

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

## Terapia cu bisfosfonați în medicina dentară

---

Doctorand **Lazăr Adela Cristina**

---

Conducător de doctorat Prof.dr. Radu-Septimiu Câmpian



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>1</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Osteoporoza la femeile în postmenopauză.....</b>	<b>6</b>
1.1. Biologia osului în contextul actual.....	6
1.2. Etiopatogenie.....	7
1.3. Tratament.....	8
<b>2. Bisfosfonații.....</b>	<b>9</b>
2.1. Scurt istoric.....	9
2.2. Structura chimică.....	9
2.3. Mod de acțiune.....	11
2.3.1. Mecanismul de acțiune celular al bisfosfonaților.....	11
2.3.2. Resorbția osoasă.....	11
2.4. Terapia cu bisfosfonați.....	12
2.4.1. Beneficiile tratamentului cu bisfosfonați.....	12
2.4.1.1. Bisfosfonații administrați oral.....	12
2.4.1.2. Bisfosfonații administrați injectabil.....	12
2.4.2. Riscurile terapiei cu bisfosfonați.....	13
2.4.3. Efecte secundare generale ale bisfosfonaților .....	14
2.4.4. Efecte secundare locale ale bisfosfonaților la nivelul cavității bucale.....	15
<b>3. Osteonecroza oaselor maxilare.....</b>	<b>16</b>
3.1. Prevalența osteonecrozei.....	16
3.1.1. Prevalența osteonecrozei oaselor maxilare în cazul administrării bisfosfonaților pe cale orală.....	16
3.1.2. Prevalența osteonecrozei oaselor maxilare în cazul administrării bisfosfonaților sub formă injectabilă.....	16
3.2. Aspecte clinice ale osteonecrozei oaselor maxilare.....	17
3.3. Aspecte paraclinice ale osteonecrozei oaselor maxilare.....	18
3.4. Factori de risc în apariția osteonecrozei oaselor maxilare datorită terapiei cu bisfosfonați.....	19
3.5. Tratamentul osteonecrozei oaselor maxilare.....	21
3.5.1. Prevenția osteonecrozei.....	21
3.5.2. Tratamentul propriu-zis al osteonecrozei.....	22
<b>4. Întreruperea tratamentului cu bisfosfonați.....</b>	<b>24</b>
4.1. Întreruperea tratamentului cu bisfosfonați administrați per os.....	24
4.2. Întreruperea tratamentului cu bisfosfonați administrați sub formă injectabilă.....	25
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....</b>	<b>27</b>
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective.....</b>	<b>29</b>

<b>2. Metodologie generală .....</b>	<b>30</b>
<b>3. Studiul 1 - Implicații clinice ale tratamentului cu două tipuri de bisfosfonați în medicina dentară – experiment pe model animal</b>	<b>33</b>
3.1. Introducere.....	33
3.2. Ipoteza de lucru/obiective.....	40
3.3. Material și metodă.....	40
3.4. Rezultate.....	53
3.5. Discuții.....	71
3.6. Concluzii .....	73
<b>4. Studiul 2 - Rezultate imagistice ale osteonecrozei mandibulare asociată tratamentului cu bisfosfonați.....</b>	<b>74</b>
4.1. Introducere.....	74
4.2. Ipoteza de lucru/obiective.....	76
4.3. Material și metodă.....	77
4.4. Rezultate.....	82
4.5. Discuții.....	84
4.6. Concluzii .....	85
<b>5. Discuții generale .....</b>	<b>86</b>
<b>7. Concluzii generale .....</b>	<b>88</b>
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei.....</b>	<b>91</b>
<b>REFERINȚE.....</b>	<b>93</b>

Cuvinte cheie: bisfosfonați, osteonecroza oaselor maxilare, osteoporoza, creatinina, fosfataza alcalina

## INTRODUCERE

Osteoporoza este o problemă de sănătate raportată la nivel global afectând cu preponderență femeile aflate la menopauză. Întrucât nivelul procentual este destul de mare la această categorie de populație, s-a elaborat un plan de tratament care să minimalizeze efectele nocive ale acestei patologii osoase și să redea femeilor starea generală de confort și reintegrarea lor în societate.

### Stadiul actual al cunoașterii

Descrie date despre osteoporoza, precum și stadii și tipuri de tratament. Prezintă pe larg date despre bisfosfonați (istoric, structura chimică, mod de administrare, etc.), precum și efectele adverse ale acestora. Face trecerea între acestea și apariția osteonecrozei oaselor maxilare, detaliind aspecte clinice și paraclinice ale acestei entități patologice osoase.

# Contribuția personală

## 1. Obiective generale

- Conceperea pe baza unui studiu experimental a unui plan de tratament curativ în condițiile osteoporozei la femeile postmenopauză și observarea apariției necrozei osoase a oaselor maxilare, pe fondul efectuării intervențiilor stomatologice chirurgicale de extracție dentară.
- Revizuirea literaturii de specialitate axată pe această temă de actualitate pentru a realiza un material complet privind etiologia, patogenia clinică și tratamentul necrozei osoase a oaselor maxilare la pacientele diagnosticate cu osteoporoză și în curs de tratament cu bisfosfonați, toate aceste informații putând fi folosite de medicii dentiști și nu numai în practica curentă.
- Evaluarea experimentală a două tipuri de bisfosfonați și observarea apariției osteonecrozei oaselor maxilare în condițiile efectuării manoperelor chirurgicale stomatologice (extracții dentare a incisivului central superior)
  - Evaluarea experimentală a valorilor creatiniei și fosfatazei alcaline la sobolanii cu osteoporoza indusă
  - Evaluarea experimentală radiologică a sobolanilor cu osteoporoza indusă, administrarea de bisfosfonați, efectuarea de manopere stomatologice chirurgicale și observarea apariției osteonecrozei oaselor maxilare.
  - Evaluarea radiologică a diferitelor stadii ale osteonecrozei osului mandibular la 3 cazuri clinice la care s-a administrat tratament cu bisfosfonați
  - Evaluarea statistică a unui număr de 22 pacienți la care s-a administrat tratament cu bisfosfonați pentru diferite patologii oncologice, pe interval de doi ani de zile și urmărirea preponderenței apariției osteonecrozei oaselor maxilare în funcție de diferiți parametri.

## 2. Studiul 1 **Implicații clinice ale tratamentului cu două tipuri de bisfosfonați în medicina dentară – experiment pe model animal**

### Obiectivele studiului

1. comparație experimentală pe model animal între două tipuri de bisfosfonați (acid ibandronic și denosumab), în condițiile unei osteoporoze induse prin ovariectomie, efectuarea de extracții la incisivii centrali superiori și apariția osteonecrozei osoase maxilare.
2. Scop în efectuarea acestui experiment a fost observarea apariției necrozei osoase maxilare ca efect secundar al administrării de bisfosfonați în condițiile efectuării extracțiilor dentare.
3. Rezultatele obținute vin în ajutorul practicienilor stomatologi care se întâlnesc în practica curentă cu pacienții cu osteoporoză și nu numai care sunt în tratament sau au încheiat tratamentul cu bisfosfonați și planul de tratament dentar adecvat în aceste cazuri.

### Material și metoda

Este un studiu prin care s-a dorit observarea apariției osteonecrozei oaselor maxilare în condițiile efectuării extracțiilor dentare pe model animal, totul pe fondul administrării tratamentului cu două tipuri de bisfosfonați. Prima parte a studiului a cuprins 30 de șoareci femele wistar la care li s-au efectuat ovariectomia pentru inducerea osteoporozei și s-a așteptat o perioadă de 3 luni. După trei luni, din efectivul de 30 de șobolani, au rămas doar 24 care au fost împărțiți pe trei loturi și la care li s-au administrat acid ibandronic

(lotul 1), denosumab (lotul 2) și lotul 3 placebo. Pe parcursul experimentului s-au efectuat analize de sânge (creatinina și fosfataza alcalină) și analize radiologice pentru o urmărire stadială a osteoporozei, cât și efectele celor două tipuri de bisfosfonați administrați în condițiile date. S-au efectuat extracții dentare (extracția incisivului central superior) la fiecare șobolan în parte și s-a observat apariția osteonecrozei oaselor maxilare prin examinările paraclinice amintite. Studiul histopatologic al probelor prelevate a demonstrat gradul de osteonecroză, resorbția osoasă, prezenta de infiltrat inflamator cu mononucleare și neutrofile, numărul de osteoclaste gradul de proliferare a țesutului conjunctiv fibros și neoangiogeneza locală, aspecte foarte concludente pentru studiul în cauză.

## Rezultate

Cele două tipuri de bisfosfonați (acid ibandronic, denosumab) administrați în condițiile unei osteoporoze induse, produc modificări sangvine la nivelul fosfatazei alcaline și creatininei, în condițiile modificării valorilor lor. Din punct de vedere radiologic, s-a observat apariția formării calusului osos cu precădere la nivelul humerusului, dar și necroza osoasă la nivelul alveolelor postextractionale.

## Concluzii

Tratamentul cu bisfosfonați este de prima intetie si cel mai des indicat in cazul osteoporozei la femeile postmenopauza. Pe langa beneficiile majore aduse de aceste preparate farmacologice, exista posibilitatea aparitiei osteonecrozei oaselor maxilare in conditiile efectuarii extractiilor dentare.

### **3. Studiul 2 Rezultate imagistice ale osteonecrozei mandibulare asociată tratamentului cu bisfosfonați**

#### Obiectivele studiului

- prezentarea a trei cazuri cu diferite stadii de osteonecroză mandibulară aparută pe fondul terapiei cu bisfosfonați la pacienții cu patologii oncologice.
- efectuarea unui studiu retrospectiv între anii 2010-2012 pe pacienții cu osteonecroza oaselor maxilare pe fondul terapiei cu bisfosfonați; obținerea de rezultate statistice cu privire la aceste date.
- rezultatele obținute vin în ajutorul medicilor stomatologi generaliști, dar și a medicilor de medicină generală care diagnostichează și prescriu tratament cu bisfosfonați pentru diferite patologii oncologice și informarea lor cu privire la prevalența apariției osteonecrozei oaselor maxilare în funcție de sex și vârstă.

#### Material si metoda

Un studiu clinic retrospectiv efectuat în Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Faciala II Cluj-Napoca, pe un număr de 22 pacienți (8 bărbați și 14 femei), cu diferite stadii ale osteonecrozei maxilarului între anii 2010-2012. Semnele clinice au arătat expunerea osului necrozat asociat cu durere și infecție, fistule extra-orale și semne de osteoliză extinsă până la nivel cortical inferior. Rezultatele imagistice au arătat îngroșarea laminei dura, osteoliză, îngroșarea canalului mandibular, prezența de sechestrul osos. Examinările au fost realizate de medicul radiolog specialist, medic oncolog și asistenta de radiologie.

## Rezultate

Acest studiu retrospectiv a arătat că prevalența de creștere a osteonecrozei mandibulare este mai mare la femeii decât la bărbați; acest lucru se datorează factorului hormonal, femeile fiind mai afectate în această privință. Mai mult, am observat în studiul nostru că prevalența de osteonecroză a maxilarului depinde în funcție de factorul de vârstă care apare mai frecvent între vârsta 52-59 și 73-80 ani.

## Concluzii

Examinarea radiologică este o prima alegere în depistarea și diagnosticarea precoce a osteonecrozei maxilarului la pacienții care sunt în curs de tratament cu bisfosfonați sau care au încheiat terapia, dar care necesită o urmărire periodică.

## Concluzii generale

Osteoporoza se definește ca fiind o dereglare celulară la nivel osos, fiind caracterizată prin scăderea masei osoase și a integrității tisulare osoase, ducând la fragilitatea și scăderea durității osoase. Această scădere de performanță la nivelul celular osos duce la creșterea riscurilor de apariție a fracturilor. Deficiența de estrogen este principalul factor cauzator în formarea osteoporozei la femei. Tratamentul osteoporozei reprezintă medicamentele bisfosfonați, care prin acțiunea lor la nivel celular stopează acțiunea osteoclastelor și îmbunătățesc chiar arhitectura osoasă. Bisfosfonații reprezintă categoria de medicamente cel mai des folosite în tratamentul osteoporozei la femeile postmenopauză. Funcția principală a bisfosfonaților este inhibarea directă a mineralizării, inhibând astfel acțiunea și activitatea osteoclastelor și stimulează apariția celulelor osteoclaste mature. Prin toate aceste procese se previne resorbția osoasă. Terapia cu bisfosfonați administrați în cazul osteoporozei, metastazelor osoase, boala Paget, etc. au o serie de beneficii aduse calității vieții pacientului, stoparea în evoluție a degradărilor osoase localizate sau generalizate. Efectele secundare ale bisfosfonaților cu localizare la nivelul cavității bucale se asociază cu pierderi ale unităților dentare și chiar osoase. La un control de rutină efectuat la medicul stomatolog generalist, se depistează resorbții osoase ale creștelor alveolare edentate și fără tratament protetic corespunzător, prezența bolii parodontale generalizate și chiar agravarea acestei și prezența osteonecrozei oaselor maxilare. Apare cel mai adesea după o procedură invazivă (chirurgicală) stomatologică cum ar fi extracția dentară. Astfel, la un control de rutină, medicul stomatolog trebuie să depisteze eventuale modificări ale oaselor dentare la acest grup de pacienți și să indice, înainte de începerea tratamentului propriu-zis, asanarea eventualelor focare dentare.

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS

## **Bisphosphonate therapy in dental medicine**

---

Doctoral candidate **Lazăr Adela Cristina**

---

Doctoral supervisor Prof. Dr. Radu-Septimiu Câmpian



# CONTENTS

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Osteoporosis in postmenopausal women.....</b>	<b>6</b>
1.1. Bone biology in the current context.....	6
1.2. Etiopathogeny.....	7
1.3. Treatment.....	8
<b>2. Bisphosphonates.....</b>	<b>9</b>
2.1. Short history.....	9
2.2. Chemical structure.....	9
2.3. Mode of action.....	11
2.3.1. Cellular action mechanism of bisphosphonates.....	11
2.3.2. Bone resorption.....	11
2.4. Bisphosphonate therapy.....	12
2.4.1. Benefits of bisphosphonate treatment.....	12
2.4.1.1. Oral bisphosphonate treatment.....	12
2.4.1.2. Injectable bisphosphonate treatment.....	12
2.4.2. Risks of bisphosphonate therapy.....	13
2.4.3. General side effects of bisphosphonates .....	14
2.4.4. Local side effects of bisphosphonates in the oral cavity.....	15
<b>3. Osteonecrosis of the jaw.....</b>	<b>16</b>
3.1. Prevalence of osteonecrosis.....	16
3.1.1. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in the case of oral bisphosphonate administration.....	16
3.1.2. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in the case of injectable bisphosphonate administration.....	16
3.2. Clinical aspects of osteonecrosis of the jaw.....	17
3.3. Paraclinical aspects of osteonecrosis of the jaw.....	18
3.4. Risk factors for the development of osteonecrosis of the jaw due to bisphosphonate therapy.....	19
3.5. Treatment of osteonecrosis of the jaw.....	21
3.5.1. Prevention of osteonecrosis.....	21
3.5.2. Treatment of osteonecrosis.....	22
<b>4. Discontinuation of bisphosphonate treatment.....</b>	<b>24</b>
4.1. Discontinuation of oral bisphosphonate treatment.....	24
4.2. Discontinuation of injectable bisphosphonate treatment.....	25
<b>PERSONAL CONTRIBUTION.....</b>	<b>27</b>
<b>1. Working hypothesis/objectives.....</b>	<b>29</b>
<b>2. General methodology.....</b>	<b>30</b>
<b>3. Study 1 – Clinical implications of treatment with two types of</b>	



<b>bisphosphonates in dental medicine – an animal model</b>	
<b>experiment .....</b>	<b>33</b>
3.1. Introduction.....	33
3.2. Working hypothesis/objectives.....	40
3.3. Material and method.....	40
3.4. Results.....	53
3.5. Discussions.....	71
3.6. Conclusions.....	73
<b>4. Study 2 – Imaging results of mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate treatment.....</b>	<b>74</b>
4.1. Introduction.....	74
4.2. Working hypothesis/objectives.....	76
4.3. Material and method.....	77
4.4. Results.....	82
4.5. Discussions.....	84
4.6. Conclusions.....	85
<b>5. General discussions.....</b>	<b>86</b>
<b>7. General conclusions.....</b>	<b>88</b>
<b>8. Originality and innovative contributions of the thesis.....</b>	<b>91</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>93</b>

Key words: bisphosphonates, osteonecrosis of the jaw, osteoporosis, creatinine, alkaline phosphatase

## INTRODUCTION

Osteoporosis is a health problem reported worldwide, which predominantly affects women in menopause. Since the percentage level in this population category is quite high, a treatment plan was elaborated to minimize the negative effects of this bone disease, to restore the general state of comfort and allow women to reintegrate in society.

### Current state of knowledge

Data on osteoporosis, as well as on the disease stages and types of treatment are described. Information about bisphosphonates (history, chemical structure, mode of administration, etc.) and their adverse effects is detailed. The relationship between bisphosphonates and the development of osteonecrosis of the jaw is investigated, and the clinical and paraclinical aspects of this bone disease are presented.

# Personal contribution

## 1. General objectives

- Designing, based on an experimental study, a curative treatment plan under the conditions of osteoporosis in postmenopausal women, and observing the development of necrosis of the jaw in the context of surgical dental extraction.
- Reviewing the literature focused on this topical theme in order to provide a complete picture of the etiology, clinical pathogenesis and treatment of necrosis of the jaw in patients diagnosed with osteoporosis, under bisphosphonate therapy; all this information will be available to dental and other practitioners for use in current practice.
- Experimental evaluation of two types of bisphosphonates and observation of the development of osteonecrosis of the jaw in the context of surgical dental procedures (extraction of the upper central incisor).
- Experimental evaluation of creatinine and alkaline phosphatase values in rats with induced osteoporosis.
- Experimental radiological evaluation of rats with induced osteoporosis, bisphosphonate administration, surgical dental procedures, and observation of the development of osteonecrosis of the jaw.
- Radiological evaluation of various stages of mandibular bone osteonecrosis in 3 clinical cases with bisphosphonate treatment administration.
- Statistical evaluation of 22 patients who received bisphosphonate treatment for various cancer pathologies over a two year period, and monitoring of the development of osteonecrosis of the jaw depending on different parameters.

## 2. Study 1 **Clinical implications of treatment with two types of bisphosphonates in dental medicine – an animal model experiment**

### Objectives of the study

1. An experimental comparison in an animal model between two types of bisphosphonates (ibandronic acid and denosumab), under the conditions of osteoporosis induced by ovariectomy, extraction of upper central incisors and development of osteonecrosis of the jaw.
2. The aim of this experiment was to observe the development of necrosis of the jaw as a side effect of bisphosphonate administration under the conditions of tooth extractions.
3. The results obtained will help dental practitioners in current practice to manage patients with osteoporosis who are under treatment or have completed treatment with bisphosphonates, and to plan adequate dental treatment in these cases.

### Material and method

This study was aimed at observing the development of osteonecrosis of the jaw under the conditions of tooth extractions in an animal model, on the background of treatment with two types of bisphosphonates. The first part of the study included 30 female Wistar rats, in which osteoporosis was induced by ovariectomy. After 3 months, of the 30 rats, only 24 were left, which were divided into three groups and were administered

ibandronic acid (group 1), denosumab (group 2) and placebo (group 3). During the experiment, blood tests (creatinine and alkaline phosphatase) and radiological analyses were performed in order to monitor osteoporosis by stage, as well as the effects of the two types of bisphosphonates administered under the given conditions. Tooth extractions (extraction of the upper central incisor) were performed in each rat and the development of osteonecrosis of the jaw was observed based on the mentioned paraclinical examinations. The histopathological study of the collected samples demonstrated the degree of osteonecrosis, bone resorption, the presence of mononuclear cell and neutrophil inflammatory infiltrate, the number of osteoclasts, the degree of fibrous connective tissue proliferation and local neoangiogenesis, which were very conclusive for the study concerned.

## Results

The two types of bisphosphonates (ibandronic acid, denosumab) administered under the conditions of induced osteoporosis cause changes in blood alkaline phosphatase and creatinine levels. From a radiological point of view, bone callus formation was observed particularly in the humerus, and bone necrosis in post-extraction alveoli was also detected.

## Conclusions

Bisphosphonate treatment is the first-line and most frequently indicated treatment for osteoporosis in postmenopausal women. In addition to the major benefits of these pharmacological preparations, there is a possibility of development of osteonecrosis of the jaw under the conditions of tooth extractions.

### **3. Study 2 Imaging results of mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate treatment**

#### Objectives of the study

- Presenting three cases with different stages of mandibular osteonecrosis developed on the background of bisphosphonate therapy in patients with cancer pathologies.
- Performing a retrospective study in the period 2010-2012 in patients with osteonecrosis of the jaw on the background of bisphosphonate therapy; obtaining statistical results regarding these data.
- The results obtained will help general dental practitioners as well as general medical practitioners who diagnose and prescribe bisphosphonate treatment for various cancer pathologies, by informing them about the prevalence of the development of osteonecrosis of the jaw depending on sex and age.

#### Material and method

This was a retrospective clinical study performed at the Clinic of Oromaxillofacial Surgery II Cluj-Napoca, in 22 patients (8 men and 14 women) with various stages of osteonecrosis of the jaw, in the period 2010-2012. Clinical signs showed necrotic bone exposure associated with pain and infection, extra-oral fistulas and extensive osteolysis up to the lower cortex. Imaging results evidenced thickening of the lamina

dura, osteolysis, thickening of the mandibular canal, sequestered bone. The examinations were performed by a specialist radiologist, an oncologist and a radiological nurse.

## Results

This retrospective study showed that the prevalence of mandibular osteonecrosis is higher in women than men; this is due to the hormonal factor, women being more affected in this regard. Also, we found in our study that the prevalence of osteonecrosis of the jaw depends on the age factor, the disease being more frequent between 52-59 and 73-80 years of age.

## Conclusions

Radiological examination is the first choice for the early detection and diagnosis of osteonecrosis of the jaw in patients receiving or having completed bisphosphonate treatment, who require periodic monitoring.

## General conclusions

Osteoporosis is defined as a bone cell dysfunction, characterized by a reduction of bone mass and bone tissue integrity, leading to bone fragility and decreased bone hardness. This bone cell dysfunction results in an increase of fracture risk. Estrogen deficiency is the main causative factor in the development of osteoporosis in women. Treatment of osteoporosis is based on bisphosphonate drugs; through their cellular action, they stop osteoclast activity and even improve bone architecture. Bisphosphonates are the most frequently used drugs in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. The main function of bisphosphonates is direct inhibition of mineralization, and thus, inhibition of osteoclast activity and stimulation of mature osteoclast development. Through all these processes, bone resorption is prevented. Bisphosphonate therapy administered in the case of osteoporosis, bone metastasis, Paget's disease, etc. has a beneficial effect on the patient's quality of life, stopping localized or generalized bone damage. The side effects of bisphosphonates in the oral cavity are associated with tooth and even bone losses. Routine check-up performed by the dentist detects bone resorption of edentulous alveolar ridges without adequate prosthetic treatment, the presence of generalized periodontal disease and even its aggravation, as well as osteonecrosis of the jaw. This most frequently occurs after an invasive (surgical) dental procedure such as tooth extraction. Thus, during routine check-up, the dentist must detect potential dental bone changes in this group of patients and indicate, before starting treatment proper, the elimination of possible dental foci.