

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Gennaio 2007

numero 1

IL PUNTO SU

Bifosfonati e osteonecrosi della mandibola

Gianluca Tornese

*Clinica Pediatrica, IRCCS «Burlo Garofolo», Trieste***Indirizzo per corrispondenza:** jackpatch80@hotmail.com

Il numero di casi di osteoporosi in età pediatrica è in aumento. Le forme primitive sono relativamente rare, ma quelle secondarie – soprattutto alla terapia di lungo termine con corticosteroidi – sono un problema rilevante a causa della più lunga sopravvivenza in malattie croniche come le MICI, le malattie reumatiche croniche, la fibrosi cistica, l'insufficienza renale cronica, la leucemia, la distrofia muscolare di Duchenne.

La base della terapia è la corretta introduzione giornaliera di calcio e l'uso della vitamina D (o dei metaboliti attivi): questi aiutano lo scheletro in crescita a ripristinare il suo equilibrio in molti casi. È certamente essenziale utilizzare i corticosteroidi alla dose minima efficace, cercando di accorciare la durata del trattamento¹. Ma nei casi più severi, particolarmente

in presenza di fratture, viene intrapresa la terapia con i **bifosfonati** (BF)^{2,3}. L'uso dei BF nei bambini e negli adolescenti con osteoporosi sta aumentando giorno per giorno e il loro effetto positivo sull'**aumento della densità minerale** ossea è incoraggiante⁴.

Negli ultimi 4 anni, però, sono stati descritti in letteratura i primi casi di un effetto avverso della terapia con BF, l'osteonecrosi della mandibola. Attualmente non esistono segnalazioni di questo **effetto avverso** nella popolazione pediatrica, ma non è assolutamente dato per certo che la giovane età sia un fattore di protezione. Inoltre l'elevata frequenza di casi asintomatici non lascia del tutto tranquilli i pediatri che utilizzano questo farmaco, a meno di un'attenta vigilanza. Risulta quindi opportuno conoscere le modalità di insorgenza e i possibili meccanismi patogenetici di questo evento avverso, ma anche i fattori di rischio e le modalità di prevenzione che ad oggi risultano gli unici punti sui quali poter intervenire.

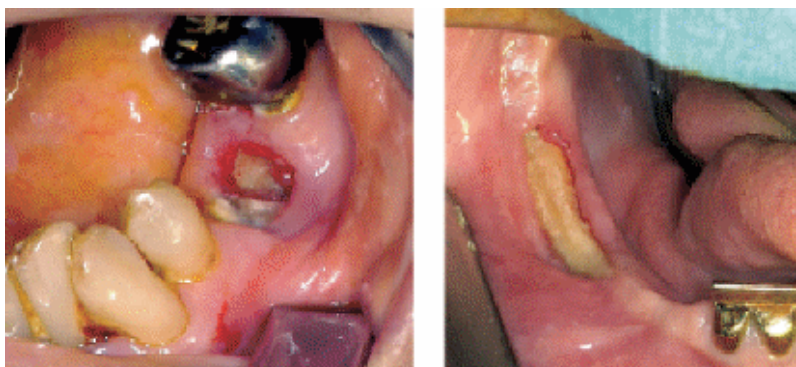
COS'È?



Osteonecrosi della mandibola associata a BF dopo l'inserimento di una nuova protesi

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ, *Osteonecrosis of the Jaw*) (detta anche Necrosi Avascolare dell'Oso Farmaco indotta o Mandibola da BF) non ha ancora una definizione precisa. Viene definita come un'**area di osso esposto nella mascella o nella mandibola che persiste per più di 6**

settimane, associato o meno a dolore ed edema dei tessuti molli; osso necrotico non guarito (per più di un mese) di solito (ma non necessariamente) dopo un intervento dentistico; area radiopaca scarsamente demarcata dell'osso affetto ai raggi X⁵.



Aspetto dell'osteonecrosi dopo trattamenti dentari

UN PO' DI STORIA

Nel dicembre del 2002 la ditta produttrice ricevette la prima segnalazione spontanea di una osteonecrosi della mandibola, attribuita a pamidronato o ad acido zoledronico. Dopo questa segnalazione e dopo la pubblicazione da parte di un acuto chirurgo maxillo-facciale della Florida di 36 casi di osteonecrosi avascolare della mandibola⁶, le descrizioni di casi simili in corso di terapia con BF sono aumentate, sia sotto forma di segnalazioni spontanee alle varie agenzie di farmacovigilanza, sia come articoli e case report sulle riviste mediche. Al 4 marzo 2005 la ditta produttrice di entrambi i BF aveva ricevuto 531 segnalazioni spontanee e 79 casi pubblicati in letteratura. Dall'analisi dei casi si è osservato che la maggior parte dei pazienti aveva avuto, in concomitanza con il trattamento, episodi di ascessi dentari o comunque interventi odontoiatrici.

EPIDEMIOLOGIA

Come in tutte le reazioni avverse, specialmente per quelle poco note, è importante **quantificare il rischio**, definire, cioè, per lo meno l'ordine di grandezza dell'incidenza di questi eventi. La ditta che produce i due principi attivi ha provato, sulla base dei dati in suo possesso, a stimare l'**incidenza dell'osteonecrosi** in corso di terapia con BF. Per quanto riguarda la segnalazione spontanea, sono stati descritti 875 casi su 2.900.000 pazienti trattati: si tratterebbe di un'incidenza del 3 per 10.000, che anche l'azienda ritiene sottostimata. Utilizzando invece i risultati degli studi clinici randomizzati l'incidenza sarebbe del 1,5 per 1.000 (6 casi su 4.056). L'azienda ha poi fatto svolgere una ricerca all'*Anderson Cancer Center* sui 4.000 pazienti che erano stati trattati con i BF negli ultimi 10 anni. Il risultato dello studio, criticato dal committente a causa di possibili errori procedurali, è di un'incidenza del 1,9 per cento (18 casi su 963).

Una comunicazione di Durie del 2004 basata su dati raccolti in forma anonima in un database sul Web (e per questo considerati non affidabili dall'azienda) è di 6,2 per cento (75 casi su 1.203). E' chiaro che quando l'ordine di grandezza oscilla tra 1 su 10.000 e 6 su 100 significa che sono necessari ulteriori approfondimenti.

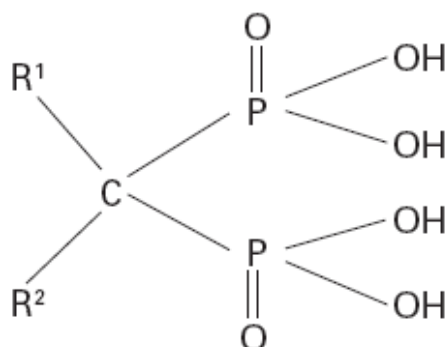
PATOGENESI

I BF si legano agli ioni calcio in zona di alto riassorbimento osseo, diventando parte integrante dell'osso, senza essere degradati, per un periodo lungo fino a 10 anni. Parzialmente vengono internalizzati tramite pinocitosi o fagocitosi in cellule come gli osteoclasti e i loro precursori, ma anche in cellule come macrofagi, osteoblasti e condroblasti. Una volta internalizzati essi interessano una moltitudine di processi biochimici per cui si perde l'abilità degli osteoclasti di riassorbire l'osso o anche la loro apoptosi. L'uso prolungato dei BF può **sopprimere il turnover osseo** al punto che i danni anche minimi persistono e si accumulano⁷.

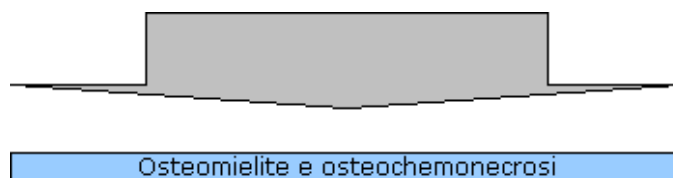
Oltre a questo, sono stati descritti **effetti antiangiogenetici**: il sospetto è che il trattamento con BF diminuisca l'irrorazione sanguigna dell'osso e, con ciò, faciliti lo sviluppo dell'osteonecrosi in presenza di banali focolai infettivi. L'ONJ può avere più di un **cofattore di rischio batterico** rispetto all'osteoradionecrosi e sebbene l'alterata angiogenesi sia stata provata essere un fattore, l'avascolarità non sembra essere un cofattore maggiore.

Circa la possibile patogenesi, va segnalata un'interessante relazione che Heiner Berthold, della *Drug Commission of the German Medical Association* ha tenuto nel novembre 2004 alla conferenza della Società internazionale di farmacovigilanza a Edimburgo⁸. Dopo aver comunicato le proprie osservazioni, tratte dalla banca dati tedesca delle segnalazioni spontanee, ha sottolineato la **stretta somiglianza** tra questa osteonecrosi e l'antica fosfonecrosi della mandibola (mandibola da fosforo) dei lavoratori delle fabbriche di fiammiferi. Quella complicità - una necrosi della mandibola che spesso si fistolizzava - colpiva i lavoratori del fosforo (molte volte bambini) e scomparve negli anni venti dopo la sostituzione del fosforo bianco con il fosforo rosso.

Secondo l'ipotesi di Heiner Berthold, la struttura chimica dei BF (che comprende atomi di fosforo legati ad altri di carbonio) potrebbe essere la causa della osteonecrosi con un meccanismo simile all'esposizione professionale dei lavoratori del fosforo; da qui anche il nome di «bi-phossy jaw» (mandibola da BF). Le descrizioni della mandibola da fosforo e dell'attuale osteonecrosi della mandibola sono notevolmente simili.⁹



Pazienti immunocompromessi	Bifosfonati	Trauma locale/trattamento dentistico
Cancro	Inibizione riassorbimento osseo	
Terapie concomitanti	Anti-angiogenetici	
	Anti-infiammatori	
Immunodeficienza	Cambio di struttura dell'osso	Invasione di patogeni



ASPETTO ISTOLOGICO

L'unico ritrovamento istologico è osso necrotico, con batteri nella zona circostante ma nessuna evidenza di invasione batterica nell'area della necrosi⁷ (da qui anche il nome di necrosi asettica della mandibola). La lesione si presenta solitamente solida, senza il tipico aspetto dell'osteomielite cronica e include il sequestro osseo. Le caratteristiche istopatologiche dell'ONJ mostrano inoltre canali vascolari intatti, anche nelle aree con infiltrati infiammatori acuti e sovrainfezione batterica. Sono stati anche notati frammenti di osso non vitale con ridotta evidenza di azione osteoclastica.

SINTOMATOLOGIA

L'ONJ può restare **asintomatica** per molte settimane o mesi e può essere riconosciuta solo dalla presenza di **osso esposto nella cavità orale**. Le lesioni diventano più frequentemente sintomatiche quando i siti vengono secondariamente infettati o quando c'è un trauma dei tessuti molli a causa dei bordi taglienti dell'osso esposto. Talvolta i sintomi possono mimare normali problemi dentari.

Sintomo	Frequenza
Asintomatica	31.3%
Dolore severo della mandibola/mascella (solitamente causato dalla superinfezione dell'osso necrotico causato dalla flora batterica orale)	68.9%
Denti mobili	23.5%
Fistole non guaribili	17.6%

I tipici segni e sintomi includono **dolore, edema e infezione dei tessuti molli, caduta di denti, drenaggio e osso esposto**, che possono avvenire spontaneamente o più frequentemente nel sito di una precedente estrazione dentaria. Alcuni pazienti possono riferire sintomi atipici, come intorpidimento, la sensazione di pesantezza della mascella e varie disestesie.

Segni e sintomi che possono precedere lo sviluppo dell'osteonecrosi clinica includono un improvviso cambiamento nelle condizioni dei tessuti periodontali o mucosali, la mancata guarigione della mucosa, dolore orale non identificato o infezione dei tessuti molli¹⁰.

SEDE DI PRESENTAZIONE

A differenza della radioosteonecrosi, non c'è preferenza per la mandibola, ma può interessare sia mandibola che mascella¹¹.

- solo mandibola (68.1%) - principalmente nella zona dei molari
- solo mascella (27.7%) - soprattutto posteriore
- sia mandibola che mascella (4.2%)

È stato riportato anche un caso aneddotico di osteonecrosi del condotto uditivo esterno¹².

FATTORI DI RISCHIO

I precisi fattori di rischio per l'ONJ non sono stati identificati. Il fatto che la maggioranza dei casi riportati di ONJ sia associato con l'uso di alte dosi intravenose di BF in malattie metastatiche localizzate all'osso, così come altre osservazioni sulla casistica finora disponibile, ha suggerito i fattori correlati con questa complicazione:

- farmaco utilizzato
- dose
- durata del trattamento
- via di somministrazione
- condizioni patologiche coesistenti
- trattamenti concomitanti

- salute dei denti

FARMACO UTILIZZATO

La maggior parte dei casi riportati (95%) sono legati all'**acido zoledronico** (35%) o al **pamidronato** (31%) o alla loro associazione (28%)¹³. Nei pazienti trattati con questi due farmaci il rischio di sviluppare ONJ era dell'1% nel primo anno di trattamento, ma saliva al 15% a 4 anni, mentre il rischio nei trattamenti con altri BF era dello 0% a 1 anno, e solo del 5% a 4 anni⁷.

L'acido zoledronico e il pamidronato, così come l'aledronato e gli altri BF implicati nell'ONJ, sono degli aminoBF (amino-BF), ossia possiedono un gruppo nitrogeno legato alla catena laterale del carbone mediale della base fosforo-carbone-fosforo dei BF. Gli amino-BF sono inibitori molto più potenti del riassorbimento dell'osso rispetto ai non-aminoBF – **etidronato** e **clodronato** - che invece sembrano essere non implicati nell'ONJ¹⁴.

Riguardo al clodronato, riferito spesso come un non-aminoBF sicuro perché non implicato nello sviluppo della ONJ¹⁵, si ritrova in letteratura soltanto una segnalazione in uomo con mieloma multiplo, nel quale però il trattamento era stato successivamente cambiato con il più pericoloso zoledronato¹⁶. Non sono invece segnalati casi di ONJ con Etidronato (non-aminoBF).

Principio	Nome commerciale	Casi descritti in letteratura dal 1998 ad oggi ⁷
Zolendronato	Zometa	687
Zolendronato + Pamidronato	Zometa + Aredia	101
Pamidronato	Aredia	141
Alendronato	Fosamax	21
Risedronato	Actonel	1 ¹⁷
Clodronato + Zoledronato	Clasteon + Zometa	17
Ibandronato + Zolendronato	Bondronat + Zometa	1
Zolendronato + Aledronato	Zometa + Fosamax	1
Zolendronato + Pamidronato + Alendronato	Zometa + Aredia + Fosamax	1

DOSE

L'ONJ si sviluppa meno frequentemente tra i pazienti che ricevono BF orali a basse dosi come nell'osteoporosi rispetto ai pazienti che ricevono dosi più alte per indicazioni oncologiche (da 4 a 12 volte maggiori)¹⁸. Per l'acido zoledronico e il pamidronato sono riportati in letteratura delle dosi associate ad un maggiore rischio di ONJ, rispettivamente di 80 e 360 mg.

DURATA DEL TRATTAMENTO

Tipicamente i pazienti sviluppano ONJ dopo terapia endovenosa per 1.5-3 anni. In generale i pazienti che vengono trattati con un amino-BF per più di 12 mesi sono quelli soggetti ad un rischio più elevato di ONJ¹⁹.

Principio	Nome commerciale	Tempo medio di induzione dei sintomi dall'inizio della terapia ²⁰
Zolendronato	Zometa	9.4 mesi
Zolendronato + Pamidronato	Zometa + Aredia	12.1 mesi
Pamidronato	Aredia	14.3 mesi
Alendronato	Fosamax	3 anni

VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Sembra inoltre che i pazienti che hanno ricevuto un trattamento di BF per via endovenosa abbiano un rischio maggiore rispetto a coloro che hanno assunto BF per os⁷. L'assunzione di BF orali può causare lesioni orali mucosali, presumibilmente per un danno diretto dovuto al contatto²¹.

CONDIZIONI PATOLOGICHE COESISTENTI

La maggior parte dei pazienti che sviluppano ONJ (95%) sono pazienti oncologici, in trattamento con BF per mieloma multiplo o per metastasi da cancro della mammella, della prostata o per altri tipi di tumori⁷.

Diagnosi primaria	Percentuale
Mieloma multiplo	46.5%
Cancro della mammella metastatico	38.8%
Cancro della prostata metastatico	6.2%
Osteoporosi	4.1%
Altri tumori metastatici	3.5%
Malattia di Paget dell'osso	0.8%

Quando i BF sono somministrati in pazienti oncologici, è riportata un'incidenza dell'ONJ essere dell'1.3%²² in uno studio retrospettivo preliminare, o fra il 4 e il 7% in un altro report⁷.

Fra i diversi milioni di pazienti che hanno ricevuto trattamento orale per osteoporosi, sono stati riportati fino ad oggi meno di 50 casi di ONJ⁷. Inoltre, con più di 60.000 pazienti all'anno esposti a amino-BF in trial clinici per il trattamento dell'osteoporosi (con un follow-up anche di 10 anni), l'ONJ non è stata riportata fra gli effetti collaterali. In definitiva, sembra ragionevole che l'incidenza dell'ONJ nei pazienti che ricevono BF orali per l'osteoporosi sia di 1/100.000 pazienti all'anno.

Meno di 5 casi di ONJ sono stati riportati fra pazienti con malattia di Paget in trattamento con amino-BF.

TRATTAMENTI CONCOMITANTI

Le terapie concomitanti che possono influire nell'insorgenza dell'ONJ sono i trattamenti chemio- e radioterapici (o gli agenti immunosoppressori in senso generale) e i corticosteroidi²³.

SALUTE DEI DENTI

Esistono dei casi in cui l'ONJ si può manifestare spontaneamente (ovvero in assenza di chirurgia/traumi) partendo come una sensazione spiacevole nella bocca (intorpidimento, parestesia, sensazione di bruciore) ed evolvendo verso ulcere difficili da guarire. Nella maggior parte dei casi (70-80%), però, l'evento scatenante è un intervento odontoiatrico o una

patologia dentaria⁷ (rimozione dentaria 37.8% - periodontite avanzata 28.6% - chirurgia periodontale 11.2% - impianti dentari 3.4% - chirurgia canalare 0.8% - trauma dentario generico)⁷. In tutti i pazienti di uno studio svizzero²⁴, l'osteonecrosi si era manifestata nello stesso sito nel quale era stato eseguito un trattamento dentario (estrazioni, nuova protesi, trattamento endodontico). Il tempo medio di manifestazione della ONJ dopo trattamento dentario è indicato di 6.6 mesi (con un range da 1 settimana a 36 mesi).

PERCHÉ SOPRATTUTTO DOPO INTERVENTI DENTARI?

Negli individui sani ci sono molti meccanismi fisici e immunologici che fanno fronte a queste forze e alla presenza di alti livelli batterici. In condizioni normali, a seguito di un'estrazione dentaria si ha una rapida guarigione. Un sito di estrazione normale coinvolge l'attività osteoclastica per il rimodellamento dell'alveolo dentario e la creazione di nuovo osso. È possibile che in questi casi l'osso affetto in trattamento con BF, in combinazione con una saliva infestata di batteri nell'alveolo, causi l'incapacità a rispondere.

PERCHÉ A LIVELLO DELLA MANDIBOLA/MASCELLA?

Una delle ragioni per cui la mandibola e la mascella sono i bersagli di questo effetto collaterale sta nel fatto che sono le uniche ossa del corpo umano **costantemente esposte agli agenti esterni** (e quindi a possibili infezioni) tramite i denti. I denti sono mantenuti nella mandibola/mascella dai legamenti periodontali, protrudono nella bocca attraverso la mucosa e sono bagnati dalla saliva che ha un'alta carica batterica.

Inoltre la mandibola e la mascella sono continuamente soggette al **rischio di ripetuti microtraumi** (masticare, inghiottire, parlare) e lesioni da procedure dentali anche semplici, come il lavaggio dei denti.

Il trauma e le infezioni aumentano la domanda di riparazione ossea, la quale però supera le capacità dell'osso ipodinamico (come può essere considerato l'osso in corso di terapia con BF), ed esita così in osteonecrosi localizzata. L'azione antiangiogenetica dei BF (così come la presenza di malattie concomitanti o altri trattamenti) può aumentare il rischio per la persistenza e la progressione di questa condizione.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

Se si sospetta ONJ, si possono eseguire un **RX panoramica della mandibola** per escludere altre eziologie (cisti o denti inclusi) o piccole radiografie intraorali per dimostrare minimi cambi nell'osso. I risultati della valutazione radiografica però possono essere negativi negli stadi precoci: sebbene in alcuni casi si possano evidenziare minimi cambiamenti (come l'allargamento del legamento periodontale) questi reperti sono indistinguibili dall'infezione periodontale cronica⁷.

Altri autori consigliano l'esecuzione di una **TC7** o di una **scintigrafia**²⁵ per l'identificazione dell'area di necrosi.

Culture microbiche possono essere utili per una diagnosi differenziale con altre infezioni orali comorbide.

La **biopsia** di solito viene effettuata solo se si sospetta una malattia metastatica; se viene effettuata per tale motivo, una parte della biopsia deve essere sottoposta ad analisi microbiche (aerobiche e anaerobiche), così come le colture prelevate dal sito della biopsia, per identificare il patogeno che causa

l'infezione secondaria (frequenti gli actinomiceti).

TERAPIA

Sono state proposte vari schemi di raccomandazioni per la gestione e la prevenzione dell'ONJ. Uno schema di gestione ritenuto valido e completo divide i pazienti in 3 categorie:

Categorie di pazienti	Trattamenti raccomandati
<i>Gruppo 1</i> Pazienti che devono iniziare trattamento con BF (include anche i pazienti con osteoporosi che assumono BF per os)	Trattare le infezioni orali attive, eliminare i siti ad alto rischio di infezione (denti del giudizio parzialmente inclusi, denti non restaurabili, denti con sostanziale perdita di osso periodontale) Incoraggiare un cura sistematica dei denti • effettuare visita e pulizia dei denti ogni 6 mesi • minimizzare le infiammazioni periodontali • provvedere alla cura dei denti cariati • effettuare terapia endodontica per i denti non recuperabili
<i>Gruppo 2</i> Pazienti senza ONJ che ricevono BF	Meno di 3 mesi di terapia con BF: • vedi Gruppo 1 Più di 3 mesi di terapia con BF: • cercare alternative conservative alle procedure chirurgiche (terapia endodontica) con appropriata terapia antibiotica locale e sistemica • effettuare estrazioni dentarie e altre procedure chirurgiche con la minima manipolazione dell'osso possibile, con appropriata terapia antibiotica locale e sistemica; effettuare follow-up per assicurarsi della guarigione
<i>Gruppo 3</i> Pazienti con ONJ	Considerazioni per il Gruppo 2 con più di 3 mesi di terapia: • Considerare la possibilità della diagnostica per immagini (RX, TC, scintigrafia) • Effettuare la rimozione conservativa dell'osso necrotico quando necessario con minimo trauma ai tessuti molli e duri adiacenti • Prescrivere sciacqui orali (clorexidina gluconato 0.12%, perossido di idrogeno) • Prescrivere terapia antibiotica sistemica (monoterapia o combinazione con β-lattamici, tetracicline, macrolidi, metronidazolo e/o clindamicina) • Prescrivere analgesici sistemici quando indicati • Prescrivere uno stent sofficie acrilico • Suggestire la sospensione della terapia con BF fino alla guarigione dell'ONJ o al miglioramento della malattia di base

In alcuni casi, nonostante sia consigliato di non intervenire, è suggerito un minimo **sbrigliamento dell'osso**, solo per ridurre i bordi taglienti in modo da ridurre i traumi per i tessuti circostanti od opposti (es. parte laterale della lingua quando è esposta la mandibola sul versante interno).

Uno dei consigli base è quello di una **antibioticoterapia**

intermittente o continua (solitamente Amoxicillina 500 mg, QID all'inizio e poi BID come mantenimento) allo scopo di prevenire l'infezione secondaria dei tessuti molli e quindi il dolore, e anche l'osteomielite; le colture possono indicare il miglior interventi antimicrobico.

Riguardo alla **sospensione dei BF** (suggerita per 2-8 mesi,

o fino a guarigione dell'ONJ o a miglioramento della malattia di base)²⁶, non esistono evidenze che questa migliori la situazione⁷, soprattutto perché la lunga biodisponibilità e l'uptake sistemico dei BF (l'emivita può essere anche di 12 anni)²⁷ sembrano rendere superflua l'interruzione una volta che il paziente abbia manifestato l'effetto collaterale. Per lo stesso motivo sembra di dubbia efficacia la proposta di una «drug holiday» (sospensione di 1 anno dopo 5 o più anni di trattamento⁷) per i pazienti trattati con BF per osteoporosi nei quali non ci sia manifestazione di ONJ.

La **terapia iperbarica**, per la quale sono riportati infrequenti benefici clinici^{28 29}, non risultata essere efficace⁷.

CONCLUSIONI

Non vi sono ad oggi segnalazioni pediatriche di ONJ. Ciò non esclude che si possano evidenziare dei casi di ONJ anche in età pediatrica, considerando che l'uso dei bifosfonati in età pediatrica per osteoporosi è in continuo aumento ed implica solitamente un trattamento di lungo termine.

Le conseguenze di una osteoporosi non trattata in condizioni severe (artrite idiomatica giovanile, osteogenesi imperfetta...) possono essere gravissime (crolli vertebrali, fratture patologiche...) e pertanto il rapporto costi/benefici resta altamente a favore del trattamento che va intrapreso tenendo presenti le raccomandazioni già esposte. Un indicazione valida potrebbe essere quella di evitare l'uso dei bifosfonati comunque quando lo Z-score della BMD supera i -2.5 (si considera **osteopenia** se la BMD si colloca tra -1 e -2,5 di Z-score - **osteoporosi** se lo Z-score è <2,5 - **osteoporosi grave** se ci sono state già fratture patologiche, indipendentemente dal grado di riduzione dello Z score).

I pazienti devono essere sensibilizzati a contattare il dentista ogni volta che lamentano dolore ai denti, alla mandibola o alla mascella e nei casi sospetti è il caso di procedere con la diagnostica per immagini per evidenziare lesioni non clinicamente obiettabili.

Bibliografia

- Bianchi ML. How to manage osteoporosis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(6):991-1005.
- Unal E, Abaci A, Bober E, Buyukgebiz A. Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(4):523-8.
- Lucarelli S, Borrelli O, Paganelli M, Capocaccia P, Frediani T, Ferri F, Cucchiara S. Vertebral fractures and increased sensitivity to corticosteroids in a child with ulcerative colitis: successful use of pamidronate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(4):533-5.
- Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. *Paediatr Drugs* 2005;7(5):295-323.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsionos K, Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates:

evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid, *Haematologica* 2006;91(7):968-71.

- Marx R. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Cometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-8.
- Mashiba T, Mori S, Burr DB, Komatsubara S, Cao Y, Manabe T, Norimatsu H. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib, *J Bone Miner Metab* 2005;23 Suppl:36-42.
- Berthold HK et al. «Phossy jaw» revisited. Do bisphosphonates cause «biphossy jaws»? Abstracts of the 2004 IsoP Annual Conference, Drug Safety 2004;27(12):116.
- Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(5):682-9.
- Expert Panel Recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaws. June 2004 (Novartis). www.ada.org/prof/resources/topics/topics_osteonecrosis_w
- Capsoni F, Longhi M, Weinstein R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):219-25.
- Polizzotto MN, Cousins V, Schwarzer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal, *Br J Haematol* 2006;132(1):114.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006, 144(10):753-61, Erratum in: *Ann Intern Med* 2006 145(3):235.
- Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw - do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006, 355(22):2278-81.
- Jones JR, Lehtinen T, Riphagen FE, von Roemeling R. Adverse event (AE) reporting of oral clodronate with emphasis on osteonecrosis of the jaws [Abstract], presented at the Annual Meeting of the American Society for Clinical Oncology 2005, Abstract 799.
- Adam Z, Kozumplikova M, Pour L, Machalka M, [Osteonecrosis of the jaw in the course of multiple myeloma treatment and bisphosphonate administration], *Vnitr Lek* 2006, 52(2):176-180.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases, *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62(5):527-34.
- Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases, *Cancer* 2001;91:1191-200.
- Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102.
- 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(11):1567-75.
- Rubegni P, Fimiani M. Images in clinical medicine. Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *N Engl J Med* 2006;355(22):e25.

- Hoff AO, Toth B, Altundag K, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 2005; 20:Suppl1:1218.
- 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(34):8580-7.
- Dannemann C, Grätz KW, Zwahlen R, Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly* 2006;136:504-509
- Biasotto M, Chiandussi S, Dore F, Rinaldi A, Rizzardi C, Cavalli F, Di Lenarda R. Clinical aspects and management of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws. *Acta Odontol Scand* 2006;64(6):348-54.
- Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(7):588-93.
- Lin JH, Russell G, Gertz B. Pharmacokinetics of alendronate: an overview. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;101:18-26.
- Landesberg R, Wilson T, Grbic JT. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: conclusion based on an analysis of case series. *Dent Today* 2006;25(8):52,54-57.
- Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, Nomura K, Inaba T, Horiike S, Kanamura N, Taniwaki M. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006;84(4):343-5.