

# Osteonecrosis of the jaws associated with the use of yearly zoledronic acid

HEAD & NECK, 2011, DOI 10.1002/hed

Donna di 76 anni presentatasi il **3 giugno 2010**, per la valutazione di mancata cicatrizzazione di precedente estrazione dentaria (incisivo, canino e primo premolare del mascellare sinistro laterale) avvenuta il 23 Marzo del 2010.

Dopo l'estrazione: dolore persistente, gonfiore e fuoriuscita di materiale sanguino-purulento dalla ferita, senza nessun significativo miglioramento dopo terapia conservativa protratta per più di 2 mesi.

**Era in terapia antiosteoporotica con somministrazione annuale di acido zoledronico (5 mg/100 ml, IV)**

Prescritta da un clinica ortopedica.

**Prima iniezione nel febbraio 2009, ripetuta nel febbraio 2010.**

Nessun altro farmaco è stato utilizzato per la gestione della osteoporosi.

Oltre l'osteoporosi, non aveva altre malattie sistemiche o storia di cancro

(A) Ad un primo esame: secrezione purulenta e gonfiore attorno alla ferita della precedente estrazione



(B) Radiologicamente si evidenziano multiple aree di osteolisi (frecche)



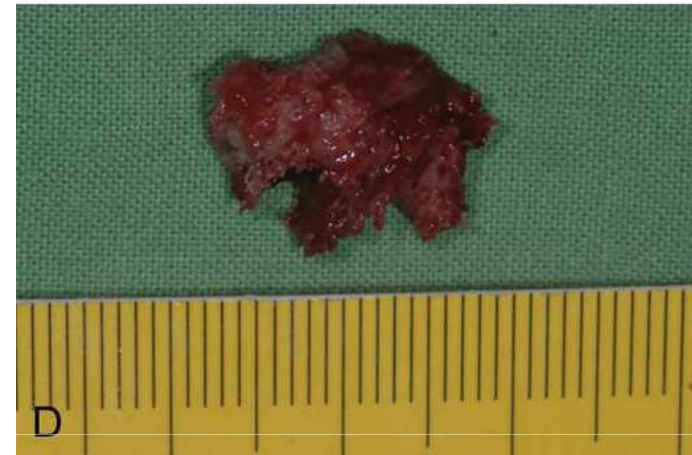
# Osteonecrosis of the jaws associated with the use of yearly zoledronic acid

HEAD & NECK, 2011, DOI 10.1002/hed

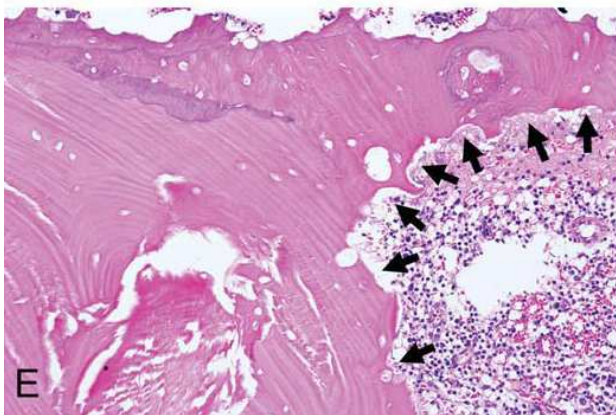
(C) La Tc conferma le aree di “sequestro” osseo (freccia)



(D) “Sequestro” rimosso chirurgicamente



(E) L'esame anatomico patologico evidenzia un osso necrotico con tipiche lacune replete di cellule infiammatorie. Si noti il cospicuo riassorbimento osseo periferico in assenza di osteoclasti ed osteoblasti (freccie) (hematoxylin– eosin stain, original magnification 200).



(F) Cresta alveolare completamente guarita 2 mesi dopo l'intervento.



# *Osteonecrosi della mandibola*

- L' ***osteonecrosi della mandibola*** è una grave malattia dell'osso che si verifica come conseguenza di un danno ischemico
- La condizione è quindi inserita nella categoria delle ***osteonecrosi avascolari***
- *Radiazioni*
- *Infezioni croniche o acute*
- *Stati Trombofilici*
- *Metalli Pesanti (Pb e Cadmio)*
- *Etanolo → Acetaldeide*
- *Steroidi*
- ***BISFOSFONATI ( Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaws BRONJ )***

# *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*

## *BRONJ*

### *BRONJ Case Definition*

- **AAOMS Position Paper** (updated September 2009) :
  - Patients considered to have BRONJ if all 3 characteristics met :
    - *Current or previous treatment with a bisphosphonate*
    - *Exposed, necrotic bone in maxillofacial region persisting > 8 weeks*
    - *No history of radiation therapy to jaws*

Principio attivo	Nome commerciale	Forma	Indicazioni terapeutiche	Posologia
<b>Alendronato</b> <i>Brevetto scaduto</i>	<b>Adronat</b> Adrovanse* Alendronato EG, Fidia ,Merck Generics Pliva, Ratiopharm, Sandoz, Teva Alendros , Alenic Dronal, <b>Fosamax</b> <b>Fosavance*</b> , Genalen	Cp da 10 mg Cp da 70 mg  * Cp da 70 mg + 2800 UI colecalfiferolo	Trattamento dell'OP nelle donne in età postmenopausale e negli uomini.  Trattamento della GIOP in uomini e donne	10 mg/die 70 mg/sett
<b>Risendronato</b>	<b>Actonel</b> <b>Optinate</b>	Cp da 5 mg Cp da 35 mg  Cp da 30 mg * Cp da 75 mg trattamento della malattia di Paget scheletrica * 1 cp per due gg al mese	Trattamento dell'OP nelle donne in età postmenopausale e negli uomini. Trattamento della GIOP in uomini e donne.	5 mg / die 35 mg / settimana
<b>Ibandronato</b>	<b>Bonviva</b> Bondronat	Cp da 150 mg Fiale da 4 mg (H)	Trattamento dell'op in donne in postmenopausa, al fine di ridurre il rischio di fratture vertebrali. Non è stata stabilita l'efficacia sulle fratture del collo del femore	1 cp / mese 1 fl / 3 mesi

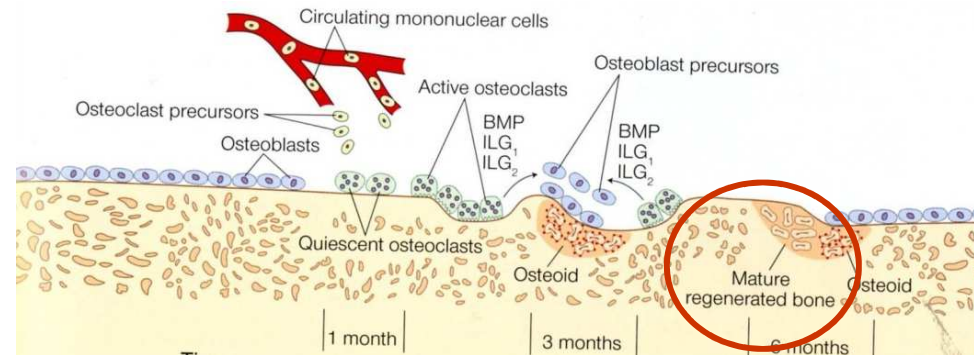
Principio attivo	Nome commerciale	Forma	Indicazioni terapeutiche	Posologia
<b>Neridronato</b>	<b>Nerixia</b>	Fiale da 25 mg da 100 mg (H)	Trattamento dell'osteogenesi imperfetta Trattamento della Malattia di Paget scheletrica Trattamento dell'OP post menopausale nella regione Toscana	1 fiala / 28gg
<b>Etidronato</b>	<b>Etidron</b>	Cp da 300 mg	Malattia di Paget	300-600 mg/die
<b>Clodronato Disodico</b>  <i>Brevetto scaduto</i>	AcidoClodronico Sandoz/ Union Health <b>Clasteon</b> * Clodeosten, Clodron Clodronato Teva Clody , Difosfonal * Disodio Clodronato Alter / EG Moticlod, Niklod Osteonorm Soclonat	Cp da 400 mg  Fiale da 100 e 400 mg*	Osteolisi tumorali. Mieloma Multiplo. IPTH primario, Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopaus.	

Principio attivo	Nome commerciale	Forma	Indicazioni terapeutiche	Posologia
<b>Pamidronato</b>  <i>Brevetto scaduto</i>	Amidrox <b>Aredia</b> Pamidronato disodico IBP Pharma,Mayne, Ratiopharm, Teva Texpami	Fiale da 15,30,60,90 mg (H)	<b>Ipercalcemia neoplastica.</b> <b>Lesioni osteolitiche nei pazienti con mts ossee da ca mammella;</b> <b>Mieloma multiplo stadio III.</b>	1 fl / 28 gg
<b>Zolendronato</b>	<b>Zometa</b> Aclasta	<i>Fiale da 4 mg (H)</i>  Fiale da 5 mg (H) <i>Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso.</i> <b>Trattamento dell' ipercalcemia neoplastica</b>	<b>Come sopra</b>  Trattamento dell'osteoporosi • nelle donne in postmenopausa • negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve.	1 fl / 3-4 mesi  1 fl / anno

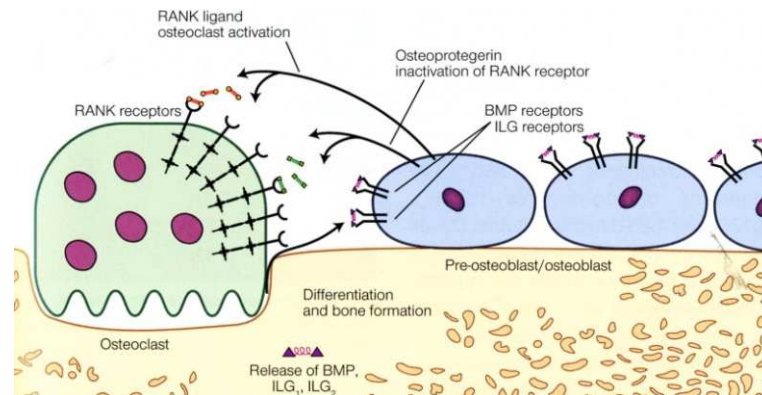


# Fisiologia del Metabolismo Osseo

- Equilibrio fra azione Osteoclasti/Osteoblasti
- Rimodellamento Osseo indotto dall'apposizione di osso neoformato da parte degli Osteoblasti
- Sono gli Osteoblasti che regolano con le loro citochine l'attività degli Osteoclasti



- Precursori degli Osteoclasti
- Osteoclasti Quiescenti
- Osteoclasti Attivati dagli Osteoblasti



- Osteoblasti → Osteoidi → Osso Neoformato



# Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws

Sook-Bin Woo, DMD; John W. Hellstein, DDS, MS; and John R. Kalmar, DMD, PhD

*Ann Intern Med.* 2006;144:753-761.

## ACTIONS OF BISPHOSPHONATES

- Sono analoghi inorganici del pirofosfato , e hanno una alta affinità per cristalli di idrossiapatite
- Poichè sono incorporati nello scheletro senza essere degradati, sono farmaci a lunga emivita (la emivita stimata per l'alendronato è fino a 12 anni).
- *Alendronato, Risedronato, Pamidronato, Acido Zoledronico, e Ibandronato*, sono degli aminobifosfonati, per la presenza di Azoto in una catena laterale , Azoto che conferisce loro una maggiore potenza rispetto ai non aminobisfosfonati (Etidronato , Clodronato)

Le loro 2 azioni principali sono :

- L' **INIBIZIONE dell'ATTIVITA' OSTEOCLASTICA** (OSTEOPROTEGERINA)
- La **RIDUZIONE del RECLUTAMENTO degli OSTEOCLASTI** attraverso la produzione da parte degli Osteoblasti di un Fattore di Inibizione. (RANK-L)
- Possono inoltre esercitare effetti antitumorali, tra cui
- **l'induzione di apoptosi delle cellule tumorali,**
- **l'inibizione di adesione delle cellule tumorali alla matrice extracellulare, e**
- **l'inibizione dell' invasione tumorale .**
- I bisfosfonati **hanno anche proprietà antiangiogenetiche**

# Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws

Sook-Bin Woo, DMD; John W. Hellstein, DDS, MS; and John R. Kalmar, DMD, PhD

*Ann Intern Med.* 2006;144:753-761.

## POTENTIAL ADVERSE EFFECTS OF BISPHOSPHONATE

- Nel tessuto osseo sano c'è un equilibrio tra riassorbimento e apposizione ossea.
- *L'osseo malato o invecchiato viene riassorbito dagli osteoclasti*
- Gli osteoblasti , in sua sostituzione, formano un nuovo tessuto osseo, così da mantenere una normale densità ossea .
- Questo processo viene comunemente denominato *rimodellamento osseo*.
- I *Bisfosfonati* con la loro azione , *riducono il riassorbimento osseo*
- In teoria quindi, riducendosi l'attività degli osteoclasti e il riassorbimento osseo, *l' osso danneggiato-ischemico* , invece di essere "eliminato", *verrà lasciato in situ* .
- Pertanto *aumenterà la quantità di tessuto osseo necrotico* fino a raggiungere un livello *per cui qualsiasi trauma o insulto per questo osso necrotico si tradurrà in una guarigione estremamente povera, con possibilità' di una sua "esposizione"nell'ambiente orale*, sviluppo di dolore e aumento del rischio di infezioni microbiche ...

# Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws

## BRONJ

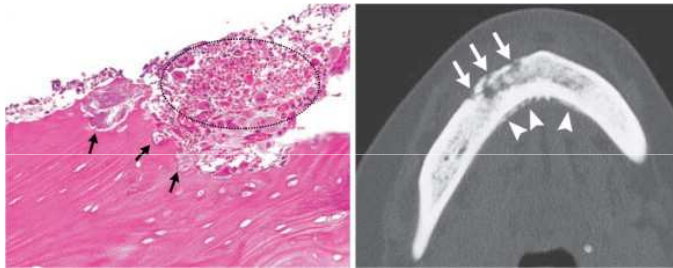
*The mechanism by which bisphosphonates cause ONJ is uncertain, and a number of assumptions have crept into the literature.*

*Several possible pathogenic mechanisms need to be considered*

- **Ischemia**

Early reports of this condition referred to it as 'avascular necrosis'

- **Low bone turnover**



But bone resorption is usually increased in BRONJ lesions...

- **Bisphosphonate toxicity to bone**

Bisphosphonates block a key enzyme (farnesyl pyrophosphate synthase) in the mevalonate pathway, which leads to the synthesis of cholesterol and to the production of carbon chains which are important for binding regulatory enzymes to the cytoskeleton.

***This is the mechanism by which high intracellular concentrations of bisphosphonates are able to cause apoptosis in any cell to which they gain entry***

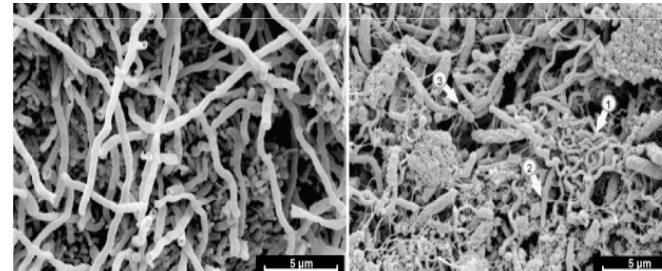
Usually, osteoclasts are the only cell internalizing toxic amounts of bisphosphonate, but in the presence of high bone concentrations of bisphosphonate or with frequent intravenous dosing, toxicity to other bone cells might occur

- **Infection**

The consistent finding of infection is striking,

A variety of species have been implicated, but Actinomyces is a common, if not universal, finding. Very recently, Sedghizadeh reported the presence of **microbial biofilms** (Fig.)

**Many bacteria have been shown to stimulate bone resorption, and some to inhibit bone formation.**



- **Bisphosphonate toxicity to soft tissue**

However, it has not been clear to what extent bisphosphonates on bone surfaces are toxic to adjacent cells

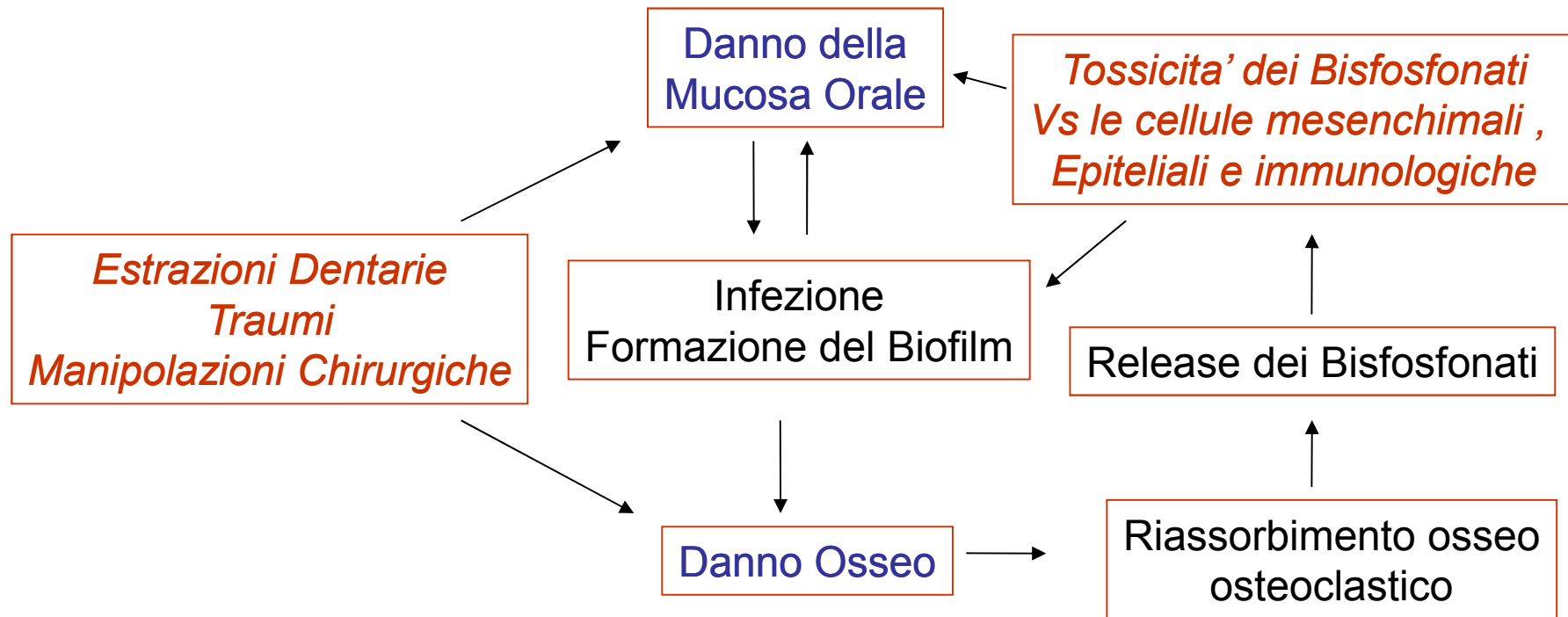
# *Bisfosfonati : Meccanismo d'Azione*

- Inibizione dell'attività osteoclastica
- Riduzione del turnover osseo
- Riduzione del rimodellamento osseo
- Riduzione della formazione di osso "nuovo"

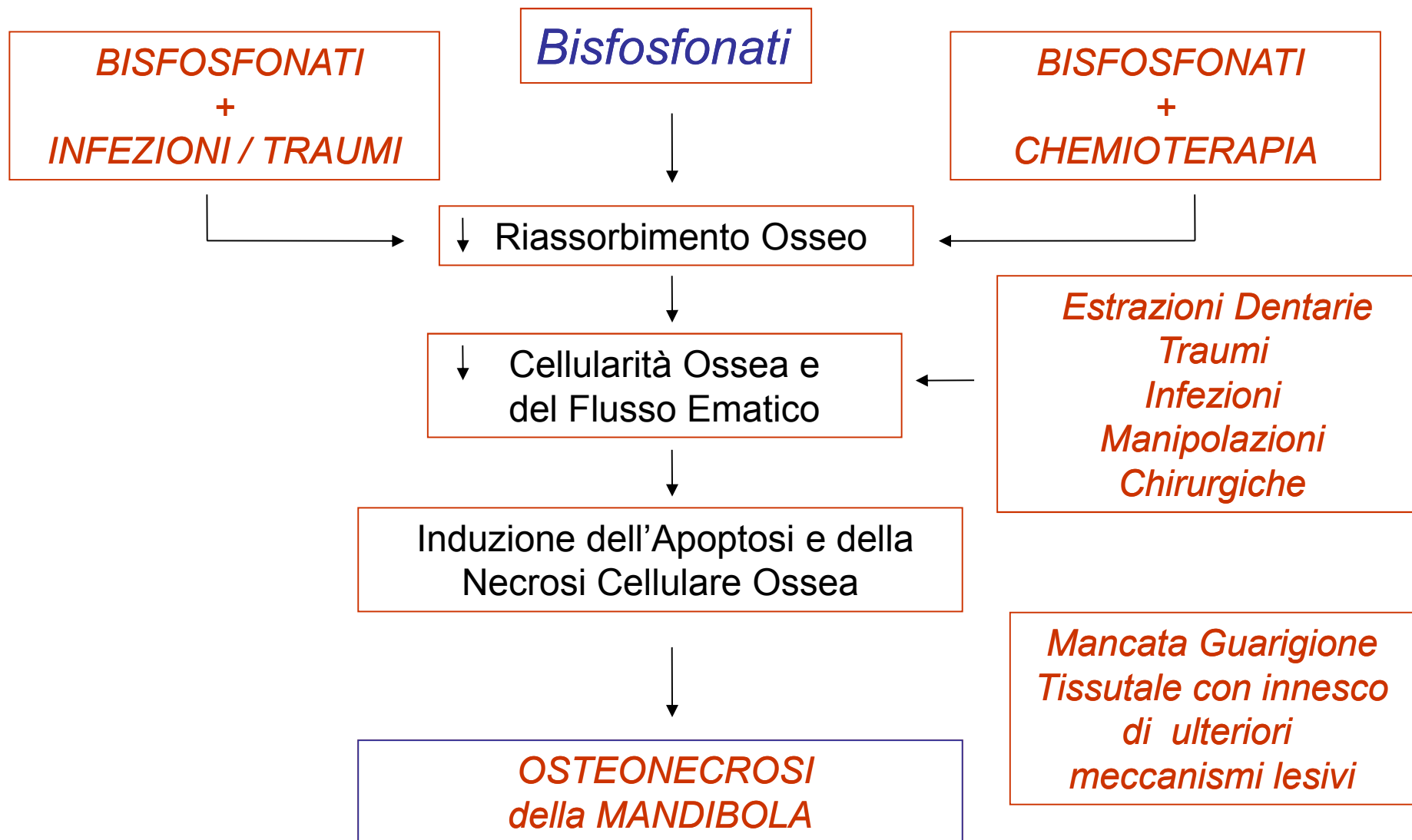
*Elementi , tutti che possono condizionare la permanenza di porzioni d'osso "vecchio" , piu' facilmente aggredibile da insulti infettivi*

# BRONJ :

## *possibile scenario etiopatogenetico*



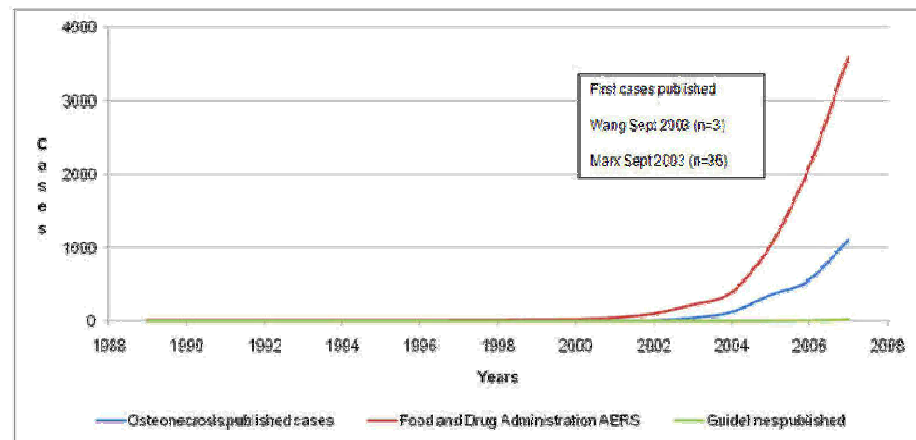
# *BRONJ :* *possibile scenario etiopatogenetico*



# BRONJ: Contesto Storico

- *Rare reports prior to 2001*
- 2003: Marx reported 36 patients
- 2004: Ruggiero et al reported 63 pts
- **Sept. 2004** : Novartis (manufacturer of Aredia & Zometa) altered labeling to include cautionary language concerning osteonecrosis of the jaws
- 2005: Migliorati reported 5 cases
- 2005: Estilo et al reported 13 cases
- **2005**: FDA issued warning for entire drug class (including oral bisphosphonates)
- **Al dicembre 2006, negli USA**
- **sono stati riportati alla FDA**
  - **3.607 casi** di persone con questa ADR ed
- **erano stati segnalati al produttore dei bifosfonati per via endovenosa**
  - **2.227 casi**
- **sono stati pubblicati in Letteratura**
  - **piu' di 1000 casi**

Timeline of Cumulative Cases of Osteonecrosis of the Jaw



FDA AERS = bisphosphonate associated ONJ logged into the FDA's Adverse Event Reporting System

Published cases= peer review publications



# *Fattori di Rischio per la BRONJ*

- *Drug-related factors*
  - *Potency of BP*
    - Zoledronate > pamidronate > oral BPs
  - *Duration of therapy*
  - *7-fold risk for BRONJ with IV BPs*
- *Local factors*
  - *Dentoalveolar surgery*
    - Extractions, implants, periapical surgery, periodontal surgery w/ osseous injury
  - *Local anatomy*
    - lingual tori, mylohyoid ridge, palatal tori
    - Mandible > maxilla (2:1)
  - *Concomitant oral disease*
    - 7-fold risk for BRONJ with IV BPs
- *Demographic/systemic factors*
  - *Age:*
    - 9% increased risk for every passing decade
  - *Race:*
    - Caucasian
  - *Cancer diagnosis*
    - multiple myeloma > breast cancer > other cancers
  - *Osteopenia/osteoporosis diagnosis*
- *Additional risk factors*
  - *Chemotherapeutic*
  - *Corticosteroid therapy*
  - *Diabetes*
  - *Smoking*
  - *EtOH*
  - *Poor oral hygiene*

# Osteonecrosis of the jaw (ONJ) - Who gets it, and why ?

*Bisphosphonate exposure, underlying conditions, and affected sites in 626 published cases of osteonecrosis of the jaw*

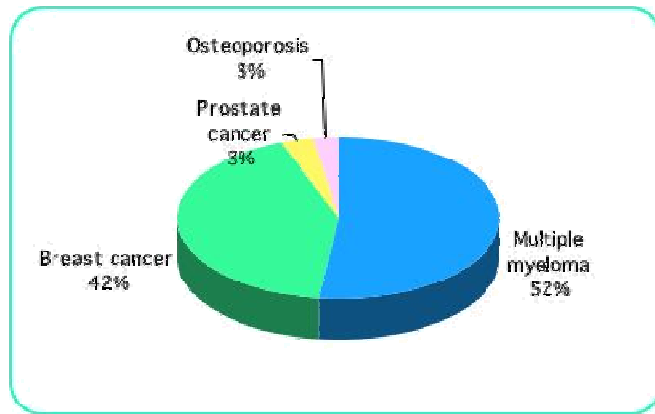
<b>Drugs</b>		<b>Conditions</b>	
<i>Zoledronate</i>	43%	<i>Myeloma</i>	48%
<i>Pamidronate</i>	27%	<i>Breast</i>	36%
<i>Zoledronate + Pamidronate</i>	23%	<i>Prostate</i>	7%
<i>Ibandronate intravenous</i>	2%	<i>Other malignancy</i>	3%
<i>Alendronate</i>	4%		
<i>Ibandronate oral</i>	0.5%	<i>Osteoporosis</i>	5%
<i>Risedronate</i>	0.5%		
<i>Clodronate</i>	0.2%		
<b>Sites</b>		<i>Abu-Id et al., J Cran Max Surg 36: 95, 2008.</i>	
<i>Mandible</i>	67%		
<i>Maxilla</i>	26%		
<i>Both</i>	8%		

*Common precipitating events are*

- *tooth extractions*
- *mandibular exostoses,*
- *periodontal disease*
- *local trauma from illfitting dentures.*

*Dental implants* have also been suggested to be common precipitating factors. *Co-existent use of cytotoxic drugs and glucocorticoids* is very common in the patients that develop this condition.

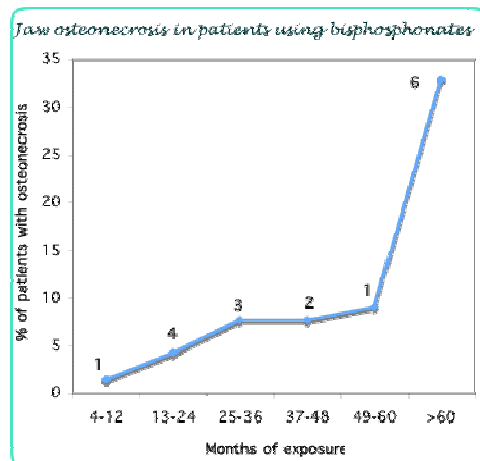
A case-control study has recently implicated *smoking* and *obesity* as independent risk factors and others have suggested that *diabetes* is a common concomitant condition



- **Tipo di Patologia :**
  1. Mieloma Multiplo 52 %
  2. Neoplasia Mammaria 42 %
  3. Neoplasia Prostatica 3 %
  4. Osteoporosi 3 %

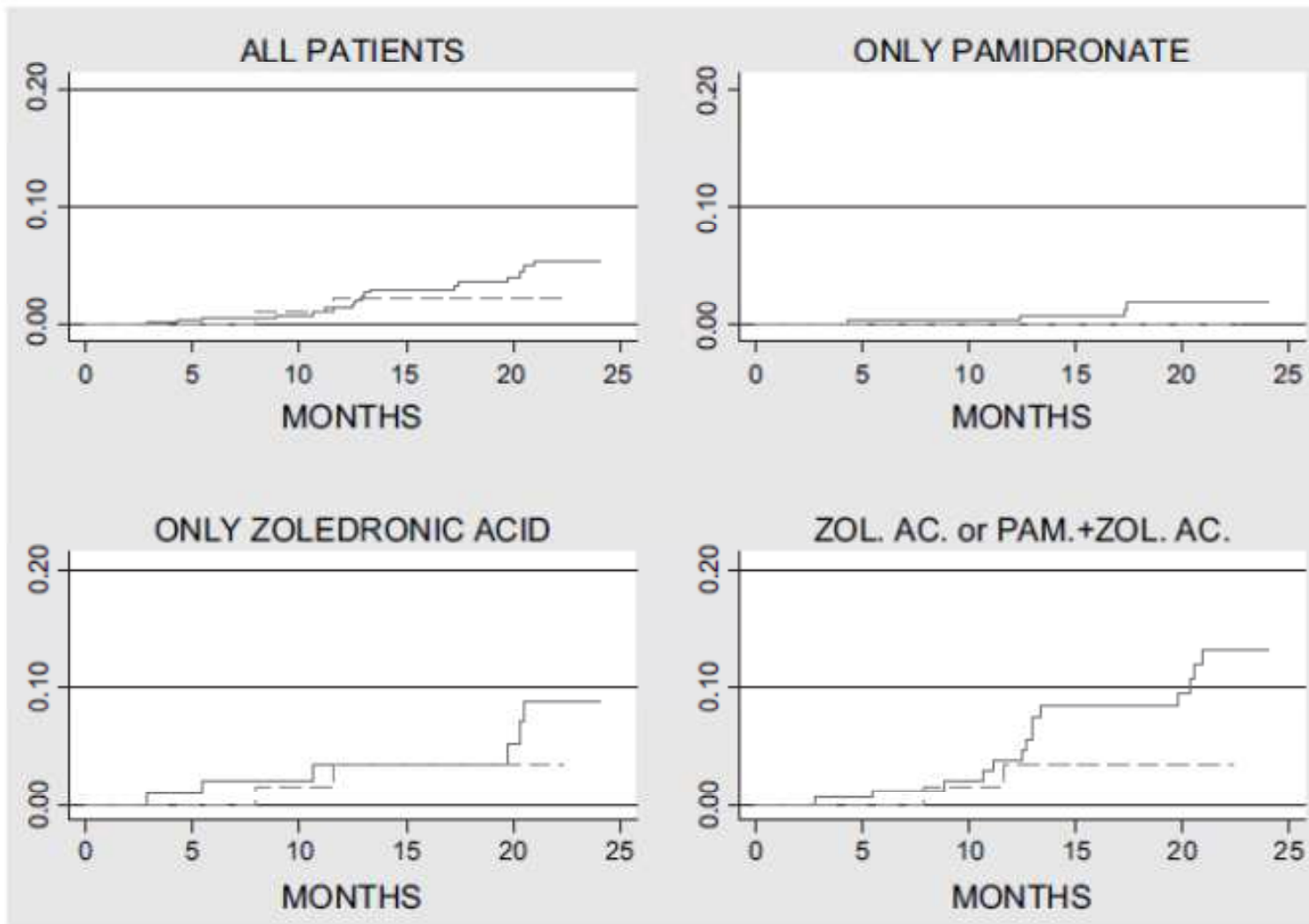
- Etidronato (Etidron) 1
- Clodronato (Clasteon) 10
- Pamidronato (Aredia) 100
- Alendronato (Fosamax) 100 → 1.000
- Risendronato (Actonel) 1000 → 10.000
- Ibandronato (Bonviva)
- Zolendronato (Zometa) >10.000

- **Tipo (potenza) del Bisfosfonato**
  1. Zolendronato 41 %
  2. Pamidronato 26 %
  3. Alendronato 3 %



- **Durata della Terapia**
- **Modalità terapeutica**
  1. EV > di 10 volte vs per os

# Time to onset of osteonecrosis of the jaw



# BRONJ : Classificazione

## In GRADI

Grade	Severity
1	Asymptomatic
2	Mild
3	Moderate
4	Severe

Grade	Size (diameter*)
1 A	Single lesion, < 0.5 cm
B	Multiple lesions, largest < 0.5 cm
2 A	Single lesion < 1.0 cm
B	Multiple lesions, largest < 1.0 cm
3 A	Single lesion, $\leq$ 2.0 cm
B	Multiple lesions, largest $\leq$ 2.0 cm
4 A	Single lesion > 2.0 cm
B	Multiple lesions, largest > 2.0 cm

\* Lesion size measured as the largest diameter

## In STADI

- **Stadio 1** : asintomatico , caratterizzato da osso esposto senza evidenza di gravi infezioni dei tessuti molli



- **Stadio 2** : con esposizione ossea associata a dolore e / o infezione ossea



- **Stadio 3** : con associate fratture ossee



# Strategie di Prevenzione e Terapia

- **Gruppo 1 :**  
*pazienti in procinto di iniziare la terapia con aminobifosfonati*
  - Trattare le infezioni attive della bocca,
  - Eliminare i siti ad alto rischio di infezione (denti del giudizio parzialmente inclusi, denti con sostanziale perdita di massa ossea parodontale)
  - Incoraggiare il routinario controllo (Effettuare controlli semestrali con pulizia dentale)
  - Ridurre al minimo l'infiammazione parodontale
  - Fornire assistenza di routine riparatoria di denti cariati
  - Fornire terapia endodontica dei denti non salvabili

# Strategie di Prevenzione e Terapia

- Gruppo 2 :  
*pazienti senza osteonecrosi della mandibola che assumono per via ev gli aminobifosfonati*
  - *Meno di 3 mesi di terapia*  
Idem come per il gruppo 1
  - *Più di 3 mesi di terapia*
    - Cercare alternative conservative alle procedure chirurgiche (terapia endodontica con o senza *decoronation*, *scaling*, e *debridement*) con appropriati antibiotici locali e sistemici
    - Effettuare le estrazioni e la chirurgia usando la minima manipolazione dell'osso ,in locali adeguati e utilizzando antibiotici sistemici;
    - Adeguato follow up per garantire la guarigione



# Strategie di Prevenzione e Terapia

- Gruppo 3:  
*pazienti con osteonecrosi della mandibola*
  - Utilizzare studi di imaging addizionali, come scansioni di tomografia computerizzata
  - Eseguire la rimozione conservativa dell'osso "sequestrato", se necessario, con il minimo trauma per gli adiacenti tessuti molli
  - Prescrivere sciacqui orali (clorexidina 0.12% , perossido di idrogeno)
  - Prescrivere una terapia antibiotica sistemica (monoterapia o terapia di combinazione con- B lattamici, tetracicline, macrolidi, metronidazolo, e/o clindamicina)
  - Prescrivere analgesici sistemici, se indicato
  - Prescrivere uno stent acrilico morbido
  - Valutare la sospensione della terapia con bisfosfonati fino alla guarigione della BRONJ

# BRONJ : Sommario & Punti Chiave

- L'Osteonecrosi della Mandibola è fortemente associata con il uso di aminobifosfonati (BRONJ), e il meccanismo patogenetico principale è la grave soppressione del turnover osseo.
- Il 90% dei pazienti con BRONJ sono trattati con acido zolendronico o pamidronato
- L' 85% dei pazienti affetti da BRONJ hanno mieloma multiplo o carcinoma mammario metastatico
- Solo il 4% ha l'osteoporosi.
- La prevalenza di osteonecrosi in pazienti con cancro è 6% al 10% e
- la prevalenza in quelli che assumevano alendronato per l'osteoporosi non è nota
- La BRONJ sembra essere tempo e dose-dipendente a causa della lunga emivita degli aminobifosfonati.
- Più della metà dei casi (60%) si verificano dopo interventi chirurgici dentoalveolari e il restante 40% sono probabilmente correlati ad infezioni, traumi protesici o altri traumi fisici.
- Le strategie preventive comprendono la rimozione di tutti i foci dentali di infezione prima di iniziare la terapia con bifosfonati.
- Il trattamento è diretto verso il controllo del dolore e dell' infezione con il debridement attento locale dell'osso "sequestrato"