

## Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw의 치료에 대한 고찰

유경하<sup>1</sup> · 윤규호<sup>1</sup> · 배정호<sup>1</sup> · 박재안<sup>1</sup> · 박군찬<sup>1</sup> · 신재명<sup>2</sup> · 백지선<sup>2</sup> · 정정권<sup>1</sup>

<sup>1</sup>인제대학교 상계백병원 구강악안면외과학교실, <sup>2</sup>인제대학교 일산백병원 구강악안면외과학교실

**Abstract** (J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2010;36:206-10)

### Consideration for treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

Kyung-Ha You<sup>1</sup>, Kyu-Ho Yoon<sup>1</sup>, Jung-Ho Bae<sup>1</sup>, Jae-An Park<sup>1</sup>

Gun-Chan Park<sup>1</sup>, Jae-Myung Shin<sup>2</sup>, Jee-Seon Baik<sup>2</sup>, Jeong-Kwon Cheong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

Bisphosphonates are widely used to treat osteoporosis, hypercalcemia of malignant tumor. Despite their clinical benefit, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a newly documented complication to patients receiving these drugs and first recognized by Marx in 2003. Thus, consideration of prevention and needs regarding unequivocal treatment regimen have emerged. Recently, several authors emphasized reports on appropriate clinical availability of surgical approach. It serves to concern about guideline for surgical and conservative treatment modalities. So, it is the purpose of this paper to review the current literatures about treatment regimens of BRONJ.

**Key words:** Bisphosphonate, Osteonecrosis, Osteoporosis

(원고접수일 2010.3.22 / 1차수정일 2010.4.19 / 2차수정일 2010.4.31 / 게재확정일 2010.5.20)

## I. 서 론

Bisphosphonate는 파골세포의 활성을 감소시켜 골흡수를 억제하는 작용을 한다고 알려져 있다. 따라서 내과 영역에서 골다공증에서의 골밀도 증가를 위해 사용되어 왔으며 악성종양으로 인한 고칼슘혈증의 치료제로서도 널리 쓰이는 약제이다<sup>1</sup>. 하지만 2003년 Marx<sup>2</sup>가 장기간 bisphosphonate를 정맥주사로 투여받은 환자의 발치 후 악골괴사가 발생한 증례를 발표하면서 구강악안면 영역에서의 bisphosphonate의 합병증에 대한 관심이 커지고 있다.

현재 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)는 전세계적으로 많은 사례가 보고되고 있으며 이 질환에 대한 예방 및 치료 지침에 대한 요구도 높아지고 있다<sup>3,5</sup>. 이에 따라 미국 구강악안면외과학회에서도 지난 2007년 BRONJ에 대한 position paper를 발표하였다<sup>6</sup>. 최근

한국에서도 2009년 대한내분비학회, 대한골대사학회, 대한골다공증학회 및 대한구강악안면외과학회가 공동으로 position statement of Korea를 발표함으로써 bisphosphonate와 연관된 악골괴사의 발생 위험, 예방 및 치료방법 등에 대한 최신지견을 고찰한 바가 있다<sup>7</sup>. 그러나 현재까지 확실하고 효과적인 치료법은 정립되지 않은 상태이다. 따라서 본 논문에서는 BRONJ의 증상에 따른 여러 치료법과 그 예 후, 한계점 등을 최근의 여러 문헌 고찰을 통하여 논의해보고자 한다.

## II. BRONJ의 진단

2007년 미국 구강악안면외과학회의 position paper에 따르면 과거 또는 현재에 bisphosphonate를 경구 또는 정맥제제로 투여받은 과거력이 있으며 8주 이상 계속된 구강악안면 영역의 골노출 및 괴사가 존재하고 악골에 방사선 치료를 받은 기왕력이 없을 것, 이상 3가지의 조건을 모두 만족시킬 때 BRONJ라고 진단할 수 있다<sup>6,7</sup>. BRONJ 환자의 경우 기타 일반적 골괴사증과 감별 진단할 수 있는 진단 기준이 미흡하여 환자의 기왕력 조사에 많이 의존하고 있는 실정이다<sup>8</sup>.

미국 구강악안면외과학회에서는 BRONJ진단을 받은 환

### 정정권

139-707 서울시 노원구 상계7동 761-1

인제대학교 상계백병원 구강악안면외과학교실

**Jeong-Kwon Cheong**

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,

Inje University Sanggye-Paik Hospital

761-1, Sanggye 7dong, Nowon-gu, Seoul, 139-707, Korea

TEL: +82-2-950-1161 FAX: +82-2-950-1167

E-mail: dentpd@paik.ac.kr

**Table 1.** Staging and treatment strategies

Stage	Description	Treatment Strategies
At risk category	No apparent necrotic bone	No treatment indicated Patient education
Stage 0	No clinical evidence of necrotic bone, non-specific clinical findings and symptoms	Systemic management, including use of pain medication and antibiotics
Stage 1	Exposed and necrotic bone in patients who are asymptomatic and have no infection	Antibacterial mouth rinse Clinical follow up on quarterly basis Patient education and review of indications for continues bisphosphonate therapy
Stage 2	Exposed and necrotic bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in region of exposed bone with or without purulent drainage	Symptomatic treatment with oral antibiotics Pain control Antibacterial mouth rinse Superficial debridement to relieve soft tissue irrigation
Stage 3	Exposed and necrotic bone in patients with pain, infection, and one or more of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone (inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus and zygoma in the maxilla) resulting in pathologic fracture, extraoral fistula, oral antral/oral nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible or the sinus floor	Antibacterial mouth rinse Antibiotic therapy and pain control Surgical debridement/resection for longer term palliation of infection and pain

자들을 상태에 따라 분류하고 그에 따른 치료방법을 제시하였다.(Table 1) 이에 따르면, 골노출 및 괴사가 관찰되거나 증상이 없고 감염의 증거가 없는 환자(stage 1)에서는 0.12% chlorhexidin 사용과 같은 보존적 치료만 시행한다. 통증이 있고 감염의 임상적 증거가 있을 경우(stage 2)에는 0.12% chlorhexidin과 함께 항생제를 투여하고, 괴사된 골이 연조직에 자극을 계속 가하는 경우에 한하여 표층을 제거하도록 한다. 병리적 골절, 구강 외 누공, 하악연까지 연장된 골용해의 소견 중 하나 이상을 동반하는 환자(stage 3)에 한해서만 외과적 절제를 고려할 수 있다고 언급하고 있다<sup>6</sup>.

### Ⅲ. BRONJ 치료에서의 보존적 접근

일단 골노출 및 괴사가 발견되면 구강악안면외과 전문의에게 의뢰하여야 한다<sup>7,8</sup>. 미국 구강악안면외과학회에서 제시한 BRONJ 치료의 목표는 기본적으로 통증을 경감시키고 2차적 감염을 조절하며 더 이상의 골노출을 막음으로써 환자의 삶의 질을 유지할 수 있게 하는 것이다<sup>9</sup>. 가급적 보존적 치료를 시행하고 보존적 처치가 반응하지 않을 때 외과적 방법을 생각하는 것을 권고하고 있다<sup>10</sup>. 보존적 치료에는 0.12% chlorhexidin 같은 외용액의 사용이나 항

생제 투여를 포함한다. 골노출이 존재하지만 감염의 증거가 없고 통증이 없다면 하루 3번씩 30 mL 0.12% chlorhexidin으로 구강세척을 하는 것만으로도 충분하다. 만약 감염이 관찰되면 전신적 항생제의 투여를 실시해야 한다. 감염의 증거로는 노출된 골 주위 연조직의 발적, 화농 등을 들 수 있다<sup>4,10</sup>. BRONJ에서 가장 흔히 검출되는 세균으로는 *Actinomyces*, *Viellonella*, *Eikenella*, *Moraxella*가 있다<sup>11</sup>. 그 중에서도 *Actinomyces*가 가장 빈번히 검출되며 *Actinomyces*에 가장 감수성이 높은 항생제는 페니실린이다<sup>8,11,12</sup>. 만일 환자가 페니실린에 과민성이 있다면, quinolone, clindamycin, doxycyclin, erythromycin 등을 투여한다<sup>6,7,12,13</sup>. 페니실린에 잘 반응하지 않을 경우 metronidazole을 투여한다<sup>14</sup>. 치유가 관찰된 후에도 몇 주간 경구 항생제를 투여할 것을 권고하고 있다<sup>15</sup>. 그러나 정확한 항생제 투여의 기간에 대해서는 아직 정립되지 않은 상태이다<sup>16</sup>.

외과적 접근을 반대하는 이유로는 여러 가지를 들 수 있다. Bisphosphonate는 전신적으로 침착되기 때문에 외과적 처치 시 정상골과 괴사골의 경계를 정확히 설정하는 것이 어렵다. 외과적 접근으로 인하여 골노출이 증가될 수 있으며 이는 증상을 심화시키고 병리적 골절로 이어질 가능성도 존재한다<sup>16,17</sup>. 따라서 외과적 처치는 가능한 미루는 것을 추천하고 있다<sup>17</sup>.

2005년 Marx 등<sup>17</sup>은 119명의 BRONJ 환자를 보존적으로 치료한 결과 90.1%에서 통증 등의 증상 없이 기능할 수 있음을 보고한 바가 있다. Lazarovici 등<sup>18</sup>에 의하면 87명의 BRONJ 환자에서 항생제 투여 등의 보존적 처치를 시행하였을 때 16명(18%)은 완전치유, 45명(52%)은 부분치유로 약 70%에서 증상이 호전되었다고 보고하였다.

그러나 2009년 Thumbigere-Math 등<sup>19</sup>이 단계별로 분류하여 BRONJ 환자를 보존적으로 치료한 사례에 따르면 26명의 환자 중에서 stage 1에서는 2명(100%) 모두 완전치유가 일어난 반면 stage 2에서는 4명(21%)은 완전치유, 6명(26.3%)은 부분치유로 47.3%의 비교적 낮은 성공률을 보였으며 5명(9.2%)에서는 증상이 심화되었다고 보고하고 있다. Stage 3 환자에서는 완전치유된 경우는 없었으며 2명(7.7%)은 증상이 심화되었다.

#### IV. BRONJ 치료에서의 외과적 접근

전술한 바와 같이 보존적인 치료를 우선으로 하고 외과적인 치료는 가능한 한 미루는 것으로 알려져 왔다. 그러나 노출된 골 자체는 2차적 감염이 일어나지 않는 한 통증의 원인이 되지 않는다는 Marx 등<sup>17</sup>의 보고에 반대하여 괴사 부위가 잠재적 세균의 저장소가 되어 인접 연조직에 외상을 가할 수 있고 궤양을 유발할 수 있다는 주장이 제기되었다<sup>13</sup>. 현재 미국 구강악안면외과학회의 position paper에서는 stage 3의 환자에서만 외과적 처치를 권고하고 있다. 하지만 stage 2의 환자에서도 장기간의 항생제 투여에도 불구하고 증상이 심해지는 경우가 많이 보고되고 있다<sup>19,20</sup>.

외과적 처치는 크게 debridement, sequestrectomy, resection of mandible or maxilla로 나눌 수 있다<sup>21</sup>. Mandible의 resection은 하악 하연의 연속성을 유지하는 경우에는 marginal resection, 연속성이 파괴되는 경우는 segmental resection으로 다시 구분할 수 있으며 maxilla의 resection 또한 complete maxillectomy와 partial maxillectomy로 다시 구분된다<sup>21,22</sup>. 외과적 접근 시 가장 주의해야 할 점은 연조직을 조심스럽게 견인하여 외상을 최소화하는 것이다. 외상을 가능한 줄이기 위해 골절제술을 시행할 때도 surgical drill이나 saw로 절단한다. 골절제의 대략적 경계를 확인하기 위해 술전 CT를 촬영하는 것이 좋다<sup>23</sup>. 정상골과 괴사골의 경계는 엄밀히 존재하지 않으나 변색된 골조직과 출혈을 기준으로 하여 골절제술을 시행한다. 절제 부위가 광범위한 경우는 연조직의 1차 봉합이 가능한 범위까지만 골절제를 시행하는 방법도 보고된 바 있다<sup>22,24</sup>. 절제된 골의 경계는 부드럽게 형성해주고 이환된 치아는 발치한다. 혈관수축제는 사용하지 않는 것이 바람직하며 지혈에 주의하여야 한다. 무장력의 1차성 연조직 봉합이 요구된다<sup>24</sup>. Stanton 등<sup>22</sup>에 따르면 debridement을 시행한 30명 중 25명(83.3%)에서 연조직의 치유를 관찰할 수 있었다. sequestrectomy를 시행한 4명 중 3명(75%)에서도 양호한 결과를 보고하고 있다. Carlson

등<sup>25</sup>은 mandible resection을 실시한 66부위 중 58 (87.8%)부위에서 성공적이었으며 29명에서 partial maxillectomy를 시행한 결과 29명 모두 잘 치유되었다고 발표한 바 있다. 그러나 현재, 외과적 접근은 증례보고에만 의존하고 있으며 장기간의 결과가 보고되지 않아 한계점을 여전히 지니고 있다고 할 수 있다.

#### V. 고압산소요법

보존적, 외과적 접근에 더불어 부가적으로 고압산소요법을 시행할 수 있다. 고압산소요법은 조직 산소분압을 높임으로써 활성기 산소와 활성기 질소를 증가시킨다. 이는 파골세포의 분화와 활동성을 증가시켜 골대사를 증진시키는 역할을 한다. 그로 인해 연조직의 치유가 일어날 수 있다<sup>26</sup>. BRONJ의 치료에 있어서 고압산소요법의 효과는 아직 연구 결과가 많지 않은 상태이다. 각 환자마다 증상 발현의 시기와 고압산소요법의 시작시기가 다르기 때문에 아직 치료효과에 대한 인과관계가 명확하지 않다. 그 경과 또한 다양하게 보고되고 있다. Mignogna 등<sup>27</sup>은 pamidronate, zolendronate를 복용한 환자에서 고압산소요법을 시행한 결과 통증이 감소하고 구강 외 누공이 연조직으로 치유되는 경향을 보였다고 하였다. Freiburger 등<sup>26</sup>은 16명의 환자에서 surgical debridement와 항생제 투여, 고압산소요법을 실시한 결과 10명(62.5%)에서 증상의 호전이 일어났음을 보고하였다. Magopoulos 등<sup>28</sup>은 4명의 환자에서는 bisphosphonate를 중단하고 6명의 환자에서는 bisphosphonate를 계속 복용하게 하였다. 그 결과 4명의 bisphosphonate 중단 환자에서는 항생제 투여와 고압산소요법 6개월 후 완전치유가 일어났으나 6명의 bisphosphonate 복용 환자에서는 모두 재발하였다고 하였다. 그러나 Nastro 등<sup>29</sup>은 12명의 환자에서 모두 bisphosphonate를 중단하고 고압산소요법을 받았지만 효과가 전혀 없었다고 보고하고 있다.

#### VI. Drug holiday

골다공증으로 bisphosphonate를 투여받고 있는 환자의 bone mineral density (BMD)를 확인하고 가능하다면 내과의와 상의하여 bisphosphonate를 일시적으로 중단하는 것이 좋다. 이는 골다공증 환자에게서 bisphosphonate를 5년간 중단한 후 약간의 골밀도의 감소는 있었으나 골절의 위험성은 증가하지 않았다는 Black 등<sup>30</sup>의 연구결과를 통해 뒷받침될 수 있다.

정맥주사 bisphosphonate 제제는 유방암이나 전립선암 환자 등에서 골전이, 종양으로 인한 과칼슘혈증의 예방을 위해 주로 사용되며 경구제제에 비하여 높은 효능을 가지고 있다<sup>31</sup>. 일단 투여된 bisphosphonate가 대사 및 배설되는 기간, 연조직 치유에 영향을 미치는 bisphosphonate의 용량 등에 대하여서는 아직 밝혀진 바가 없다<sup>32,33</sup>. 하지만 단기간

중단하는 것은 큰 효과가 없으나, 오래 중단할수록 새로운 부위에 BRONJ가 발생하는 위험을 감소시키고 임상적 증상도 감소할 수 있다는 측면에서 전신적 상태가 허락하는 한 가능한 오래 중단하는 것을 추천하고 있다<sup>6,9</sup>. Bisphosphonate를 중단하는 것의 risk/benefit에 대해서는 담당 내과의와 협진이 필요하다.

경구투여 bisphosphonate 제제의 경우에는 bisphosphonate의 중단으로 점진적인 증상의 호전을 기대할 수 있다<sup>16,17</sup>. 6-12개월의 투여 중단 후 자발적 부골화가 일어나고 surgical debridement 후에 연조직의 치유도 얻을 수 있다. 경구 투여 제제를 복용한 기간이 3년 이하이며 위험인자가 없는 경우에는 치료를 진행하여도 무방하나 복용 기간이 3년 이상이거나 3년 이하라 할지라도 스테로이드 등을 함께 복용한 경우에는 외과적 접근을 시행하기 최소한 3개월 전에 경구 투여 제제를 중단하는 것이 바람직하다<sup>7</sup>. Stanton 등<sup>22</sup>은 술 전 2개월의 bisphosphonate 중단으로도 충분하다고 보고하였으며 약 2달 후 연조직의 치유가 확인된 다음에 재투여하는 것을 추천하고 있다.

## Ⅷ. 결 론

Bisphosphonate를 투여받는 환자의 수가 지속적으로 증가하는 최근의 추세 속에서 BRONJ의 발생도 더욱 빈번해질 것으로 생각한다. 그러나 그 증상과 징후가 심각한 것에 비해 BRONJ의 치료방법에 대하여 아직까지 명확하게 밝혀진 바는 거의 없다. 보존적, 외과적 처치가 다양하게 시도되어 왔으나 각각의 한계가 존재하는 것이 사실이다. 따라서 예방과 조기 진단이 무엇보다 중요하다. Bisphosphonate 투여를 계획하고 있는 환자라면 미리 수복 불가능한 치아는 모두 발치하며 의치가 점막에 자극을 가하는지 확인한다. Bisphosphonate를 투여받고 있으나 BRONJ로 진단되지 않은 환자에서도 발치 등의 술식은 가능한 한 피하는 것이 좋으며 구강위생상태를 잘 유지할 수 있도록 환자교육이 필수적이다. 치조골 부위의 외과적 수술은 피하는 것이 바람직하다.

현재까지 발표된 BRONJ에 대한 연구결과는 많지 않다. BRONJ에 효과적으로 대처하기 위해서는 BRONJ의 발생 위험, 유발 인자, 발생 원인에 대한 연구가 더욱 활발히 이루어져야 할 것이다. 아울러, 그에 따른 적절한 치료법을 확립하는 것이 앞으로의 과제가 될 것으로 생각한다.

## References

- Owens G, Jackson R, Lewiecki EM. An integrated approach: bisphosphonate management for treatment of osteoporosis. *Am J Manag Care* 2007;13 Suppl 11:S290-308.
- 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. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl 1):13-8.
- Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007;86:1013-21.
- 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.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
- The Korean Endocrine Society, the Korean Society of Bone Metabolism, the Korean Society of Osteoporosis, the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)-position statement of Korea. *J Korean Endocr Soc* 2009;24:227-30.
- Ohe JY, Kwon YD, Kim YG, Lee BS, Yoon BW, Choi BJ. Features of histologic and radiographic findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw-clinical review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2008;34:550-4.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
- Kwon YD, Yoon BW, Walter C. Bisphosphonate, is it an emerging risk factor in oral surgery? *J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2007;29:456-62.
- Siddiqi A, Payne AG, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:e1-8.
- Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates-histomorphologic analysis in comparison with infected osteonecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
- 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.
- Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007;19:487-98.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a reviews of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
- Chaudhry AN, Ruggiero SL. Osteonecrosis and bisphosphonates in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007;19:199-206.
- 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.
- Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:850-5.
- Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, et al. 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.
- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.

21. Tirelli G, Biasotto M, Chiandussi S, Dore F, de Nardi E, di Lenarda R, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: the limits of a conservative approach. *Head Neck* 2009; 31:1249-54.
22. Stanton DC, Balasanian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:943-50.
23. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Makiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):75-84.
24. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, *et al.* Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2008;30:1224-30.
25. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):85-95.
26. Freiberger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):96-106.
27. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Ciccarelli R, Lo Muzio L. Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:1475-7.
28. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, *et al.* Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007;28:158-63.
29. Nastro E, Musolino C, Allegra A, Oteri G, Cicciù M, Alonci A, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer. *Acta Haematol* 2007;117:181-7.
30. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, *et al.* Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension(FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
31. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, *et al.*; American Society for Bone and Mineral Research. 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.
32. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl):35-43.
33. Dodson TB. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):44-52.