

임플란트와 연관된 비스포스포네이트 연관 골괴사

권대근
경북대학교 치의학 전문대학원 구강악안면외과

Implant associated Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

Tae-Geon Kwon
Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry,
Kyungpook National University

Corresponding Author : Tae-Geon Kwon, DDS, PhD
Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry,
Kyungpook National University
188-1 Samduck-dong 2ga, Jung-gu, Daegu, 700-412, Korea
Tel : +82-53-600-7551 Fax : +82-53-426-5365 E-mail : kwondk@knu.ac.kr

Abstract

Bisphosphonates are widely prescribed for many patients with osteoporosis who can be a potential candidate for dental implant treatment. The prognosis of dental implant placed in patients covering bisphosphonates (BP) remained in controversial issue. Considering the time between implant placement and BP administration, various reports had shown that previous well functioning dental implant also can be developed to BRONJ after BP initiation. Therefore, potential risk of BRONJ need to be explained to patients before or after the dental implant installation if intravenous BP or long term oral BP administration is indicated.

Key words : Bisphosphonate, Jaw, Necrosis, Implant

I. 서론

골다공증치료 및 골 전이성 암치료를 널리 이용되는 비스포스포네이트 (bisphosphonate, BP) 투여 후 생기는 골 괴사증례(비스포스포네이트 연관 골괴사, Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ)가 2003년 Marx (2003), Migliorati (2003) 등에 의하여 문헌에 보고된 이래로 다양한 임상증례들이 보고되고 있다. BRONJ는 BP투여 중 혹은 투여 후에 구강 악안면영역에 8주 이상 골노출이 지속되는 경우에 진단되며 방사선조사병력이 있는 경우는 제외한다 (Rugiero 2009). 우리나라에서도 Choi 등이 2009년도에 첫 증례를 보고한 이래 다양한 보고들이 이어져오고 있다 (Son 2009, Han 2011). 골다공증환자의 치료제로 쓰이는 BP가 턱뼈의 골괴사(jaw necrosis)를 유발할 가능성에 대하여 많은 임상 치과 의사들의 우려가 높아지고 있다. 이미 여러 문헌과 증례보고를 통하여 치과 의사들이 BRONJ에 대한 이해가 높지만, 최근 들어서 골다공증 치료를 받고 있는 환자에 대한 치료에 대하여 치과 의사들이 과도하게 방어적인 자세를 취하는 경향이 나타나고 있다. 고령화 사회를 넘어서 초고령화 사회에 진입하는 우리나라의 현실을 비추어볼 때, 골다공증 치료를 받는 환자에 대한 치료를 꺼리게 될 경우 환자들의 진료접근이 제한될 우려가 있다. 치과 의사의 입장에서 이러한 BRONJ 환자에 대한 이해뿐 아니라 골다공증 환자에 대한 치료 원칙을 이해하고 각각의 치료제의 특성을 파악하는 것이 우선이다. 또한 BRONJ 위험을 최소화하면서 안전한 치과적 수술을 수행하고, 임플란트를 식립할 수 있도록 질환의 양상을 잘 파악하는 것이 필요하다. 본 논문에서는 BP 투약과 관련한 임플란트 관련 BRONJ의 일반적인 임상 양상을 파악하여 BP 치료중인 임플란트 식립 환자의 진료에 기본 자료를 제공하고자 한다.

II. BP치료와 관련하여 초래된 BRONJ의 임상적 양상

1. BP의 임상적 작용과 임플란트 식립에 대한 영향

대부분의 BRONJ는 nitrogen기를 가지는 BP(amino-BP)투여 후에 대부분 나타나는 것으로 알려져 있다. BP가 골조직의 무기질에 결합하여 골흡수가 될 때 서서히 유리되고, 방출된 BP는 파골세포에 의하여 흡수된다. BP는 파골세포에 의하여 흡수된 후, cholesterol synthesis와 관련된 mevalonate pathway를 억제함으로써 최종 산물인 farnesyl pyrophosphate의 형성을 억제하게 된다 (Coleman). 이러한 mevalonate pathway 억제는 세포 내 vesicular transport가 저해되는 결과를 초

래하며, 이로 인하여 osteoclast는 골 흡수 기능에 필수적인 역할을 하는 파골세포의 ruffled border의 정상적인 형성이 불가능하게 된다 (Matsumoto). 일반적으로 BP는 정맥주사나 경구로 투여된다. Multiple myeloma나 유방암 또는 전립선 암으로 인한 골전이가 동반된 환자의 경우는 정맥주사를 통한 zoledronate, pamidronate 등의 정주제제를 이용하지만, 골다공증환자의 대부분은 alendronate, risedronate, ibandronate와 같은 경구제제를 흔히 이용하게 된다. 가장 널리 이용되는 경구용 BP인 alendronate의 경우 골조직의 전체에서 차지하는 무기질의 레벨을 증가시키지만 골조직의 부피(bone mass)를 증가시키지는 못하는 것으로 보고되고 있다. 이로 인하여 골조직내의 과도한 무기질화가 진행되며 골조직이 충격에 취약한 구조가 되어 미세골절에 쉽게 이환되게 된다 (Odvina 2005, Reid 2009).

임플란트 식립 환자에 있어서 BP가 투여되는 대부분의 경우는 전이성 골질환이나 multiple myeloma와 같은 악성종양보다는 골다공증이 동반된 경우가 다수를 차지하므로 과연 BP가 이러한 임플란트 식립에 어떠한 영향을 미치는지 다양한 연구가 이루어져 왔다. Madrid & Sanz (2009)가 보고한 1966년에서 2008년까지의 출판된 문헌의 분석에 의하면, 오직 한편의 전향적 연구 (Jeffcoat 2006)와 세편의 후향적 연구 (Fugazzotto 2007, Bell & Bell 2008, Grant 2008)에서 BP투여가 임플란트 치료 성공률에 미치는 영향을 분석하였다고 하였다. 이들 논문에 의하면 임플란트 식립 후 2~4년간 경구 BP를 투여할 경우 95~100%의 성공률을 나타내어 BP 투여하지 않은 대조군보다 임플란트 성공률에서 차이가 없다고 보고하였다. Jeffcoat (2006)의 보고에 의하면 BP투여의 효과가 자연치열에서도 긍정적으로 나타나며, alendronate 투여 후 치성 감염과 치아 소실률이 통계적으로 유의하게 감소함을 보여준 적이 있다. 즉, IV BP투여하는 경우에는 임플란트 치료를 포함하는 모든 치과 수술적 치료가 BRONJ의 위험도를 증가시킨다는 것은 이미 밝혀진 바 있으나 (Vahtsevanos, Sarin, Yoneda, Woo), 경구용 BP를 투여하는 환자에 있어서는 임플란트 치료가 금지된다고 할만한 근거가 없음을 주장하는 다양한 논문들이 보고되어져 왔다 (Wang 2007, Madrid & Sanz). 이에 반해 Kasai 등 (2009)은 경구 BP 투여하는 환자에서 임플란트 성공률이 86% 인 반면, BP를 투여하지 않는 대조군 환자에서 95%의 성공률을 보고하였다. 최근 Yip (2012) 등은 337명의 40세 이상 여성환자에서 식립된 1181개의 임플란트를 대상으로 분석하여, 하나이상의 임플란트 실패가 존재할 경우를 실험군, 그렇지 않은 군을 대조군으로 하여 임플란트의 성공에 영향을 미치는 요소를 분석한 결과, 경구용 BP투여가 임플란트 실패확률을 2.69배 증가시키는 것으로 보고하였다. 비록 이러한 연구가 실험-대조군 선정의 통계적 편향이

나 샘플수의 한계 등을 가지고 있다 하더라도 임플란트 식립하는 환자의 경우 임플란트 식립 3~6개월 이전에 그리고 임플란트 식립 후 수개월간 BP를 중지하는 것을 권고하고 있다는 점에서 시사점이 크다고 하겠다.

2. BP투여와 관련된 BRONJ 병소의 양상

일반적으로 임플란트 식립 부위에 BRONJ가 발생하는 경우 장기간 임플란트 식립 부위 주변골의 노출, 화농성 삼출물의 배농, fistula나 sinus tract 등의 형성, 부종, 종창 또는 인접구조물 (상악동, 하악관, 비강저) 골파괴 혹은 침식소견이 동반된다 (Jacobsen 2011, Lazarovici 2010).

Fig. 1 증례에서 제시된 환자의 경우, 전신질환으로서 당뇨를 지속적으로 지니고 있었으며, 골다공증으로 인하여 지난 4년간 경구 BP를 지속적으로 복용하던 중 하악 치아소실로 인한 결손부위에 임플란트를 식립하였다. 임플란트 식립 후 약 1년 정도 경과 후 임플란트 식립 부위의 골 노출과 함께 임플란트 주위 감염소견으로 인하여 내원하였다. 환자는 지속적인 항생제 및 구강 내 세정제를 이용하여 보존적 치료를 시도하였으나 초진 후 약 5

개월 지나서 저절로 임플란트가 탈락하여 본원에 내원하였고 탈락한 임플란트 하방에도 여전히 괴사된 골의 노출이 동반되었음을 볼 수 있었다. 탈락한 임플란트는 주위의 골조직 일부와 골유합이 되어있는 상태에서 임플란트-골 계면을 일부 유지하면서 부골화를 이루며 탈락되는 양상, 즉 “en-block sequestration” 을 보였다 (Fig 1). 이러한 양상은 Shirota (2009), Lazarovici (2010), Favia (2011)의 증례에서도 관찰되는 것으로, 임플란트 주위에 BRONJ 발생시 하나의 흥미로운 특징으로 여겨진다. 이러한 패턴이 생기는 원인에 대하여서는 Kwon 등(2013) 이 가설을 제시한바 있으나 향후 이를 뒷받침할만한 추가적인 연구가 필요하다.

3. BP 투여 시기에 따른 임플란트 연관 BRONJ; Early, delayed, & late-onset BRONJ

Bedogni 등 (2010)이 제시한 바에 따르면, 임플란트 관련된 BRONJ는 임플란트 식립 자체에 의한 조직손상에 의한 것과 이유를 알 수 없이 저절로 생기는 유형으로 (spontaneous) 크게 나누어 볼 수 있다고 하였다. 임플란트 식립 후 2개월 (Bedogni 2010) 혹은 6개월 미

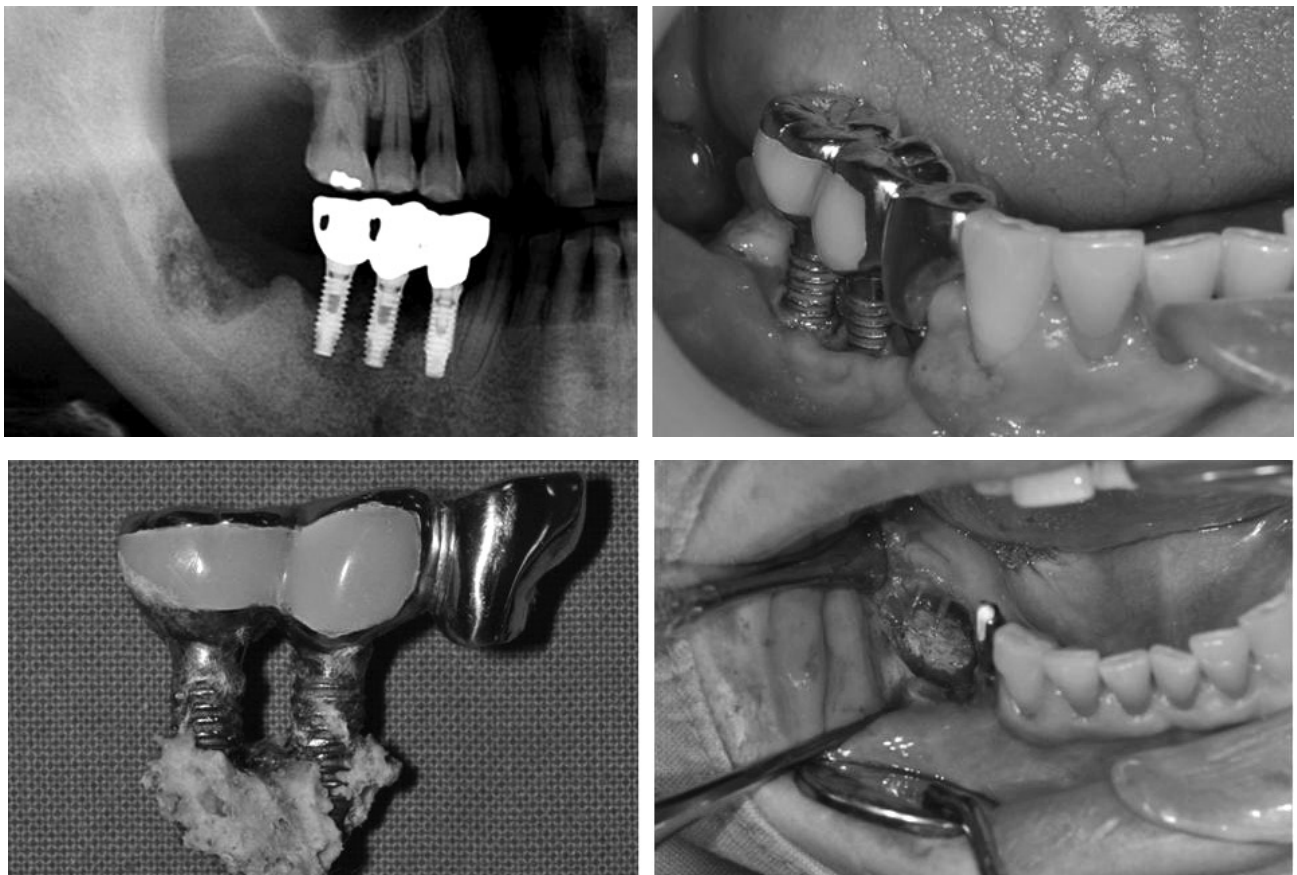


Fig. 1. A 68-year-old female patient with severe bone resorption and peri-implantitis at right mandibular posterior molar and ramus area (Upper left). After the conservative treatment, the patient showed a implant thread exposure (Upper right). Five months after the initial visit to the author's hospital, the patient experienced spontaneous exfoliation of the implants (Lower left). After implant loss, the remaining necrotic bone still existed (Lower left).

만(Lazarovici 2010)에 생기는 BRONJ는 수술 그 자체의 손상으로 인한 골괴사라고 볼 수 있지만 임플란트 식립 후 6~7개월 이상 지난 이후에 생기는 BRONJ의 경우는 임플란트 수술로 인한 창상때문에 골괴사가 발생했다고 볼 수는 없다는 것이다. (Bedogni 2010, Lazarovici 2010). 저자 등이 2013년 집계한 바에 따르면 (Kwon 2013), 임플란트 수술 그 자체와 관련된 BRONJ는 전체 임플란트 연관 BRONJ의 16% (n=3/19)에 불과하였다. 따라서 수술과 관련된 BRONJ는 early-onset BRONJ로, 수술이 아닌 이유에 의하여 임플란트 식립 후 생기는 BRONJ를 delayed-onset BRONJ로 분류할 수 있다고 사료된다. 이와 같은 경우는 Table 1에 잘 제시되어져 있다.

특이하게도, 수술 후 수년간 보철적 하중을 성공적으로 유지하는 임플란트에서 또 다른 하나의 만기 발생성 BRONJ (Late-onset BRONJ)가 생길 수 있다. 이러한 유형은 Shirota 등(2009)이 처음으로 보고한 이래 몇몇 문헌에서 보고한바 있으며, 본 저자의 경우도 임플란트 식립 후 잘 지내오던 환자가 BP를 투여한 후 BRONJ가 생긴 경우가 3례 발견되었다 (Kwon 2013). Lazarovici 등(2010)의 보고에서도 22~125개월간 잘 기능하던 임플란트가 BP투여 시작한 후 1~156개월이 지나자 BRONJ가 초래된 4례를 보고하고 있다 (Table 2). 이러한 early, late, 그리고 delayed-onset BRONJ의 존재는 임상 의들에게 중요한 시사점을 보여주는 것으로서 단순히 임플란트 식립 후 조직손상뿐 아니라 임플란트 존재 그 자체도 임플란트 연관 BRONJ를 초래할 수 있다는 가능성을 보여준다고 할 수 있다.

또한 임플란트 환자들에 대한 장기적인 관찰이 필요하다는 것은 임플란트 연관 BRONJ가 생기는 경우 BP 총 투여기간을 보면 잘 알 수 있다 (Table 1 & 2). Lazarovici (2010)의 경우 정주용 BP투여 후 평균 41.6개월, 경구용은 58.7개월 후 임플란트 주위 골괴사가 발생하였으며, Jacobsen 등(2012)은 정주용 BP 38개월, 경구용 BP 50개월, Kwon 등(2013)은 정주용 BP 38개월, 경구용 BP 60.5개월 투여 후에 골괴사가 발생함을 보여주고 있다. 이는 BP투여 후 4년 정도 경과하는 경우 각별히 주의하여야 함을 시사한다. 또한 임플란트 식립 후 BRONJ가 생기는 것도 식립 후 평균 2년 정도 경과 후에 나타나므로 이 시점까지 주의 깊은 관찰이 필요하다는 것을 보여준다고 할 수 있다.

III. 임플란트 연관 BRONJ의 임상적 의미와 향후 전망

임플란트 관련 BRONJ의 치료예후는 비교적 나쁘지 않은 것으로 되어있다 (Lazarovici 2011, Jacobsen

2012, Kwon 2013). 하지만 임플란트 치료에 고가의 비용이 소모된 후 임플란트 fixture의 제거와 광범위한 골결손부를 남기는 BRONJ 병소를 미리 예방할 수 있는지에 대한 답은 아직 명확치 않다. 우선, 비슷한 시기에서 차례로 심은 임플란트 중 왜 꼭 특정 임플란트에서만 문제가 생겼는지 아직 대답할 수 없다. 이를 위해서는 좀더 많은 증례를 가지고 체계적으로 분석하여 병인론을 확립할 수 있어야 한다.

최근 대한구강악안면외과의 집계에 따르면 2010년 한 해동안 14개 수련기관에서 BRONJ진단을 받은 총 환자수는 254명으로 나타나(Lee 2013) 최근 일본 구강악안면외과에서 일본 248개 수련기관의 통계를 집계하여 568증례를 모집한 데이터와 거의 필적할만한 수의 환자가 발생함을 보여주고 있다 (Urade 2011). 이는 다른 나라의 해외 문헌상 보고된 증례와 비교할 때 상당히 많은 수치라고 볼 수 있다. Vescovi 등(2011)의 보고에 의하면 이탈리아 8개병원 구강악안면외과에서 4년 5개월간 672 증례가 발생하였으며, Otto 등(2011)이 밝힌 유럽내 11개 병원 구강악안면외과 2004~2008년 통계에 의하면 4년 4개월간 470 증례가 집계되었다고 보고되어 있다.

앞서 언급한 우리나라 BRONJ 집계 (Lee 2013)에 의하면 대부분이 경구용 BP에 의한 골괴사가 다수를 차지하여, 경구 BP 관련이 78.7%, 정맥주사 관련이 21.3%로 나타났고 alendronate가 가장 많이 관련된 약제로 나타나 59.2%로 나타났다. 일본 구강악안면외과 통계에 의하면 BRONJ 환자의 57.8%가 IV BP, 39.5%가 Oral BP 투여 후 골괴사가 발생하였음이 보고되었으며 (Urade 2011), 이는 유럽, 미국, 호주 등에서 5% 정도만이 Oral BP와 관련된 것으로 나타난 것과 큰 차이를 나타낸다고 볼 수 있다 (Bamias 2005, Mavrokokki 2007). 건강보험심사평가원에 따르면 2008년도 골다공증으로 의료이용이 있었던 환자 156만명 중 83%가 투약 중이며 전체 처방전 중 50%가 BP인 것으로 나타났다. 동일년도 골다공증이 주상병인 전체 환자수는 2008년 657,073명으로 집계되었다 (Choi 2012). 따라서 우리나라에서 BP 투여하는 환자수를 대략 60만명이라고 추산한다면 Lee 등(2013)의 다기관간 후향적 연구집계 환자수만을 대입하여도 예상되는 BRONJ 발병률은 최소한 0.04% (1 / 2,300명)으로 예상된다.

우리나라의 경우 고령화 사회로 진입하면서 골다공증 치료제 처방빈도가 점점 증가하고 있고, 이러한 영향으로 인하여 향후 BP관련한 골괴사의 빈도도 증가할 것으로 예상된다. 특히 BRONJ가 발치 혹은 치과적 수술 이후에 가장 많은 빈도로 발생한다는 것은 널리 알려진 사실이므로, 연령증가에 따라 영구치 소실율이 증가하면서 임플란트 치료에 노출되는 환자도 증가하게 된다. 이러한 BP 치료중인 환자의 경우 드물다고 할지라도 잠재적인 임플란트 식립수술 관련 골 괴사의 위험성은 항상 존

재한다고 볼 수 있다.

Table 1. BRONJ related with dental implant (1) : BP initiation before implant surgery (Early and delayed onset)

Author	Number of cases & Type of BP	BP start ~ Implant fixation (Months)	Implant fixation ~ BRONJ (Months)	Duration of BP before BRONJ	Early onset (Surgery-triggered) BRONJ
Bedogni et al (2010)	PO, n=1	6.5yr	3 mo	6.8yr	n=1/1
Goss et al (2010)	Total n=7 (all PO)			Nearly 5 years	n=3/7
Lazarovici et al (2010)	Total n=23 (IV, n=14; PO, n=9)	Total 36.2 mo (IV, 25.6mo; PO, 49.9mo)	Total 12.9 mo (IV, 16mo; PO, 8.8mo)	Total 49 mo (IV, 41.6mo; PO, 58.7mo)	n=6/23
Favia et al (2011)	IV, n=1	5 year	3 mo	4yr 9 mo (3 mo drug holiday before implant)	n=1/1
Jacobsen et al (2012)	Total n=14 (IV, n=7; PO, n=5)	Total ? (IV, 21mo; PO, 24.4mo)	Total 20.9 mo (IV, 17mo; PO, 25.6mo)	Total ? (IV, 38mo, PO, 50mo)	n=1/14
Kwon et al (2013)	Total n=16 (IV, n=3; PO, n=13)	Total 33.2mo (IV, 27.3mo; PO, 34.9mo)	Total 27.3mo (IV, 10.7mo; PO, 30.3mo)	Total 60.5 mo (IV, 38mo; PO, 60.5mo)	n=3/16

Table 2. BRONJ related with dental implant (2) : BP initiation after implant surgery (Late-onset BRONJ)

Author	Number of cases & Type of BP	Implant fixation ~ BP start	BP start ~ BRONJ (=Duration of BP)	Triggering factors
Shirota et al (2009)	IV, n=1	around 4 years	around 2 years	Unknown
Lazarovici et al (2010)	Total n=3 (IV, n=3; PO, n=1)	Total 80 mo (IV, 99.3mo; PO, 22mo)	Total 48.3 mo (IV, 12.3mo; PO, 156mo)	Unknown
Kwon et al (2013)	Total n=3, all PO	Total 49 mo	Total 19.3 mo	Unknown

IV. 결론

임플란트 관련 BRONJ는 크게 세가지로 분류될 수 있다. 장기적인 BP 투여가 이루어지는 환자들 중 1) 수술에 의한 손상에 의하여 6개월 이내에 생기는 BRONJ, early-onset BRONJ, 2) 수술 후 6개월 이상 경과하여 나타나는 BRONJ, delayed-onset BRONJ, 그리고 이미 임플란트를 잘 사용하는 도중 환자가 BP복용을 시작한 이후 생기는 BRONJ, late-onset BRONJ로 나뉘어질 수 있다. Delayed 또는 late-onset BRONJ의 경우 임플란트 식립 후 평균 2년 정도 경과 후 BRONJ가 생기는 것

으로 나타나고 있으므로 임플란트 환자가 장기적인 BP 복용시 좀더 체계적이고 장기적인 경과관찰을 필요로 한다는 것을 알 수 있다. 재한다고 볼 수 있다.

References

1. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreusch T. "Bisphossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. 2008 Mar;36(2):95-103.
2. Allen MR, Burr DB. Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66: 987-94.
3. Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc*. 2009; 140: 864-75.
4. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 ;23:8580-7.
5. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jul;68(7):1662-6. Review.
6. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Mar. 1;105(3):358-364.
7. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 May;66(5):1022-4.
8. Berardi D, Carlesi T, Rossi F, Calderini M, Volpi R, Perfetti G. Potential applications of biphosphonates in dental surgical implants. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007 Jul-Sep;20(3):455-65. Review.
9. Borromeo GL, Brand C, Clement JG, McCullough M, Thomson W, Flitzanis E, Wark JD. Is bisphosphonate therapy for benign bone disease associated with impaired dental healing? A case-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Apr 10;12:71.
10. Choi BJ, Kwon YD, Lee B, Walter C, Al-Nawas B. Maxillary sinusitis as a complication of oral bisphosphonate rrelated osteonecrosis of the jaw: A case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2009;35:39-40.
11. Choi HJ, Shin CS, Ha YC, Jang SM, Jang SH, Park CM, Yoon HK, Lee SS. Burden of osteoporosis in adults in Korea: a national health insurance database study. *J Bone Miner Metab* 2012; 30:54-58
12. Coleman R. The use of bisphosphonates in cancer treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1218:3-14.
13. Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, Ebetino FH, Rogers MJ. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone* 2008; 42: 848-60.
14. Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011 Mar;13(1):58-63.
15. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone*. 2009; 45: 406-13.
16. Fedele S, Porter SR, D' Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti R, Musciotto A, Di Fede O, Lazarovici TS, Campisi G, Yarom N. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med*. 2010; 123: 1060-4.
17. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol*. 2007 Sep;78(9):1664-9.
18. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Feb;68(2):337-43.
19. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Feb;66(2):223-30.
20. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale.

- Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;104:186-193.
21. Han YS, Lee IW, Lee H, Suh JW, Kim SM, Myoung H, Hwang SJ, Choi JY, Lee JH, Choung PH, Kim MJ, Seo BM. Retrospective study on the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;37:470-6
22. 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.
23. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008;23:826-836.
24. Ida M, Tetsumura A, Kurabayashi T, Sasaki T. Periosteal new bone formation in the jaws. A computed tomographic study. Dentomaxillofac Radiol 1997; 26: 169-76.
25. Jang S, Park C, Jang S, Yoon HK, Shin CS, Kim DY, Ha YC, Lee SS, Choi HJ, Lee YK, Kim BT, Choi JY. Medical Service Utilization with OsteoporosisEndocrinol Metab 2010; 25:326-339
26. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. J Periodontol. 2010 Apr;81(4):479-84. Review.
27. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. Int J Oral Maxillofac Implants. 2006 May-Jun;21(3):349-53.
28. Kapitola J, Zák J. Effect of pamidronate on bone blood flow in oophorectomized rats. Physiol Res. 1998; 47: 237-40.
29. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, Beneton MN, Gertz BJ, Sciberras DG, Holland SD, Orgee J, Coombes GM, Rogers SR, Porras AG. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 1997 Oct;12(10):1700-7.
30. Kim KW, Kim BJ, Lee CH. Clinical study of diagnosis and treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;37:54-61
31. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. J Dent Res. 2007;86:1022-33. Review.
32. Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. J Prosthodont Res. 2010 Jul;54(3):108-11.
33. Korea Center for Disease Control & Prevention, Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, Korean National Health and Nutrition Examination Survey in 2005. Available at: <http://knhanes.cdc.go.kr>
34. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. J Can Dent Assoc. 2007;73:417-422.
35. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. J Oral Maxillofac Surg. 2010 Apr;68(4):790-6.
36. Lee JK, Kim KW, Choi JY, Moon SY, Kim SG, Kim CH, Kim HM, Kwon YD, Kim YD, Lee DK, Min SK, Park IS, Park YW, Kook MS, Park HJ, Baek JA, Park JW, Kwon TG. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea: a preliminary report. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2013;39:9-13
37. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. Clin Oral Implants Res. 2012 Dec 26. doi: 10.1111/clr.12088. [Epub ahead of print]
38. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, Rizzoli R, Saffar JL, Samson J. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? Bone. 2009; 45: 843-52.
39. Lo JC, O' Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, et al: Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg 68(2):243-253.
40. 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; 15:117: 440-1.

41. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Sep;20 Suppl 4:87-95. Review.
42. 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 Nov;63(11):1567-75.
43. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-7.
44. Matsumoto S, Kimura S, Segawa H, Kuroda J, Yuasa T, Sato K, Nogawa M, Tanaka F, Maekawa T, Wada H. Efficacy of the third-generation bisphosphonate, zoledronic acid alone and combined with anti-cancer agents against small cell lung cancer cell lines. *Lung Cancer*. 2005;47:31-39.
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: 415-423.
46. Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, Woo SB. Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67: 593-601
47. Melani C, Sangaletti S, Barazzetta FM, Werb Z, Colombo MP. Amino-biphosphonate-mediated MMP-9 inhibition breaks the tumor-bone marrow axis responsible for myeloid-derived suppressor cell expansion and macrophage infiltration in tumor stroma. *Cancer Res*. 2007; 67: 11438-46.
48. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4253-4.
49. Odvina CV, Zerwekh JE, Sudhaker Rao D, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism* 2005; 90(3):1294-1301
50. Otomo-Corgel J. Implants and oral bisphosphonates: risky business? *J Periodontol*. 2007 Mar;78(3):373-6.
51. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, Mücke T, Mast G, Köhnke R, Volkmer E, Haasters F, Lieger O, Iizuka T, Porter S, Campisi G, Colella G, Ploder O, Neff A, Wiltfang J, Ehrenfeld M, Kreusch T, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Schieker M, Pautke C. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2011 ;39:272-7.
52. Owens G, Jackson R, Lewiecki EM. An integrated approach: bisphosphonate management for the treatment of osteoporosis. *Am J Manag Care*. 2007;13 :290-308.
53. Park HM, Lee ES, Kim SM The Use of Osteoporosis Medications in Korea in 2008 *Korean Journal of Bone Metabolism*, 16(2): 87-93, 2009
54. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone*. 2009; 44: 4-10.
55. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprafka M, Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 841-847.
56. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2-12.
57. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62:527-534, 2004
58. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO (2008). Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 14:277-85. Review.
59. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent*. 2006 Sep;15(3):212-8.
60. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc*. 2009; 140: 1259-65.
61. Serra MP, Llorca CS, Donat FJ. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: a review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Dec 1;13(12):E755-60. Review.
62. Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related

- osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Dec;20(12):1402-8. Epub 2009 Sep 30.
63. Son HJ, Jang HY, Keum YS, Lee JY, Kim HC, Lee SC. Oral bisphosphonates induced osteonecrosis of the mandible : A case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2009;35:106-111
64. Thumbygere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, Hughes PJ, Michaloxicz BS, Leach JW, Swenson KK, Swift JQ, Adkinson C, Basi DL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1904-13.
65. Urade M, Tanaka N, Furusawa K, Shimada J, Shibata T, Kirita T, Yamamoto T, Ikebe T, Kitagawa Y, Fukuta J. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 69: e364-71.
66. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27:5356-5362.
67. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, Solazzo L, Gabriele M, Gaeta GM, Favia G, Peluso F, Colella G. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol*. 2011 Mar;47(3):191-4. Epub 2011 Feb 2.
68. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol*. 2007 Mar;78(3):584-94. Review.
69. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar J. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.
70. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. (2010). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 28:365-83.