



## Conferencia de consenso

# Utilización de bisfosfonatos en pacientes con mieloma múltiple: recomendaciones del comité de expertos del Grupo Español de Mieloma del Programa Español de Tratamientos en Hematología<sup>☆</sup>

Guidelines for the use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of the expert committee of the Spanish Myeloma Group from the PETHEMA group

Ramón García-Sanz<sup>a,\*</sup>, Adrián Alegre<sup>b</sup>, Francisco Javier Capote<sup>c</sup>, José Mariano Hernández<sup>d</sup>, Laura Rosiñol<sup>e</sup>, Javier de la Rubia<sup>f</sup>, Anna Sureda<sup>g</sup>, Felipe de Arriba<sup>h</sup>, Joan Bargay<sup>i</sup>, Joaquín Díaz Mediavilla<sup>j</sup>, José García-Laraña<sup>k</sup>, Juan José Lahuerta<sup>l</sup>, María Victoria Mateos<sup>a</sup>, Felipe Prósper<sup>m</sup>, Jesús San Miguel<sup>a</sup> y Joan Bladé<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Princesa de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Hematología, Hospital Puerta del Mar de Cádiz, Cádiz, España

<sup>d</sup> Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

<sup>e</sup> Servicio de Hematología, Hospital Clínic y Provincial de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe de Valencia, Valencia, España

<sup>g</sup> Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Hematología, Hospital Morales Meseguer de Murcia, Murcia, España

<sup>i</sup> Servicio de Hematología, Fundación Hospital Son Llúcar de Manacor, Mallorca, España

<sup>j</sup> Servicio de Hematología, Hospital Clínico de San Carlos, Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Hematología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>l</sup> Servicio de Hematología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

<sup>m</sup> Servicio de Hematología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 14 de julio de 2009

Aceptado el 30 de julio de 2009

On-line el 28 de octubre de 2009

## Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica resultante de la proliferación de células plasmáticas (CP) tumorales, que afecta anualmente a unos 2.250 pacientes en España<sup>1</sup>. El número de pacientes afectados puede ser mayor, especialmente en aquellas zonas con pirámide poblacional de edad elevada, ya que su frecuencia aumenta con la edad (mediana de 69 años)<sup>2</sup>. Es algo más frecuente en varones y en sujetos de raza negra y es la

segunda neoplasia hematológica más frecuente (el 10% de todas ellas). Aunque es una enfermedad incurable, los últimos datos indican una notable mejoría en la supervivencia gracias a la introducción de nuevos tratamientos, como altas dosis de quimioterapia y nuevos fármacos.

La forma sintomática del MM se define por la presencia de una o varias alteraciones clínicas de las incluidas en la tétrada de hipercalcemia, alteraciones renales, anemia y lesiones óseas<sup>3</sup>. Dos de ellas, hipercalcemia y lesiones óseas, se relacionan directamente con la presencia de enfermedad ósea, que se produce en un 90% de los pacientes, como resultado de múltiples factores<sup>4,5</sup>. La destrucción ósea provoca complicaciones tales como dolor óseo, fracturas patológicas, requerimientos quirúrgicos o radioterapéuticos, compresión medular e hipercalcemia maligna<sup>5,6</sup>. Todo ello afecta negativamente tanto a la mortalidad como a la calidad de vida<sup>7</sup>, y es causante de importantes incrementos en el coste del

\* Contribuciones de los autores: este manuscrito refleja la opinión de consenso de los autores, bajo la coordinación del Dr. García-Sanz, tomando como referencia inicial el Consenso de la Red Europea de Mieloma sobre el Tratamiento con Bisfosfonatos en Mieloma Múltiple. El consenso cuenta con el apoyo del grupo español de mieloma GEM/PETHEMA.

<sup>a</sup> Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rgarcias@usal.es (R. García-Sanz).

tratamiento de estos pacientes<sup>8</sup>. Por esto, los bisfosfonatos (BF) se han convertido en parte del tratamiento estándar para reducir la morbilidad esquelética que causa el MM.

## 1. Relevancia de la enfermedad ósea en el mieloma múltiple

La lesión ósea tiene un gran impacto en la morbimortalidad del mieloma. Así, el 80% de los pacientes con MM tiene lesiones óseas radiológicamente visibles. Más aún, según revisiones recientes, hasta el 90% de los pacientes presenta destrucción ósea<sup>9</sup>, cifra que llegaría al 100% si se emplearan técnicas de resonancia magnética (RM) o evaluación microscópica<sup>10</sup>. La presencia de estas lesiones provoca dolor y otras complicaciones relacionadas con el esqueleto (CRE), tanto al diagnóstico como durante la evolución. Hay poca información referente a la frecuencia de CRE al diagnóstico. En la experiencia del Grupo Español de Mieloma del Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (GEM/PETHEMA), estas complicaciones están presentes al diagnóstico en el 43% de los pacientes: fracturas vertebrales (21%), necesidad de radioterapia ósea (14%), fracturas patológicas no vertebrales (10%), hipercalcemia (8%), compresión espinal (8%) y necesidad de cirugía ósea (5%)<sup>11</sup>. La frecuencia acumulada de CRE asciende hasta el 60–70% durante la evolución de la enfermedad en pacientes sin tratamiento con BF<sup>12,13</sup>, y hasta el 30% si se administran pamidronato (PAM) o ácido zoledrónico (ZOL)<sup>14,15</sup>. Esta reducción podría ser incluso mayor, como así sucede en la experiencia del GEM, donde la frecuencia acumulada fue de un 10% en pacientes que recibieron trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos<sup>11</sup>.

Las complicaciones derivadas de la lesión ósea condicionan una peor evolución. Así, las fracturas patológicas implican aumento significativo del riesgo de muerte. Saad et al observaron que la mortalidad de los pacientes con alguna fractura patológica aumentaba con un riesgo relativo de 1,44<sup>16</sup>. En el trabajo de Sonmez et al, la mediana de supervivencia de los pacientes con fracturas fue de 18 meses frente a 57 en el grupo sin fracturas<sup>17</sup>.

La enfermedad ósea también afecta al coste y utilización de recursos. Según datos estadounidenses, las CRE suponen un aumento del coste de 9.480 dólares en cáncer de pulmón; de 13.940 dólares en cáncer de mama, y de 10.247 dólares en MM. Un estudio holandés estimó que el coste de las CRE supone un 17% del coste total del tratamiento del MM (~7.000 euros)<sup>18</sup>. Por otro lado, el número de ingresos en pacientes con dolor supera al de los pacientes sin dolor (el 28 frente al 13%; p<0,05)<sup>19</sup> y la aparición de una CRE supone hospitalizar al paciente en el 62% de los casos<sup>20</sup>. Además, la enfermedad ósea también tiene gran repercusión en la calidad de vida. No hay estudios extensos al respecto, pero sí se sabe que la ausencia de dolor óseo mejora notablemente la puntuación de los cuestionarios de calidad de vida como los Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) G y P<sup>19</sup>.

## 2. Definiciones

De todo lo anterior se deduce que la enfermedad ósea es un factor de gran relevancia en el MM, que puede condicionar tanto la evolución del paciente como la decisión del inicio y tipo de tratamiento. Por eso se precisan criterios muy estrictos para definir conceptos clave. Además, el tratamiento específico de la enfermedad ósea varía si el mieloma es sintomático o asintomático, por lo que se reproducirá aquí su definición exacta.

Enfermedad ósea: se define por la existencia de lesiones osteolíticas visibles en la radiología convencional o CRE. La detección de lesiones por otros medios de imagen o la alteración

de los marcadores óseos son insuficientes por sí solas para definir la presencia de enfermedad ósea y se discutirán más adelante.

Complicaciones relacionadas con el esqueleto (CRE): vienen definidas por cualquiera de los siguientes episodios:<sup>12</sup> 1) fracturas patológicas, vertebrales o no vertebrales; 2) irradiación ósea; 3) cirugía ósea; 4) compresión de la médula espinal, y 5) hipercalcemia.

Hipercalcemia: se define por concentración sérica de calcio superior a la normalidad en 1 mg/dl (0,25 mmol/l) o una cifra superior o igual a 11,0 mg/dl (2,75 mmol/l). Aunque los primeros ensayos<sup>12</sup> no clasificaron la hipercalcemia como una CRE, sino como una manifestación independiente, en la actualidad los principales ensayos la incluyen dentro de las CRE de referencia<sup>14,15</sup>.

MM sintomático: según los criterios del Grupo Internacional de Mieloma (IMG), junto con la presencia de componente M y las CP infiltrantes se requiere la presencia de algún signo de daño orgánico o tisular relacionado con el mieloma: 1) anemia (hemoglobina reducida en 2 g/dl respecto al nivel normal o < 10 g/dl); 2) lesión renal (creatinina >2 mg/dl); 3) hipercalcemia (calcio sérico superior a la normalidad en 1 mg/dl o ≥11,0 mg/dl); 4) lesiones líticas u osteoporosis con fracturas compresivas; 5) hiperviscosidad sintomática; 6) amiloidosis sintomática, y 7) infecciones bacterianas recurrentes (>2 episodios en 12 meses)<sup>3</sup>.

## 3. Patogenia de la enfermedad ósea en el paciente con mieloma múltiple

El desarrollo de la lesión ósea en el MM se debe a un aumento de la función osteoclástica (resorción) junto con una reducción de la actividad osteoblástica (formación)<sup>4–6,21</sup>. La enfermedad no cursa con destrucción ósea neta en sus inicios, puesto que, aunque la formación de osteoclastos está incrementada en la vecindad de las células mielomatosas, ésta se ve compensada por un aumento de la formación de hueso, que da lugar a presencia de enfermedad sin lesiones<sup>4,5</sup>.

La actividad osteoclástica se ve potenciada por muchos estímulos originados por las CP tumorales, el estroma medular y los linfocitos T, entre los que figuran RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*), MIP-1 $\alpha$  (*macrophage inflammatory peptide 1 $\alpha$* ), interleucina (IL) 3, IL-6 y SDF-1 (*stromal-derived factor-1*) (revisado en las referencias<sup>4,5</sup>). De ellos, el más relevante parece RANKL, cuya expresión está muy aumentada en mieloma, ya que las células tumorales estimulan la producción de RANKL en la estroma o lo producen directamente. Además, las CP bloquean la producción del inhibidor natural de RANKL, la osteoprotegerina (OPG), en osteoblastos y otras células, hecho que se correlaciona con enfermedad ósea avanzada, mieloma más activo y peor pronóstico. Esto posibilita el uso de OPG exógena para prevenir la enfermedad ósea. El incremento de la actividad osteoclástica determina un aumento de los productos de la degradación del colágeno tipo I y de enzimas específicas de osteoclastos<sup>4,5</sup>.

En casos con enfermedad ósea avanzada también hay defectos osteoblásticos. Hay alteración de la diferenciación e inducción de apoptosis en osteoblastos maduros, que al final se traduce en un descenso de la formación ósea. Esto se debe al aumento de moléculas secretadas por las CP, tales como dkk-1 (*dkk1*)<sup>22</sup> y sFRP-2 (*secreted frizzled related protein 2*)<sup>23</sup>, que actúan como antagonistas de Wnt (*wingless-type*), vía trascendental en los osteoblastos. Otros factores que influyen en estas alteraciones son IL-7 e IL-3, TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*), Fas-ligando y TRAIL (*TNF-related apoptosis inducing ligand*)<sup>4,5</sup>.

#### 4. Guías actuales para el uso de bisfosfonatos en mieloma múltiple

En la actualidad hay múltiples guías disponibles sobre el uso de BF en MM. La **tabla 1** compara las principales e incluye los siguientes grupos: SIE (Italian Society of Hematology, y las 2 sociedades afiliadas, SIES & GITMO)<sup>24</sup>, UK Myeloma Forum (Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology)<sup>25</sup>, ESMO (European Society for Medical Oncology)<sup>26</sup>, Clínica Mayo<sup>27</sup>, ASCO (American Society of Clinical Oncology)<sup>28</sup>, NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>29</sup>, Grupo Internacional de Mieloma (International Myeloma Working Group [IMWG])<sup>30</sup>, Grupo Castellano Leonés para el Estudio de las Gammapatías Monoclonales<sup>31</sup> y EMN (European Myeloma Network)<sup>32</sup>.

En el presente trabajo se revisarán las guías y la literatura científica sobre uso de BF para tratar la enfermedad ósea del MM, con el objeto de proporcionar recomendaciones adaptadas a la realidad clínica española y bajo el consenso del Comité de Expertos del GEM/PETHEMA.

#### 5. Indicaciones de los bisfosfonatos en mieloma múltiple

Varios estudios clínicos, incluyendo estudios bien controlados, doble ciego, aleatorizados frente a placebo o entre sí, han demostrado que los BF son beneficiosos en pacientes con MM que presentan lesiones osteolíticas y se hallan bajo tratamiento con quimioterapia<sup>12,13,15,33–41</sup>. También se ha demostrado, aunque con datos menos consistentes, que los pacientes con osteopenia grave pueden beneficiarse de los BF, aun en ausencia de lesiones osteolíticas<sup>33,36,42</sup>. Además, aunque no haya datos directos, también pueden estar indicados en la osteoporosis del MM, ya que su uso está plenamente aprobado en la osteoporosis de forma genérica<sup>43</sup>. A falta de estudios específicos, el panel recomienda emplear BF en casos de MM sintomático sin lesiones en la radiografía, pero con alteraciones óseas en la RM o en la tomografía computarizada (TC). Actualmente, los BF no han demostrado ventajas frente a placebo en discrasias de CP asintomáticas<sup>44–48</sup>, por lo que no se pueden recomendar en la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), plasmocitoma solitario y mieloma asintomático.

**Recomendaciones:** los BF están indicados en MM con lesiones osteolíticas, fracturas patológicas o hipercalcemia (nivel de evidencia A). Los BF están indicados en MM sintomático con osteopenia u osteoporosis grave (nivel de evidencia C). Se puede asociar tratamiento con BF en MM sintomático en ausencia de lesiones visibles en la radiología simple si hay zonas afectadas con alteraciones en la RM o TC (nivel de evidencia D). No se recomienda emplear BF en GMSI y mieloma asintomático (nivel de evidencia C).

#### 6. Elección del bisfosfonato según eficacia, control del dolor, cumplimiento terapéutico y vía de administración

##### 6.1. Eficacia teórica: potencia *in vitro* y mecanismo de acción

Los BF son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico resistentes a la hidrólisis de las fosfatasas sanguíneas<sup>49</sup>. Su afinidad por el Ca++ los fija rápida y específicamente a los cristales hidroxiapatita y con ello al hueso, especialmente en zonas de alto recambio. Así, cuando el hueso se degrada, los BF se acumulan bajo el osteoclasto que se expone así a altas concentraciones<sup>50</sup>.

Dependiendo de su contenido en nitrógeno, hay 2 tipos principales de BF con efectos diferentes en su mecanismo de acción para prevenir la resorción ósea. Los primeros BF como etidronato (ETI) y clodronato (CLO) carecen de nitrógeno, se metabolizan en análogos del adenosín trifosfato con capacidad citotóxica, y provocan la muerte del osteoclasto. Los BF nitrogenados más modernos, como ibandronato (IBA), risedronato (RIS), PAM y ZOL tienen mayor potencia, ya que también inhiben la farnesil pirofosfato sintasa (FPPS)<sup>51</sup>. Esto bloquea la vía del mevalonato y con ello la formación de farnesil y geranil difosfato. Ambas moléculas participan en la prenilación, proceso posttraducción que modifica las proteínas y permite su unión a la membrana mediante un anclaje hidrofóbico. Este proceso es crítico para muchas proteínas necesarias para el osteoclasto, tales como GTP-osas, Ras, Rac y Rho. La ausencia de estas proteínas conduce a apoptosis de los osteoclastos<sup>52</sup>.

Se ha demostrado que la potencia de los BF nitrogenados para inhibir la actividad de la FPPS se correlaciona bien con la potencia observada para inhibir la resorción ósea *in vitro*. Asimismo, la potencia *in vivo* de los BF se correlaciona también con la potencia *in vitro*. El orden, de mayor a menor potencia, es ZOL > minodronato > RIS > IBA > incadronato > alendronato (ALE) > PAM. Las diferencias de estructura influyen notablemente en la potencia. Así, el segundo átomo de nitrógeno parece ser el causante de la mayor potencia *in vitro* e *in vivo* de ZOL respecto a todos los demás BF<sup>4</sup>.

**Recomendación:** el BF que ha demostrado tener mayor potencia *in vivo* e *in vitro* es ZOL (nivel de evidencia A).

##### 6.2. Eficacia clínica real

Varios estudios han demostrado que el tratamiento con BF es beneficioso en pacientes con MM<sup>13,15,33,36</sup>. La **tabla 2** resume los principales ensayos clínicos llevados a cabo en MM.

###### 6.2.1. Control de la hipercalcemia

Aproximadamente el 15% de los pacientes presenta hipercalcemia en el momento del diagnóstico y puede desarrollarse hasta en la mitad de ellos durante la evolución. Además de la hidratación, CLO, PAM y ZOL han demostrado su eficacia en el control de esta complicación. En el momento actual no hay dudas de que el BF más eficaz es el ZOL. En un estudio aleatorizado, una dosis única de ZOL corrigió la hipercalcemia en más del 88% de los pacientes, frente a un 70% en el caso de PAM<sup>53</sup>. PAM, IBA, ALE y CLO también son eficaces, pero las respuestas son menores, incluso en estudios aleatorizados<sup>4</sup>.

**Recomendación:** tanto CLO como PAM o ZOL han demostrado ser eficaces en la reducción de la hipercalcemia. ZOL controla esta complicación mejor que PAM y éste mejor que CLO (nivel de evidencia A).

###### 6.2.2. Prevención de complicaciones relacionadas con el esqueleto

ETI e IBA no han demostrado ser eficaces para mejorar el dolor óseo o prevenir CRE<sup>54,55</sup>. Sólo CLO, PAM y ZOL tienen indicación aprobada en Europa. En un estudio del grupo nórdico, CLO demostró ser capaz de reducir en un 50% la aparición de nuevas lesiones osteolíticas<sup>33</sup>. También disminuyó la incidencia de hipercalcemia, hipercaliuria y dolor óseo (el 24 frente al 12%;  $p = 0,026$ ), sin impacto en la supervivencia global<sup>33,34</sup>. En el estudio británico, la administración de CLO se asoció a reducción en la tasa de fracturas al año del tratamiento (el 13,2 frente al 6,8%;  $p=0,04$ ) y un retraso en la aparición de la primera fractura no vertebral<sup>36</sup>. En este trabajo se observó una mayor supervivencia en el grupo de pacientes con fracturas al diagnóstico cuando se administraba CLO frente a placebo (59 frente a

**Tabla 1**

Principales guías para el uso de bisfosfonatos en mieloma múltiple

Guía Características	Italiana <sup>24</sup>	Nordicobritánica <sup>25</sup>	NCCN <sup>29</sup>	ESMO <sup>26</sup>	ASCO <sup>28</sup>	Clínica MAYO <sup>14,15</sup>	EMN <sup>32</sup>	Presente guía
Pacientes	Con enfermedad ósea u osteopenia grave	Todos los pacientes con mieloma que requieran tratamiento	Mieloma con enfermedad ósea y en el resto de los MM activos	En estadio III	Con lesiones líticas en Rx convencional	Con lesiones líticas en Rx convencional o con osteopenia u osteoporosis en densitometría. Osteopenia u osteoporosis	Con lesiones osteolíticas	Con lesiones osteolíticas
	Nuevo diagnóstico o en recaída			Con enfermedad en recaída. Recibe QT convencional.	Con osteopenia grave basada en Rx convencional o en densitometría		Con osteopenia	Con osteopenia Con zonas sintomáticas acompañadas de alteraciones en RM o TC
Administración	Oral o i.v.	Oral o i.v.	i.v.	Oral o i.v.	Oral o i.v.	i.v.	Oral o i.v.	i.v. (oral es posible)
Duración y frecuencia	Al menos 12 meses	Al menos 24 meses	N/A	A largo plazo	Mensualmente durante 12 meses	Mensualmente durante 12 meses Tras 2 años, suspender si hay RC o meseta; cada 3 meses si hay enfermedad activa	Dos años	Dos años Después, según el médico del paciente Reiniciar o continuar si hay recaída
Monitorización	Creatinina, urea y Ca séricos y urinarios antes y durante el tratamiento Reducir dosis si aumenta la creatinina, suspender si hay albuminuria	Monitorizar creatinina sérica	Función renal y vigilancia clínica de osteonecrosis de mandíbula	N/A	Creatinina sérica antes de cada dosis de PAM o ZOL	N/A	No se recomienda monitorizar con biomarcadores	Radiología convencional
		Usar con precaución si aumenta	En ensayos clínicos con BF en MM asintomático, revisión radiográfica anual		Regularmente, calcemia, electrolitos, fósforo, magnesio, hematocrito y hemoglobina	En pacientes con deterioro renal se debe monitorizar de aclaramiento de creatinina, electrolitos y albuminuria	Si no hay osteólisis, considerar otras técnicas de imagen Si hay lesión renal, monitorizar CLcr, electrolitos y albuminuria. Usar infusions prolongadas o dosis menores	Si no hay osteólisis, considerar otras técnicas de imagen IFG, electrolitos y albuminuria
Fármaco de elección	CLO, PAM o ZOM	CLO, PAM o ZOM	PAM o ZOM	N/A	CLO, PAM o ZOM	PAM	CLO, PAM o ZOL ZOL es el preferido en la UE	Se prefiere ZOL (15') PAM es factible. CLO, medicación extranjera

ASCO: American Society for Medical Oncology; BF: bisfosfonato; Ca: calcio; CLcr: aclaramiento de creatinina; CLO: clodronato; EMN: European Myeloma Network; ESMO: European Society for Medical Oncology; GEM/PETHEMA: Grupo Español de Mieloma/ Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna; IFG: índice de filtración glomerular; i.v.: intravenoso; N/A: no aplicable; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; PAM: pamidronato; RC: respuesta completa. RM: resonancia magnética; Rx: radiología; TC: tomografía computarizada; UE: Unión Europea; ZOL: ácido zoledrónico.

Tabla 2

Ensayos clínicos con bisfosfonatos como tratamiento de la lesión ósea del mieloma múltiple

Autor, referencia	Diseño del estudio						Resultados							
	Fármaco	Tipo de Ensayo	n	Dosis	Vía	Duración (meses)	Complicaciones esqueléticas	Fracturas	RT	Lesiones óseas en radiología simple	Ca	Dolor óseo	CV	SV
Belch <sup>24</sup>	ETI	Aleatorizado; doble ciego	166	5 mg/kg/día	oral	∞	0	0	NE	NE	0	0	NE	–
Daragon <sup>83</sup>	ETI	Aleatorizado; doble ciego	94	10 mg/kg/día	oral	4	NE	NE	NE	0	0	NE	NE	NE
Delmas <sup>39</sup>	CLO	No aleatorizado; abierto	13	1.600 mg/día	oral	18	NE	NE	NE	+	+	NE	NE	NE
Merlini <sup>41</sup>	CLO	No aleatorizado; abierto	68	3,1 g/4 meses	i.v./i.m.	12–24	NE	+/0	NE	+	+	+	NE	NE
Heim <sup>35</sup>	CLO	Aleatorizado; abierto	165 <sup>a</sup>	1.600 mg/día	oral	12	0	+/0	NE	+/0	+	+	NE	0
Lahtinen <sup>33</sup>	CLO	Aleatorizado; doble ciego	336	2.400 mg/día	oral	24	0	0	NE	+	0	NE	0	NE
McCloskey <sup>36,42</sup>	CLO	Aleatorizado; doble ciego	614 <sup>b</sup>	1.600 mg/día	oral	∞	NE	+	0	+	+	+	NE	0
Brincker <sup>56</sup>	PAM	Aleatorizado, doble ciego	300	300 mg/día	oral	24	0	0	0	0	0	0	0	0
Berenson <sup>12,13</sup>	PAM	Aleatorizado; doble ciego	377	90 mg/mes	i.v.	21	+	+	0	0	+	+	+	+
Rosen <sup>14,15</sup>	ZOL	Aleatorizado; doble ciego	1.648 <sup>c</sup>	4(8) mg/mes	i.v.	25	+ <sup>d</sup>	+	0	0	+	+	+	0
Menssen <sup>83</sup>	IBA	Aleatorizado; doble ciego		90 mg/mes	i.v.	21	0	0	0	0	0	0	0	0

+/0: resultado mejor en el grupo de bisfosfonato respecto al placebo pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas; +: mejor en el grupo tratado con bisfosfonato; ∞: indefinido; 0: resultado similar entre placebo y el bisfosfonato; -: mejor con placebo que con el bisfosfonato; BF: bisfosfonato; Ca: reducción de los niveles de calcio o de la aparición de hipercalcermia; CLO: clodronato; CV: calidad de vida; ETI: etidronato; IBA: ibandronato; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; NE: no evaluado; PAM: pamidronato; RT: necesidad de radioterapia ósea antiálgica; SV: supervivencia; ZOL: ácido zoledrónico.

<sup>a</sup> 165 incluidos de 186 previstos, 95 evaluables tras 6 meses de tratamiento, y 71 evaluables tras un año de tratamiento.

<sup>b</sup> 614 incluidos, 536 evaluables.

<sup>c</sup> Cáncer de mama y mieloma múltiple.

<sup>d</sup> Respecto a PAM.

37 meses; p=0,006)<sup>42</sup>. No hay datos de comparación directa entre CLO y otros BF.

En administración oral, PAM no parece reducir la aparición de CRE cuando se compara frente a placebo, probablemente debido a su mala absorción oral<sup>56</sup>. Por el contrario, en el estudio multinacional del Myeloma Aredia Study Group, PAM por vía intravenosa (i.v.) sí se asoció con un menor número de CRE (el 41 frente al 24%; p<0,001) y una prolongación del tiempo hasta la aparición de la primera CRE en comparación con placebo<sup>12,13</sup>. Respecto a supervivencia, no hubo diferencias significativas entre los grupos, pero sí se observó cierto beneficio en aquellos pacientes que habían recibido más de una línea terapéutica previa (14 frente a 21 meses; p=0,04). Además, también se observó que el control del dolor y los parámetros de calidad de vida mejoraron en el grupo de pacientes que recibieron PAM<sup>13</sup>.

Respecto a ZOL, se han llevado a cabo 2 estudios comparativos frente a PAM. En un ensayo fase II se comparó PAM en dosis de 90 mg frente a ZOL en dosis de 4 mg, y se demostró que ambos agentes reducían significativamente la aparición de CRE. Tras esto, el estudio fase III mostró que ambos tipos de BF reducían la morbilidad esquelética de forma semejante y que el tiempo hasta la primera CRE era similar en los 2 fármacos<sup>14</sup>. Con mayor seguimiento (25 meses), ZOL resultó un 16% más eficaz que PAM para reducir las CRE, aunque las diferencias sólo fueron significativas en las pacientes con cáncer de mama<sup>15</sup>.

**Recomendación:** la administración de BF es una parte integral del tratamiento de los pacientes con MM con lesiones osteolíticas (nivel de evidencia A) u osteoporosis (nivel de evidencia C).

### 6.2.3. Control del dolor

El dolor óseo asociado a la presencia de lesiones osteolíticas es un síntoma muy común en la gran mayoría de los pacientes con MM, y repercute directamente en su calidad de vida. Aunque por un mecanismo no bien conocido, los BF han demostrado reducir el dolor óseo, mejorar la calidad de vida y disminuir la necesidad de consumo de analgésicos<sup>4,5</sup>. En el control del dolor, los analgésicos deben usarse de manera conjunta con los BF y seguir la escalada terapéutica recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Otras alternativas útiles para controlar el dolor óseo en estos pacientes son la radioterapia y la vertebroplastia o la cipoplastia, especialmente en pacientes con dolor intratable secundario a compresión espinal por fracturas vertebrales múltiples.

**Recomendación:** ZOL (i.v.), PAM (i.v.) o CLO (por vía oral [p.o.]) son útiles en el control del dolor óseo asociado a la afectación ósea en pacientes con MM. La administración de BF debe acompañarse de tratamiento analgésico, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS (nivel de evidencia B).

### 6.3. Posible efecto antitumoral

Recientemente se ha postulado que estos agentes pueden tener efecto antitumoral y prevenir el desarrollo de metástasis esqueléticas. Datos preclínicos indican que los BF tienen actividad antitumoral mediante varios mecanismos, entre los que figura la inhibición de la angiogénesis y de la proliferación celular<sup>57</sup>. Por

**Tabla 3**

Ajuste de dosis de bisfosfonatos según la función renal

IFG (ml/min)	Cr (mg/dl)	CLO	PAM	ZOL
> 80	< 1,15	1.600 mg	90 mg, 2 h	4,0 mg
80–60	1,15–1,5	1.200 mg		
60–50	1,5–1,7	600 mg	90 mg, 4 h	3,5 mg
50–40	1,7–2,1	No recomendado	60 mg, 4 h	3,3 mg
40–30	2,1–2,7		No recomendado	3,0 mg
< 30	> 2,7			No recomendado

CLO: clodronato; Cr: creatinina; IFG: índice de filtración glomerular; PAM: pamidronato; ZOL: ácido zoledrónico.

otro lado, hay algunas evidencias en pacientes con MM que muestran esta actividad, que no obstante contrastan con otros estudios con resultados negativos<sup>4,5</sup>. Por eso, no hay datos concluyentes que permitan confirmar o negar la eficacia antitumoral de los BF.

**Recomendación:** actualmente no se dispone de suficientes datos concluyentes sobre la eficacia antitumoral de los BF.

#### 6.4. Vía de administración

La administración oral de CLO es una opción en aquellos pacientes que no puedan o no quieran tener un cuidado hospitalario directo, pero su eficacia depende de un cumplimiento terapéutico adecuado, que con frecuencia falla. Además, los BF orales requieren cumplir escrupulosamente algunas precauciones para evitar efectos gastrointestinales adversos. La utilización oral de PAM es ineficaz<sup>56</sup>. La administración i.v. de BF (PAM o ZOL) se lleva a cabo con hospitalización ambulatoria, lo que asegura el cumplimiento y la monitorización. En los pacientes que no pueden ir al hospital cabe la posibilidad de administrar ZOL por vía i.v. en régimen i.v. domiciliario.

**Recomendación:** se recomienda la vía de administración i.v. de PAM o ZOL por el mayor grado de adherencia, y es preferible la utilización de este último, dado su menor tiempo de infusión. Se administrará CLO por vía oral en los casos en los que se requiera administración de un BF oral. En estos casos se procurará instruir al paciente para facilitar el cumplimiento y la adherencia al tratamiento<sup>99,118</sup>.

### 7. Inicio, pauta y duración del tratamiento con bisfosfonatos

#### 7.1. Inicio del tratamiento

No hay estudios que hayan abordado la pregunta sobre cuándo hay que empezar tratamiento con BF en pacientes con MM. El grupo de expertos acordó que tras la indicación no hay justificación real para demorar el inicio del tratamiento. No obstante, la necesidad de prevenir la osteonecrosis de mandíbula ha hecho que se acepten retrasos en el inicio del tratamiento para permitir que un especialista en enfermedad dental efectúe una revisión de la cavidad bucal y, si fuera necesario, resolver los problemas susceptibles de necesitar actos quirúrgicos en el futuro<sup>58</sup>.

**Recomendación:** una vez establecida la indicación, conviene iniciar la administración de los BF en las primeras etapas del tratamiento general del MM (nivel de evidencia D).

#### 7.2. Dosificación

Las dosis de CLO p.o. son de 400–600 mg/6 h<sup>33,36</sup>. Otras dosificaciones no han mostrado mejores resultados<sup>35,39,41</sup>. PAM

i.v. se administra en dosis de 90 mg en infusión i.v. de al menos 2 h cada 4 semanas<sup>13</sup>, aunque hay algunas evidencias para usar dosis de 60 mg. ZOL es eficaz en dosis de 4 mg en infusión de 15 min cada 4 semanas<sup>14,37</sup>. Aunque dosis menores (2 mg) han mostrado cierta eficacia, ésta parece ser menor<sup>37</sup>, mientras que dosis mayores son tóxicas<sup>14,37</sup>.

Como norma general, para reducir el riesgo de toxicidad renal, no se debe incrementar la dosis de BF, ni reducir el tiempo de infusión ni acortar el intervalo entre dosis<sup>28</sup>. Aunque la toxicidad renal es poco frecuente, obliga a ajustar las dosis o prolongar los tiempos de infusión, como se indica en el apartado 8.2.1 de esta guía. En cualquier caso, la tabla 3 resume los cambios aceptados por la mayoría de las guías y fichas técnicas de los productos.

**Recomendación:** la dosis de BF debe ajustarse según el grado de función renal (nivel de evidencia C).

#### 7.3. Pauta de tratamiento

Se recomienda la administración i.v. de PAM y ZOL cada 4 semanas<sup>14</sup>, aunque hay datos que avalan su empleo cada 3<sup>14</sup> o cada 5 semanas<sup>59</sup>. Se han propuesto pautas alternativas, como la administración trimestral, que podría reducir la toxicidad, pero todavía no se dispone de suficientes datos para recomendar pautas diferentes a la convencional, cada 3–5 semanas. CLO sólo se usa en MM en dosis oral diaria<sup>33,36</sup>; la dosis i.v. intermitente ha caído en desuso.

**Recomendación:** PAM y ZOL se deben administrar por vía i.v., una infusión cada 4+1 semanas, y CLO por vía oral en 4 tomas diarias (nivel de evidencia A).

#### 7.4. Duración del tratamiento

Aún no se ha establecido la duración exacta del tratamiento. En ensayos clínicos, la duración de los tratamientos con BF i.v. ha oscilado cerca de los 9 meses<sup>12</sup>, con extensión a 21<sup>13</sup> y 24 meses<sup>14</sup>. Por esto, la mayoría de los grupos acepta que el tiempo más adecuado se sitúa en torno a los 2 años. Aun así, algunos recomiendan usarlo indefinidamente, otros mensualmente durante 2 años y luego trimestralmente hasta la progresión, y otros durante 2 años y luego a juicio de cada médico. No obstante, estas estrategias carecen de suficiente respaldo científico. Hay un estudio que demostró que los pacientes que alcanzan respuesta completa tras trasplante no se benefician del tratamiento con PAM superior a 12 meses<sup>60</sup>.

Finalmente, en los ensayos se incluyeron tanto pacientes con MM al diagnóstico como en recaída<sup>13,15</sup>, sin que se observasen diferencias en el beneficio del tratamiento con BF. Por eso, hay acuerdo general en que el tratamiento debe reiniciarse si, tras haberse suspendido el tratamiento con BF, se observa una progresión del MM con enfermedad ósea activa.

**Recomendación:** la duración del tratamiento con BF en pacientes con MM debe ser de 2 años (nivel de evidencia C). Está

indicado reiniciar el tratamiento en el caso de que un paciente que ya no estaba recibiendo BF progrese y tenga enfermedad ósea (nivel de evidencia D).

### 7.5. Monitorización del tratamiento

Aunque los BF tienen buena tolerancia, pueden provocar algunos efectos secundarios relevantes. Por esto, debe hacerse un seguimiento clínico mensual con evaluación de síntomas (véase más adelante) y estudios biológicos en suero (electrolitos, calcemia incluida y creatinina), así como determinación de albuminuria cada 3 meses<sup>61</sup>.

La mayoría de los marcadores de resorción ósea (productos de degradación del colágeno tipo I, como puentes de piridinolina, telopeptídos N- o C-terminal [NTX, ICTP] e isoenzima 5b de la fosfatasa resistente al ácido tartrato) están aumentados en pacientes con MM y enfermedad ósea<sup>4,5</sup> y se correlacionan con el riesgo de CRE, progresión o supervivencia<sup>62–64</sup>. Estos marcadores se reducen tras tratamiento con BF<sup>65</sup>, con algunas diferencias según el fármaco usado. Así, ZOL reduce los valores de NTX con mayor eficacia que PAM<sup>15</sup>. Se ha indicado que estos análisis pueden utilizarse en la detección precoz de lesiones óseas y progresión de la enfermedad<sup>4,5</sup>. Respecto a marcadores de formación ósea hay menos datos, pero una fosfatasa alcalina de origen óseo elevada se correlacionaría con mayor beneficio en pacientes tratados con ZOL<sup>66</sup>.

Todos estos marcadores podrían llegar a usarse como ayuda tanto en el diagnóstico como en la monitorización de la enfermedad ósea del MM, pero los datos aún son insuficientes, e incluso en algunos casos contrapuestos, por lo que no se puede recomendar su uso fuera de ensayos clínicos.

La monitorización con técnicas de imagen no es imprescindible para evaluar la evolución de la enfermedad ósea con BF, pese a que son necesarias para evaluar tanto la extensión como la progresión de la enfermedad. Con la radiografía simple se encuentran lesiones líticas en el 80–90% de los pacientes<sup>9</sup>, cuya presencia implica la pérdida de al menos un 30% del hueso trabecular<sup>67</sup>. Esto implica una baja sensibilidad que puede conducir a infradiagnosticar la osteopenia. Este problema podría resolverse con densitometría ósea, que además tiene algún valor añadido. Una densidad ósea espinal reducida se correlaciona con riesgo de fracturas<sup>65</sup>, y el empleo de BF durante 6–12 meses puede mejorar los valores un 5–10%<sup>68</sup>. Aún así, todavía no hay base suficiente para recomendar la densitometría ósea como parámetro de indicación de los BF. Otras técnicas más sensibles incluyen la RM y la tomografía por emisión de positrones (PET) sola o combinada con TC (PET-TC). La sensibilidad comparada entre PET-TC, PET, RM, TC y radiología convencional es del 89, el 86, el 83, el 70 y el 47%, respectivamente<sup>69</sup>. La RM tiene gran relevancia en casos con radiología normal y alta sospecha de enfermedad ósea, pero tiene limitaciones técnicas aún en fase de resolución. La PET-TC tiene como inconvenientes su elevado precio, alta irradiación y escasa disponibilidad.

A la hora de recomendar las indicaciones de las pruebas de imagen adicionales, el panel se adhiere al consenso elaborado por el grupo internacional de mieloma<sup>70</sup>, donde aún se les asigna un papel relativamente marginal para monitorizar el tratamiento con BF en pacientes con MM.

**Recomendaciones:** los pacientes que reciben tratamiento con BF deben seguirse clínicamente y con determinaciones del nivel de creatinina y electrolitos en suero y de albúmina en orina (nivel de evidencia B). El uso de biomarcadores en el diagnóstico y la monitorización del MM sólo se recomiendan dentro de ensayos clínicos (nivel de evidencia B). La radiología simple convencional con seriada ósea sigue siendo el método estándar

para evaluar la enfermedad ósea (nivel de evidencia C). La RM puede ser de utilidad, en especial cuando hay sospecha de complicaciones óseas en ausencia de lesiones osteolíticas (nivel de evidencia D).

## 8. Seguridad y efectos adversos

### 8.1. Efectos secundarios poco relevantes

El tratamiento con BF es en general bien tolerado y aunque los efectos adversos son muy variados, suelen ser poco relevantes y no suponen una contraindicación (tabla 4)<sup>15,42,71,72</sup>.

#### 8.1.1. Alteraciones gastrointestinales

Los BF orales se absorben mal en el tracto gastrointestinal, por lo que necesitan dosis elevadas. Para aumentar su absorción se recomienda administrarlos con el estómago vacío, sólo con agua y seguir en ayunas durante al menos una hora<sup>73</sup>. Los principales problemas son náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Raramente se han descrito esofagitis y ulceraciones, por lo que se recomienda evitar el decúbito tras la ingesta. Esto provoca que el cumplimiento terapéutico sea escaso y que los BF orales se utilicen poco en la práctica clínica<sup>32</sup>. Con los BF i.v. también puede haber náuseas, vómitos y diarrea, pero en general de poca entidad y sólo tras las primeras dosis<sup>15</sup>.

#### 8.1.2. Reacciones agudas

La administración de BF i.v. es bien tolerada. Pueden presentarse reacciones locales en el lugar de punción, como dolor, inflamación y flebitis. La tercera parte de los pacientes pueden presentar reacciones agudas postinfusionales en forma de cuadros seudogripales, con fiebre, escalofríos, artromialgias y dolores óseos. Este cuadro suele presentarse tras la primera infusión y suele ser autolimitado, sin contraindicar la continuación del tratamiento<sup>15,32</sup>.

#### 8.1.3. Hipocalcemia

Las alteraciones hidroelectrolíticas (hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia) son relativamente frecuentes y en la mayor parte de los casos, asintomáticas. Ocasionalmente se han descrito casos de hipocalcemia grave, en general cuando se asocian a hipomagnesemia o hipoparatiroidismo. Se aconseja la administración de suplementos de calcio y vitamina D para evitar ascensos bruscos de la paratohormona (PTH) que supondrían un estímulo exacerbado de la resorción<sup>32</sup>.

Tabla 4

Efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con bisfosfonatos

Efecto adverso	ZOL (4 mg)	PAM (90 mg)	CLO (400 mg/6 h)
Dolor óseo	58%	57%	1–10%
Náuseas	48%	48%	> 10%
Astenia	43%	43%	< 5%
Fiebre	38%	31%	< 5%
Vómitos	33%	33%	> 10%
Anemia	32%	32%	< 5%
Mialgias	27%	26%	–
Diarrea	–	–	> 10%

CLO: clodronato; PAM: pamidronato; ZOL: ácido zoledrónico.

## 8.2. Alteraciones renales

### 8.2.1. Aumento de creatinina

La administración de PAM y ZOL se ha asociado a la aparición de insuficiencia renal, particularmente en pacientes con deterioro previo de la función renal. En estudios aleatorizados no se han visto diferencias significativas entre PAM y ZOL, con incidencia del 9–15% con ambos fármacos<sup>15,28,72</sup>. El grado de insuficiencia suele ser leve-moderada, aunque algunos casos han llegado a requerir diálisis. Se ha visto por biopsia renal que el daño producido por el ZOL se debe a necrosis tubular aguda, sin daños glomerulares<sup>74</sup>. Por el contrario, los pacientes tratados con PAM muestran un patrón de afectación glomerular de especial mal pronóstico.

Los BF no se metabolizan y se eliminan inalterados por el riñón, por lo que administrar dosis elevadas o acortar el tiempo de infusión puede aumentar la concentración de BF en sangre y, con ello, el riesgo de insuficiencia renal<sup>75</sup>. Así, el tiempo de infusión y la dosis de BF se deben ajustar según la función renal. En la ficha técnica de ZOL y de PAM se especifican los ajustes de dosis en función del aclaramiento de creatinina. Como norma general, en pacientes con creatinina entre 1,5 y 3 mg/dl (filtrado glomerular entre 30–60 ml/min) se recomienda disminuir la dosis de ZOL a 3 mg y de PAM a 60 mg. El uso de BF está contraindicado en casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)<sup>28</sup>, excepto en caso de insuficiencia renal inducida por hipercalcemia, en cuyo caso se considera que el beneficio supera el riesgo. Además de reducir la dosis, se aconseja prolongar el tiempo de infusión (ZOL en 30–60 min y PAM en 4 h).

Se recomienda monitorizar la función renal antes de cada dosis de BF<sup>28,32</sup>. El tratamiento se debe interrumpir si se detecta un aumento de la creatinina  $\geq 0,5$  mg/dl o  $> 2$  veces el valor basal para los pacientes con creatinina basal normal, o un aumento de  $\geq 1$  mg/dl o  $> 2$  veces el valor basal para los pacientes con creatinina basal anormal. La administración de BF no deberá reanudarse hasta que la creatinina disminuya por debajo del 10% del valor basal<sup>28,32</sup>.

El CLO oral también debe ajustarse en caso de insuficiencia renal. Su ficha técnica lo contraindica en pacientes con insuficiencia renal grave.

### 8.2.2. Albuminuria

Además de producir insuficiencia renal por una necrosis tubular aguda, PAM se ha relacionado con la aparición de síndrome nefrótico debido a una glomeruloesclerosis focal segmentaria colapsante que puede acabar provocando una insuficiencia renal terminal<sup>61</sup>. El diagnóstico precoz es fundamental, por lo que además de monitorizar la función renal y los electrolitos, debe monitorizarse periódicamente la albuminuria mediante la determinación de la proteinuria de 24 h y el uroproteinograma. La aparición de una albuminuria inexplicada ( $> 500$  mg/24 h) debe alertar al clínico, quien debe suspender el tratamiento con BF. Se debe reevaluar al paciente cada 3–4 semanas hasta la desaparición de la albuminuria. En el caso de reiniciar el tratamiento con BF, los expertos recomiendan prolongar el tiempo de infusión de PAM ( $\geq 4$  h) y no exceder la dosis de 90 mg cada 4 semanas. Las guías clínicas no establecen cómo debe reiniciarse ZOL, pero algunos expertos recomiendan prolongar el tiempo de infusión ( $\geq 30$  min)<sup>28,32</sup>.

**Recomendaciones:** los BF orales tienen una elevada toxicidad gastrointestinal y deben tomarse de la manera adecuada para prevenirla (nivel de evidencia A). Los BF i.v. producen con relativa frecuencia reacciones agudas en forma de cuadros seudogripales, especialmente tras la primera infusión, que no contraindican la continuación del tratamiento (nivel de evidencia B). Se deben monitorizar periódicamente los electrolitos, la creatinina y la

albuminuria (nivel de evidencia B). Se deben administrar suplementos de calcio y vitamina D para prevenir la hipocalcemia (nivel de evidencia B). Es conveniente ajustar la dosis de BF en función del aclaramiento de creatinina (nivel de evidencia B). Se debe interrumpir el tratamiento si aparece deterioro de la función renal o albuminuria (nivel de evidencia B). Se desaconseja el uso de BF en la insuficiencia renal grave, excepto cuando ésta es debida a hipercalcemia de origen tumoral (nivel de evidencia B).

## 8.3. Osteonecrosis de mandíbula

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) es una complicación poco frecuente pero grave de la administración de BF en pacientes con MM. Se define como presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición de hueso maxilar o mandibular de aspecto necrótico con ausencia de cicatrización durante al menos 8 semanas<sup>76</sup>. Puede desarrollarse de manera espontánea, pero suele aparecer tras una extracción dental u otro procedimiento dental invasivo. La causa exacta de la ONM se desconoce pero probablemente sea multifactorial<sup>58</sup>. El tipo de BF utilizado, la duración del tratamiento y la presencia de otros factores de riesgo, como la quimioterapia, la radioterapia y los corticoides, parecen ser importantes. Aunque no hay estudios comparativos directos, ZOL se ha asociado a un riesgo más elevado de ONM que PAM en algunos estudios<sup>77,78</sup>, con una incidencia del 6–13% con ZOL frente al 4–6% con PAM ( $p < 0,01$ ). La incidencia está relacionada con la duración del tratamiento, ya que el riesgo de ONM se incrementa con el tiempo de exposición al fármaco<sup>77–79</sup>, que es del 1% a los 12 meses, del 6% a los 36 meses y del 11–13% a los 48 meses. En el estudio GEM 2000, que recomendaba el empleo de BF hasta los 2 años, la frecuencia fue del 4,9% para ZOL, del 2,9 para PAM y del 5,0% para PAM seguido de ZOL (sometido a publicación).

Varios grupos han dado recomendaciones sobre ONM relacionada con BF, incluyendo el grupo español<sup>80</sup>. Todas las guías coinciden en afirmar que la mejor fórmula para controlar esta complicación es prevenirla. Estudios recientes han mostrado que una evaluación dental adecuada y una restricción en los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con BF reducen la incidencia de ONM<sup>81,82</sup>, hasta llegar a cifras casi equivalentes a cero.

El tratamiento de las lesiones ya establecidas debe ser conservador y se recomienda suprimir el BF mientras exista la lesión. No se debería reiniciar el BF en tanto no se compruebe la cicatrización completa de la lesión, ya que esto reduce el riesgo de recidiva o curación parcial. En cualquier caso, dada la asociación entre recurrencia y reinicio del BF, en casos que han desarrollado ONM se recomienda tratamiento con BF sólo si el balance riesgo-beneficio es claramente favorable.

**Recomendaciones:** debe examinarse y educarse a los pacientes respecto a su higiene dental (nivel de evidencia C). Si hay afecciones dentales de alto riesgo, deberán resolverse antes de empezar el tratamiento con BF (nivel de evidencia C). Tras empezar el tratamiento, se evitarán procedimientos dentales invasivos innecesarios y se monitorizará el estado bucodental anualmente (nivel de evidencia D). El hematólogo y el especialista bucodental deben seguir el estado de la salud bucodental del paciente (nivel de evidencia D). Los procedimientos dentales inevitables deberán afrontarse de forma conservadora (nivel de evidencia C). La suspensión temporal de los BF debería considerarse 2–3 meses antes de algún procedimiento invasivo (nivel de evidencia D) y mantenerse hasta la completa cicatrización de la herida. El tratamiento inicial de la ONM debería incluir la suspensión del BF hasta que se produzca una cicatrización completa (nivel de evidencia C). La decisión de reiniciar BF debería individualizarse (nivel de evidencia D). El médico debe sopesar las ventajas e inconvenientes de la administración de tratamiento con BF en todos los pacientes, especialmente

en el caso de enfermedad en recaída o refractaria (nivel de evidencia D).

## 9. Proceso del consenso

Niveles de evidencia para las recomendaciones: se siguieron los niveles considerados por las normas de medicina basada en la evidencia, y se usaron los mismos que se emplearon en la guía de la Red Europea de Mieloma<sup>32</sup>. También se consideró la experiencia de los autores y la realidad sanitaria española. Todas las recomendaciones se basan en el consenso de la opinión de los expertos y en los resultados de ensayos terapéuticos, estudios observacionales y casos clínicos.

El desarrollo de esta guía ha sido posible gracias al soporte de Novartis Oncology España. Tras varias rondas de comunicación, el grupo tuvo una reunión en Madrid el 19 de mayo de 2009, en la que se discutieron a fondo todos los aspectos que figuran en el presente manuscrito. El Dr. García-Sanz preparó el primer borrador del manuscrito y todos los autores lo revisaron cuidadosamente. Después se envió a los miembros de la mesa del GEM/PETHEMA para que éste pudiera asumirlo, después de varias revisiones en las que todos los autores pudieron incluir diversas consideraciones sin afectar al contenido básico del consenso mayoritario.

Para establecer los grados de evidencia se utilizaron los mismos niveles establecidos en el documento de consenso del grupo europeo de mieloma.

### 9.1. Tipo de evidencia

- Nivel I: evidencia obtenida del metaanálisis de múltiples estudios controlados bien diseñados. Ensayos aleatorizados con bajo riesgo de falsos positivos o negativos (alto poder).
- Nivel II: evidencia obtenida de al menos un estudio experimental bien diseñado. Ensayos aleatorizados con alto riesgo de falsos positivos o negativos (bajo poder).
- Nivel III: evidencia obtenida de estudios cuasi experimentales bien diseñados, tales como estudios no aleatorizados, controlados de grupo único, pre-post, de cohortes, de tiempo, o series pareadas de casos y controles.
- Nivel IV: evidencia de estudios bien diseñados pero no experimentales, tales como comparaciones y descripciones correlativas de casos.
- Nivel V: evidencia derivada de casos simples y ejemplos clínicos.

### 9.2. Grado de recomendación

- Grado A: hay evidencias de tipo I o hallazgos consistentes en múltiples estudios de tipo II, III, o IV.
- Grado B: hay evidencias de tipo II, III, o IV y los hallazgos son generalmente consistentes.
- Grado C: hay evidencias de tipo II, III, o IV, pero algunos hallazgos son inconsistentes.
- Grado D: hay escasas evidencias empíricas, o ninguna, y la recomendación se basa en el panel de consenso.

## 10. Declaración de conflicto de intereses

RGS: participación en reuniones de consejo científico a Novartis y en publicaciones promovidas por Novartis.

AA: participación en reuniones de consejo científico a Novartis.  
 FJC: participación en reuniones de consejo científico a Novartis.  
 JMH: participación en reuniones de consejo científico a Novartis.

LR: participación en reuniones de consejo científico a Novartis.  
 JR: participación en reuniones de consejo científico a Novartis.  
 AS: participación en reuniones de consejo científico a Novartis.

## Bibliografía

1. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1998, version 5.0. IARC Cancer Base N.º 4 1999; Lyon, IARCPress [citado 22 Sep 2009]. Disponible en: URL: <http://www-dep.iarc.fr>.
2. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Multiple myeloma. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:104–15.
3. No authors listed. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121:749–57.
4. García-Sanz R, Sarasquete ME. The pathogenesis of skeletal involvement in multiple myeloma and its management. In: Blade J, editor. *Recent progress in multiple myeloma*. Barcelona: Permanyer; 2008.
5. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 2009;23: 435–441.
6. Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *Ann Oncol*. 2005;16:1223–31.
7. Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippie E, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 2007;43:1670–8.
8. Perry CM, Figgitt DP. Zoledronic acid: A review of its use in patients with advanced cancer. *Drugs*. 2004;64:1197–211.
9. Gridelli C. The use of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncologist*. 2007;12:62–71.
10. Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy Jr JD, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2007;25:1121–8.
11. García-Sanz R, Rosinol L, Donato EM, De la Rubia J, Sureda A, Soto C, et al. Pamidronato y ácido zoledrónico muestran un perfil de toxicidad y eficacia similar en pacientes con mieloma múltiple y lesión ósea incluidos en el protocolo GEM-00. XLIX Reunión Nacional AEHH. Haematologica. 2007;92 Abstract 108:26.
12. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:488–93.
13. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:593–602.
14. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001;7:377–87.
15. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98:1735–44.
16. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110:1860–7.
17. Sonmez M, Akagun T, Topbas M, Cobanoglu U, Sonmez B, Yilmaz M, et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: A case control study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:11.
18. Groot MT, Huijgens PC, Wijermars PJ, Uyl-de Groot CA. Costs of multiple myeloma and associated skeletal-related events in The Netherlands. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2004;4:565.
19. Kruse HP, Kurth A, Moenhrke W, Lyssy A, Pasquale M, Grima D. Impact of bisphosphonates on osteoporotic fractures, patient quality of life and treatment costs: The case of Germany. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2005;4:POS6.
20. Delea TE, McKiernan J, Brandman J, Sung J, Raut M, Oster G. Effects of skeletal complications on total medical care costs in patients with bone metastases of solid tumors. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005;23 Abstract: 8094.
21. Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: Pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood*. 2006;108:3992–6.
22. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349:2483–94.

23. Oshima T, Abe M, Asano J, Hara T, Kitazoe K, Sekimoto E, et al. Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood*. 2005;106:3160–5.
24. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, et al. Management of multiple myeloma and related-disorders: Guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica*. 2004;89:717–41.
25. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*. 2006;132:410–51.
26. Harousseau JL, Greil R, Kloke O. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2005;16:145–7.
27. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1047–53.
28. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2007;25:2464–72.
29. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, Comenzo RL, et al. Multiple myeloma. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5:118–47.
30. Durie BG. Use of bisphosphonates in multiple myeloma: IMWG response to Mayo Clinic consensus statement. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:516–7.
31. Hernández JM, Blanco B, García-Frade J, García-Morán A, García-Sanz R, Hermida G, et al. Oncoguía de mieloma múltiple. Portal de la Junta de Castilla y León 2008 [citado 22 Sep 2009]. Disponible en: URL: [http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales/images?locate=es\\_ES&textOnly=false&idMmedia=94954](http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales/images?locate=es_ES&textOnly=false&idMmedia=94954).
32. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, García-Sanz R, Boccadoro M, San MJ, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol*. 2009 Epub ahead of print.
33. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma, Finnish Leukaemia Group. *Lancet*. 1992;340:1049–52.
34. Laakso M, Lahtinen R, Virkkunen P, Elomaa I. Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma, Finnish Leukaemia Group. *Br J Haematol*. 1994;87:725–9.
35. Heim ME, Clemens MR, Quiesser W, Pecherstorfer M, Boewer C, Herold M, et al. Prospective randomized trial of dichloromethylene bisphosphonate (clodronate) in patients with multiple myeloma requiring treatment: A multicenter study. *Oncologie*. 1995;18:439–48.
36. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol*. 1998;100:317–25.
37. Berenson JR, Vescio R, Henick K, Nishikubo C, Rettig M, Swift RA, et al. A phase I, open label, dose ranging trial of intravenous bolus zoledronic acid, a novel bisphosphonate, in cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer*. 2001;91:144–54.
38. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, Castaneda C, Cleto S, Huerta-Guzman J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Med Oncol*. 2007;24:227–30.
39. Delmas PD, Charhon S, Chapuy MC, Vignon E, Briancon D, Edouard C, et al. Long-term effects of dichloromethylene diphosphonate (CI2MDP) on skeletal lesions in multiple myeloma. *Metab Bone Dis Relat Res*. 1982;4:163–8.
40. Clemens MR, Fessele K, Heim ME. Multiple myeloma: Effect of daily dichloromethylene bisphosphonate on skeletal complications. *Ann Hematol*. 1993;66:141–6.
41. Merlini G, Parrinello GA, Piccinini L, Crema F, Fiorentini ML, Riccardi A, et al. Long-term effects of parenteral dichloromethylene bisphosphonate (CL2MBP) on bone disease of myeloma patients treated with chemotherapy. *Hematol Oncol*. 1990;8:23–30.
42. McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, MacLennan IC, Drayson MT. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2001;113:1035–43.
43. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SRD. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Br Med J*. 2003;327:469–72.
44. Martin A, García-Sanz R, Hernández J, Blade J, Suquia B, Fernández-Calvo J, et al. Pamidronate induces bone formation in patients with smouldering or indolent myeloma, with no significant anti-tumour effect. *Br J Haematol*. 2002;118:239–42.
45. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Cascavilla N, Melillo L, et al. Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated myeloma: Results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:1545–8.
46. Caparrotti G, Catalano L, Feo C, Vallone R, Pagnini D, Rotoli B. Perspective study on pamidronate in stage I multiple myeloma. *Hematol J*. 2003;4:459–60.
47. Martini G, Gozzetti A, Gennari L, Avanzati A, Nuti R, Lauria F. The effect of zoledronic acid on serum osteoprotegerin in early stage multiple myeloma. *Haematologica*. 2006;91:1720–1.
48. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzoni V, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008;113:1588–95.
49. Russell RG, Bisaz S, Fleisch H, Currey HL, Rubinstein HM, Dietz AA, et al. Inorganic pyrophosphate in plasma, urine, and synovial fluid of patients with pyrophosphate arthropathy (chondrocalcinosis or pseudogout). *Lancet*. 1970;2:899–902.
50. Rowe DJ, Etre LA, Lovdahl MJ, Pietrzik DJ. Relationship between bisphosphonate concentration and osteoclast activity and viability. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 1999;35:383–8.
51. Van Den WT, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Bisphosphonates in oncology: Rising stars or fallen heroes. *Oncologist*. 2009;14:181–91.
52. Dunford JE, Rogers MJ, Ebetino FH, Phipps RJ, Coxon FP. Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *J Bone Miner Res*. 2006;21:684–94.
53. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001;19:558–67.
54. Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, O'Reilly S, Wilson J, Sutton D, et al. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1991;9:1397–402.
55. Daragon A, Humez C, Michot C, Le LX, Grosbois B, Pouyol F, et al. Treatment of multiple myeloma with etidronate: Results of a multicentre double-blind study. *Groupe d'Etudes et de Recherches sur le Myelome (GERM)*. *Eur J Med*. 1993;2:449–52.
56. Brincker H, Westin J, Abildgaard N, Gimsing P, Turesson I, Hedenus M, et al. Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: A double-blind placebo-controlled trial Danish-Swedish co-operative study group. *Br J Haematol*. 1998;101:280–6.
57. Lipton A. Emerging role of bisphosphonates in the clinic-antitumor activity and prevention of metastasis to bone. *Cancer Treat Rev*. 2008;34:S25–30 Epub ahead of print.
58. Sarasquete M, González M, San MJ, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: Genetic and acquired risk factors. *Oral Dis*. 2009 Epub ahead of print.
59. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: A genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. 2008;112:2709–2712.
60. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108:3289–94.
61. Markowitz GS, Fine PL, D'Agati VD. Nephrotic syndrome after treatment with pamidronate. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1118–22.
62. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. The role of markers of bone remodeling in multiple myeloma. *Blood Rev*. 2005;19:125–42.
63. Heider U, Fleissner C, Zavrski I, Kaiser M, Hecht M, Jakob C, et al. Bone markers in multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 2006;42:1544–53.
64. Lipton A, Cook RJ, Coleman RE, Smith MR, Major P, Terpos E, et al. Clinical utility of biochemical markers of bone metabolism for improving the management of patients with advanced multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007;7:346–53.
65. Abildgaard N, Brixen K, Eriksen EF, Kristensen JE, Nielsen JL, Heickendorff L. Sequential analysis of biochemical markers of bone resorption and bone densitometry in multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89:567–77.
66. Dimopoulos MA, Berenson JR, Shirina N, Chen YM. Survival in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid: Stratification by baseline bone alkaline phosphatase levels. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2006;24:7505.
67. Roodman GD. Skeletal imaging and management of bone disease. *Hematology*. 2008;2008:313–9.
68. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009;23:1545–56.
69. Winterbottom AP, Shaw AS. Imaging patients with myeloma. *Clin Radiol*. 2009;64:1–11.
70. Terpos E, Sezer O, Croucher P, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol*. 2009;20:1303–17.
71. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: A randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613–21.
72. Rosen LS, Gordon DH, Dugan Jr W, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 2004;100:36–43.
73. Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist*. 2004;9:28–37.
74. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int*. 2003;64:281–9.
75. Francis M, Marttrodam R. Chemical, biochemical, and medical properties of the diphosphonates. In: Fleisch H, editor. *The role of phosphonates in living systems*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1983. p. 55–9.

76. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479–91.
77. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8580–7.
78. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: A single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 2006;134:620–3.
79. Tosi P, Zamagni E, Cangini D, Tacchetti P, Di Raimondo F, Catalano L, et al. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood.* 2006;108:3951–2.
80. Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:336–40.
81. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 2009;20:137–45.
82. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20:117–20.
83. Menssen HD, Sakalova A, Fontana A, Herrmann Z, Boewer C, Facon T, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20:2353–9.