast cancer and metastatic prostate cancer, or in patients with multiple myeloma.^{2,5} In patients with osteoporosis, oral BPs are mostly used. In some patients who do not tolerate oral BPs, zoledronic acid can be used as an annual infusion or denosumab as subcutaneous injection twice a year for the treatment of osteoporosis.^{2,6} BPs inhibit bone

resorption and bone turnover and offer renewal through inhibition of the osteoclast activity.^{7,8}

Denosumab is an immunoglobulin G2 monoclonal antibody with affinity and specificity for RANK ligand (RANKL), which inhibits RANKL from activating its receptor, RANK, on the surface of osteoclasts and their precursors. Prevention of the RANKL–RANK interaction inhibits osteoclast formation, function, and survival, thereby decreasing bone resorption.²

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is reported as a serious side effect associated with both BPs and denosumab. The first report on MRONJ came in 2003, and after this, numerous cases of nonhealing exposed, necrotic bone in the maxillofacial region have been reported in patients treated with BPs or denosumab.^{9–11}

Data from a retrospective study carried out in the same region as that of the present study reported a prevalence of MRONJ to be 0.024% in patients on oral BPs and 2.8% in patients on intravenous treatment.¹¹ A wide range of prevalence rates of MRONJ

Statement of Clinical Relevance

Prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw is higher in patients treated with denosumab compared with those treated with bisphosphonate. A periodontal infection initiates the osteonecrosis in most cases. Medication-related osteonecrosis of the jaw can be successfully treated surgically in all stages.

^aConsultant, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Malmö University, Faculty of Odontology, Malmö, Sweden; Skåne University Hospital, Kristianstad, Helsingborg, Malmö, Lund, Sweden.

^bAssociate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Malmö University, Faculty of Odontology, Malmö, Sweden.

^cAssociate Professor and Head, Department of Oral Diagnostics, Malmö University, Faculty of Odontology, Malmö, Sweden.

^dProfessor and Head, Department of Oral Pathology, Malmö University, Faculty of Odontology, Malmö, Sweden.

^eConsultant, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Maxillofacial Unit, Hallands Hospital, Halmstad, Sweden.

^fProfessor and Chairman, Department of Oral Surgery and Oral Medicine, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Oslo, Norway.

Received for publication Dec 27, 2017; returned for revision Jul 1, 2018; accepted for publication Aug 22, 2018.

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

2212-4403/\$-see front matter

<http://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.08.015>

Awareness of the risk of developing medication-related osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users

Ahmad El-Ma'aita¹ , Noor Da'as²,
Mais Al-Hattab², Yazan Hassona¹,
Mohammad Al-Rabab'ah¹ and
Mohammad-Awni Al-Kayed¹

Abstract

Objective: In this retrospective observational study, we evaluated awareness among patients using bisphosphonates (BPs) regarding the risk of developing medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and whether they received appropriate dental screening and treatment prior to commencing medication.

Methods: Patients using BPs who attended the endodontics clinic at Jordan University Hospital in 2019 were interviewed using a pre-designed questionnaire. Data were analysed using descriptive statistics and chi-squared tests.

Results: In total, 110 patients were interviewed (84 women, 26 men; age 40–78 years). A total of 94 patients were using oral BP and 16 received intravenous (IV) BP. We found that only 12.4% of participants were aware about the risk of MRONJ following BP use, and only one third of them has received information from their prescribing physicians. In total, 5% of participants were referred to a dentist for screening prior to initiating BP treatment. Patients receiving IV BP and those with a university-level education had better awareness about the risk of MRONJ than oral BP users and those with a high school education level.

Conclusion: Patients' awareness about MRONJ risk was low in our population. Better patient education and collaboration among physicians and dentists are needed prior to starting BP treatment.

Corresponding author:

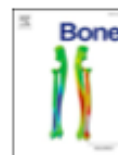
Ahmad El-Ma'aita, School of Dentistry, University of Jordan, 1 Queen Rania Street, P.O. Box: 412 Amman 11821, Jordan.

Email: a.maaita@ju.edu.jo

¹School of Dentistry, University of Jordan, Amman, Jordan

²Jordan University Hospital, Amman, Jordan





Review Article

Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review

Dries Govaerts^{a,b}, Frederik Piccart^{a,b}, Anna Ockerman^a, Ruxandra Coropciuc^{a,b},
Constantinus Politis^{a,b}, Reinhilde Jacobs^{a,c,*}

^a OMFS-IMPATH Research Group, Department of Imaging and Pathology, Faculty of Medicine, Catholic University Leuven, Belgium

^b Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

^c Department of Dental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden



ARTICLE INFO

Keywords:

Osteonecrosis

Medication-related osteonecrosis of the jaw

Therapy

laser ablation

LPRF

Bisphosphonates

Denosumab

ABSTRACT

Objective: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a severe adverse reaction caused by the use of antiresorptive antiangiogenic medication. Treating MRONJ is difficult and besides standard treatments, which are conservative medical and surgical approaches, there are some adjuvant therapies that might further stimulate healing. The aim of this systematic review is to compare outcome and effectiveness of currently available adjuvant therapies for MRONJ.

Methods: This systematic review was conducted following the PRISMA guidelines. Articles focusing on mucosal healing in patients treated with an adjuvant therapy for MRONJ were selected and analysed. Inclusion was not limited to randomized controlled trials to present a complete review of the current literature.

Results: A search was performed in Pubmed, Embase, Web of Science and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Thirty articles out of 3297 were included. Laser ablation had a success of 60–95% for complete healing. The controlled trials of leukocyte- and platelet-rich-fibrine (LPRF) showed 60–100% success for the same outcome. Fluorescence guided surgery had a complete healing percentage of 85–90%.

Conclusion: The results suggest that laser ablation, LPRF and fluorescence guided surgery might have a potential in improving the healing process. Interpreting the results should however be done with great care and a critical point of view, as most articles had a medium to high risk of bias. More randomized controlled trials are necessary to define the most beneficial therapy protocols.

Clinical relevance: It seems that adjuvant surgical therapies for treating MRONJ are beneficial for mucosal healing, but there is only low scientific evidence.

1. Introduction

Bisphosphonates (BP) inhibit osteoclastic activity, thereby suppressing bone turnover. Next to antiresorption, BP also have an antiangiogenic and anticancer activity [1]. Antiresorptive medications play an important role in the treatment of various bone resorptive diseases. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) was reported for the first time in 2003 by Marx [2] and clearly acknowledged in the following years [3–5].

Next to BP, denosumab [6,7] (RANKL inhibitor), bevacizumab [8,9] (monoclonal antibody; inhibitor of VEGF-A, avascular growing factor), sunitinib [9,10] (tyrosine kinase inhibitor) and temsirolimus [8] (specific mTOR inhibitor) are other risk factors for MRONJ. As more and more anti-resorptive and antiangiogenic drugs are being developed, there is a risk that these new drugs will increase the incidence of MRONJ. The risk of developing MRONJ in cancer patients goes up to

6.7% or 1.9% when zoledronate or denosumab are administered respectively [11]. Based on the current literature, for osteoporotic patients, the MRONJ risk goes up to 0.21% when exposed to oral BP for longer than four years and up to 0.04% receiving intravenous (IV) BP or denosumab [11].

The current definition of MRONJ is based on three characteristics: 1) current or previous treatment with antiresorptive or antiangiogenic agents, 2) exposed jaw bone or bone that can be probed through an intraoral or extra-oral fistula in the maxillofacial region that has persisted for longer than 8 weeks, 3) no history of radiation therapy to the jaws or obvious metastatic disease to the jaws [11]. It is important to keep in mind that patients at risk can present with other clinical conditions not to be confused with MRONJ. Common misdiagnosed conditions include, but are not limited to, osteitis, fibro-osseous lesions and chronic sclerosing osteomyelitis [11].

MRONJ is divided in five stages, which are the following: At risk

* Corresponding author at: Omfspath Research Group, Department of Imaging and Pathology, KU Leuven, Kapucijnenvoer 33, Leuven 3000, Belgium.
E-mail address: reinhilde.jacobs@uzleuven.be (R. Jacobs).

<https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115676>

Received 29 June 2020; Received in revised form 29 September 2020; Accepted 1 October 2020

Available online 03 October 2020

8756-3282/ © 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) (Review)

Rollason V, Laverrière A, MacDonald LCI, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB

Rollason V, Laverrière A, MacDonald LCI, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB.
Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD008455.
DOI: 10.1002/14651858.CD008455.pub2.

www.cochranelibrary.com

Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) (Review)
Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY



Review article

Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic reviewCamilla Ottesen^{a,b,*}, Morten Schiødt^{b,c,1}, Klaus Gotfredsen^{a,2}^a Department of Odontology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark^b Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Copenhagen University Hospital, Denmark^c Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Denmark

ARTICLE INFO

Keywords:
 Cancer surgery
 Clinical research
 Dental surgery
 Dentistry
 Oral medicine
 Pharmacology
 Antiresorptive agents
 Drug holiday
 Holidays
 MRONJ
 Osteonecrosis of the jaw
 Oral surgery
 Tooth extraction

ABSTRACT

A temporary discontinuation (drug holiday) of high-dose antiresorptive (AR) agents has been proposed to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). The aim of this systematic review was to answer the question: Is high-dose AR drug holiday, at the time of tooth extraction or dental/veolar surgery, necessary to prevent the development of MRONJ in patients with cancer? This protocol was registered in the PROSPERO database, Medline, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) were searched for relevant studies up to and including April 2019. Randomized controlled trials (RCTs), cohort and cross-sectional studies, surveys, and case reports with more than five patients were included. Records were imported into www.covidence.org. Electronic searches were supplemented by manual searches and reference linkage. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis (PRISMA) were followed. Although only one study fitted the population, intervention, comparison, outcome (PICO) framework, valuable information on AR drug holiday could be extracted from 14 of 371 reviewed articles. Among these, 3 were prospective and 11 were retrospective studies. These studies described or evaluated high-dose AR drug holidays. In 2 studies, patients were being treated with denosumab, but neither showed that a drug holiday was effective. The remaining 12 studies evaluated bisphosphonate treatment and 2 of these studies found no reason to use AR drug holiday before surgery. Three studies recommended drug holidays, whereas most of the studies recommended assessing each patient separately. The only paper that fitted the PICO approach was a non-randomized, prospective study with a control group. This study concluded that drug holiday was not necessary. Thus, there are no evidence for using drug holiday, but it is also clear that caused by a limited numbers of eligible patients, and a great variation in between these patient, high-level evidence for using AR drug holiday is almost impossible to obtain.

1. Introduction

A considerable number of adults worldwide are treated using anti-resorptive (AR) agents, including bisphosphonates (BPs) and denosumab. AR agents affect bone remodeling and are used to treat osteoporosis, metastatic bone cancer, and multiple myeloma [1, 2]. Treatment with high-dose denosumab or zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events (SREs) including fractures, lowers the risk of subsequent SREs and reduces pain in patients with cancer and bone metastases [2].

AR agents are used in low doses (e.g., Alendronate, Aclasta, Prolia) to treat osteoporosis, and in a high dose (e.g., Zometa, Pamifos, Xgeva) to manage cancer-related conditions. In recent years, AR agents have also been used as adjuvant therapies for patients with cancer [1].

A well-known serious adverse event of AR therapy is medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) [1]. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) defines MRONJ as an exposed area of bone, or bone that can be probed through an intra- or extra oral fistula that has persisted for more than eight weeks, in a non-irradiated jaw of a patient treated with AR or antiangiogenic agents. The AAOMS describes four stages of MRONJ: Stage 0 is the mildest

* Corresponding author.

E-mail address: camilla.ottesen@sund.ku.dk (C. Ottesen).

¹ Morten Schiødt (M.S.), Email address: morten.schjoedt@regionh.dk, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen Ø, Denmark.² Klaus Gotfredsen (K.G.), Email address: klg@sund.ku.dk, Department of Odontology, University of Copenhagen, Nørre Allé 20, 2200 Copenhagen N, Denmark.<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03795>

Received 5 August 2019; Received in revised form 10 September 2019; Accepted 14 April 2020

2405-8440/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bisphosphonate drug holidays – when, why and for how long?

P. Anagnostis* and J. C. Stevenson¹

*Police Medical Centre of Thessaloniki, Division of Endocrinology, Thessaloniki, Greece; ¹National Heart & Lung Institute, Imperial College London, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

Key words: BISPHOSPHONATES, ALENDRONATE, ZOLEDRONATE, RISEDRONATE, ATYPICAL FRACTURES, DRUG HOLIDAY

ABSTRACT

Bisphosphonates are first-line agents used for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women and men. Although their efficacy in the reduction of vertebral, non-vertebral and hip fracture risk has been established, some concerns have arisen associated with their long-term use. These include osteonecrosis of the jaw and atypical (subtrochanteric and femoral shaft) fractures. The latter may result from accumulation of fatigue damage due to oversuppression of bone turnover in susceptible individuals. In this respect, the concept of a 'drug holiday' after completion of a reasonable period of bisphosphonate therapy has emerged. Theoretically, this allows bone turnover to increase and permits normal skeletal maintenance and repair, although there is as yet no good evidence that bisphosphonate discontinuation will reduce the risk of these adverse events. Current data derive from studies in postmenopausal women and support a beneficial effect of alendronate or zoledronate continuation in high-risk groups, such as those with T-score < -2.5 or prevalent vertebral fractures after completion of 5 or 3 years, respectively. The optimal length of a 'drug holiday' has not been established but existing data suggest up to 5 years with alendronate, 3 years with zoledronate and 1 year with risedronate. A decision to recommence therapy should then probably be based on regular reassessment of bone mineral density and fracture risk.

INTRODUCTION

Bisphosphonates are synthetic analogs of pyrophosphate, in the molecule of which the oxygen atom has been substituted by a carbon atom. They have been the leading agents used for the treatment of osteoporosis world-wide for more than two decades^{1,2}. They have been associated with significant reductions in the risk of vertebral, non-vertebral and hip fractures both in postmenopausal women³ and adult men⁴. Treatment with bisphosphonates is cost-effective, mainly in those with a 10-year major fracture probability of more than 7.5%⁵. There is also evidence for an association between bisphosphonate therapy and reduction in mortality, especially in older individuals at high risk for fractures⁶.

Despite their efficacy in reducing fracture risk, there is still controversy regarding the optimal treatment duration, since some concerns have emerged related to long-term use. These include atypical (subtrochanteric or diaphyseal) femoral fractures (AFF) and osteonecrosis of the jaw (ONJ), although the risk for these complications is very low in osteoporotic patients and the exact pathogenetic mechanisms have not been completely elucidated². Thus, the concept of a 'drug holiday' has emerged, speculating that it might be beneficial in avoiding

these adverse effects. Nonetheless, this should be weighed against the expense of increasing fracture risk.

This review considers the concept of a 'drug holiday' after bisphosphonate therapy in postmenopausal women, reporting current evidence on the risks and benefits and optimal length.

MECHANISM OF ACTION OF AVAILABLE REGIMENS

Bisphosphonates are potent inhibitors of osteoclast-mediated bone loss. The different compounds of the bisphosphonate category derive from the different R2 side-chains, bound to the carbon atom (Figure 1)². The most commonly used are the nitrogen-containing bisphosphonates, in which a nitrogen atom is found in the R2 side-chain. In particular, in the alendronate and ibandronate molecules, the nitrogen is located in the straight alkyl chain, whereas in the risedronate and zoledronic acid molecules it is a part of a cyclized aromatic ring^{2,7}. Etidronate and clodronate belong to the non-nitrogen-containing bisphosphonates and their use in the treatment of osteoporosis is very limited². Bisphosphonates, after binding to mineral surface, are internalized by osteoclasts.

Correspondence: Dr P. Anagnostis, Sarantaporou 10, 54640, Thessaloniki, Greece; e-mail: anaghwstis.pan@yahoo.gr

REVIEW
© 2015 International Menopause Society
DOI: 10.3109/13697137.2015.1099092

Received 01-09-2015
Revised 16-09-2015
Accepted 17-09-2015

Drug holiday patterns and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

Sun-Young Jung¹  | Hae Sun Suh²  | Ji-Won Park³  | Jin-Won Kwon⁴ ¹College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul, South Korea²College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan, South Korea³College of Natural Science, Kyungpook National University, Daegu, South Korea⁴College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Kyungpook National University, Daegu, South Korea**Correspondence**Jin-Won Kwon, College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Kyungpook National University, Daegu, South Korea.
Email: jwkwon@knu.ac.kr**Funding information**

Chung-Ang University; National Research Foundation, Grant/Award Number: 2018R1D1A1B07043416

Abstract**Objectives:** There is limited evidence regarding the appropriate length of a bisphosphonate (BP) holiday to reduce the risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ). In this cross-sectional study, we investigated the population-based patterns of the gaps between BP discontinuation and ONJ diagnosis.**Subjects and Methods:** We used the claims database of the National Health Insurance Service in Korea. Among BP users between 2006 and 2015, incident ONJ cases during 2010–2015 with no history of ONJ in the last 4 years were identified. We assessed the time gap from the last BP administration to ONJ diagnosis.**Results:** Among 1,569 incident ONJ cases, 836 (53.3%) occurred after BP discontinuation. The cumulative proportions of ONJ occurrence within 1 month, 3 months, 1 year, 2 years, and 3 years after discontinuation were 58.9%, 70.8%, 87.0%, 93.2%, and 96.1%, respectively. The length of drug holidays showed no significant difference between patients with or without comorbid cancer and diabetes mellitus (*p*-value, 0.12 and 0.52, respectively). However, the use of injectable BP formulations significantly affected ONJ incidence (*p* < 0.01).**Conclusions:** Most ONJ cases occurred within 3 years from BP suspension, with a higher prevalence among BP injection users with 1 year or lesser BP holiday.**KEYWORDS**

adverse reactions, alveolar bone loss, bisphosphonate, drug therapy, osteonecrosis of the jaw, pharmacoepidemiology

1 | INTRODUCTION

Bisphosphonates (BPs) are the principal anti-resorptive agents that are effective for preventing fractures in osteoporosis (De Sarro & Minutoli, 2012), improving symptoms of bone pain in Paget's disease (Langston & Ralston, 2004), and reducing the risk of complications of bone metastases in cancer and multiple myeloma-related bone diseases, including pain or fractures (Anderson et al., 2018; Oster et al., 2014). However, BPs may cause osteonecrosis of the jaw (ONJ), a rare but severe adverse reaction (Khan et al., 2009; Khosla et al.,

2007; Kwon et al., 2015). The incidence of ONJ has been reported to be 0.02% to 4.3% in osteoporosis patients (Solomon et al., 2013) and approximately 5% in cancer patients (Reid & Cornish, 2011). Longer cumulative duration and high-dose BP exposure, use of intravenous (IV) BP, dental procedures, treatment with corticosteroids, and advanced age have been reported as risk factors for BP-related ONJ (Fung et al., 2017; Hoff, Toth, Hu, Hortobagyi, & Gagel, 2011).

The potential mechanisms underlying drug-related ONJ include inhibition of osteoclastic bone resorption and remodeling (Dayisoğlu et al., 2013), inflammation and infection (Campisi et al., 2014), inhibition of angiogenesis (Wood et al., 2002), and soft tissue toxicity (Reid, Bolland, & Grey, 2007). Although the exact

Corrections added on 8 January 2019, after first online publication: The Funding Information and Acknowledgements sections have been updated in this version.

© 2018 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd. All rights reserved

Oral Diseases. 2019;25:471–480.

wileyonlinelibrary.com/journal/odi | 471

Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws

Mehmet Fatih Sentürk,¹ Emre Cimen,² Aysegül Mine Tüzüner Öncül,³ Mine Cambazoglu⁴

Abstract

Objective: To evaluate the oncologists thoughts about the positive and adverse effects of bisphosphonates, drug holiday and the awareness about BRONJ.

Methods: A written questionnaire was sent to 7 hospitals, which have oncology facilities in Ankara, Turkey. Results were evaluated as percentages. Chi Square and Kruskal Wallis H test was used to analyze the data.

Results: A total of 53 oncologists replied to the questionnaire. BRONJ is the most seen complication (66%) due to bisphosphonates usage. Temporary suspension of the drug (52.8%) is the best treatment choice for this complication. Oncologists usually preferred dentist consultation (39.6%).

Conclusion: A good cooperation of oncologists and dentists is very important to prevent BRONJ.

Keywords: Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), oncologists, questionnaire. (JPMA 66: 880; 2016)

Introduction

Bisphosphonates are specific inhibitors of osteoclastic activity and they reduce pathological fractures, skeletal related events and pain, and improve the quality of life in patients with metastatic cancers and multiple myeloma.^{1,2} Although usage of bisphosphonates is thought to be safe, in 2003, Marx and Stern reported the Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ).³ Nomenclature of this phenomenon changed as medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in 2014. The change is justified to accommodate the growing number of osteonecrosis cases involving the maxilla and mandible associated with other antiresorptive (denosumab: Xgeva®, Prolia®) and antiangiogenic therapies.⁴ Although exact etiology of BRONJ is still unknown, the pathway of it is very clear such as prescription of bisphosphonates, long term usage of the drug and history of dental trauma or oral surgery. Regarding this pathway, it is very important to evaluate the patients dental situation and oral hygiene before and during the bisphosphonate therapy to prevent BRONJ.

In this study a questionnaire was filled up by oncologists so as to assess their thoughts about the positive and adverse effects of bisphosphonates, drug holiday and the awareness of the potential risks regarding the patients under bisphosphonates therapy.

¹Dentistry Faculty, Oral and Maxillofacial Surgery Department, Suleyman Demirel University, Isparta, ²Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Ugurel Dental Clinic, Istanbul, ³Dentistry Faculty, Oral and Maxillofacial Surgery Department, Ankara University, Ankara, Turkey.

Correspondence: Mehmet Fatih Sentürk. Email: fatih.senturk84@gmail.com

Methods and Result

A written questionnaire was sent to 7 hospitals, which have oncology facilities in Ankara Turkey between June 2010- February 2011. The questionnaire had the following questions:

- Years of experience as an oncologist
- What are your indications for bisphosphonates
- Which bisphosphonates do you prescribe routinely
- Do you think bisphosphonates are effective for your patients
- Do you prefer to consult or do tests before prescribing bisphosphonates
- Have you ever faced complications related to bisphosphonates
- Have you ever faced BRONJ
- What was your choice of treatment when you faced with a complication
- Do you rely on the drug companies
- Do you follow literature especially for BRONJ and if yes from which journal?

Results were evaluated as percentages, relation between the complication rate and experience were evaluated

Table-1: Preferred bisphosphonates by the oncologists.

Bisphosphonate	Number of Oncologists	%
Zoledronate	52	98,1
Alendronate	13	24,5
Ibandronate	13	24,5
Pamidronate	10	18,9
Klondronate	8	15,1
Risedronate	6	11,3
Etidronate	3	5,7

Resolution of a case of denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction

R. BUJALDÓN-RODRÍGUEZ, G. GÓMEZ-MORENO, I.O. LEIZAOLA-CARDESA, A. AGUILAR-SALVATIERRA

Special Care in Dentistry, School of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain

Abstract. – Denosumab is an antiresorptive drug that blocks osteoclast maturation, function and survival, improving bone mineral density and reducing the probability of fracture. It has adverse effects and can be the cause of hypocalcemia and osteonecrosis of the jaw.

This report describes the case of a 59-year-old woman with hypothyroidism, antecedents of breast cancer, two strokes, and severe bone osteoporosis. Extraction of tooth 3.6 was performed, and within a month she was administered with a denosumab injection. One month later maxillary osteonecrosis appeared in the lingual distal area of the extraction site. Four months later the case was resolved by means of non-surgical treatment.

Key Words:

Denosumab, Osteonecrosis of the jaw, Osteoporosis, Tooth extraction.

Introduction

Osteoporosis is a skeletal disease that produces a decrease in bone mass density¹. The bones become more porous, weakening them and making them more fragile, so that they present less resistance to impact and so a high risk of fracture. To treat osteoporosis – in addition to a healthy lifestyle including a balanced calcium-rich diet and daily exercise – drugs such as denosumab can be prescribed that prevent bone loss and can even regenerate bone. Denosumab is an antiresorptive drug, a human monoclonal antibody (IgG2) that attaches to receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANK-L) receptor that blocks osteoclast maturation, function, and survival, improving bone mineral density and reducing the probability of fracture²⁻⁴. The recommended dose is a subcutaneous injection of 60 mg every 6 months. Denosumab has various adverse effects, of which the most important are hypocalcemia

and osteonecrosis of the jaw (ONJ), which often appear in patients with cancer⁴⁻⁶. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a rare oral condition that impairs the jaw bone's ability to heal and may produce a wound that does not heal. The bone is not covered by oral tissues and this bare bone can become infected, leading to pain and swelling.

Patients in treatment with denosumab are advised to maintain good oral hygiene and receive regular dental care. The drug should not be prescribed to patients requiring or in recovery from surgery⁷.

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) due to an adverse reaction to antiresorptive and antiangiogenic drugs, can affect patients' quality of life, and would appear to be caused by a combination of lack of vascular supply and lack of bone regeneration and remodeling. It occurs more often in cases in which the drug is administered parenterally. When treating MRONJ, the objective is to control inflammation and/or infection of the bone and soft tissues and manage the progression of bone necrosis. Dealing with ONJ includes good oral hygiene maintenance, pain management, and treatment with antibiotics and antibiotic mouthwashes⁸. This article describes the case of a female patient who underwent extraction of tooth 3.6, receiving a denosumab injection within one month, followed by the appearance of MRONJ in the distal area of the extraction site. Osteonecrosis was resolved by treatment with antibiotics and chlorhexidine mouthwash.

Clinical Presentation

This is the case of a 59-year-old woman with physical functional diversity resulting from poliomyelitis and meningitis, which had left her wheelchair-bound since 1968. In 2006, half of the thyroids had been removed (on the left side) due to microcalcifications, for which she was currently

2314

Corresponding Author: Gerardo Gómez-Moreno, DDS, Ph.D, MS; e-mail: ggomez@ugr.es

Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw

Manuel M^a Romero-Ruiz ¹, Marta Romero-Serrano ¹, Ascensión Serrano-González ², María Ángeles Serrera-Figallo ³, José Luis Gutiérrez-Pérez ⁴, Daniel Torres-Lagares ³

¹ DDS, Dental School, University of Seville, Spain

² MD, PhD, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, Spain

³ DDS, PhD, Dental School, University of Seville, Spain

⁴ DMD, PhD, Dental School, University of Seville, Spain

Correspondence:

Dental School, University of Seville
C/ Avicena s/n 41009 Sevilla, Spain
daniel@us.es

Received: 25/07/2020

Accepted: 03/09/2020

Please cite this article in press as: MM Romero-Ruiz, M Romero-Serrano, A Serrano-González, MÁ Serrera-Figallo, JL Gutiérrez-Pérez, D Torres-Lagares. Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020. doi:10.4317/medoral.24197

Abstract

Background: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a severe adverse reaction experienced by some patients exposed to certain drugs (antiresorptives such as bisphosphonates or denosumab, and antiangiogenic drugs). From a review of the literature it appears that there is no uniform criterion when selecting preventive measures; these vary according to author. Likewise, the measures recommended are usually general, so that in few cases they result in specific actions to be applied depending on the different variables involved such as the type of drug used, the duration of its application, the underlying pathology, the presence or absence of risk factors, etc. The aim of this study has been to design a preventive protocol which can be easily applied in any clinic or by any dental care service.

Material and Methods: We undertook an exhaustive literature review to find any articles related to the topic of study, namely, preventive measures for medication-related osteonecrosis of the jaw, on the one hand generically and on the other focusing on dental implant treatment. The most part the criteria of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines were followed. From 3946 items, we selected a total of 21 items.

Results: From the analysis of the selected articles, several protocols have been developed that are easy to apply in a dental clinic.: Protocol 1. Before starting treatment with antiresorptives (Patients who are going to be treated for osteoporosis / Patients who are going to be treated for cancer). Protocol 2. Once treatment is initiated with antiresorptives (Patients being treated for osteoporosis / Patients being treated for cancer).

Conclusions: The application of these protocols requires an interdisciplinary team which can handle the various treatments and apply the measures contained in them. Along with a team of well-educated and trained dentists, it is equally important to maintain contact with the medical team involved in the treatment of the underlying pathology, especially rheumatologists, oncologists, internists and gynaecologists. All the above requires a great staff learning and organization effort, continuous training and coordination of the whole team involved in the preventive management of these patients.

Key words: Medication-related osteonecrosis of the jaw, clinical protocols, clinical guidelines, prevention.



Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review

Shin-ichi Yamada¹ · Hiroshi Kurita¹ · Eiji Kondo¹ · Shigeru Suzuki¹ · Fumihiko Nishimaki¹ · Nobuhiko Yoshimura¹ · Masafumi Morioka¹ · Shutaro Ishii¹ · Takahiro Kamata¹

Received: 26 June 2017 / Accepted: 31 October 2018 / Published online: 8 November 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Objectives The purpose of this study was to investigate the treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in Japanese patients.

Patients and methods Among 409 cases, treatment outcomes and prognostic factors were investigated in 275 patients. In statistical analyses, the 1-year cumulative curative rate was calculated with the Kaplan-Meier method, and significance was examined with the Wilcoxon test. Cox's proportional hazards regression analysis was used for the multivariate analysis.

Results Resolution of the disease was achieved in 137 out of 275 MRONJ patients (49.8%). One-year cumulative curative rates were 39.8% in stage 1 patients, 26.3% in stage 2, and 19.0% in stage 3. The 1-year cumulative curative rates of treatment interventions were 17.2% for conservative treatment, 34.5% for sequestrectomy, and 40.7% for extended surgery including bone resection and segmental resection. As the prognostic factors of treatment outcomes, the type of medication, stage of MRONJ, and type of surgical intervention were identified as independent factors in a multivariate analysis.

Conclusion These results suggest that surgical interventions may lead to a good prognosis in MRONJ patients.

Clinical relevance This study indicated that surgical intervention for MRONJ might lead to improvement of prognosis and quality of life in MRONJ patients.

Keywords Medication-related osteonecrosis of jaw (MRONJ) · Surgical intervention · Antiresorptive agent · Prognostic factor

Introduction

Bisphosphonates (BPs) are now widely used to treat various skeletal complications because they effectively inhibit bone resorption. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) was initially identified by Marx [1] and Migliorati [2] in 2003 as a serious adverse event of the long-term administration of BPs. Most cases of BRONJ in these studies were attributed to the use of intravenous BPs to treat hypercalcemia in patients with multiple myeloma and metastatic breast cancer [1, 2]. The number of reported cases of BRONJ has since rapidly increased worldwide. The first nationwide survey was performed in Japan in 2006, and 28 patients were confirmed to

have BRONJ [3]. Of these patients, 60.7% had received intravenous BPs, while 32.1% had been treated with oral BPs [3]. Another nationwide survey was performed in 2008 [3], and identified 568 cases of BRONJ, including suspected cases. Of these cases, 263 met the working definition of BRONJ proposed by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) [4]. Among the 263 cases confirmed to have BRONJ, 57.8% had received intravenous BPs, while 39.5% had been treated with oral BPs [3]. The number of BRONJ patients in Japan has rapidly increased since the first nationwide survey. One of the characteristics of BRONJ patients in Japan is that the relative proportion of oral BP-related BRONJ cases is greater than that in other countries [5–8]. Denosumab is one of the important representatives of antiresorptive therapy drugs for the side effects of osteonecrosis of the jaw [9]. The incidence of osteonecrosis of the jaw induced by denosumab was previously reported to be between 0.9 and 1.7% among cancer patients [10, 11]. A large number of patients initially treated with BPs are being converted to denosumab, which is known to be superior for

✉ Shin-ichi Yamada
yshinshin@shinshu-u.ac.jp

¹ Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1, Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan

Consentimiento informado y cuestionario

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACION

Estimado participante, mi nombre es Claudia ORTENZI y soy estudiante del programa de Magister/Doctorado de la Universidad de la Universidad Europea de Madrid.

Usted ha sido invitado a participar en este estudio. A continuación, se entrega la información necesaria para tomar la decisión de participar voluntariamente. Utilice el tiempo que desee para estudiar el contenido de este documento antes de decidir si va a participar del mismo.

- Si usted accede a estar en este estudio, su participación consistirá en el contestar a un cuestionario de seis preguntas sobre la problemática de osteonecrosis mandibular.
- Aunque usted acepte participar en este estudio, usted tiene derecho a abandonar su participación en cualquier momento, sin temor a ser penalizado de alguna manera.
- La participación en este estudio no conlleva costo para usted, y tampoco será compensado económicamente.
- La participación en este estudio es completamente anónima y el investigador mantendrá su confidencialidad en todos los documentos.
- Este estudio se hace con fines investigativos y educativos en una asignatura del grado de Odontología de la Universidad Europea.
- El análisis de datos se incluirá en un trabajo de fin de grado de título: NECROSIS MANDIBULAR ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS: MECANISMOS IMPLICADOS, FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN, que tiene el objetivo de averiguar cuáles los factores de riesgos más comunes de esta patología, las medidas preventivas y los tratamientos.
- Aunque usted acepte a participar a esta encuesta su consentimiento puede revocarse en cualquier momento.

ACTA CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo
acepto participar voluntaria y anónimamente en esta encuesta.

Declaro haber sido informado/a de los objetivos y procedimientos del estudio y del tipo de participación. En relación a ello, acepto responder, un cuestionario sobre la osteonecrosis mandibular.

Declaro haber sido informado/a que mi participación no involucra ningún daño o peligro para la salud física o mental, que es voluntaria y que puedo negarme a participar o dejar de participar en cualquier momento sin dar explicaciones o recibir sanción alguna.

Declaro saber que la información entregada será **confidencial y anónima**. Entiendo que la información del conjunto de cuestionarios será analizada por los investigadores en forma global y que no se podrán identificar las respuestas y opiniones de modo personal. La información que se obtenga será utilizada sólo para este estudio.

Firma participante

¡Muchas gracias por su participación!

Cualquier pregunta que desee hacer durante el proceso de investigación podrá contactar al Sra Claudia Ortenzi. Correo electrónico: g.ortenzi1@virgilio.it

CUESTIONARIO

Como parte de Trabajo Fin de Grado titulado ***Necrosis mandibular asociada al tratamiento con bifosfonatos: mecanismos implicados, factores de riesgo y medidas de prevención***, las siguientes preguntas tienen el objetivo de averiguar cuales los factores de riesgos más comunes de esta patología, las medidas preventivas y los tratamientos.

Muchas gracias por su participación

	SI	NO
1. ¿Ha visto usted muchos casos de osteonecrosis mandibular relacionada a bifosfonatos después de un tratamiento quirúrgico?		
2. ¿Piensa usted que hoy en día los protocolos de prevención en osteonecrosis mandibular son claros?		
3. ¿Recomienda usted una colaboración activa con el médico especialista del paciente cuando hay toma de bifosfonatos?		
4. ¿Recomienda usted la suspensión del fármaco antes de un tratamiento quirúrgico invasivo como una extracción dental?		
5. Ante de un paciente tratado con bifosfonatos ¿usted se plantea un tratamiento quirúrgico como la realización de implantes?		
6. ¿Aconseja usted uso de premedicacion farmacológica en un paciente con tratamiento de bifosfonatos antes de una extracción dental?		