

Atti del Corso di Aggiornamento SICOI

“La chirurgia orale nel paziente con patologie sistemiche: linee guida diagnostiche e procedurali”
Camaione, 15 marzo 2008

“I pazienti in terapia con bifosfonati: indicazioni e limiti al trattamento chirurgico”

Autore: **Carolina Sannino**

Laureata in Medicina e Chirurgia nel 1988 presso l'Università Statale di Milano, specializzata in medicina interna presso lo stesso ateneo nel 1994. Responsabile del Servizio di Medicina Interna presso l'Istituto Stomatologico di Milano dal 1997 con compiti di attività clinica rivolta ai pazienti che afferiscono alla chirurgia maxillo-facciale della stessa struttura. Ha collaborato per corsi d'aggiornamento organizzati all'Ordine dei Medici di Milano, e pubblicato su diverse riviste scientifiche.

L'osteonecrosi dei mascellari correlata all'uso dei bifosfonati (BRONJ o BON bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws), ovvero la persistente esposizione ossea nel cavo orale, in assenza di segni di guarigione, da otto o più settimane in pazienti mai sottoposti a radioterapia, che abbiano fatto pregresso uso o siano contestualmente alla diagnosi, in terapia con bifosfonati, è una realtà patologica di relativa recente acquisizione, prepotentemente giunta alla ribalta negli ultimi cinque anni circa.

Le prime segnalazioni risalgono alla fine del 2002 in coincidenza con la diffusione in ambito oncologico dell'uso dei bifosfonati di seconda e terza generazione, i cosiddetti aminobifosfonati.

La BRONJ tuttavia, va considerata una possibile complicanza terapeutica conseguente la somministrazione di qualsiasi tipo di bifosfonato, sia esso di prima generazione, privo cioè, di gruppo azotato, non amino-bifosfonato, o di seconda o terza generazione, ovvero contenente nella propria struttura molecolare rispettivamente una o due atomi di azoto.

Si tratta di una realtà patologica invalidante, poiché nelle sedi colpite non vi è restitutio ad integrum; l'osso affetto va incontro a necrosi, e talora può anche essere spontaneamente espulso in forma di sequestro.

La patologia in questione coinvolge in tema di prevenzione, diagnosi precoce, counseling, management, odontoiatri e chirurghi maxillo-facciali in collaborazione con gli specialisti delle più varie aree cliniche nelle quali sono prescritti i bifosfonati.

Essi sono preziosissimi strumenti farmacologici definiti anti-risorbitivi, poiché il loro principale ma non unico, target è rappresentato dagli osteoclasti. Sono in grado di interferire con i delicati e complessi processi che regolano l'osteoclastogenesi, la sopravvivenza degli osteoclasti maturi e la produzione di varie citochine.

Somministrati nelle condizioni patologiche caratterizzate da prevalente riassorbimento, come nel caso dei secondarismi ossei, nell'osteoporosi primitiva e secondaria, nel Morbo di Paget e nella osteogenesi imperfetta, sono in grado di arrestare la tendenza al decremento della massa ossea.

In ambito oncologico prevengono le manifestazioni correlate alla progressione ossea della malattia tumorale riducendo del 35% il rischio di frattura non vertebrale, del 31% quello vertebrale, del 33% il ricorso alla radioterapia, del 46% il rischio di ipercalcemia maligna sono in grado di migliorare significativamente la qualità di vita dei pazienti oncologici, pur non incidendo sulla loro sopravvivenza. Da almeno venti anni sono i farmaci maggiormente prescritti, per la prevenzione e cura dell'osteoporosi primaria e secondaria, patologie a forte impatto socio-economico.

Basti considerare a tal proposito, che negli Stati Uniti si verificano ogni anno 700.000 fratture vertebrali, per 150.000 delle quali, è necessario un ricovero con costo annuo superiore a 1.6 miliardi di dollari, che la disabilità generata dall'osteoporosi costringe i pazienti a più giorni di immobilità rispetto all'ictus, all'infarto o al tumore della mammella e le spese sostenute direttamente dallo Stato (per ricoveri

ospedalieri e assistenza domiciliare) a causa delle fratture su base porotica 17 bilioni di dollari nel 2001 (47 milioni ogni giorno) sarebbero in aumento secondo la National Osteoporosis Foundation.

Il ruolo causale dei Bs nel determinare l'osteonecrosi dei mascellari è postulato sulla base dell'esperienza clinica senza alcuna evidenza scientifica. Si suppone che, bloccando il turnover osseo per inibizione dell'attività osteoclastica, rendano i mascellari, distretti fisiologicamente ad alto rimaneggiamento, maggiormente esposti a microfratture per effetto delle forze masticatorie. La concomitanza con soluzioni di continuo delle mucose, metterebbe poi il tessuto osseo 'congelato' a contatto con la microflora orale, a ciò conseguirebbe l'insorgere di processi cronici difficilmente controllabili somiglianti per le caratteristiche istopatologiche, all'osteomielite ma a differenza di questa, scarsamente responsivi alla radicalità chirurgica tout court.

Ai bifosfonati di ultima generazione sono state peraltro, ascritte proprietà antiangiogenetiche, ed elevatissima affinità per la matrice ossea (10.000, 100.000 volte superiore a quella dei bifosfonati di prima generazione) caratteristiche che possono ulteriormente spiegare la marcata riduzione del fisiologico rimodellamento nei distretti mascellari ove tali farmaci si accumulano.

Mancano dati epidemiologici precisi sulla reale incidenza e prevalenza della BRONJ.

Secondo la letteratura, l'incidenza cumulativa oscillerebbe dallo 0.8 al 12%, si suppone però che con la diffusione delle conoscenze in merito, con il prolungamento temporale dell'esposizione ai bifosfonati, ed il follow-up dei pazienti esposti, questo dato possa essere in crescita.

Il goal treatment resta la prevenzione, in quanto ad oggi nessun trattamento dei casi conclamati può garantire la restitutio ad integrum.

La diffusione delle conoscenze in merito a questa patologia, lo sforzo di unificare la condotta del suo management in base ai suggerimenti emanati da task force costituite da esperti nel trattamento di numerosi casi clinici, permetterà di sfruttare al meglio i vantaggi farmacologici dei Bs, prevenendone le complicanze .

L'AAOMS (american association of oral maxillo surgeons) indica che per porre diagnosi di BRONJ, debbano essere soddisfatti i seguenti requisiti:

- 1) pregressa o concomitante terapia con bifosfonati e.v /os
- 2) presenza di osso esposto nel cavo orale in assenza di segni di guarigione da più di otto settimane
- 3) assenza di precedente radioterapia sul distretto cervico-facciale

I fattori di rischio per lo sviluppo della BRONJ sono:

- 1) farmaco correlati: i bifosfonati sono diversi per potenza e prevedono schedule di somministrazione differenti a seconda delle patologie sottostanti
- 2) anatomo e chirurgia dento-alveolare correlati: la BRONJ insorge più frequentemente dove l'osso è più compatto, meno irrorato, ricoperto da mucosa più sottile (tori linguale e palatino, anello miloioideo, esostosi). Il rapporto tra le localizzazioni mandibolo/mascellare è di 2:1. Il rischio di BRONJ è 7 volte più frequente nei pazienti in trattamento con Bs e.v. esposti a chirurgia dentoalveolare rispetto a quelli non operati
- 3) demografici e correlati alle patologie sistemiche concomitanti: il rapporto femmine/maschi affetti è 2.5, è più colpita la razza caucasica, nella fascia di età compresa tra i 40 e 70 anni, sono maggiormente esposti i pazienti affetti da neoplasia, disendocrinopatie, anemia, disturbi della coagulazione, patologie autoimmunitarie, in corticoterapia cronico massiva
- 4) correlati allo stato di salute parodontale e conservazione della dentatura: in presenza di spicole ossee o protesi incongrue sono più probabili le lesioni mucosali, le tasche gengivali possono

favorire infezioni con conseguente aumento del rischio d'insorgenza della patologia in questione

- 5) correlati allo stato nutrizionale che, se mal conservato, è un fattore predisponente; al consumo alcolico e fumo di sigaretta a loro volta, fattori favorenti.

Esiste una relazione tra durata dell'esposizione ai Bs ed insorgenza della BRONJ che secondo l'AIFA è di due anni per lo zoledronato, tre anni per il pamidronato, residronato, alendronato e di cinque anni per il clodronato. Questi tempi possono essere sensibilmente ridotti in concomitanza di cortico-terapia massiva e comorbidità favorenti.

Dai dati desumibili dal registro nazionale di farmacovigilanza dell'AIFA su 203 segnalazioni nel 2006, ben 144 venivano definite gravi per invalidità permanente ed ospedalizzazione prolungata.

Nei pazienti oncologici resta primario nell'orientamento delle scelte terapeutiche, il dare priorità alla patologia oncologica per i vantaggi che i Bs determinano in termini di qualità di vita dei pazienti, laddove esistano segni della progressione scheletrica del tumore condizionanti dolore osseo cronico, rischio di paresi e di ipercalcemia maligna specie in presenza delle lesioni litiche.

Dunque il compito degli odontoiatri in collaborazione con gli oncologi, è per i pazienti che dovranno iniziare la terapia con i Bs e.v., inquadrare lo stato di salute del cavo orale, con l'ausilio dell'esame obiettivo, sondaggio parodontale e ortopantomografia .

Schedare i pazienti per regolari controlli clinici da effettuarsi con frequenze diverse a seconda che appartengano a classi di rischio:

- 1) basso, se con dentatura ben conservata e buono stato parodontale, o edentuli con protesi congrua (ogni 6-12 mesi)
- 2) medio, se con pochi elementi dentali e residui radicolari a rischio di osteite (ogni 4-6 mesi)
- 3) elevato, se portatori di protesi incongrue, di impianti endosseï, con pregressa storia di plurime estrazioni dentali e parodontopatia diffusa (ogni 3-4 mesi).

Tutte le condizioni critiche che richiedono un trattamento chirurgico vanno risolte nel periodo antecedente l'inizio delle infusioni dei Bs (14-21 gg o il tempo necessario al rilievo dei segni di guarigione delle mucose e dell'osso alveolare).

Ai pazienti dovrà essere insegnata ed incoraggiata una scrupolosa igiene orale che sia comunque sempre rispettosa dell'integrità delle mucose.

Per coloro che sono già in terapia con i Bs e.v. e non presentano alcun segno di BRONJ, va raccomandata una scrupolosa igiene orale quotidiana, vanno programmati regolari controlli clinici, con applicazione di protocolli di prevenzione (sondaggi paradontali, indici di placca).

Si deve dare preferenza a soluzioni terapeutiche conservative, bisogna eliminare ogni fonte di traumatismo dei tessuti molli; va evitata l'implantologia.

I pazienti in trattamento con bifosfonati orali sono altrettanto a rischio di sviluppare l'osteonecrosi dei mascellari, anche se più raramente.

Generalmente i quadri clinici sono meno drammatici e maggiormente responsivi alle terapie, soprattutto per l'assenza di numerosi fattori di rischio tipici dei pazienti oncologici come quelli correlati alla polichemioterapia e compromissione dello stato clinico generale.

I dosaggi per via orale non sono paragonabili a quelli in uso in oncologia, tuttavia la BRONJ è una complicanza da ascrivere all'intera classe dei bifosfonati.

Si ritiene che i pazienti in terapia con Bs os da meno di tre anni in assenza di corticoterapia e comorbidità favorenti la necrosi ossea, non debbano essere esonerati dalla chirurgia elettiva.

Certamente è prudentiale che le manovre chirurgiche siano eseguite sotto profilassi antibiotica ed informando i pazienti del rischio, seppur basso, di sviluppo della complicanza con dettagliato consenso informato.

Per i pazienti in terapia con Bs os da tre o più anni, o da tempo più breve ma in concomitanza di terapia corticosteroidea, si raccomanda in concordanza con gli specialisti prescrittori di osservare, quando possibile, una drug holiday di circa tre mesi, prima di affrontare la chirurgia elettiva. La terapia con Bs andrebbe poi ripresa, solo dopo evidenti segni di guarigione ossea.

A questi pazienti va consigliata una profilassi antibiotica ad ampio spettro ed effettuata l'igiene professionale preventiva.

Protocollo di Marx e suggerimenti per i pazienti in trattamento con bifosfonati per os che debbano essere sottoposti a chirurgia orale:

Trattamento con bifosfonati da oltre tre anni

- Contattare il prescrittore per concordare una drug-holiday di 3 mesi prima e dopo la chirurgia, ma preferibilmente per un anno.
- Determinare il livello di CTx telopeptide serico al momento della consultazione, ed immediatamente prima della chirurgia. Il CTx deve essere ≥ 150 pg/mL prima di procedere chirurgicamente.
- Raccogliere un dettagliato consenso informato riguardo il rischio di osteonecrosi correlato (BON).
- Ricorrere se possibile ad un trattamento farmacologico a lungo termine alternativo ai Bs.

Trattamento con i bifosfonati da meno di 3 anni in assenza di fattori di rischio clinici o radiografici (a)

- Il livello di CTx telopeptide serico deve essere > 150 pg/mL.
- Procedere alla pianificazione della chirurgia previa raccolta di dettagliato consenso informato riguardante il rischio di possibile futura osteonecrosi post-chirurgica.
- Programmare regolare follow-up del paziente; contattare il curante per discutere trattamenti alternativi ed intermittente drug holidays.

Trattamento con i bifosfonati da < 3 anni con 1 o più fattori di rischio clinico o radiografico (a)

- Stop della terapia con bifosfonati per 3 mesi.
- Se il livello del CTx è < 150 pg/mL,
- procrastinare l'intervento chirurgico e smettere la terapia per almeno 3 o più mesi
- ridosare il livello di CTx 3 mesi più tardi.
- se CTx > 150 pg/mL procedere all'intervento.
- se CTx rimane < 150 pg/mL allora non operare e rivalutare CTx ancora tra 3 mesi.
- 3 mesi di sospensione dei bifosfonati dopo la chirurgia

Note: CTx = C-telopeptide. (a) corticoterapia, ampia lamina dura oppure osso sclerotico.

Non esiste unanimità in merito al tema dell'implantologia nei pazienti in trattamento con i Bs orali, l'american academy of periodontology (AAP) indica un rischio "aneddotico" di sviluppo di BON, l'american association of maxillo-surgeons (AAOMS) non pone controindicazioni specifiche, l'american society of bone mineral research (ASBMR) consiglia la limitazione delle procedure chirurgiche, l'associazione italiana degli odontoiatri (AIO) controindica l'implantologia.

Si ribadisce che questi pazienti debbono esserne edotti del rischio che corrono tramite consenso informato ed in previsione del prosieguo a lungo termine della terapia con Bs, dovrebbero essere schedati per uno stretto monitoraggio clinico.

Per i pazienti con quadri di BRONJ conclamata siano essi in terapia con Bs e.v. o per os, l'AAOMS indica la seguente classificazione:

Stadio 1) in presenza di osso esposto senza sintomi di accompagnamento né segni d'infezione

Stadio 2) in presenza di osso esposto con dolore e segni di flogosi ed infezione

Stadio 3) in presenza di osso esposto con dolore, infezione ed uno dei seguenti segni: frattura patologica, fistolizzazione extra-orale, osteolisi estesa al margine osseo inferiore.

Secondo lo staging di cui sopra, l'AAOMS suggerisce le seguenti strategie terapeutiche:

Stadio 1) nessun intervento invasivo, educazione del paziente all'igiene orale e follow-up

Stadio 2) sciacqui orali con clorexidina allo 0.12%, terapia antalgica ed antibiotica ad ampio spettro con penicillina, cefalexina, clindamicina, fluorochinolonici di prima generazione, solo debridements superficiali per ridurre il traumatismo e flogosi dei tessuti molli

Stadio 3) terapia antalgica ed antimicrobica ad ampio spettro, surgical debridement, sequestrectomia nel più ampio possibile rispetto dei tessuti limitrofi per evitare ulteriori esposizioni ossee .

Nel caso di quadri drammatici di fratture patologiche ed ampie osteolisi, eventuali segmentectomie da effettuarsi in corso d'interruzione dei bifosfonati concordata con gli specialisti prescrittori e sotto terapia antimicrobica ad ampio spettro in ambiente ospedaliero.

Si suggerisce in caso d'intervento chirurgico di ricorrere alla piezo-surgery per i maggiori vantaggi, rispetto all'uso delle frese tradizionali in termini di precisione delle osteotomie senza surriscaldamento dei tessuti circostanti.

L'esperienza sinora raccolta evidenzia comunque una superiorità della terapia farmacologica conservativa, poiché è praticamente impossibile individuare margini di tessuto osseo esenti dagli effetti inibitori dei bifosfonati. Spesso il compito è quello di fare convivere il paziente con l'osso esposto, fino a che quest'ultimo sarà in grado di svolgere la funzione di sostegno, controllando la sovrapposizione delle infezioni che generano sintomatologia dolorosa.

Va segnalato infatti, che in questi pazienti la chirurgia palliativa e resettiva è spesso gravata da alta percentuale di recidiva.

Generalmente la biopsia ossea per porre diagnosi di BRONJ va evitata, stante il rischio connesso alla stessa manovra di scatenare o aggravare il problema.

Tuttavia in presenza di un alto sospetto di secondarismo neoplastico da confermare con l'istologia, ed in tutti i casi ove è posta indicazione per la chirurgia palliativa e resettiva è opportuno richiedere l'esame istologico ed il colturale con antibiogramma per orientare la terapia antimicrobica ed escludere la presenza di actinomiceti.

L'efficacia dell'ossigenoterapia iperbarica (OTI) in caso di BRONJ non sembra confermata dall'esperienza clinica sinora raccolta.

Consenso informato chirurgico per i pazienti in terapia con bifosfonati

Io sottoscritto Sig./ra.....

Dichiaro che in seguito alla mia patologia di base

- neoplasia mammaria
 - prostatica
 - polmonare
 - renale
 - tiroidea
 - mieloma multiplo
 - linfoma
 - altro

osteopenia/osteoporosi

sono sono stato in terapia con:

- pamidronato (Aredia) zoledronato (Zometa) neridronato (Nerixia..)
- clodronato (Difosfonal, Clody, Clasteon, Ossiten...)
- alendronato (Dronal, Fosamax, Fosavance, Adronat....)
- residronato (Actonel..)
- ibandronato (Bonviva, Bondronat...)

dal..... al.....

assumo ho assunto cortisonici Tipo..... dal.....al.....

Essendo attualmente affetto da.....e
dovendo per questo subire intervento chirurgico di.....sono
stato reso edotto in modo esauriente dei rischi aggiuntivi di complicanze post-operatorie quali:

- OSTEONECROSI OSSEA NELLA REGIONE D'INTERVENTO
- ALGIE A CARICO DELLA ZONA TRATTATA
- FETOR ORALIS
- RISCHIO DI FRATTURA PATOLOGICA DELL'OSSO
- ESTENSIONE DELL'AREA DI NECROSI OSSEA
- PROLUNGAMENTO DELLE TERAPIE MEDICHE
- ASCESSUALIZZAZIONE E DRENAGGIO DI MATERIALE PURULENTO
- FISTOLIZZAZIONE CUTANEA
- SEPSI
- MEDIASTINITE

Dichiaro di essere stato informato verbalmente, di aver letto e compreso quanto sopra riportato, di essere stato edotto delle alternative terapeutiche in modo esauriente.

Dichiaro nel pieno delle mie facoltà di essere concorde a sottopormi all'intervento chirurgico propostomi.

Data.....

Firma del medico.....

Firma del paziente.....

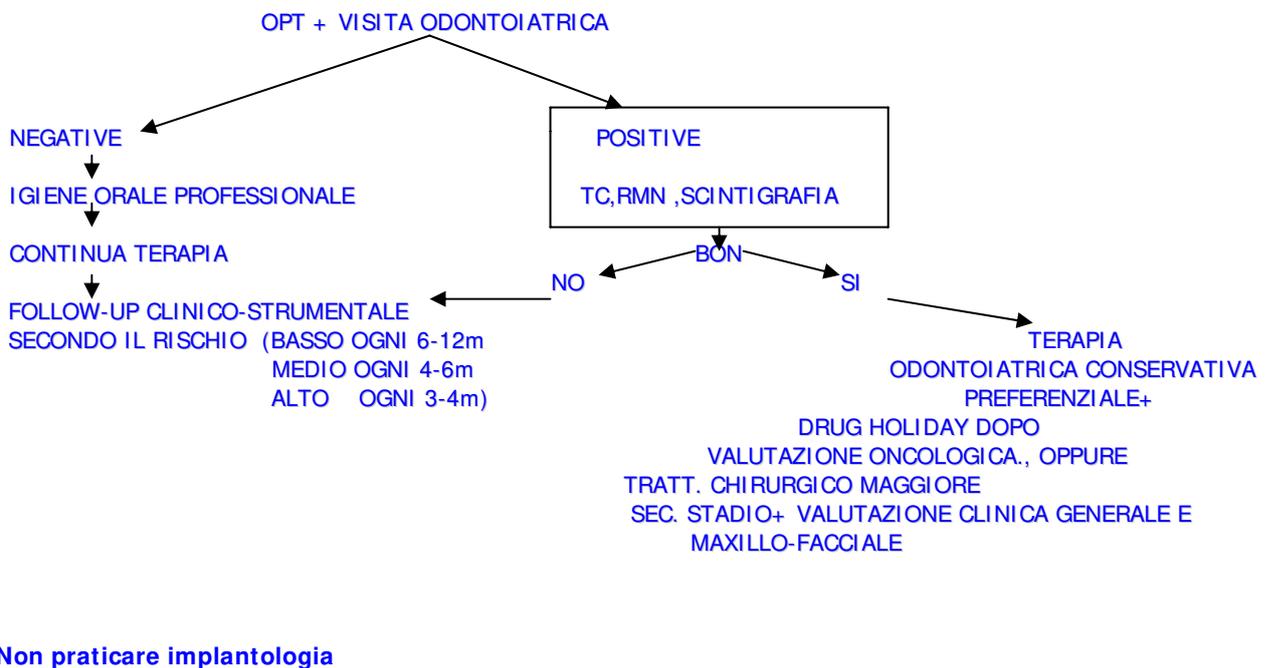
TABELLA PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI BRONJ

F	M	età	Bs ev	Zld	Pmd	n cicli	Bs os/im	Ald	Rsd	Nrd	Ibd	Cld	<3aa	>3aa	patologia	corticotp	fumo	alcool	Hb	CT	DM	Ctx
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								

Legenda

F femmina, M maschio, Bs bifosfonato, Zld zoledronato, Pmd pamidronato, Ald alendronato, Rsd residronato, Nrd neridronato, Ibd ibandronato, Cld clodronato, corticotp corticoterapia, Hb emoglobina, CT chemioterapia, DM diabete mellito, CTx CTxtelopeptide plasmatico

Algoritmo per i pazienti in terapia con bifosfonati e.v.



Indicazioni ADA per trattamento dei pazienti in terapia con Bs per os (2006)

TERAPIE CONSERVATIVE: CONSENTITE TUTTE SENZA PROFILASSI (PRATICARE ANESTESIA LOCALE SENZA VASOCOSTRITTORE)

TRATTAMENTI ENDODONTICI : PORRE ATTENZIONE ALLA MANIPOLAZIONE DELL'OSSO PERIAPICALE

TRATTAMENTI PROTESICI: VALUTARE ED ELIMINARE EVENTUALI COMPRESSIONI IMPROPRIE DEI MANUFATTI PROTESICI RIMOVIBILI

TRATTAMENTI PARODONTALI: APPROCCIO PREFERIBILMENTE NON CHIRURGICO
ATTENZIONE ALLA GUIDED BONE RIGENERATION

IN TUTTI I CASI STILARE UN DETTAGLIATO CONSENSO INFORMATO

PER L'IMPLATOLOGIA SI SOTTOLINEA CHE E' PROSCRITTA PER CHI E', OD E' STATO IN TRATTAMENTO CON BS E.V., MENTRE PER COLORO CHE SONO IN TERAPIA CON BS PER OS SI SEGNALE CHE LA QUESTIONE E' APERTA. AD OGGI SONO STATI PUBBLICATI DATI RIGUARDANTI STUDI RETROSPETTIVI SU PAZIENTI IMPIANTATI CHE ERANO STATI POSTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI PER OS, SENZA EVIDENZIARE COMPLICANZE SIGNIFICATIVE (34) (dati aggiornati al 2008)

Protocollo di Marx in caso di chirurgia in pazienti trattati con Bs per os

Uso di Bs > 3anni

contattare il prescrittore per concordare drug holiday pre e post-chirurgica di 3 mesi pre e post (meglio sospensione per un anno dopo la chirurgia orale)

dosaggio Ctx a momento della prima valutazione e nell'immediato preoperatorio

operare per valori > o uguali a 150 pg/ml

stilare un consenso informato dettagliato sui rischi di BON

Uso di Bs < 3 anni

in assenza di fattori clinici e radiografici aggravanti il rischio di BON, operare per valori di Ctx > 150pg/ml previo dettaglio consenso chirurgico

Contattare il prescrittore per concordare una drug holiday post-operatoria

Uso di Bs < 3anni in presenza di altri fattori di rischio (terapia steroidea, sclerosi ossea)

Concordare drug holiday pre-operatoria di tre mesi

Se Ctx < 150pg/ml ritardare la chirurgia altri tre mesi e ridosare Ctx

Se Ctx > 150pg/ml procedere all'intervento

Concordare sospensione farmacologica dei Bs nel postoperatorio sino a segni certi di guarigione

E' consigliabile procedere alla chirurgia previa profilassi antibiotica combinata ad ampio spettro

Sette giorni prima e dopo l'intervento con amoxicillina + metronidazolo a dosaggi pieni. In alternativa all'amoxicillina nei soggetti allergici si può ricorrere ai macrolidi o chinolonici. Valutare l'impostazione terapeutica a secondo dello stato di salute dei tessuti parodontali.

Bibliografia

1. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, 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.
2. Hillner BE, Ingle JN, Chebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21:4042-57.
3. Major P, Lortholary A, Hon J, 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 Oncology.* 2001;19:558-67.
4. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1458-68.
5. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:879-82.
6. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind placebo-controlled trial. *Cancer.*2004;100:2613-21.
7. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, 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* 2002; 7:377-87.
8. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20: 3719-36.
9. Haderslev KV, Tjellessen L, Soresen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000; 119:639-46.
10. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:462-6.
11. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, et al. ten years' experience with alendronate For osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189-99.
12. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in Primary biliary cirrhosis: a randomized placebo controlled trial. *Hepatology* 2005;42:762-71.

13. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the Jaws: a growing epidemic (Letter). *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:115-8.
14. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated With the use of bisphosphonates: review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62: 527-34.
15. Estilo CL, Van Posnak CH, Williams T, et al. osteonecrosis of maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: a retrospective study. *J Clin oncol. Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;22:8088.
16. Hohnecker JA. Novartis “Dear Doctor” Precautions added to label of Aredia and Zometa. September 24, 2004.
17. 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.
18. Bagan JV, Jmenez Y, Murillo J, et al Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases (Letter). *Oral Oncol.* 2006;42:327-9.
19. Migliorati CA, Shubert 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.
20. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust.* 2005; 182:417-8.
21. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006; 144:753-61.
22. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates (Letter). *N Engl J Med.* 2005;353:99.
23. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8580-7.
24. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, et al. Analysis of frequency and risk factors for developing bisphosphonate associated necrosis of the jaw. *Blood.* (American Society of Hematology Annual meeting Abstract) 2005;106:5057.
25. Cafro AM, Barbarano LA, Andriani A, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with chronic bisphosphonates therapy: an Italian experience. *Blood.* (American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts) 2005;106:5152.
26. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonate are associated with increased risk for jaw surgery in Medical claims data; is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:917-23.

27. Report of the Council of Scientific Affairs. Expert panel recommendations: dental Management of patients on oral bisphosphonate therapy. American Dental Association. <http://www.ada.org/pro/resources/topics/osteonecrosis.asp>. 2006.
28. Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hurn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patient with cancer. *J Clin Oncol Pract* 2006; 2:7-14.
29. Migliorati CA, Castiglia J, Epstein J, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with Bisphosphonate-associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1658-68.
30. American Association of Endodontists Position Statement Endodontic implications of Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. <http://www.aae.org/dentalpro/guidelines.htm>.
31. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar V. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1100-03.
32. Choeu AH, Siegel D, Landesberg R, Althoff M, et al. A case series of hyperbaric oxygen treatment for non-radiation induced osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64(sup):80-1.
33. Lam D, Sandor G. A review of Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its Management. *JCDA* 2007; 73:417-422
34. Bao-Thy Grant, DDS,* Christopher Amenedo, DDS,†
Katherine Freeman, DrPH,‡ and Richard A. Kraut, DDS§ *J Oral Maxillofac Surg* 66:223-230, 2008