J Korean Academy of Advanced General Dentistry 2023;12:9-14
https://doi.org/10.23034/jkaagd.2023.12.1.9

약물 관련 악골괴사와 연관된 위험인자와 골밀도에 관한 연구

이진호, 손나리, 김훈민, 백유정, 성일용, 손장호, 조영철*
울산대학교 의과대학 울산대학교병원 구강악안면외과학 교실

ABSTRACT

The Study of the Risk Factors and Bone Mineral Density Related to Medication-related Osteonecrosis of the Jaw

Jin-Ho Lee[1], Na-Ri Son[1], Hoon-Min Kim[1], Yu-Jeong Baek[1], Iel-Yong Sung[2], Jang-Ho Son[2], Yeong-Cheol Cho[2,*]

[1]*Resident, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine Ulsan University Hospital, University of Ulsan, Ulsan, Republic of Korea*
[2]*Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine Ulsan University Hospital, University of Ulsan, Ulsan, Republic of Korea*

To examine risk factors of MRONJ and compare whether there is a difference in BMD value depending on the duration of administration, method of administration, and occurrence of MRONJ. We selected 53 patients who were diagnosed with MRONJ at the Ulsan University Hospital and underwent surgery between January 2011 and May 2021. The risk factors are age, sex, systemic disease, location, administration methods, type of drug, duration, local factors and stage. 19 patients, especially those who were diagnosed with MRONJ and underwent BMD, were compared with BMD in femur and lumbar areas according to duration, administration methods. There were many women in all age groups, with 18 in their 70s. There were about twice as many mandibles as the maxilla. It was significantly higher when the IV BPs was administered in cancer patients, and significantly higher when the oral BPs was administered in osteoporosis patients. There was a significant difference between each period in patients taking oral BPs, and the incidence of MRONJ was high when taking them for more than 4 years. There were 35 patients who developed into MRONJ after dentoalveolar surgery. There were significant differences in femur and lumbar BMD, T-scores by administration method, with lumbar BMD, T-scores being significantly higher in the IV BP group compared to the oral BP group.

Key words : Medication-related osteonecrosis of the jaw, Bisphosphonate, Bone mineral density, T-score

서 론

비스포스포네이트에 의한 악골 괴사는 2003년에 Marx에 의해 처음 보고가 되었으며[1], 2007년에 BRONJ (Bisphosphanate-related osteonecrosis of the jaw)로 정의되었다. 그러나 bisphosphonate 이외에 골흡수억제제(anti-re-

Correspondence : Yeong-Cheol Cho DDS, PhD
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan, Ulsan, Korea. 877 Bangeojinsunwhando-ro, Dong-gu, Ulsan 44033, Republic of Korea
Tel: +82-52-250-7230, fax: +82-52-250-7236
E-mail: 0729211@uuh.ulsan.kr
Received: January 16, 2023; Revised: February 8, 2023; Accepted: February 17, 2023

sorptive agents), 혈관형성억제제(antiangiogenic agents)에 의해서도 악골괴사가 발생한다는 것이 2014년에 보고되어, 그것을 MRONJ (Medication-related osteonecrosis of the jaw)로 명명하였다. 정확한 병리 매커니즘은 알려져 있지 않으나, 파골세포의 강한 억제로 인하여 골의 대사 및 turnover에 영향을 미친다고 알려져 있다. AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons)가 제시한 기준에 따른 MRONJ의 정의는 다음과 같은 3가지를 만족해야한다. 1) 골흡수억제제(anti-resorptive agents) 또는 혈관형성억제제(antiangiogenic agents)로 과거나 현재에 치료받은 경우, 2) 뼈가 노출되어 있거나 8주 이상 지속된 누공을 통해 뼈가 탐침되는 경우, 3) 이전에 방사선 치료 이력이나 명백한 악골로의 전이가 없는 경우이다[2]. 데노수맙(denosumab)은 receptor activator of nuclear factor kB ligand (RANKL) inhibitor이며, 파골세포 활동과 그와 관련된 뼈 흡수를 억제한다. Anti-resorptive agents의 사용은 뼈의 골절 위험성을 감소시키며, 골밀도(bone mineral density, BMD) 값을 증가시킨다[3]. 골밀도 검사에서 흔히 사용되는 T-score는 골절에 대한 절대적 위험도를 나타내기 위한 값으로, WHO (World Health Organization)에 따르면 −1.0 이상이면 정상, −1.0에서 −2.5 사이는 골감소증(osteopenia), −2.5 이하를 골다공증으로 분류하고 있다. 본 연구에서는 MRONJ로 진단된 환자 53명을 대상으로 나이, 성별, 전신질환 여부, 약물 종류, 약물 복용 기간, 용량 및 복용 방법, 원인, 병기 등을 알아보고자 한다. 또한, 53명의 환자 중 골밀도(BMD) 검사를 시행한 환자 19명을 대상으로 BMD 값이 약 복용 기간 및 투여 방법에 따라 차이가 있는지 분석 해보고, MRONJ (Medication-related osteonecrosis of the jaw)로 진단된 환자들과 그렇지 않은 환자의 BMD 값도 차이가 있는지 조사하였다.

재료 및 방법

본 연구는 울산대병원 구강악안면외과에 내원하여 AAOMS가 제시한 기준에 따라 약물에 의한 악골 괴사(MRONJ)로 진단받고 2011년 1월부터 2021년 5월 사이에 수술을 받은 환자를 대상으로 하였다. 의무기록을 이용하여 53명을 성별, 나이, 전신질환 여부, 약물 종류, 약물 복용 기간, 복용 방법, 원인, 병기에 따라 알아보고자 한다. 그리고, 이 53명 중 골밀도 검사를 받은 19명를 대상으로 약물 복용 기간, 복용 방법에 따라 BMD값, T-score값 차이가 있는지 알아보았다. 또, 울산대학교 빅데이터 시스템(uICE)을 이용하여 anti-resorptive agents 혹은 anti-angiogenic agents를 과거에 투여 받았거나 현재 투여 받고 있지만, MRONJ로 발전하지 않은 1,983명을 추출하여 BMD값, T-score값이 차이가 있는지 보았다. 이중에너지 방사선 흡수(DXA; dual energy x-ray absorptiometry) 방법으로 Hologic Discovery Wi를 이용하여 고관절부와 요추부의 골밀도를 측정하였다. 복용약의 기간 및 용량 기록이 불충분한 환자는 연구대상에서 제외하였다. 통계 처리는 집단 간 유의미한 평균 차이가 있는지 확인을 위해 t-test, mann-whitney u test, kruskal wallis test를 시행하였고, 비율 차이를 확인하기 위해 fisher's exact test를 시행하였다.

결 과

전체 대상자 53명 중 남성은 5명(9%), 여성은 48명(91%)이었으며, 모든 연령대에서 여성이 많았다. 특히 여성은 70~79세 연령군에서 가장 높은 빈도(18명, 38%)를 차지했다. 평균 연령은 약 75.8±9.65세였다 (Table 1).

MRONJ의 발병 위치는 하악 부위 35명, 상악 부위 18명이었다 (Table 2).

대상자 중 MRONJ와 관련된 전신 질환은 유방암 6명, 다발성 골수종 5명, 직장암, 자궁암이 각 1명이었으며, 골다공증 환자는 40명이었다. MRONJ 발병은 골다공증을 가진 환자에서 더 유의미하게 높았다 ($P<0.01$) (Table 3).

특히 골다공증 환자 40명 중 경구용제제를 복용한 환자가 26명(65%)으로 가장 많았으며, 주사용제제 9명(23%), 경구, 주사 동시 투여가 5명(12%)으로 뒤를 이었다. 암환자 13명 중 주사용제제를 투여 받은 환자가 9명(69%)으로 가장 많았으며, 경구용제제가 3명(23%), 동

Table 1. *Prevalence by Age, Gender*

Age (years)	Women	Men
50~59	5	1
60~69	9	1
70~79	18	1
80~89	13	1
>90	3	1
Total	48	5

Table 2. Location

Location	N (%)
Mandible	35 (66)
Maxilla	18 (34)

Table 3. General disease

General disease		
Cancer	Osteoporosis	
Breast cancer; 6 Multiple myeloma; 5 Rectal cancer; 1 Uterine cancer; 1	Osteoporosis; 40	<0.01

- Fisher's exact test

Table 4. Administration & Type of drug

Administration methods			
	Cancer (13)	Osteoporosis (40)	
Oral	3 (23)	26 (65)	<0.05
Intravenous	9 (69)	9 (23)	
Both	1 (8)	5 (12)	
Type of drug			
	Cancer (13)	Osteoporosis (40)	
BPs	11 (85)	33 (83)	>0.05
Denosumab	0 (0)	2 (5)	
Other	2 (15)	5 (12)	

- Fisher's exact test

시 투여가 1명(8%)이었다. 암환자에서 주사용제제를 투여한 경우가 더 유의미하게 높았고, 골다공증 환자에서는 경구용제제를 투여한 경우가 유의미하게 높았다 ($P<0.05$) (Table 4). 또한 53명 중 44명의 환자가 BPs를 투여 받았고, 2명은 데노수맙, 7명은 기타 약물을 투여 받았다. 특히 골다공증 환자 40명은 BPs가 33명(83%), denosumab이 2명(5%), 기타 약물은 5명(12%)이었다. 암환자 13명 중 BPs는 11명(85%), denosumab 0명(0%), 기타 약물은 2명(15%)이었다. 약물 종류에 따른 유의미한 차이는 없었다 ($P>0.05$) (Table 4).

경구용제제 복용 기간은 4년 이상일 때, 22명으로 평균 약 7.90±4.92년이었으며, 4년 미만일 때 7명으로 평균 약 2.0±0.76년이었다. 주사용 제제 투여 기간은 4년 이상이 6명으로 평균 5.83±2.03년이었고, 4년 미만은 12명으로 평균 2.16±0.79년이었다. 경구용 및 주사용 제제를 같이 투여 받은 환자는 4년 이상이 3명으로 평균 6.67±1.25년, 4년 미만은 3명으로 평균 1.66±0.47년이었다. 각 투여 방법마다 4년을 기준으로 복용 기간 사이에 유의미한 차이가 있는지 통계 처리한 결과, 경구용제제 복용 환자에서 각 기간 사이에 유의미한 차이가 있었으며, 4년 이상 복용 시 MRONJ 발병 빈도가 높았다 ($P<0.05$). 주사용 제제를 투여 받은 환자에서도 각 기간 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 있었으며 4년 미만이더라도 MRONJ 발병 빈도가 높았다 ($P<0.05$). 경구용, 주사용 제제를 같이 사용한 환자의 경우, 4년 이상, 4년 미만이 3명으로 같았고, 통계적으로는 유의미한 차이를 보였다 ($P<0.05$) (Table 5).

Table 5. Administration & duration (years)

	Mean (years)	4years ≥	Mean (years)	4years <
Oral	7.90±4.92	22	2.0±0.76	7
				$P^*=.00002$
IV	5.83±2.03	6	2.16±0.79	12
				$P^*=.008$
Oral & IV	6.67±1.25	3	1.66±0.47	3
				$P^*=.006$

*t-test

Table 6. Local factors that affected to the development of MRONJ

Local factors	N (%)
Dentoalveolar operations	35 (66)
Periodontal disease	10 (19)
Infection/Abscess	6 (11)
Denture trauma	2 (4)

약물 투여 기간 중 치아 발치, 임플란트 식립 또는 제거 등의 치조골을 노출시키는 수술을 받은 환자는 35명으로 가장 많았으며, 치주질환이 10명, infection, abscess 등의 oral disease가 나타났던 환자는 6명, 잘못된 의치 사용으로 인한 구강 내 구조물 외상이 2명이었다 (Table 6).

Staging의 경우, stage 0은 6명(11%), stage 1은 9명(17%), stage 2는 27명(51%), stage 3는 11명(21%)이었다(Table 7).

MRONJ로 진단받은 53명의 환자 중 BMD검사를 한 환자는 19명이었으며 남성은 3명, 여성은 16명이었다. 4년을 기준으로 투여 기간에 따른 BMD값과 T-score를 비교해 보았다. 19명 중 11명이 4년 이상 치료 받은 환자였고, 8명이 4년 미만이었다. 투여 기간에 따른 femur BMD, T-score, lumbar BMD, T-score에 유의미한 차이는 없었다($P>0.05$) (Table 8).

그리고 투여방법에 따른 BMD값, T-score를 비교해 보았다. 경구 투여 받은 환자는 19명 중 10명, 주사 투여는 5명, 경구 및 주사 동시 투여는 4명이었다. Femur BMD, T-score, lumbar BMD, T-score에서 투여 방법에 따라 세 그룹 간 유의미한 차이를 보였으며, 특히 lumbar BMD, T-score에서 IV BPs는 oral BPs보다 유의미하게 더 높았다 ($P<0.05$) (Table 9).

Anti-resorptive agents 또는 anti-angiogenic agents를 투여 받고 있으면서 MRONJ로 발전하지 않은 환자 1983명과 MRONJ로 발전한 19명의 BMD, T-score값이 차이가 있는지 비교해보았다. Femur BMD, T-score, lumbar BMD, T-score에서 두 그룹 간 유의미한 차이는 없었다 ($P>0.05$) (Table 10).

Table 7. *Staging of MRONJ*

Stage	N (%)
0	6 (11)
1	9 (17)
2	27 (51)
3	11 (21)

고 찰

최근 고령 인구의 증가로 인해 골다공증의 빈도가 높아지는 추세로, 이를 치료 하기 위해 비스포스포네이트 및 데노수맙 같은 약물을 사용한 후 악골괴사가 나타날 수 있으며, 이 외에도 골전이 암환자들에게 골 합병증을 관리하기 위해 사용하는 혈관생성억제제 같은 항암제들도 악골괴사를 유발하는 것으로 알려져 있다. 연구들에 따르면, MRONJ의 생태병리는 변화된 뼈 리모델링 또는 뼈 흡수의 과도한 억제, 염증 또는 감염, angiogenesis 억제, 선천성 및 후천성 면역의 억제, 유전적 요인 등이 있으며, MRONJ는 multifactorial disease로 볼 수 있다. 특히 BPs는 골다공증 혹은 악성종양에 걸린 환자들에게 뼈 리모델링을 약화시키며 뼈와 관련된 합병증을 감소시켜 osteoclast에 직접적인 영향을 준다[4]. 또한 모든 BPs는 유의미하게 in vivo에서 모세혈관 밀도를 감소시켰다[5]. 이 연구에서 여성의 경우, MRONJ 유병율은 70대 이상에서 많았다. 이것은 노화의 영향, 면역 이상, 골 리모델링 능력의 감소 때문이라고 여겨진다[6]. 또한 여성에서 더 높은

Table 8. *BMD, T-score by duration*

	4years ≥ (N = 11)	4years < (N = 8)	*P*-value*
Femur bmd	0.68 (0.61, 0.79)	0.72 (0.64, 1.00)	0.351
Lumbar bmd	0.75 (0.69, 0.86)	0.90 (0.85, 0.95)	0.109
Femur T-score	−1.50 (−2.10, −0.50)	−1.10 (−2.05, 1.30)	0.442
Lumbar T-score	−2.20 (−2.80, −1.30)	−0.80 (−1.33, −0.63)	0.051

- Mann-whitney U test, Median (Q1, Q3)

Table 9. *Distribution of BMD, T-score by administration method*

	Oral (N = 10)	Intravenous (N = 5)	Both (N = 4)	*P*-value*	Significant Group pair**
Femur bmd	0.67 (0.59, 0.80)	0.97 (0.74, 1.07)	0.63 (0.62, 0.73)	0.038	
Lumbar bmd	0.76 (0.68, 0.86)	0.95 (0.90, 1.08)	0.80 (0.57, 0.91)	0.011	Oral vs IV
Femur T-score	−1.80 (−2.50, −0.48)	1.00 (−0.95, 1.40)	−1.95 (−2.00, −1.08)	0.038	
Lumbar T-score	−2.15 (−2.85, −1.25)	−0.60 (−0.95, 0.85)	−1.80 (−3.80, −0.85)	0.016	Oral vs IV

- Kruskal-Wallis test, Post-hoc test, Median (Q1, Q3)

Table 10. BMD, T-score according to whether MRONJ was developed.

	MRONJ (+)	MRONJ (−)	*P*-value
Femur BMD	0.69 (0.62, 0.80)	0.75 (0.68, 0.83)	0.183
Femur t score	−1.40 (−2.10, −0.40)	−0.90 (−1.50, −0.30)	0.199
Lumbar BMD	0.85 (0.69, 0.91)	0.77 (0.71, 0.85)	0.231
Lumbar t score	−1.30 (−2.80, −0.80)	−2.00 (−2.60, −1.30)	0.228

- Mann-whitney U test, Median (Q1, Q3)

MRONJ 유병율은 골다공증이나 유방암과 같은 기저질환이 반영된 결과로 볼 수 있다[2]. MRONJ는 악골괴사가 특징이며, 상악골 보다 하악골에서 3배 이상 많이 발생한다고 알려져 있는데[7], 본 연구에서도 하악에서 약 2배 정도 많았다. 이는 하악골이 상악골보다 두꺼우며, 치밀한 피질골 및 풍부한 골수를 가지고 있어 뼈의 리모델링 비율이 높기 때문이다. 그리고 암환자에서 주사용제제를 사용했을 때 그 위험성이 2~10배 정도 증가한다고 보고되고 있으며[2], 본 연구에서도 암환자는 주사용 제제 사용 시 더 높게 나타났다. 또한 최근 연구에 따르면 골다공증 환자에서 경구용 제제를 사용 했을 때 유병율이 0.05%로 주사용 제제보다 높다고 알려져 있으며[2], 본 연구에서도 경구용 제제에서 더 높게 나왔다. 그리고, 암환자에서 BPs 사용 시 MRONJ 위험성은 0~18% 정도로 알려져 있으며, 골다공증 환자에서도 0.02~0.05% 정도로 보고되고 있다[2]. 투여 기간에 있어, MRONJ 위험성은 특히 골다공증 환자에게 있어 4년을 기점으로 0.21% 정도 증가하였다는 보고가 있었다. 본 연구에서도 4년 이상 경구용 제제 복용 환자들의 MRONJ 비율이 높았다. 하지만 최근 한 연구에 따르면 9년간 치료를 받은 골다공증 환자의 경우 MRONJ 위험성의 유의미한 증가는 없다고 알려졌다[8].

MRONJ에는 염증 또는 감염이 주요한 역할을 한다고 여겨지며, 종종 이미 존재하던 치성 질환 또는 치주, 치근단 감염을 동반한 치아 발치 후에 발생한다[9]. 또한 multi organism biofilms도 치료를 어렵게 하고 감염을 제거하는데 더 복잡한 치료가 요구된다고 알려져 있다[10]. 이 연구에서는 치아 발치, implant 식립 등의 치아-치조골 수술 후 MRONJ로 발전한 환자가 35명(66%)을 차지했으며, 실제 치아-치조골 침습적 치료가 MRONJ의 가장 주된 predisposing factor로 알려져 있고 골다공증 환자에게 있어 치아 발치 후 BPs에 노출된 환자의 MRONJ 유병율은 0.15%로 보고 되었다[2]. 또, 주사용제제에 노출된 암환자에게 있어 틀니를 끼는 사람들은 MRONJ 위험성이 2배 더 증가한다고 알려져 있다[11].

MRONJ로 진단된 53명의 환자 중, 19명이 BMD data를 가지고 있었으며, 16명은 여성, 3명이 남성이었다. 투여 기간이 4년 미만일 때 BMD 값은 4년 이상일 때와 유의미한 차이는 없었는데, 이는 BMD는 치료 첫 해에 증가하다가 그 이후에는 정체 상태에 있고, spine과 femur에서 bone mass의 점진적 증가를 보이기 때문이라고 생각된다. 투여 방법에서 BMD는 주사용제제를 사용했을 때, 높았으며 특히 lumbar의 BMD값에서 경구용제제, 주사용제제 사이의 유의미한 차이가 있었는데, 한 연구에 따르면, 주사용제제가 경구용제제에 비해 유의미한 BMD 증가를 보였다는 데이터도 있다[12]. Anti-resorptive therapy를 받고 있으나, MRONJ로 발전되지 않은 1,983명의 환자와 MRONJ로 발전된 19명의 환자의 BMD, T-score를 비교했다. 두 그룹 간 femur BMD, T-score, lumbar BMD, T-score의 유의미한 차이는 없었다 ($P > 0.05$). 본 연구에서는 MRONJ의 risk factor 뿐만 아니라, BMD 및 T-score에 대해서도 조사를 해 보았는데, 골밀도 측정이 여전히 골다공증 진단의 가장 기본적인 도구이나, 한계점을 가진다. 특히 T-score의 경우 폐경 전 여성과 50세 이전 남성에서 이차성 골다공증이나 병적 골절이 없다면 T-score가 아무리 낮아도 골절 위험과 무관하다고 알려져 있다. 따라서 이런 사람들에게는 골밀도가 낮다고 해도 무조건 골다공증 치료제를 투여해서는 안 된다. 또한 T-score는 인종과 민족의 역학 특성이 반영되는 특성이 있어 인구 집단에 따라 골밀도의 평균, 표준편차가 달라져 T-score 값도 달라진다. 특히 본 연구에 환자들은 DXA로 측정된 골밀도를 이용하였는데 DXA의 경우, 소규모 집단을 대상으로 시행한 결과를 토대로 한 것으로 골다공증 진단에 있어 위양성과 위음성이 높을 것이라 생각된다. 65세 이상의 환자에서는 일반적으로 척추의 퇴행성 변화로 인해 실제보다 골밀도가 높게 나올 수 있으며, 인공삽입물이 있어도 높게 측정될 수 있다. 따라서 앞으로 지속적인 연구가 필요하다

결 론

본 연구를 통해 MRONJ의 risk factor에 대해 알아보았으며, BMD와 연관하여 연구를 하였다. 골밀도 측정에 어느 정도 한계가 있을 수 있다고 여겨지나, 본 병원에서 MRONJ와 골밀도 검사를 받는 환자의 특성을 알아보았다는 것에서 의의가 있다고 생각되며, 앞으로 연구가 지속되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Robert E Marx. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-7.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg 2022;80:920-43.
3. Tohashi K, Nakabayashi M, Kodani I, Kidani K, Ryoke K. Associations between Systemic Markers of Bone Turnover or Bone Mineral Density and Anti-Resorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated with Anti-Resorptive Agents. Yonago Acta Med 2016;59:45-53.
4. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. Curr Mol Med 2002;2:571.
5. Pabst AM, Ziebart T, Ackermann M, Konerding MA, Walter C. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. Clin Oral Investig 2014;18:1015.
6. Auzina D, Slaidina A, Sevastjanova M. A population-based study of multiple myeloma patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. Stomatologija 2019;21:13-7.
7. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol 2012;23:1341.
8. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: A randomized second extension to the HORIZON-Pivotal fracture trial (PFT). J Bone Miner Res 2015;30:934.
9. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol 2008;44:857.
10. 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.
11. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort tudy of risk factors in cancer patients of bisphosphonaterelated steonecrosis of the jaw. J Clin Oncol 2009;27:5356.
12. Roux C, Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, Lau CS, Reginster J-Y, et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2012;23:1083-90.