

Osteonecrosi mandibolare/mascellare da bisfosfonati in reumatologia: revisione critica della letteratura

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in rheumatology: a sistematic review

F. Capsoni

U.O. di Reumatologia Universitaria, Istituto Ortopedico Galeazzi I.R.C.C.S., Università di Milano

SUMMARY

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a well-known devastating side effect of parenteral bisphosphonate therapy for cancer. Several ONJ cases have been reported in patients taking oral bisphosphonates for osteoporosis or Paget's disease. Even if the number of cases of ONJ in patients taking oral bisphosphonates are still rare compared to the total exposure, rheumatologists treating bone diseases with bisphosphonates must be aware of this new complication, allowing for prevention and early diagnosis. The patients must be informed on the benefit/risk of bisphosphonate therapy and, when necessary and possible, alternative therapy for postmenopausal osteoporosis should be considered. The need for the patient to be dentally fit and to maintain this state forever should be part of the informed consent for bisphosphonate treatment. It is uncommon for rheumatologists to ask about dental problems but this new bisphosphonate-associated complication highlights the need for this to change. In this paper we review the literature available on this newly described bisphosphonate-induced complication with particular emphasis on ONJ cases related to the use of oral bisphosphonates.

Reumatismo, 2008; 60(1):6-13

INTRODUZIONE

I bisfosfonati hanno da tempo assunto un ruolo fondamentale nel trattamento di patologie metaboliche e oncologiche dell'osso (1-3). Questi farmaci, derivati dal pirofosfato per sostituzione di un atomo d'ossigeno con il carbonio, sono potenti inibitori del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. I più recenti bisfosfonati, gli aminobisfosfonati, sono caratterizzati dalla presenza di azoto nella catena laterale ciò che conferisce a queste molecole maggior potenza e specificità d'azione. Gli aminobisfosfonati sono ampiamente utilizzati in campo oncologico nella terapia del mieloma e

delle metastasi ossee e nel controllo dell'ipercalemia neoplastica (pamidronato e zoledronato per somministrazione e.v.) (2, 3); in campo reumatologico nella prevenzione e terapia dell'osteoporosi (alendronato, risedronato e ibandronato utilizzati per somministrazione orale) e nella terapia della malattia di Paget dell'osso (pamidronato e.v., alendronato o risedronato per os) (4).

I bisfosfonati sono solitamente considerati farmaci ben tollerati e con rari effetti collaterali. I composti per uso orale (alendronato, risedronato, ibandronato) sono occasionalmente responsabili di disturbi a livello del tratto gastro-enterico mentre pamidronato e zoledronato, somministrati per via parenterale, possono causare, se pur raramente, aumento della creatinina, febbre, artralgie, dolori ossei transitori, ipocalcemia (5).

Tuttavia, dal 2003 sono stati ripetutamente segnalati casi di osteonecrosi mandibolare/mascellare (ONM) in pazienti trattati per lunghi periodi con bisfosfonati (6-8). In questi pazienti semplici manovre

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Franco Capsoni
Istituto Ortopedico Galeazzi
Via R. Galeazzi, 4
20161 Milano
E-mail: franco.capsoni@unimi.it

odontoiatriche, quali l'estrazione dentaria, si complicavano con ritardata guarigione della ferita, possibili sovrainfezioni locali sino alla necrosi ossea.

La ONM, per la sua stessa natura e per la sua prevalente comparsa in pazienti affetti da patologie neoplastiche (mieloma multiplo, metastasi ossee secondarie a neoplasia mammaria) sottoposti a terapia parenterale con pamidronato o zoledronato, è stata inizialmente segnalata e successivamente descritta con numerosi aggiornamenti su riviste scientifiche di pertinenza odontostomatologica od oncologica. Nel 2006 il nostro interesse si è rivolto a questa rara ma devastante complicanza da bisfosfonati proponendo un aggiornamento rivolto ai reumatologi (9). Diverse considerazioni ci hanno suggerito e ci suggeriscono tutt'ora la necessità che il reumatologo e i suoi pazienti siano aggiornati sulla ONM da bisfosfonati. Innanzitutto, se è vero che la maggior parte dei casi di ONM da bisfosfonati è stata descritta in pazienti oncologici trattati con bisfosfonati e.v., il numero di casi di ONM in pazienti non neoplastici, affetti da osteoporosi o da malattia di Paget, trattati con bisfosfonati per os è andato progressivamente aumentando dal 2003 ad oggi. Ciò può essere in rapporto sia alla maggior attenzione e capacità diagnostica acquisita, sia alla dose totale di bisfosfonati accumulati a livello osseo negli anni (10); questo potrebbe sottintendere una previsione di progressivo aumento nel numero di casi di ONM nei prossimi anni. Inoltre, zoledronato, l'aminobisfosfonato più potente e più frequentemente responsabile di ONM, è stato recentemente proposto per la sua efficacia nella terapia dell'osteoporosi (11-15) e della malattia di Paget ossea (16, 17).

Poichè, in assenza di una efficace terapia specifica, la prevenzione rappresenta a tutt'oggi il momento terapeutico fondamentale per la ONM, il reumatologo, che utilizza ampiamente aminobisfosfonati per la prevenzione e cura della osteoporosi o altre malattie metaboliche dell'osso, ha un ruolo importante nella evidenziazione di fattori di rischio concomitanti, nella applicazione di tutte le possibili manovre preventive e infine, ma non ultimo, nella educazione e informazione dei pazienti per i quali è prevista una terapia a lungo termine con bisfosfonati.

CLINICA

Il sospetto di ONM dovrebbe nascere nei pazienti in terapia attuale o pregressa con bisfosfonati in

presenza di esposizione dell'osso mandibolare o mascellare, ad insorgenza spontanea o dopo manovre odontoiatriche, con scarsa o nulla tendenza alla guarigione. In questi pazienti la diagnosi può essere confermata dopo almeno 8 settimane di persistenza di esposizione ossea con evoluzione necrotica, sempre in assenza di metastasi ossee mandibolari/mascellari o di radioterapia locale (18). Nella maggior parte dei casi (70-80%) la ONM esordisce dopo una estrazione dentaria o altra manovra chirurgica locale con un ritardo nella guarigione della ferita (7, 19-21). Nelle fasi iniziali il dolore è solitamente assente e la sua comparsa deve far sospettare una sovrapposizione infettiva locale. In questa fase la valutazione Rx non dimostra alterazioni significative. In una minoranza di pazienti la ONM compare spontaneamente in assenza di eventi traumatici (19, 21); possono essere riferiti disturbi sensitivi al cavo orale (insensibilità, parestesie, bruciore), progressiva comparsa di lesioni ulcerative con scarsa tendenza alla guarigione e successiva esposizione dell'osso sino a fenomeno conclamati di necrosi ossea con sequestro. Come detto sopra, il dolore se presente e soprattutto se intenso deve far sospettare una sovrapposizione infettiva da flora batterica orale, complicanza per altro non rara. La sede più frequente di ONM da bisfosfonati (70% dei casi) è rappresentata dall'osso mandibolare, in particolare nella regione molare, pur essendo ben descritta anche la localizzazione mascellare posteriore isolata; molto raro il contemporaneo interessamento di mandibola e mascella (19). La discreta frequenza dell'interessamento mascellare nella ONM da bisfosfonati differenzia questa forma di ON da quella più nota conseguente a radioterapia per tumori del capo e collo (osteoradionecrosi) che colpisce l'osso mandibolare in modo quasi esclusivo (95% dei casi) (22).

FATTORI DI RISCHIO

Sicuramente una delle più efficaci misure preventive della ONM da bisfosfonati è l'evidenziazione dei fattori di rischio nel singolo paziente.

Per quanto non completamente definite le cause e la patogenesi di questa complicanza, è evidente dai dati della letteratura una correlazione tra incidenza di ONM, tipo di bisfosfonato utilizzato e durata della terapia (7). Ciò indica la necessità di segnalare all'odontoiatra tutti i pazienti che in tempi recenti siano stati o nell'attuale siano in terapia con

bisfosfonati con particolare riferimento a pamidronato e zoledronato. Tra i fattori di rischio locali hanno rilevanza alcune caratteristiche anatomiche locali, quali protuberanze ossee (tori mandibolari o mascellari), la presenza o una storia di malattie infiammatorie del cavo orale, tutte le manovre chirurgiche odontoiatriche: estrazioni dentarie, posizionamento di protesi, chirurgia periapicale e periodontale (18, 23-26). Fattori di rischio sistemico sono rappresentati da patologie tumorali concomitanti (in particolare mieloma multiplo e tumore mammario) soprattutto se associate a osteoporosi (18). Infine, per quanto non completamente definito il rapporto diretto, la ONM sembra più frequente nei pazienti in terapia steroidea o antitumorale, nei diabetici, nei fumatori e nei soggetti con scarsa igiene orale (18).

EPIDEMIOLOGIA

Sebbene i bisfosfonati siano utilizzati in clinica da almeno 15 anni, la prima casistica di pazienti con ONM da bisfosfonati fu pubblicata da Marx nel 2003 con la descrizione di 36 pazienti in terapia con pamidronato o zoledronato per patologie ossee metastatiche o per mieloma multiplo (7). Da allora le descrizioni di casistiche più o meno ampie o di singoli pazienti con ONM sono diventate sempre più numerose (27), tanto da indurre Novartis, produttrice di pamidronato e zoledronato, ad aggiornare nel settembre 2004 la scheda dei due farmaci, segnalando tra gli effetti collaterali la possibilità di ONM in pazienti neoplastici (28).

Una analisi retrospettiva effettuata nel 2005 nell'ambito del "Research on Adverse Drug Events and Reports project" ha identificato, tra il 1998 e il 2004, 561 casi di ONM in pazienti neoplastici trattati con zoledronato (29). Altri 262 casi di ONM correlati a zoledronato sono stati descritti in letteratura dal 2005 ad oggi (8, 19-21, 30-64). Per quanto riguarda i casi correlati all'uso di pamidronato, dal 2003 ad oggi sono stati descritti 177 casi in pazienti trattati solo con pamidronato (6-8, 19-21, 30-33, 35, 40, 42-44, 56, 60, 63-68) e 212 per terapie combinate pamidronato/zoledronato (6, 7, 19-21, 24, 30-34, 39-42, 44, 57-64, 69). Per quanto concerne l'incidenza di questa complicanza nella popolazione di soggetti trattati con zoledronato e/o pamidronato, in un ampio studio che comprendeva 904 pazienti con mieloma multiplo e 299 pazienti con tumore della mammella, Durie et al. (70) riportarono una incidenza di ONM del 12,8% nei

pazienti con mieloma e del 12% in quelli con neoplasia mammaria. Inoltre, dopo 36 mesi di terapia con bisfosfonati, l'incidenza di ONM era del 10% per i pazienti trattati con zoledronato e del 4% per quelli trattati con pamidronato. Per entrambe i farmaci era evidente una correlazione diretta tra incidenza di ONM e durata della terapia con bisfosfonato.

Per quanto evidente la correlazione tra ONM, patologia neoplastica e aminobisfosfonati per uso parenterale, non mancano segnalazioni di ONM in pazienti non neoplastici con osteoporosi o malattia di Paget ossea trattati con aminobisfosfonati per os (8, 19, 30-32, 45, 62, 71-73). Una recente revisione della casistica da parte della "American Dental Association" ha stimato ad almeno 170 i casi di ONM correlabili ad alendronato, 12 quelli correlabili a risedronato e 1 a ibandronato (74). A questa casistica rilevata nel 2006 vanno aggiunte quella recentemente riportata da Mavrokokki et al. (45) (30 casi di ONM in pazienti in terapia con alendronato, 2 in risedronato e 2 in alendronato + risedronato) e quella di Yarom et al. (73) (11 casi di ONM in pazienti in terapia con alendronato).

Anche se i dati relativi alla ONM da aminobisfosfonati per os sono ancora scarsi, l'incidenza di ONM in pazienti trattati con alendronato, il bisfosfonato orale di più comune impiego in ambito reumatologico, è stata stimata pari allo 0,7 per 100.000 pazienti per anno di terapia, mentre non vi sono per ora dati sufficienti per una analoga stima per risedronato (12 casi descritti) e ibandronato (1 caso descritto) (74). In un recente studio retrospettivo su 158 casi di ONM evidenziati in Australia tra il 2004 e 2005 la frequenza stimata di ONM per i pazienti in trattamento settimanale con alendronato era pari allo 0.01%-0.04%; tale frequenza aumentava allo 0.09%-0.34% nella popolazione sottoposta ad estrazione dentaria (45). La durata media della terapia con alendronato prima della comparsa di ONM era di 3 anni (14,3 mesi per pamidronato, 9,4 mesi per zoledronato) nella casistica riportata da Marx et al. (19) e di 4,1 anni (range 1,5-7 anni) nella casistica più recente di Yarom et al. (73).

PATOGENESI

I meccanismi patogenetici alla base della ONM da bisfosfonati non sono a tutt'oggi definiti. Due aspetti sono rilevanti nella comparsa di questa complicanza: da un lato la chiara correlazione tra ONM e potenza antirassorbitiva dei bisfosfonati e dal-

l'altro la particolare e unica localizzazione della ON a carico dell'osso mandibolare/mascellare.

L'attività antirassorbitiva dei bisfosfonati dipende dalla loro capacità di inibire l'attività degli osteoclasti, inibizione che, soprattutto nel caso degli aminobisfosfonati, riconosce meccanismi diversi (75): inibizione dell'attività degli osteoclasti maturi con perdita dell'orletto a spazzola, incremento della apoptosi degli osteoclasti, inibizione della differenziazione dei monociti e precursori midollari in osteoclasti, stimolazione degli osteoblasti alla produzione di fattori di inibizione degli osteoclasti. Oltre a questi effetti diretti sull'osteoclasta, gli aminobisfosfonati hanno proprietà anti-angiogenetiche che in parte giustificano il loro utilizzo in patologia tumorale. Il risultato finale di tutte queste attività è una importante soppressione del turnover osseo e nel tempo una riduzione sino alla cessazione del rimodellamento osseo. L'osso diventa quindi più fragile ma soprattutto meno capace di correggere le fisiologiche microfratture indotte a livello mandibolare/mascellare dalla masticazione e, a maggior ragione, di provvedere adeguatamente alla guarigione di lesioni secondarie a semplici estrazioni dentarie o ad altra chirurgia odontoiatrica (19).

Oltre a ciò un'altra particolare caratteristica anatomica giustifica la localizzazione della ONM da bisfosfonati. Infatti a livello mandibolare e mascellare il solco gengivale rappresenta un punto di facile esposizione dell'osso all'ambiente esterno e alle complicanze infettive, entrambi fattori rilevanti nella comparsa ed evoluzione della ONM (19, 23, 76).

PREVENZIONE E TERAPIA

Le raccomandazioni inerenti la diagnosi, prevenzione e terapia della ONM nei pazienti neoplastici in terapia con aminobisfosfonati e.v. sono ampiamente trattate in numerose pubblicazioni alle quali si rimanda (23, 25, 26, 77). L'evidente incremento di segnalazioni di ONM anche in pazienti non neoplastici in terapia con bisfosfonati per os ha indotto la American Dental Association (74) e successivamente la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (18) a suggerire raccomandazioni per la gestione di problematiche odontoiatriche anche in questo gruppo di pazienti.

Se il problema della terapia della ONM è chiaramente di competenza odontoiatrica, la prevenzione di questa complicanza spetta in gran parte ai medici, oncologi o reumatologi, che utilizzano bisfosfonati.

Prima di iniziare la terapia con bisfosfonati tutti i pazienti reumatologici dovrebbero essere informati sia dell'utilità di questi farmaci sia della ONM come rara complicanza della terapia stessa.

In questi pazienti occorre prevedere una valutazione anamnestica e clinica dei possibili fattori di rischio per ONM con un esame preliminare della cavità orale eseguito in ambiente specialistico per identificare eventuali necessità di terapie odontoiatriche (estrazioni dentarie o altre procedure chirurgiche) da completare, se possibile, prima dell'inizio della terapia con bisfosfonati. L'evidenza di fattori di rischio sistemici o locali per ONM dovrebbe indurre a considerare, quando possibile, terapie alternative ai bisfosfonati per la prevenzione e cura della osteoporosi quali possono essere estrogeni, raloxifene, stronzio ranelato o, nei casi selezionati, ormone paratiroideo (78). Un'ulteriore alternativa può essere rappresentata dall'uso di clodronato, bisfosfonato di prima generazione, che a tutt'oggi non è stato associato a casi di ONM in pazienti non neoplastici ma anzi è stato proposto per uso sistemico nella terapia dell'osteoradionecrosi mandibolare (79) e per uso topico nella prevenzione dei processi osteolitici perimplantari (80).

Partendo dalla osservazione della bassa incidenza di ONM in pazienti trattati con aminobisfosfonati per os non vi è controindicazione assoluta a manovre chirurgiche dentoalveolari nei pazienti in terapia con aminobisfosfonati da meno di tre anni e in assenza di fattori di rischio (18).

In tutti i pazienti in terapia con aminobisfosfonati, in particolare se di durata superiore ai 3 anni o in terapia associata con corticosteroidi, è di primaria importanza attuare tutte le manovre rivolte ad ottimizzare l'igiene orale per prevenire possibili complicanze infettive locali. A tale scopo andranno previsti periodici controlli odontoiatrici. Nel caso non sia differibile l'intervento odontoiatrico, saranno da preferire le manovre endodontiche alle procedure traumatizzanti sull'osso mandibolare/mascellare che, come detto sopra, rappresentano una frequente causa di insorgenza di ONM da bisfosfonati. Per lo stesso motivo saranno da evitare procedure invasive periodontali o implantari. Quando queste terapie non fossero dilazionabili, diventa fondamentale una corretta informazione da parte del reumatologo all'odontoiatra sulla terapia in atto con bisfosfonati per la scelta della strategia terapeutica più adeguata, e al paziente per la conoscenza dei rischi associati e il consenso informato. In questi casi è stata suggerita, ove possibile, l'interruzione della terapia con aminobisfosfo-

nati per almeno 3 mesi prima dell'intervento chirurgico odontoiatrico con una loro ripresa solo dopo completa guarigione dell'osso (18).

La comparsa di ONM o il semplice sospetto impongono una immediata valutazione odontoiatrica. Per quanto non esista tutt'ora una valida terapia per la ONM è riconosciuta l'utilità, accanto ad una adeguata terapia analgesica, di una attenta e quotidiana terapia antiinfiammatoria/antibatterica (es. clorexidina gluconato 0,12%, sciacqui 3-4 volte al giorno) (19, 23, 40). La presenza o il sospetto di sovrapposizione infettiva, spesso sostenuta da *Actinomyces*, rende obbligatorio un esame colturale

e l'inizio di terapia antibiotica dando la preferenza a penicillina e derivati (es. amoxicillina 500 mg x 3/die per 2 settimane) o, nei soggetti allergici alla penicillina, clindamicina, eritromicina, azitromicina se non diversamente indicato dall'esame colturale (81).

La sospensione della terapia con bisfosfonati nelle fasi di ONM conclamata non è considerata utile, ciò anche in considerazione della lunga biodisponibilità degli aminobisfosfonati (7, 19, 20, 23). Infine, la terapia con ossigeno iperbarico, utilizzata nei casi di radioosteonecrosi, non si è dimostrata utile nei pazienti con ONM da bisfosfonati (7, 19, 23).

RIASSUNTO

Le segnalazioni di osteonecrosi mandibolare/mascellare (ONM) in pazienti non neoplastici in terapia con aminobisfosfonati per os suggeriscono la necessità per il reumatologo di una rivalutazione di questa rara ma devastante complicanza legata all'uso cronico di aminobisfosfonati.

In assenza di una adeguata terapia, la prevenzione della ONM è di primaria importanza e prevede per il reumatologo una attenta valutazione dei possibili fattori di rischio associati, una corretta informazione del paziente, una oculata scelta della terapia antiirassorbitiva e una collaborazione con l'odontoiatra, sia per l'evidenza di fattori di rischio locali che per la definizione della più adeguata strategia terapeutica odontoiatrica eventualmente necessaria.

Parole chiave - Osteonecrosi mandibolare/mascellare, bisfosfonati, osteoporosi.

Key words - *Bisphosphonate, osteonecrosis of the jaw, osteoporosis.*

BIBLIOGRAFIA

- Shaw NJ, Bishop NJ. Bisphosphonate treatment of bone disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 494-9.
- Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378-91.
- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS, American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719-36.
- Silverman SL, Maricic M. Recent developments in bisphosphonate therapy. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 37: 1-12.
- Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 2004; Suppl 4: 28-37.
- Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 15: 4253-4.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
- Capsoni F, Longhi M, Weinstein R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 219-24.
- Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, Goss AN. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J* 2005; Suppl 2: 4-13.
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653-61.
- Voskaridou E, Anagnostopoulos A, Konstantopoulos K, Stoupa E, Spyropoulou E, Kiamouris C, et al. Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with β -thalassemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 2006; 91: 1193-202.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
- Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorp-

- tion markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density *Bone* 2007; 40: 123-43.
15. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate *Bone* 2007; 41: 122-8.
 16. Hosking D. Pharmacological therapy of Paget's and other metabolic bone diseases. *Bone* 2006; 38 (2 Suppl): 3S-7S.
 17. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saïdi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 898-908.
 18. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
 19. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
 20. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 945-52.
 21. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42: 327-9.
 22. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 289-95.
 23. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1658-68.
 24. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, Mouloupoulos 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.
 25. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
 26. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2: 7-14.
 27. Krueger CD, West PM, Sargent M, Lodolce AE, Pickard AS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 276-84.
 28. Changes to the precautions and post-marketing experience sections of Aredia (pamidronate disodium) injection and Zometa (zoledronic acid) injection prescribing information related to osteonecrosis of the jaw. September 24, 2004 (<http://www.novartis.com>).
 29. Bennett CL, Nebeker JR, Lyons EA, Samore MH, Feldman MD, McKoy JM, et al. The Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *JAMA* 2005; 293: 2131-40.
 30. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104: 83-93.
 31. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, Tomich C. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006; 116: 115-20.
 32. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust* 2005; 182: 417-8.
 33. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.
 34. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1123-8.
 35. Gibbs SD, O'Grady J, Seymour JF, Prince HM. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust* 2005; 183: 549-50.
 36. Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG: Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod* 2005; 31: 759-63.
 37. Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1669-74.
 38. Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33: 395-403.
 39. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
 40. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1675-81.
 41. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 155-60.
 42. Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Perez A, Sebastian-Lopez C. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E76-E79.
 43. Vannucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, Bosi A. Os-

- teonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 128: 738.
44. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 613-7.
 45. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-23.
 46. Calvo-Villas JM, Tapia Torres M, Govantes Rodriguez J, Carreter de Granda E, Sicilia Guillen F. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma during and after treatment with zoledronic acid. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 576-9.
 47. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahstevanos 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.
 48. Wutzl A, Eisenmenger G, Hoffmann M, Czerny C, Moser D, Pietschmann P, et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate treatment in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118: 473-8.
 49. Rossi D, D'Orto O, Pagani D, Agazzi A, Marzano U, Derada Troletti G, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: e1-e5.
 50. Soileau KM. Oral post-surgical complications following the administration of bisphosphonates given for osteopenia related to malignancy. *J Periodontol* 2006; 77: 738-43.
 51. Tsai WS, Haghighi K, Placa SJ. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a case report and literature review. *Gen Dent* 2006; 54: 215-9.
 52. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MG, Paula LM, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 14-21.
 53. Errante D, Mannucci N, Bernardi D, Bianco A, Salvagno L. Comment on "Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates." *Ann Oncol* 2006; 17: 350-2.
 54. Nelson MV. Special precautions. *Br Dent J* 2005; 198: 628.
 55. Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* 2005; 66: 658.
 56. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1100-3.
 57. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascularosteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 588-93.
 58. Dannemann C, Zwahlen R, Gratz KW. Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteochemonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 504-9.
 59. Salesi N, Pistilli R, Marcelli V, Govoni FA, Bozza F, Bossone G, et al. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis: a review of twelve cases. *Anticancer Res* 2006; 26: 3111-5.
 60. Thakkar SH, Isada C, Smith J, Karam MA, Reed J, Tomford JW, et al. Jaw complications associated with bisphosphonate use in patients with plasma cell dyscrasias. *Med Oncol* 2006; 23: 51-6.
 61. Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. *J Endod* 2005; 31: 831-4.
 62. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Guidotti R, Ripasarti A, Zanzucchi E, et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed* 2006; 77: 109-17.
 63. Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral Dis* 2005; 11: 365-9.
 64. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117: 440-1.
 65. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-7.
 66. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ciccarelli R, Lo Muzio L. Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1475-7.
 67. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006; 81: 73-5.
 68. Treister N, Woo SB. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2006; 355: 2348.
 69. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48: 56-64.
 70. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
 71. Carter G, Goss AN, Doeckel C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005; 182: 413-5.
 72. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc*. 2006; 137: 1115-9.
 73. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1363-70.
 74. American Dental Association Council on Scientific Affairs: Expert panel recommendations: Dental manage-

- ment of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dental Assoc* 2006; 137: 1144-50.
75. Corrado A, Cantatore FP. I bisfosfonati: caratteristiche chimiche, effetti biologici scheletrici ed effetti extra-scheletrici. *Reumatismo*, 2005; 57: 142-53.
76. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
77. Package Insert Revisions re: Osteonecrosis of the jaw: Zometa (zoledronic acid) injection and Aredia (pamidronate disodium) injection. Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting, March 4, 2005 [<http://www.fda.gov>].
78. Lane JM, Serota AC. Osteoporosis therapy. *Curr Opin Orthop* 2006; 17: 451-5.
79. Delanian S, Depondt J, Lefaix J. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck*. 2005; 27: 114-23.
80. Bianchi F, Volpi R, Testori T, Galli F, Del Fabbro M, Francetti L, Capsoni F. Utilizzo dei bisfosfonati in odontostomatologia. Revisione della letteratura. *Italian Oral Surgery* 2006; 4: 1-6.
81. Van Poznak C, Ward BB. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Opin Orthop* 2006; 17: 462-8.