

# Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates

## Recommandations diagnostiques et thérapeutiques

Alec Robertson<sup>a</sup>, Marius E. Kraenzlin<sup>b</sup>, Hans-Florian Zeilhofer<sup>a</sup>, Christian Meier<sup>b</sup>

Universitätsspital Basel

<sup>a</sup> Klinik für Kieferchirurgie, <sup>b</sup> Klinik für Endocrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung



### Quintessence

- Les ostéonécroses maxillaires se rencontrent sous traitement par aminobisphosphonates; leurs mécanismes pathogénétiques exacts ne sont pas élucidés.
- 95% des nécroses maxillaires sont secondaires à un traitement par bisphosphonates intraveineux à hautes doses; 85% de ces patients ont un myélome multiple ou une pathologie tumorale métastatique sous-jacente.
- Les ostéonécroses maxillaires ne sont qu'extrêmement rares chez les patients traités par bisphosphonates oraux pour leur ostéoporose. Avec la diminution significative du risque de fractures (et baisse équivalente de la morbidité et de la mortalité associées aux fractures), il ne faut pas priver ces patients d'un traitement par bisphosphonates par peur mal placée d'une nécrose maxillaire.
- Les facteurs prédisposants importants sont infections des maxillaires supérieur et inférieur, anciennes interventions dentaires, chimiothérapie, radiothérapie ou traitement par glucocorticoïdes.
- Avant un traitement prévu par bisphosphonates, les patients doivent être examinés à la recherche de foyers infectieux oraux, et traités le cas échéant. Sont en outre recommandés une hygiène buccodentaire régulière et des contrôles réguliers chez le dentiste (au moins tous les 6-12 mois pour un traitement parentéral par bisphosphonates à hautes doses).
- Le traitement des ostéonécroses maxillaires doit être interdisciplinaire et adapté à chaque patient individuellement. La stratégie thérapeutique est ciblée sur l'atténuation des douleurs, le traitement des infections et le débridement local des plaies. D'autres interventions invasives peuvent aggraver encore une nécrose déjà présente.

### Summary

#### Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Recommendations for diagnosis and treatment

- *An association between long-term bisphosphonate treatment and osteonecrosis of the jaw has recently been identified. While the pathophysiological mechanisms remain largely unclear, preexisting dental pathology or interventions seem to be critical.*
- *This potentially serious side effect has been seen chiefly (85%) in patients with multiple myeloma or breast cancer bone metastases who receive high-dose intravenous bisphosphonate treatment.*
- *Osteonecrosis of the jaw is only rarely associated with oral bisphosphonate therapy for osteoporosis. Oral bisphosphonates are highly efficacious in patients with established osteoporosis; the significant benefits that bisphosphonates offer, particularly in patients with existing fractures or at high risk of fracture, clearly outweigh the risk of potential adverse effects.*

### Introduction

Les bisphosphonates sont utilisés dans l'ostéoporose depuis plus de vingt ans en raison de leur puissant effet inhibiteur sur les ostéoclastes résorbant l'os, et dans le traitement d'autres maladies métaboliques du calcium et de l'os (par ex. métastases squelettiques, hypercalcémie secondaire à des cancers ou maladie de Paget). Ce sont des analogues synthétiques du pyrophosphate. Sur la base de leur structure, il faut séparer les alkybisphosphonates (clodronate, étidronate) des aminobisphosphonates (alendronate, ibandronate, pamidronate, risédronate, zolédronate), dont les modes d'action moléculaire sont différents [1]. Les alkybisphosphonates sont métabolisés dans les cellules en analogues toxiques de l'ATP, et agissent donc sur le métabolisme cellulaire jusqu'à l'apoptose des ostéoclastes. Le mode d'action des aminobisphosphonates semble être plus complexe et dose-dépendant. Ils déploient leur effet par inhibition de l'enzyme clé de la voie de l'acide mévalonique (farnésyl-diphosphonate-synthétase) et du même fait de la phosphorylation posttranslationnelle des molécules liant le GTP, indispensables pour la fonction du cytosquelette. Alors que les aminobisphosphonates inhibent la prolifération, la différenciation et la migration des précurseurs des ostéoclastes, les bisphosphonates sans groupe amino n'agissent que sur les ostéoclastes matures [2]. Ce sont aujourd'hui surtout les aminobisphosphonates qui sont utilisés en clinique, à cause de leur affinité élevée pour l'os et de leur puissance antirésorptive.

L'effet principal des bisphosphonates repose sur l'inhibition de la résorption osseuse par les ostéoclastes, et l'inhibition du remaniement osseux qui en résulte favorise la production osseuse ou freine les ostéolyses. Sont admis en Suisse pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique l'alendronate (Fosamax<sup>®</sup>, Fosavance<sup>®</sup>), l'ibandronate (Bonviva<sup>®</sup>) et le risédronate (Actonel<sup>®</sup>). Leur efficacité sur la diminution de l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales a pu être confirmée par plusieurs études randomisées et contrôlées [3-10]. Fait intéres-

- *Potential risk factors and comorbidities for the development of osteonecrosis of the jaw include dental disease (peridontitis) or dental procedures, adjuvant chemotherapy, radiotherapy or glucocorticoid treatment. The bisphosphonate dosage appears to play a central role.*
- *Any patient (particularly any patient with cancer) for whom prolonged bisphosphonate therapy (particularly intravenous bisphosphonate therapy) is indicated should be provided with optimum dental care before and during (six to twelve months) treatment, to minimise the effects of existing disease and detect osteonecrosis of the jaw at an early stage.*
- *Initial treatment of existing osteonecrosis of the jaw needs to be individualised and should be non-surgical (antibiotic and antifungal treatment, conservative and minor debridement). Aggressive surgical interventions may be counterproductive and often result in further exposed bone.*


sant, une diminution du risque de fractures vertébrales a pu être constatée après six mois de traitement déjà, ce qui est attribuable à un effet rapide des bisphosphonates sur le métabolisme osseux et aux modifications de la microarchitecture de l'os trabéculaire que cela implique [11]. L'indication des bisphosphonates dans les métastases osseuses et le myélome multiple repose sur leur effet antirésorptif et le blocage de la nidation et de la multiplication des cellules malignes dans le milieu osseux. Un effet bénéfique par la prévention de l'hypercalcémie, l'analgésie des métastases osseuses et la diminution du risque de fractures pathologiques a été démontré pour l'ibandronate (Bonviva®), le pamidronate (Arédia®) et le zolédronate (Zometa®) [12-14]. En plus de leur efficacité, les bisphosphonates se distinguent en pratique clinique courante par une faible incidence globale d'effets indésirables. Dans les études contrôlées contre placebo, leurs effets indésirables les plus fréquents se produisent au niveau du tractus gastro-intestinal et selon une incidence comparable à ce qu'elle est chez les patients traités par placebo. Pour les bisphosphonates injectés par voie intraveineuse, surtout pendant les premiers cycles de traitement, 10% des patients présentent une nausée, et 10-15% des symptômes d'allure grippale, de type réaction de phase aiguë avec fièvre, myalgies et arthralgies [15]. Les uvéites secondaires aux bisphosphonates sont rares et pour la plupart réversibles en l'espace de 1-2 semaines; les nécroses tubulaires aiguës suite à un traitement par bisphosphonates intraveineux à hautes doses (surtout avec pamidronate et zolédronate) sont rares et peuvent être prévenues par une perfusion lente [16].

Les premiers rapports de cas d'ostéonécroses maxillaires chez des patients sous traitement par bisphosphonates à long terme n'ont été publiés que ces dernières années, et ont fait que cliniciens, dentistes et patients ont commencé à avoir des doutes sur leur tolérance [17, 18]. Marx et al. ont signalé en 2003 des ostéonécroses maxillaires apparues chez 36 patients pendant ou

après traitements intraveineux et à hautes doses par pamidronate (90 mg/mois) ou zolédronate (4 mg/mois), et qui n'ont pas guéri malgré les interventions médicales et chirurgicales [18]. Ces patients souffraient pour la plupart de pathologies squelettiques oncologiques (dont myélome multiple ou cancer du sein métastatique). En fonction de leurs tableaux cliniques, ces patients ont reçu des aminobisphosphonates à des doses beaucoup plus élevées que ce n'est le cas dans l'ostéoporose ou la maladie de Paget [19]. De rares ostéonécroses maxillaires ont été observées chez des patients traités par bisphosphonates oraux pour leur ostéoporose [20]. Jusqu'en mars 2006, 774 cas au total d'ostéonécroses maxillaires secondaires aux bisphosphonates ont été publiés dans le monde entier [16].

Le présent article résume la littérature actuelle sur le thème de l'ostéonécrose maxillaire et présente une attitude pour un traitement par bisphosphonates en pratique interniste-oncologique et dentaire.

## Clinique et facteurs prédisposants

Le tableau clinique des nécroses maxillaires se présente comme une lésion buccale avec mise à nu d'os de couleur jaunâtre-blanchâtre, au niveau des maxillaires supérieur et inférieur ou du palais dur. En règle générale, ces lésions ne présentent aucune tendance à la cicatrisation secondaire à long terme (6 ou 8 semaines) (fig. 1 ). Il peut y avoir des ulcérations et œdèmes des tissus mous à la périphérie de ces lésions osseuses. Les symptômes vont d'un os à nu indolore à de fortes douleurs de la mâchoire, la plupart du temps accompagnées d'une infection des tissus mous.

La radiographie est souvent normale au stade initial mais, aux stades plus avancés, elle présente des zones hypodenses à bords irréguliers avec parfois des séquestres osseux.

Le mécanisme physiopathologique à l'origine de ces ostéonécroses maxillaires n'est pas connu,



**Figure 1**

Ostéonécrose de la mandibule secondaire aux bisphosphonates chez un patient ayant un myélome multiple.

pas plus que le rôle pathogénétique des bisphosphonates. De nombreux arguments sont en faveur du fait que l'ostéonécrose après traitement à long terme par bisphosphonates est un processus multifactoriel, tout comme l'ostéonécrose après radiothérapie [21]. Un éventuel facteur influençant est que, sous traitement à long terme par bisphosphonates, le remaniement osseux est supprimé dans les os de la mâchoire, soumis à de fortes contraintes mécaniques. Il en résulte un mécanisme de réparation (remodelling) beaucoup plus lent, avec accumulation de micro-lésions ou microfractures pouvant aller jusqu'à l'ostéonécrose [22-25]. Du fait de leur effet angiogénétique, apoptotique et endothélotoxique, les bisphosphonates provoquent en outre des lésions ischémiques dans les os de la mâchoire par ailleurs bien perfusés [26-28].

Les facteurs prédisposants cliniques sont présentés au tableau 1 [16]. Les plus importants dans la manifestation d'une ostéonécrose maxillaire semblent être une précédente pathologie maxillaire, une intervention maxillaire (par ex. extraction dentaire), une parodontite ou une mauvaise hygiène buccodentaire [19, 29, 30]. Quelque 60% des patients ayant une nécrose maxillaire ont déjà présenté une pathologie dentaire ou subi une intervention maxillaire [16]. Une chimiothérapie ou un traitement par glucocorticoïdes sont également signalés chez ces patients. Avec une telle constellation à risque, ce groupe de patients semble *a priori* courir un plus grand risque d'infections bactériennes et mycosiques, et de retard de cicatrisation de plaies. Il n'est donc pas étonnant que la prévalence des ostéonécroses maxillaires chez les patients cancéreux soit 4 fois plus élevée que dans la population normale [31].

En moyenne, les nécroses maxillaires se sont manifestées après plusieurs années de traitement par bisphosphonates (médiane 22-39 mois), mais des cas isolés ont été décrits après 4 mois déjà [20]. Chez la plupart d'entre eux (env. 60%), c'est la mandibule qui est touchée, et chez un tiers c'est le maxillaire. Le premier cas

d'ostéonécrose extramaxillaire a été décrit récemment. Suite à l'exérèse d'une exostose chez un patient ayant un plasmocytome et traité par bisphosphonates intraveineux (pamidronate, zolédronate), une nécrose est apparue au niveau du conduit auditif externe [32].

Dans la très grande majorité des cas (95%), une ostéonécrose est apparue après pamidronate ou zolédronate intraveineux dans le cadre d'un traitement pour pathologies squelettiques malignes [20, 33]. Les chiffres de l'incidence des nécroses maxillaires lors de traitements par bisphosphonates intraveineux varient dans la littérature entre 1,3% et 7% [19, 20]. Elles ont été diagnostiquées chez des patients souffrant des maladies de base suivantes: 48,6% néoplasies avec métastases osseuses (surtout carcinomes du sein, de la prostate et du poumon), 46,5% myélome multiple et à peine 5% ostéoporose ou maladie de Paget [20]. Nul ne peut dire si l'incidence nettement accrue de nécroses maxillaires chez des patients souffrant de pathologies malignes est à mettre sur le compte de la comorbidité ou du traitement de l'affection de base (chimiothérapie, corticothérapie) et de ses complications, ou plutôt sur celui du traitement par bisphosphonates à hautes doses. A cet égard, il faut retenir que les doses d'aminobisphosphonates administrées par voie intraveineuse dans les pathologies squelettiques malignes sont en général 4-12 fois supérieures à celle administrée dans le traitement d'une ostéoporose [19].

Dans la revue systématique de la littérature publiée par Woo et al. (1966 à début 2006), les ostéonécroses maxillaires chez des patients souffrant d'ostéoporose et traités par bisphosphonates oraux n'atteignent qu'environ 5% [20]. Elles n'ont jamais été observées dans aucune des grandes études randomisées et contrôlées contre placebo avec alendronate, ibandronate et risédronate, mais il faut savoir que la durée de ces études a été brève (2 à 3 ans) et que les effets indésirables dentaires n'ont pas été spécifiquement recherchés dans leur protocole. Depuis l'introduction des bisphosphonates oraux, il y a 20 ans environ, avec plusieurs millions de traitements dans le monde entier, il y a moins de 50 cas de patients ostéoporotiques ayant présenté des nécroses maxillaires, ce qui confirme le faible potentiel d'effets indésirables des aminobisphosphonates oraux [34]. Compte tenu du fait que toutes les ostéonécroses maxillaires ne sont pas diagnostiquées ni déclarées, leur incidence chez des patients ostéoporotiques traités par aminobisphosphonates oraux est estimée à 1 sur 100 000 patients-années [19]. Aucun facteur de risque n'a pu être découvert jusqu'à maintenant chez les patients recevant un bisphosphonate pour le traitement de leur ostéoporose, ce qui s'explique également par le très petit nombre de patients qui en sont victimes. La prescription toujours plus généreuse de bisphos-

**Tableau 1. Facteurs de risque d'une ostéonécrose maxillaire secondaire aux bisphosphonates.**

Traitement par bisphosphonates (surtout intraveineux, à hautes doses, prolongé)
Maladie de base: tumeur maligne avec métastases osseuses, myélome multiple, ostéoporose
Infections des maxillaires supérieur et inférieur
Interventions dentaires au niveau des maxillaires supérieur et inférieur
Radiothérapie de la tête et du cou
Chimiothérapie systémique
Corticothérapie
Coagulopathie
Anémie

phonates ne permet toutefois pas d'exclure une progression des nécroses maxillaires.

### Principes thérapeutiques

Le traitement de l'ostéonécrose de la mâchoire à visée restitutive est excessivement difficile. La prise en charge de tels patients se fait donc en deux phases: prévention et traitement au sens strict [28, 35].

La *prévention des nécroses maxillaires en cas de traitement par bisphosphonates prévu ou en cours* doit être fonction du risque individuel. Les patients doivent donc être classés par groupes. Les mesures préventives sont fonction des besoins de ces groupes à risque et doivent également faire preuve d'un certain équilibre coût-bénéfice.

Les patients à faible risque sont ceux qui reçoivent des aminobisphosphonates oraux ou des bisphosphonates intraveineux sur une brève durée. Il s'agit en général de patients ayant une ostéoporose ou traités pour une hypercalcémie [36, 37]. Ces patients doivent être avertis de veiller à leur hygiène buccale, et les foyers d'infection visibles doivent être éradiqués. Une consultation chez le dentiste à titre de check-up de routine devrait y suffire et doit précéder le traitement ou avoir lieu à son tout début.

Entrent dans le deuxième groupe les patients recevant des bisphosphonates intraveineux, qui ont un cancer mais pas de comorbidité substantielle. Il s'agit de jeunes cancéreux – typiquement des femmes ayant un cancer du sein. Ce groupe mérite une attention particulière, car il est généralement exposé à un traitement par bisphosphonates à long terme. Ces patients doivent subir des examens de dépistage et un traitement des foyers d'infection. Une très bonne hygiène buccale et des check-ups réguliers doivent être assurés. Les interventions chirurgicales doivent être effectuées par des spécialistes avant le traitement par bisphosphonates, et ensuite seulement avec la plus grande réserve [38]. Des antibiotiques doivent être administrés à titre prophylactique.

Le troisième groupe est celui des patients âgés, ayant une importante (co)morbidité et traités par bisphosphonates à hautes doses. Le risque augmente avec un traitement par cytostatiques très toxiques (mucosite), une radiothérapie, un traitement combiné avec stéroïdes. Les foyers d'infection sont déjà très problématiques et doivent être traités par des spécialistes. Un dépistage et une éradication de ces foyers sont obligatoires et les complications doivent être décelées et traitées le plus rapidement possible.

Le *traitement des ostéonécroses maxillaires manifestes* doit être adapté à chaque patient individuellement sur le mode interdisciplinaire, y compris la chirurgie maxillofaciale. Pour le

traitement de la nécrose, le traitement peut varier selon le patient et le type de lésion. Le plus important est toutefois le traitement conservateur, car toute manipulation peut aggraver une nécrose [33].

Le but du traitement est de stabiliser le recouvrement muqueux. Une revitalisation est extrêmement difficile et peut tout au plus être supposée, car un contrôle par biopsie est contre-indiqué. La couverture d'une nécrose doit être favorisée par une bonne hygiène, désinfection et antibiothérapie (solution de rinçage de chlorhexidine, amoxicilline/acide clavulanique ou clindamycine) [39, 40]. En cas d'ostéomyélite manifeste, une biopsie/culture est recommandée, de même qu'un traitement ciblé sur les germes en cause. Les révisions pour éradication d'une nécrose peuvent être, mais ne sont pas nécessairement couronnées de succès [41] et font courir le risque d'aggravation de la situation. Elles ne doivent se faire qu'avec le consentement éclairé du patient. Une petite intervention chirurgicale (par ex. extraction dentaire) doit se faire sous protection antibiotique, à commencer avant l'intervention déjà. Les plaies osseuses doivent si possible toujours être recouvertes. L'antibiothérapie doit être poursuivie jusqu'à la cicatrisation de la muqueuse.

### Conséquences pour la pratique clinique courante

L'ostéonécrose maxillaire est une complication rare, parfois grave d'un traitement par bisphosphonates. Les patients recevant de tels médicaments à long terme, pour une indication oncologique ou non oncologique, doivent être informés du risque potentiel d'apparition d'ostéonécroses maxillaires. Les avantages des bisphosphonates justifient leur utilisation, pour autant que l'indication soit parfaitement posée, compte tenu surtout du très faible risque d'ostéonécrose maxillaire. Il ne semble pas justifié de priver d'un traitement par bisphosphonates les patients ayant un risque accru de métastases squelettiques progressives, de fractures ostéoporotiques ou de complications d'une maladie de Paget.

Compte tenu du fait que 95% des ostéonécroses maxillaires s'observent chez des patients souffrant de pathologies malignes du squelette et traités par bisphosphonates intraveineux à hautes doses, cette constellation à risque mérite une attention particulière. Tant que le mécanisme pathogénétique exact n'est pas plus précisément connu, il semble judicieux que tous les patients chez lesquels un traitement par bisphosphonates à hautes doses est prévu soient examinés à la recherche de foyers d'infections oraux, et traités le cas échéant. Il faut en outre intensifier les mesures d'hygiène buccale conventionnelles et prévoir des contrôles dentaires régulièrement, à intervalles de 6-12 mois.



Les nécroses maxillaires dues aux bisphosphonates ne sont que très rarement décrites chez des patients ostéoporotiques, surtout sous traitement oral et ceci dans le monde entier. Le risque de complication minime doit être mis en face du bénéfice bien établi des bisphosphonates dans la diminution du risque de fractures. Les patients doivent en être dûment informés et rassurés. Bien que le risque de nécrose maxillaire soit minime, il semble judicieux de recommander des mesures préventives avant et tout au long d'un traitement par bisphosphonates, dont une hygiène buccodentaire régulière, la consultation assez fréquente du dentiste et le traitement des problèmes en présence.

Nul ne peut dire si un traitement par bisphosphonates en cours doit être momentanément interrompu chez les patients avant une intervention maxillofaciale invasive. Du fait que les bisphosphonates ont une longue demi-vie dans l'os (des années), la question se pose de savoir si une in-

terruption passagère du traitement peut avoir une influence sur le risque d'ostéonécrose. Chez les patients oncologiques, la poursuite du traitement semble justifiée pour optimiser le contrôle de la tumeur, mais chez les patients ostéoporotiques ayant un risque de fracture minime, rien ne parle contre une pause thérapeutique. Quoiqu'il en soit, les décisions doivent être prises avec chaque patient individuellement, en tenant compte des risques et des bénéfices.

En présence d'une nécrose maxillaire manifeste sous traitement par bisphosphonates, les patients doivent être pris en charge continuellement par une équipe interdisciplinaire. Les médecins généralistes, internistes, oncologues, dentistes et chirurgiens maxillofaciaux doivent travailler main dans la main pour informer les patients, les motiver, les surveiller et les accompagner. Comme les chances de guérison sont relativement faibles, fonction et qualité de vie sont au premier plan.

#### Références recommandées

- Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw – do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006;355(22):2278–81.
- Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4(1):42–55.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115–7.
- Meier C, Seibel MJ, Kraenzlin ME. Diagnostik und Therapie der Osteoporose. Teil 2: Präventive und therapeutische Massnahmen. *Schweiz Med Forum.* 2006;6:735–44.
- Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):508–14.
- Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104(1):83–93.
- Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1897–9.
- Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med.* 2002;2(6):571–7.
- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:367–401.
- Shane E, et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1503–5.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):753–61.

Vous trouverez la bibliographie complète [1–41] dans la version en ligne de cet article sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

Correspondance:  
Dr Christian Meier  
Klinik für Endokrinologie,  
Diabetologie und  
klinische Ernährung  
Universitätsspital  
Missionsstrasse 24  
CH-4055 Basel  
[christian.meier@unibas.ch](mailto:christian.meier@unibas.ch)

# Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates

## Recommandations diagnostiques et thérapeutiques

Alec Robertson<sup>a</sup>, Marius E. Kraenzlin<sup>b</sup>, Hans-Florian Zeilhofer<sup>a</sup>, Christian Meier<sup>b</sup>

Universitätsspital Basel

<sup>a</sup>Klinik für Kieferchirurgie, <sup>b</sup>Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung

### Références

- 1 Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:367–401.
- 2 Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med.* 2002;2(6):571–7.
- 3 Liberman UA, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1437–43.
- 4 Black DM, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996;348(9041):1535–41.
- 5 Cummings SR, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280(24):2077–82.
- 6 Reginster J, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83–91.
- 7 Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282(14):1344–52.
- 8 McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333–40.
- 9 Chesnut IC, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):p.1241–9.
- 10 Miller PD, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(8):1315–22.
- 11 Roux C, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(4):433–9.
- 12 Ross JR, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ.* 2003;327(7413):469.
- 13 Jagdev SP, et al. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol.* 2001;12(10):1433–8.
- 14 Berenson JR, et al. A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2001;7(3):478–85.
- 15 Meier C, Seibel MJ, Kraenzlin ME. Diagnostic et traitement de l'ostéoporose. 2<sup>e</sup> partie. Mesures préventives et thérapeutiques. *Forum Med Suisse.* 2006;6(34):735–44.
- 16 Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4(1):42–55.
- 17 Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J.* 2003;48(4):268.
- 18 Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115–7.
- 19 Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw – do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006;355(22):2278–81.
- 20 Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):753–61.
- 21 Ruggiero SL, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527–34.
- 22 Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage. *Calcif Tissue Int.* 2001;69(5):281–6.
- 23 Mashiba T, et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone.* 2001;28(5):524–31.
- 24 Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104(1):83–93.

- 25 Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1897–9.
- 26 Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(5):283–8.
- 27 Al-Nawas B, Duschner H, Grotz KA. Early cellular alterations in bone after radiation therapy and its relation to osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(8):1045.
- 28 Bornstein MM, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla. Case report and review of the literature. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2006;116(10):1035–47.
- 29 Bagan JV, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol.* 2006;42(3):327–9.
- 30 Steiner B, et al. Osteonecrosis of the jaws during treatment with bisphosphonates: diagnosis and therapy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005;130(38):2142–5.
- 31 Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(10):1238–9.
- 32 Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol.* 2006;132:114.
- 33 Marx RE, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567–75.
- 34 Shane E, et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1503–5.
- 35 Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):508–14.
- 36 Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006;21(3):349–53.
- 37 Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol.* 2003;2(4):273–92.
- 38 Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent.* 2006;15(3):212–8.
- 39 Isla A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(3):305–16.
- 40 Brook I, et al. Clindamycin in dentistry: more than just effective prophylaxis for endocarditis? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(5):550–8.
- 41 Abu-Id MH, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2006;10(2):73–81.

Correspondance:  
Dr Christian Meier  
Klinik für Endokrinologie,  
Diabetologie und  
klinische Ernährung  
Universitätsspital  
Missionsstrasse 24  
CH-4055 Basel  
[christian.meier@unibas.ch](mailto:christian.meier@unibas.ch)