

Patienten unter Bisphosphonattherapie

Teil 1: Bisphosphonate – chemische Formel, Wirkungsmechanismus, Nebenwirkungen und Risikofaktoren

Indizes

Bisphosphonate, Osteonekrosen, BION, Nebenwirkungen, Risikofaktoren

Zusammenfassung

Bisphosphonate sind Medikamente mit unterschiedlichem Indikationsgebiet (Osteoporose, Morbus Paget, ossäre Metastasierungen solider Tumoren und Hyperkalzämien). Die in der Literatur am meisten beschriebene Nebenwirkung ist die bisphosphonat-induzierte Osteonekrose (BION) des Kiefers. Der Beitrag gibt einen Überblick über die verschiedenen Arten der Bisphosphonate, deren Nebenwirkungen sowie Risikofaktoren für die Entstehung einer BION.

Einleitung

Die Anwendung von Bisphosphonaten in der Medizin reicht bis in die frühen 60er Jahre des 20. Jahrhunderts zurück. Sie wurden damals vor allem zur Therapie der Osteodystrophia deformans (Morbus Paget) eingesetzt. Schon Anfang des 20. Jahrhunderts kamen Bisphosphonate in der Industrie als Antikorrosionsmittel sowie als chemische Verbindungen in Textilien, Düngemitteln und Rohöl zum Einsatz. 1899 wurde im British Medical Journal der „phossy jaw“ beschrieben, welcher insbesondere bei Arbeitern in Streichholzfabriken auftrat und bei dem es sich klinisch um freiliegenden, nicht heilenden Knochen in der Mundhöhle handelte¹⁶.

2003 erschienen die ersten Fallberichte über Kiefernekrosen unter Bisphosphonatmedikation^{7,26,28}. Von diesem Zeitpunkt an sind Bisphosphonate Gegenstand vieler Publikationen geworden, wobei vor allem ihre pharmakologischen Wirkungen und Nebenwirkungen sowie ihre negativen Auswirkungen auf die orale Gesundheit im Vordergrund standen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Wirkungsmechanismus und die dadurch bedingte Ätiologie der bisphosphonatinduzierten Osteonekrosen des Kiefers darzustellen.



Chantal Pfammatter
Dr. med. dent.

Sebastian Kühl
Dr. med. dent.

Andreas Filippi
Prof. Dr. med. dent.

J. Thomas Lambrecht
Prof. Dr. med. dent. Dr. med.

Klinik für Zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie,
Mund- und Kieferheilkunde
Universitätskliniken für Zahnmedizin Basel
Hebelstrasse 3
CH-4056 Basel
E-Mail: chantal.pfammatter@unibas.ch

■ ORALCHIRURGIE

Patienten unter Bisphosphonattherapie

Was sind Bisphosphonate?

Anwendungsgebiet

Bisphosphonate werden für unterschiedliche Indikationen eingesetzt, z. B. zur Behandlung von Knochenstoffwechselstörungen in Form der Osteoporose, aber auch zur Therapie von malignen Erkrankungen wie dem multiplen Myelom, von ossären Metastasierungen solider Tumoren (z. B. Lunge, Prostata, Mamma, Niere) oder von tumorassoziierten Hyperkalzämien. Zudem gelangen Bisphosphonate bei der Behandlung des Morbus *Paget* und der Osteogenesis imperfecta zur Anwendung^{15,17}.

Chemische Formel

Die Bisphosphonate werden in zwei Kategorien unterteilt (Tab. 1 und 2):

- Aminobisphosphonate und
- Nicht-Aminobisphosphonate (Alkylbisphosphonate).

Bisphosphonate stellen Analoga des anorganischen Pyrophosphats dar, bei denen ein Sauerstoffatom der P-O-P-Bindung durch Kohlenstoff ersetzt wird. Dadurch unterliegen sie im Körper keiner enzymatischen Hydrolyse. An der P-C-P-Bindung lagern sich zwei Seitenketten (R₁-R₂) direkt am zentralen Kohlenstoffatom an. Bei der

Tab. 1 Formel, Dosis und Verabreichung der Nicht-Aminobisphosphonate

Wirkstoff (Handelsname)	Dosis	Verabreichung	Relative Potenz (Hemmung der Knochenresorption)
Etidronat (Didronel®)	400 mg/Tag	oral	1
Clodronat (Bonefos®)	800 mg/Tag 300 mg/Monat	oral intravenös	10
Tiludronat (Skelid®)	200 mg/Tag	oral	1.000

Tab. 2 Formel, Dosis und Verabreichung der Aminobisphosphonate

Wirkstoff (Handelsname)	Dosis	Verabreichung	Relative Potenz (Hemmung der Knochenresorption)
Alendronat (Fosamax®, Fosavance®)	10 mg/Tag 70 mg/Woche	oral	1.000
Ibandronat (Boniva®, Bonviva®)	2,5 mg/Tag 150 mg/Monat 3 mg/Monat	oral oral intravenös	1.000
Risedronat (Actonel®)	5 mg/Tag 35 mg/Woche	oral	1.000
Pamidronat (Aredia®)	30-90 mg/Monat	intravenös	1.000-5.000
Zoledronat (Zometa®, Aclasta®)	4-5 mg/Monat	intravenös	10.000+

R₁-Kette handelt es sich meistens um eine Hydroxygruppe und bei der R₂-Kette um die Basiskette, durch die sich die verschiedenen Bisphosphonate unterscheiden. Die Nicht-Aminobisphosphonate der ersten Generation, Etidronat und Clodronat, verfügen über eine CH₃- bzw. Cl-Gruppe. Die Aminobisphosphonate der zweiten und dritten Generation (Pamidronat, Alendronat, Risedronat, Zoledronat und Ibandronat) enthalten Aminogruppen in Form von organischen Aminverbindungen. Durch die verschiedenen Verbindungen an der R₂-Kette der Bisphosphonate entstehen Produkte mit unterschiedlichen biochemischen und biologischen Eigenschaften^{9,23,29,38}.

Wirkungsmechanismus

Der genaue Wirkungsmechanismus der Bisphosphonate ist noch nicht abschließend geklärt. Bisphosphonate werden unabhängig vom Applikationsweg (oral oder intravenös) an der Knochenoberfläche angelagert, da sie eine erhöhte Affinität zu Hydroxylapatit zeigen. In Regionen mit gesteigertem Knochenstoffwechsel („bone turnover“) ist die Aufnahme besonders hoch. Osteoklasten nehmen mit Mikrosequestern aus der Knochenmatrix Bisphosphonate auf.

Nicht-Aminobisphosphonate werden intrazellulär zu toxischen ATP (Adenosintriphosphat)-Analoge verstoffwechselt und beeinflussen damit den Zellmetabolismus bis hin zur Apoptose der Osteoklasten. Die Wirkungsweise der Aminobisphosphonate scheint vielfältiger, komplexer und mehr dosisabhängig zu sein. Neben der über die Enzymhemmung im Mevalonatstoffwechsel induzierten Apoptose der Osteoklasten sind bei niedriger Konzentration Hemmungen der Proliferation, Differenzierung, Migration und Zytoplasmaverschmelzungen von Osteoklastenvorstufen nachgewiesen. Im Unterschied dazu wirken die Nicht-Aminobisphosphonate nur auf reife Osteoklasten.

Durch die Hemmung der Osteoklastentätigkeit resultiert eine insgesamt positive Bilanz im Knochenumbau („bone remodeling“), so dass die Progredienz der Osteolysen gestoppt werden kann. Die tumorbedingte überschießende Osteoklastenaktivität wird wieder nor-

malisiert^{29,33,43}. Des Weiteren zeigten In-vitro-Studien, dass Aminobisphosphonate die Adhäsion von neoplastischen Zellen am Knochen inhibieren und die Zellmigration solcher Tumorzellen verlangsamen können⁴. Andere Studien belegen, dass alle Bisphosphonate spezifische Matrixmetalloproteinasen (MMP) inhibieren können, welche für die Wundheilung wichtig sind und somit den Tumorzellen das Eindringen ins umliegende Gewebe erleichtern⁴⁰. *Santini et al.*³⁹ und *Wood et al.*⁴⁶ haben gezeigt, dass Zoledronat eine Verminderung des VEGF („vascular endothelial growth factor“) hervorruft und es dadurch zur Hemmung der Neubildung von Mikrogefäßen kommt.

Nebenwirkungen

Bei den Nebenwirkungen von Bisphosphonaten wird oft eine Unterteilung in häufige und seltene Nebenwirkungen vorgenommen. Zu den seltenen Ereignissen (< 1 %) gehören u. a. Nebenwirkungen am Auge (Retinitis, Skleritis, Uveitis), an der Haut (Rötungen), im Zentralnervensystem und in anderen Organen. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen die Akute-Phase-Reaktion, gastrointestinale und nephrotoxische Störungen sowie Osteonekrosen der Kieferknochen^{1,12}. Bei der Akute-Phase-Reaktion beklagen sich die Patienten über grippeähnliche Symptome, die im Rahmen einer intravenösen Bisphosphonattherapie in bis zu 30 % der Fälle auftreten können. Ursache für dieses unerwünschte Ereignis ist ein vorübergehender Anstieg der pyrogenen Zytokine⁴¹. Dadurch kommt es zu Änderungen der γ/δ -Lymphozyten, die nach Stimulation durch Dimethylallylpyrophosphat vermehrt IL-6 und TNF- α bilden^{11,32,42}. Ob dies einen Einfluss auf die Wirksamkeit hat, ist unklar.

Zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen, über die bei oraler Gabe berichtet wurde, gehören Ulzerationen im Magen, im Duodenum und in der Speiseröhre. Häufiger beschrieben sind Schleimhautentzündungen, Blähungen und Durchfälle^{10,25,44}. Zur renalen Toxizität zählt man vor allem die Tubulusnekrosen, von denen in der Literatur meist nur im Zusammenhang mit der Verabreichung von Zoledronat die Rede ist^{24,34,35}. Es gibt keine Hinweise, dass orale Bisphosphonate in

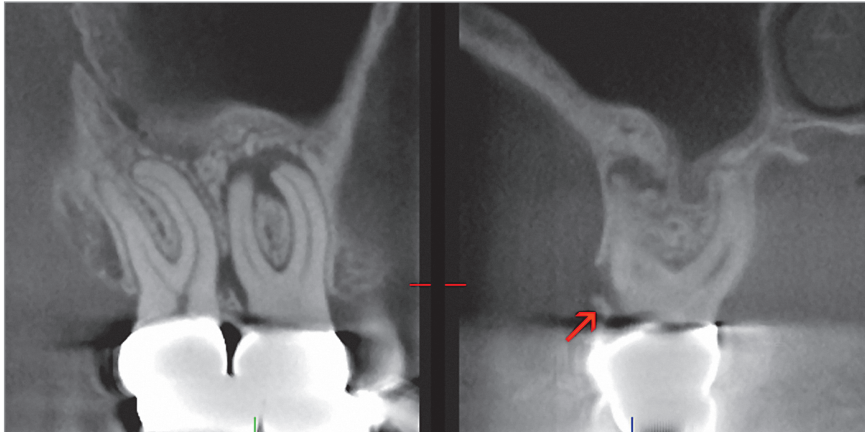


Abb. 1 Dentale Volumentomographie einer periapikalen Osteolyse an Zahn 16 (links) mit Sequestrierung (roter Pfeil, rechtes Bild)

therapeutischer Dosierung zu renalen Komplikationen führen. Auf die Osteonekrosen des Kiefers wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

Orale Konsequenzen für Patienten unter Bisphosphonattherapie

Definition und Inzidenz der Osteonekrosen des Kiefers

Osteonekrosen des Ober- und Unterkiefers unter Bisphosphonattherapie wurden erstmals 2003 beschrieben^{26,28}, auch wenn in den Publikationen retrospektiv auf frühere Manifestationen Bezug genommen wurde. Die bisphosphonatinduzierte Osteonekrose (BION) des Kiefers wird definiert als freiliegender Knochen in der Mundhöhle, der mindestens 8 Wochen nicht verheilt, in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Bisphosphonatmedikation steht und keiner vorangegangenen Strahlentherapie im Kiefer- und Gesichtsbereich unterzogen worden ist^{30,37}. Die BION kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden³⁷, aus denen sich die Therapieempfehlungen ergeben (vgl. Teil 2 dieser Arbeit).

Basierend auf mehreren Fallpräsentationen, fallkontrollierten und Kohortenstudien beträgt die kumulative Inzidenz der BION bei intravenöser Bisphosphonattherapie 0,8 bis 12 %^{6,13,14,18,48}. Die Literaturangaben zur Inzidenz der BION bei oraler Bisphosphonattherapie

sind spärlich. Wenn diesbezügliche Aussagen getroffen werden, sind sie meist sehr unpräzise. Allerdings ist die Inzidenz deutlich geringer als bei intravenöser Gabe. Gemäß den Angaben der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) beträgt die Inzidenz bei oraler Bisphosphonatmedikation 0,7/100.000 Personen/Jahr³.

Risikofaktoren

Grundsätzlich ist die Pathogenese der BION noch unklar. Es gibt viele Ansatzpunkte, die in der Literatur beschrieben werden². Das Vorhandensein gewisser Faktoren kann dem Zahnarzt helfen, das Risiko für die Entstehung einer BION besser einzuschätzen. Zu diesen gehören u. a. die Bisphosphonatmedikation sowie lokale, demografische, systemische (Tab. 3) und präventive Faktoren.

Am größten ist das Risiko, an einer BION zu erkranken, bei der Verabreichung von intravenösen Bisphosphonaten in Kombination mit dentoalveolären Eingriffen. Darum wird empfohlen, vor jeder Bisphosphonattherapie ein zahnärztliches Konsil durchzuführen. Prävention kann das Risiko der Entstehung einer BION reduzieren, aber nicht eliminieren⁸.



Abb. 2 Klinische Situation der in Abbildung 1 gezeigten Osteolyse mit Sequester

Tab. 3 Risikofaktoren für die Entstehung einer bisphosphonatinduzierten Osteonekrose (BION) des Kiefers

1. Bisphosphonatmedikation ^{46,47}	Art des Bisphosphonats (Amino- oder Nicht-Aminobisphosphonat)	Zoledronat zeigt eine größere Potenz als Pamidronat und dieses eine größere als die oralen Bisphosphonate
	Applikationsform (intravenös versus oral)	Der parenterale Zugang verursacht eine höhere und schnellere Wirkung im Vergleich zu der oralen Gabe
	Dosis	Höher bei der Therapie von Knochenmetastasen als bei der Osteoporose
	Dauer	Längerer Therapiezeitraum korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer BION
2. Lokale Faktoren	Oralchirurgische Eingriffe ^{5,14,21,27,36,47}	Extraktionen, Implantationen, periradikuläre Chirurgie Parodontalchirurgie
	Anatomische Faktoren ²⁷	Exostosen Bereiche mit dünner Schleimhaut, vor allem nach Einwirken eines Traumas
	Zusätzliche Bereiche mit akuter und chronischer Entzündung ¹⁸	Abszesse, Parodontitis, Karies, periapikale Entzündungen (Abb. 1 und 2), Perikoronitis
3. Demografische und systemische Faktoren	Alter	Risiko einer BION steigt mit zunehmendem Alter ^{5,6,8,13,19,22,49}
	Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasier ¹¹ haben erhöhtes Risiko einer BION
	Geschlecht	Statistisch keine Assoziation zu BION bewiesen ^{5,6,13,19,22,49}
	Art der Malignität des Tumors	Statistisch keine Assoziation zu BION bewiesen ^{6,45}
	Chemotherapie	Cyclophosphamid, Erythropoietin und Steroide: Assoziation zu BION bewiesen ^{22,49}
	Tabak	Gesteigertes Risiko für BION bei Rauchern vorhanden ⁴⁵

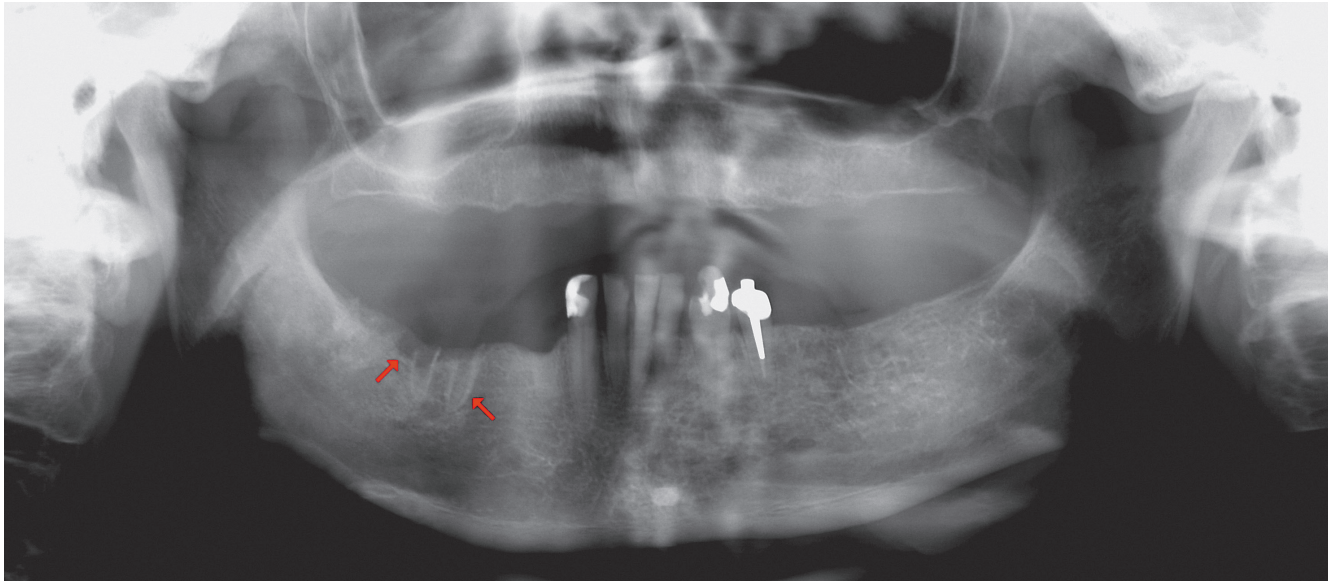


Abb. 3 Charakteristische Merkmale in der Panoramaschichtaufnahme bei einer Patientin mit 4-jähriger Einnahme von Aredia®: verdickte und röntgendichte Lamina dura, persistierende Extraktionsalveolen (Regio 46, rote Pfeile), verbreiterter Parodontalspalt und diffuse Sklerosierungen

Charakteristische Merkmale in der Panoramaschichtaufnahme

Bei jahrelang unter intravenöser oder oraler Bisphosphonattherapie stehenden Patienten zeigen sich in der Panoramaschichtaufnahme spezielle Merkmale. Dazu zählen eine verdickte und röntgendichte Lamina dura, persistierende und nicht mit Knochen ausgefüllte Extraktionsalveolen, ein verbreiterter Parodontalspalt sowie diffuse Sklerosierungen^{4,20,31} (Abb. 3). Wenn solche Merkmale auf der Panoramaschichtaufnahme erkannt

werden, ist unbedingt eine Konsultation des Hausarztes erforderlich, selbst wenn der betroffene Patient keine Angaben zu einer etwaigen Bisphosphonatmedikation gemacht hat.

Teil 2 der Publikation befasst sich mit der Prävention und den Therapieempfehlungen. Es wird aufgezeigt, welche Vorsorgemaßnahmen vor einer Bisphosphonatmedikation angezeigt sind und wie die Behandlung der BION aussehen kann.

Literatur

1. Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2010;86:421-435.
2. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. So many hypothesis, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl):61-70.
3. American Dental Association. Report of the Council of Scientific Affairs. Expert panel recommendations: Dental management of patients on oral bisphosphonate therapy. June 2006. Internet: www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp.
4. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl):75-84.
5. Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945-952.
6. Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-8587.

7. Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003;48:268.
8. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1545-1548.
9. Coxon FP, Thompson K, Rogers MJ. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:307-312.
10. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *New Engl J Med* 1996;335:1016-1021.
11. Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6. *J Interferon Cytokine Res* 2003;23:649-654.
12. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Bisphosphonate und ihre häufigsten Nebenwirkungen. *Journal Onkologie* 2005;4:6-12.
13. Dimopoulos MA, Kastiritis E, Anagnostopoulos A et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968-971.
14. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates [letter]. *N Engl J Med* 2005;353:99.
15. Grötz KA, Diel IJ. Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. *Focus Onkologie* 2005;3:52-55.
16. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682-689.
17. Hoefert S, Eufinger H. Kieferknochenekrose als mögliche unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005;9:233-238.
18. Hoff AO, Toth BB, Altundag K et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (post meeting edition) 2006;24:8528. Internet: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/8528. Zugriff: April 2011.
19. Hoff AO, Toth BB, Altundag K et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-836.
20. Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2232-2240.
21. IMS Health, NPA Plus. Prescription drug information. Internet: http://www1.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6599_40868211_40868264,00.html. Zugriff: Mai 2006.
22. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007;18:2015-2019.
23. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7829-7834.
24. Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003;64:281-289.
25. Marshall JK. The gastrointestinal tolerability and safety of oral bisphosphonates. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:71-78.
26. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1117.
27. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteoporosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-1575.
28. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;22:4253-4254.
29. 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;136:1658-1668.
30. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7:508-514.
31. Morag Y, Morag-Hezroni M, Jamadar DA et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics* 2009;29:1971-1984.
32. Pechterstorfer M, Jilch R, Sauty A et al. Effect of first treatment with aminobisphosphonates pamidronate and ibandronate on circulating lymphocyte subpopulations. *J Bone Miner Res* 2000;15:147-154.
33. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961-2978.
34. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-387.
35. Rosen LS, Gordon DH, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-1744.
36. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:7-14.
37. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):2-12.
38. Russell RG. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone* 2007;40:S21-S25.
39. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:2893-2897.
40. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol* 2003;200:448-464.
41. Thiebaud D, Sauty A, Burckhardt P et al. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1997;61:386-392.
42. Thompson K, Rogers MJ. Statins prevent bisphosphonate-induced gamma, delta-T-cell proliferation and activation in vitro. *J Bone Miner Res* 2004;19:278-288.
43. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006;17:1197-1204.
44. Watts N, Freedholm D, Daifotis A. The clinical tolerability profile of alendronate. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;101:51-61.
45. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:625-631.
46. Wood J, Bonjean K, Ruetz S et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055-1061.
47. Zahrowski J. Comment on the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons statement on bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1440-1441.
48. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonate are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:917-923.
49. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-623.