

## Дентални екстракции кај пациенти со метастатски канцер на градите третирани со бисфосфонатна терапија: Приказ на случај

### Dental extractions in metastatic breast cancer patients on bisphosphonate therapy: A case report

Кацарска Марина <sup>1</sup> Величковски Борис <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Стоматолошки факултет, Катедра по орална хирургија

Автор за кореспонденција: д-р Марина Кацарска, [marina\\_kacarska@yahoo.com](mailto:marina_kacarska@yahoo.com)

#### Апстракт

**Вовед:** Дали да се екстрахираат или не заби кај пациенти со метастатски канцер на градите кои се на бисфосфонатна терапија е актуелна дилема поради фактот што оваа интервенција придонесува за зголемување на ризикот за бисфосфонатна остеонекроза на вилиците (БОНВ).

**Цел:** Планирањето и изведувањето на дентални екстракции кај овие пациенти е комплексно и непредвидливо. Оттаму и интенцијата на авторите да презентират случај на мултипли дентални екстракции со успешен исход, планирани и реализирани кај пациентка со канцер, третирана со бисфосфонатна терапија.

**Материјал и метод:** Пациентка на 50 годишна возраст која била третирана со хемотерапија и долготрајна бисфосфонатна терапија (zoledronic acid) за скелетни метастази на примарен канцер на градата беше упатена на Универзитетската клиника за орална хирургија за екстракција на повеќе заби во горната вилица. Респектирајќи ја нејзината потреба за подобрување на исхраната и изглед, во консултација со нејзиниот онколог пристапиме кон планирање на радикалниот третман.

**Резултати:** Во предоперативниот период хемотерапијата беше прекината, но не и бисфосфонатите (zoledronic acid). Под антибиотски превентивен протокол беа изведени типични екстракции на првиот и вториот десен максиларен инцизив (11, 12). По една недела беа екстрахирани левиот максиларен централен и латерален инцизив и канинот (21, 22, 23). Пациентката доаѓаше на чести контроли. Заздравувањето беше пролонгирано, но спокојно, без потреба од дополнителни терапевтски мерки.

**Заклучок:** Пациенти со канцер кои се на бисфосфонатна терапија не треба а priori да им се негира правото на радикален дентален третман, и во случај на мултипли екстракции. Со предоперативна евалуација и темелно планирање, примена на превентивен и симплифициран протокол на екстракција под антибиотска заштита беше обезбеден посакуван исход на нашиот пациент на бисфосфонатна терапија.

**Клучни зборови:** бисфосфонати, канцер на града, дентални екстракции, zoledronic acid, БОНВ

## Вовед

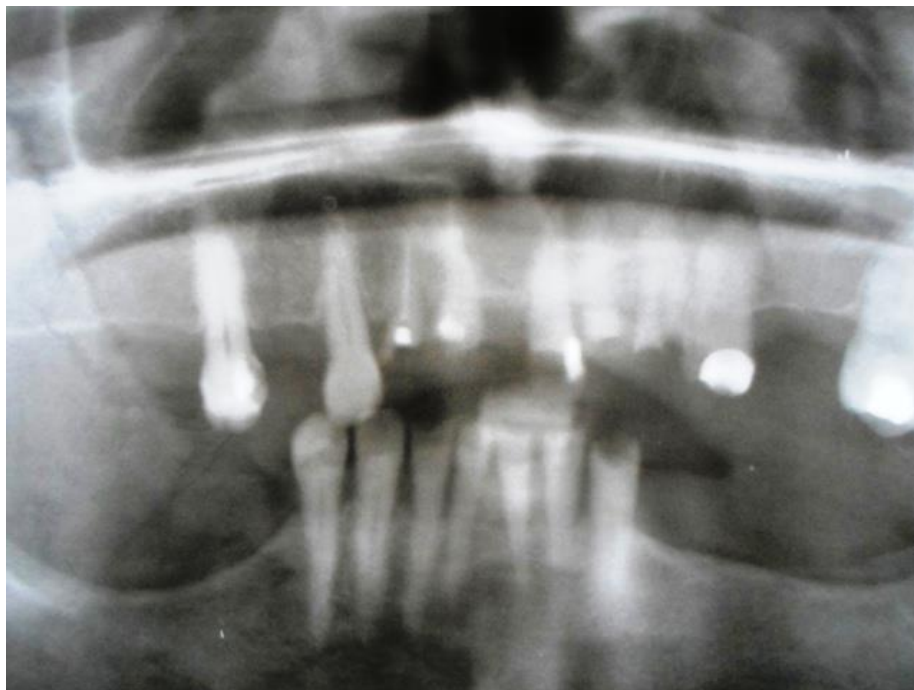
Според СЗО канцерот на градите е најзастапен малигном кај Македонките, со инциденца од 33,24%<sup>1</sup>. Третманот примарно е хируршки, но може да се комбинира со хемотерапија, хормонска и зрачна терапија. Во случај кога настанува прогресија и метастазирање на канцерот во коските, за редукција на коскената ресорпција се ординираат потентни бисфосфонати<sup>2</sup>. Оваа терапија го подобрува квалитетот на животот по пат на намалување на болката, патолошките фрактури, компресија на 'рбетниот столб и потреба за зрачна терапија за 30-40%<sup>3,4</sup>. Но примената на овие медикаменти често е поврзана со бисфосфонатна остеонекроза на вилиците (БОНВ), состојба која предизвикува значителен морбилитет<sup>5,6</sup>. Неефикасноста и долготрајноста на нејзиното лекување ја наметнува потребата од превенција. За прв пат опишана од Marx во 2003 година<sup>7</sup>, БОНВ била асоцирана со долготрајна примена на потентни бисфосфонати, во прв ред инфузии на золедронат (zoledronate, zoledronic acid). Зрачната терапија и инвазивните хируршки процедури се потенцијални дополнителни чинители кои го зголемуваат ризикот за остеонекроза<sup>8</sup>. Денталните екстракции се интервенции кои се одговорни за најмногу случаи на БОНВ, и биле изведени во 86% од случаите<sup>4</sup>. Согласно ставот на Американската асоцијација на орални и максилофацијални хирурзи (AAOMS) денталните апсцеси и екстракциите го изложуваат пациентот на еднаков ризик за појава на остеонекроза на вилиците, односно го зголемуваат за 7 пати<sup>9</sup>. Всушност, многу случаи кои биле дијагностицирани како „спонтани“ всушност се должеле на локални инфекции<sup>10</sup>. Токму затоа, денталните екстракции кај пациенти на интравенски бисфосфонати не се апсолутно контраиндицирани. Особено поради фактот што медицинските, ендодонтските и/или периодонтални третмани на локалната инфекција се многу често долготрајни, неефективни кај индивидуи кои се сериозно болни, или се на имуносупресивна онколошка терапија<sup>11</sup>.

## Цел

Радикалниот дентален третман кај пациенти со метастатски канцер кои се на бисфосфонатна терапија е комплексен, предизвикувачки, со несигурен исход. Тоа ги мотивираше авторите да презентираат случај на мултипли дентални екстракции со успешен исход, планирани и изведени кај пациентка на бисфосфонатна терапија.

## Материјал и метод

Пациентка на 50 годишна возраст беше упатена на Универзитетската Клиника за орална хирургија за екстракција на повеќе заби во горната вилица. Таа веќе подолг период била третирана со хемотерапија и потентна бисфосфонатна терапија за скелетни метастази на примарен канцер на градите. Повеќе од 2 години, на секои 6 недели таа примала инфузија на потентен бисфосфонат - золедронат (zoledronate) во доза од 4mg. Интраоралната егзаминација демонстрираше оралната лигавица со нормален изглед и гангренозни радикали лоцирани билатерално во максилата (11, 12, 21, 22, 23). Рендгенолошкото иследување не покажа периапикални лезии или други абнормалности во зоната на интерес (Слика 1).



**Слика 1.** Ортопантомограм на кој не се забележуваат периапикални лезии или други абнормалности во антериорна максила

Респектирајќи ја нејзината потреба за подобрување на исхраната и изгледот, во консултација со нејзиниот онколог пристапивме кон планирање на радикалниот третман.

### Резултати

Со континуирана бисфосфонатна терапија, прекината хемотерапија и вклучена антибиотска заштита (1 gr. Amoxiclave два пати на ден) прво беа екстрахирани максиларниот десниот централен и латерален инцизив (11, 12). По една недела, следејќи го истиот антибиотски протокол, беа екстрахирани и левиот централен и латерален инцизив, и канин (21, 22, 23). Пациентката беше следена во постоперативниот период. Заздравувањето беше пролонгирано, но мирно, без потреба од дополнителни тераписки мерки (Слика 2, 3).



**Слика 2.** Постоперативен статус - пет недели по екстракција на 11, 12. Се забележува епителизација и скоро потполно исполнување на екстракционите алвеоли.



**Слика 3.** Постоперативен статус – четири недели по екстракција на 21, 22, 23. Се забележува епителизација и делумно исполнување на екстракционите алвеоли.

## Дискусија

Секој клиничар треба да биде запознаен со ризикот за БОНВ кај пациенти со канцер кои примаат долготрајна бисфосфонатна терапија. Пред да се донесе одлука во однос на инвазивен дентален третман кај пациенти со канцер на градите и остеолитички лезии кои се на БФ терапија, оралниот хирург заедно со онкологот треба да ја проценат медицинската историја на пациентот и можните ризици. Многу е важна координацијата помеѓу здравствените работници кои го лекуваат пациентот за да се превенираат компликации асоцирани со било каков дентален третман, хируршки или конзервативен<sup>12</sup>. Администрирање на високи дози на потентни бисфосфонати како золедронат, независно од начинот на админоистрирање (интравенско или орално) е асоцирано со поголем ризик за БОНВ<sup>13,14,15,9</sup>. Подолга експозиција на медикамент значи поголем ризик, особено кога е повеќе од 2 години. Пациентот кој го презентиравме беше изложен на интравенски бисфосфонат за третман на скелетни метастази повеќе од две години. Примена на бисфосфонатна со дополнителна хемотерапија го зголемува ризикот за БОНВ<sup>16</sup>. Соодветно на тоа, онкологот ја прекина хемотерапијата. Од исклучителна важност е да се проверат дополнителни општи и локални состојби кои се важни во процесот на проценка на ризикот за остеонекроза, како: реуматориден артрит, лошо контролиран дијабет или останати состојби кои влијаат на коскената динамика, конкомитантни терапии како кортикостероиди или други имunosупресори, како и претходни епизоди на остеонекроза<sup>17</sup>. Во отсуство на коморбидни состојби ги земавме во предвид екстракциите како тераписка опција. Забите кои требаше да се екстрахираат беа антериорни во максилата, авитални и со лоша прогноза. Пациентката беше свесна за ризикот од остеонекроза и неефикасноста на третманот. Најголем број на случаи на БОНВ се јавиле кај пациенти со компромитирано дентално здравје, подложени на орално-хируршки интервенции<sup>17,18,19</sup>. Во одредени случаи, избегнувањето или одложувањето на екстракцијата е прифатлива стратегија за намалување на ризикот<sup>20</sup>. Coleman<sup>21</sup> препорачувал пациенти кои примаат БФ да одаат на регуларни проверки на устата и на забите секои 6-12 месеци и да избегнуваат инвазивен дентален третман, освен кога нема друга алтернатива. Сепак, беспредметното одложување или избегнување на соодветен третман не може да се прифати<sup>22</sup> и секој случај се разгледува сам за себе. Екстракцијата може да се изведе на безбеден и предвидлив начин дури и кај пациенти со висок ризик, кога таа се изведува согласно етаблирани препораки. Самите екстракции не се клучен фактор за развој на остеонекроза, туку тоа можеби се инфективните состојби<sup>23</sup>. Две студии го потврдиле сигнификантно протективниот ефект на антибиотската профилакса во редуција на инциденцата на ОНВ кај пациенти со мултипен миелом<sup>14,22</sup>. Предоперативна рутинска антибиотска профилакса е индицирана кај високо ризични случаи<sup>11,24</sup>. Под антибиотска заштита со антибиотик со широк спектар ние го применивме симплифицираниот атрауматски протокол на екстракција, опишан од Maldenet al.<sup>16</sup>. Маргиналните остри ивици ги зарамнивме без подигање на периостот од коската. Примарното затворање не е императив, особено кога тоа зависи од полнително депериостирање<sup>16</sup>. Со внимание планиравме да екстрахираме еден заб по посета. Но пациентката беше нестрплива да добие протетска разрешница што е можно побрзо, па направивме компромис. Во првата посета екстрахиравме два таба, а во втората три. Опишан е уште еден водич за дентални екстракции кај пациенти на интравенски бисфосфонати. Loddì et al.<sup>11</sup> реализирал студија за утврдување на превентивен протокол на екстракција кај 26 пациенти третирани со бисфосфонати најмалку 3 месеци. Антибиотик од широк спектар бил ординиран 3 дена пред самите екстракции, кои биле изведени со систематско подигање на резен и негово коронарно поместување за примарно затворање на рана. Постоперативно пациентите во просек биле следени 229,5

дена, и во ниеден случај не била забележана појава на БОНВ. Но, иако овие резултати се многу позитивни и оптимистички, сепак овој период има одредени проблематични аспекти како на пример: систематското подигање на резен експонира повеќе коска, која станува ранлива и подложна на инфекција.

Болка, *fetor ex oris*, лош вкус се доцни знаци на постекстракциона БОНВ. Експонирана нечувствителна коска по 3-4 недели е индикација за третман на етаблирана БОНВ<sup>18</sup>.

Пациентката беше следена за време на постоперативните контроли. Заздравувањето на екстракционите рани беше пролонгирано, но спокојно. Не беа преземени дополнителни терапевиски мерки. Пациентката беше кооперативна и позитивна за целата одисеја, а нејзиното задоволството и благодарност беше сатисфакција за нашето залагање да го подобриме квалитетот на нејзиниот живот.

### **Заклучок**

Пациенти со канцер кои се на бисфосфонатна терапија не треба а priori да претставуваат контраиндикација за радикален дентален третман, дури и во случај на мултипли екстракции. Со предоперативна евалуација и темелно планирање, примена на превентивен и симплифициран протокол на екстракција под антибиотска заштита може да се обезбеди посакуван исход за пациентите на бисфосфонатна терапија.

## Dental extractions in metastatic breast cancer patients on bisphosphonate therapy: A case report

**Kacarska Marina<sup>1</sup>**, Velickovski B<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of dentistry, Department of oral surgery, UKIM, Skopje , RM

**Corresponding author:** marina\_kacarska@yahoo.com

### Summary

#### **Background:**

To perform or to avoid dental extractions in metastatic breast cancer patients receiving a bisphosphonate therapy is an existing dilemma due to the fact that this intervention adds to the risk for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ).

#### **Aim:**

Invasive dental treatment in breast cancer patients on bisphosphonate treatment is complex and challenging. This was the authors' motivation to present a case of multiple dental extractions with pleasing outcome, planned and performed in a breast cancer patient on bisphosphonate therapy.

#### **Material and method:**

A 50 year old female patient receiving chemotherapy and long term bisphosphonate therapy (Zoledronic acid) for skeletal metastasis with previously surgically treated breast cancer was referred to the University department of oral surgery for multiple extractions in the upper jaw. She expected that with subsequent prosthetic rehabilitation her nourishment and appearance would improve.

With respect to the patient's needs, after addressing the issue of possible complications, in collaboration with the patient's oncologist, we proceeded with treatment planning.

#### **Results:**

The bisphosphonate therapy (Zoledronic acid) was continued. Preoperatively the chemotherapy was ceased. Under antibiotic protection routine, uncomplicated extractions of teeth 11 and 12 were executed at first, and after one week teeth 21, 22, 23 were extracted. The patient was monitored throughout the postoperative period. The healing was prolonged, but uneventful with no additional measures undertaken.

#### **Conclusion:**

A cancer patient on bisphosphonate therapy should not be casted off in advance for radical dental treatment, even when multupal extractions are in question. Preoperative meticulous evaluation and planning, executing of careful simple, preventive extraction protocol under antibiotic protection resulted in wishful outcome for our patient on bisphosphonate treatment.

**Key words:** bisphosphonates, breast cancer, dental extractions, zoledronic acid, BRONJ

## Introduction

Breast cancer is the most frequent cancer among Macedonian women, with estimated incidence of 33,24% according to the WHO International Agency for research on Cancer<sup>1</sup>. Surgery is the primary treatment, although it may be combined with chemotherapy, hormone and radiation therapy. In cases when breast cancer metastasizes to the bones potent bisphosphonates (BP) are prescribed to reduce the bone resorption<sup>2</sup>. This therapy improves the quality of life by decreasing the pain, pathologic fracture, spinal cord compression and the need for surgery or radiation therapy by 30-40%<sup>3,4</sup>. The most distressing side effect of bisphosphonates is bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), a condition that produces significant morbidity<sup>5,6</sup>. Given the ineffectiveness of treatments, the prevention of BRONJ is fundamental. As was first described by Marx in 2003<sup>7</sup>, BRONJ has been associated with long term use of potent bisphosphonates, especially zoledronate infusions. Other contributing factors, such as radiation therapy and invasive surgical procedures, have also been discussed<sup>8</sup>. Since the first reports, tooth extraction has been considered as the single intervention responsible for most BRONJ cases, and seen in up to 86% of cases of BRONJ<sup>4</sup>. According to a panel of experts, periodontal and dental abscesses expose patients to a risk of BRONJ developing that is not different from extraction, that is, both conditions increase the chance 7-fold<sup>9</sup>. In fact, many of the cases reported as "spontaneous" may be initiated by local infections<sup>10</sup>. Therefore an absolute contraindication to tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates may not be the best approach, because medical, endodontic, and periodontal treatments performed to resolve local infection can be time-consuming and ineffective in subjects with serious diseases or who are undergoing immunosuppressive oncologic therapy<sup>11</sup>.

## Aim:

A radical dental treatment in breast cancer patients on bisphosphonate treatment is complex and challenging.

This was the authors' motivation to present a case of multiple dental extractions with pleasing outcome, planned and performed in a breast cancer patient on bisphosphonate therapy.

## Material and method:

A 50 year old female patient was referred to the University department of oral surgery for multiple extractions in the upper jaw. She was on long term chemotherapy and receiving potent bisphosphonate therapy for the skeletal metastasis of the previously surgically treated breast cancer. For more than 2 years, every 6 weeks she was receiving infusion of potent bisphosphonate zoledronic acid (4 mg). The intraoral examination revealed soft tissue with ordinary appearance and apparent bilateral maxillary gangrenous radices (11, 12, 21, 22, 23). The radiology examination didn't disclose any periapical lesions or other abnormalities in the area in question.

With respect to the patient's need we addressed the issue of possible complications, and in collaboration with the patient's oncologist we proceeded with the treatment planning.

## Results:

With ongoing bisphosphonate therapy (Zoledronic acid), ceased chemotherapy, antibiotic protection (1 gr. Amoxiclave twice a day), routine uncomplicated extractions of teeth 11 and 12 were initially executed. After one uneventful week, following the same preventive antibiotic



protocol, the remaining teeth (21, 22, 23) were extracted. The patient was monitored throughout the postoperative period. The healing was prolonged but uneventful, with no additional measures undertaken.

## Discussion

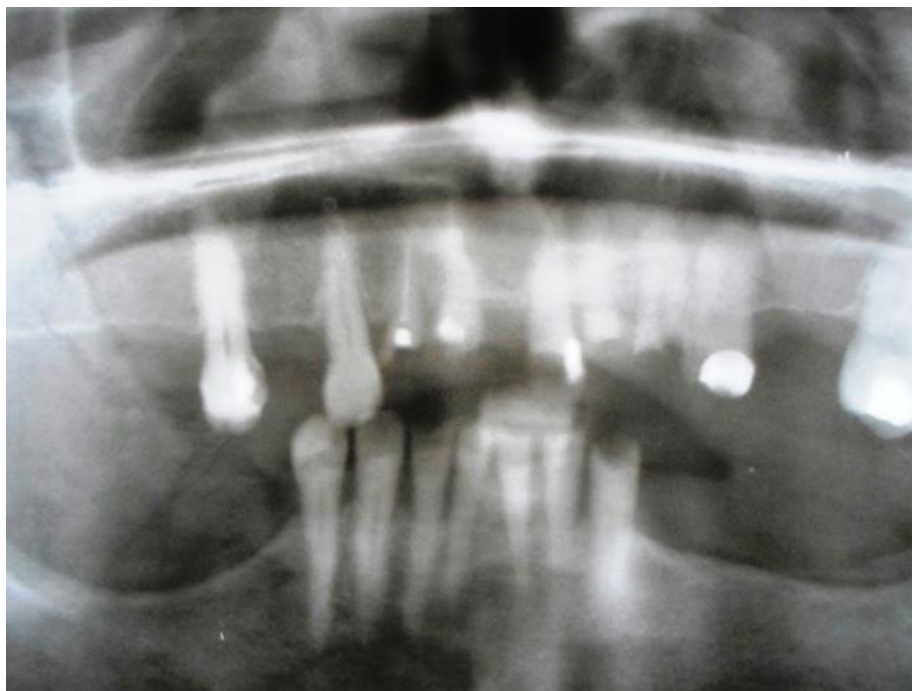
Every clinician must be aware of the possible risk for BRONJ in all cancer patients receiving long-term bisphosphonates. Before making any decisions regarding invasive dental treatments in breast cancer patients with osteolytic lesions on BP therapy, a dental surgeon in close collaboration with the patient's oncologist should assess the patient's medical history and possible future risks. The importance of coordination between the patient's health care providers to prevent complications related to any type of dental treatment—surgical or otherwise has been emphasized<sup>12</sup>.

Administration of high doses of potent bisphosphonates such as zoledronic acid regardless of the route of administration (intravenous or oral) is associated with greater risk and severity of BRONJ<sup>9,13,14,15</sup>. The longer the exposition to medication the greater the risk, especially with exposure time longer than 2 years. The patient in question was on intravenous zoledronic acid for treatment of the skeletal metastasis, for more than two years. Receiving an intravenous BP therapy along with additional chemotherapy increases the risk for BRONJ<sup>16</sup>. Accordingly, the oncologist discontinued the chemotherapy. It is very important to look for additional general conditions and local circumstances that have to be considered in the process of BRONJ risk estimation, such as: rheumatoid arthritis, poorly controlled diabetes or any condition that affects bone turnover, concomitant therapies like corticosteroids or other immunosuppressants (eg methotrexate, thalidomide), any previous ONJ episodes<sup>17</sup>. With no other co-morbidities, we considered the extractions as treatment option. The teeth in question were in anterior maxilla, they were non-vital and with poor prognosis. The patient was aware of the possibility of jaw necrosis with emphasis on the ineffectiveness of its treatments. The majority of BRONJ cases have occurred in patients with compromised dental health, who have undergone oral surgery<sup>17,18,19</sup>. Avoidance or delaying an extraction could in some cases be considered a risk reduction strategy<sup>20</sup>. Coleman<sup>21</sup> has suggested that until solid evidence is available, patients receiving BP should have regular inspection of the mouth, undergo dental check-ups every 6–12 months and avoid invasive dental surgery unless no alternative is available. However, the pointless delay or avoidance of appropriate treatment cannot be supported<sup>22</sup>, and each case should be considered on its own merits. Tooth extraction in patients receiving bisphosphonates can be performed in a safe and predictable way, even in high-risk patients, when performed according to established guidelines. It is not tooth extractions themselves, but rather prevailing infectious conditions that may be a key risk factor for the development of BRONJ<sup>23</sup>. Two studies confirmed a significant protective effect of antibiotic prophylaxis in reducing the incidence of BRONJ in subjects with multiple myeloma<sup>14,22</sup>. Preoperative routine antibiotic prophylaxis is indicated in high risk cases<sup>11,24</sup>. Under antibiotic protection, we followed a simplified tooth extraction protocol, as reported<sup>16</sup>. We applied the least traumatic extraction technique. Obvious sharp socket or inter-radicular margins were reduced selectively without lifting the periosteum from the bone. Primary closure is not considered imperative, especially if this is dependent on the further lifting of the periosteum<sup>16</sup>. Being cautious, we planned to extract a tooth at a time. But, the patient was apprehensive to get the prosthetic rehabilitation as soon as possible, so we compromised. On the first visit we extracted two and later three teeth. There is another reported flap approach to dental extractions in patients taking intravenous bisphosphonates. A preventive protocol study led by Loddi et al.<sup>11</sup> was carried out on a group of 26 cancer patients treated with i.v. bisphosphonates for at least 3 months. A broad spectrum antibiotic was started three days before the extraction which included systematic raising of a flap before tooth

extraction associated with coronal advancement for primary wound closure. The mean follow-up was of 229.5 days, and no case of BRONJ was recorded. Even with promising results, some aspects seem questionable such as: a systematic flap could expose more bone, making it vulnerable and susceptible to infection. It is imperative to monitor the socket healing on a weekly basis. Pain, *fetor ex oris* and bad taste are often late presenting symptoms in post-extraction BRONJ cases. The observation of exposed desensitized bone at 3-4 weeks would seem a reasonable point at which to seek advice or trigger a referral for suspected BONJ<sup>18</sup>. We maintained the postoperative follow-up during regular checkups. The postoperative healing although prolonged, was uneventful. No additional measures or treatments were undertaken. The patient remained cooperative and positive through the entire endeavor. She was satisfied with the outcome, and very appreciative to our effort to improve the quality of her life.

## Conclusion

Cancer patients on bisphosphonate therapy should not be casted off in advance for invasive dental treatment. Preoperative meticulous evaluation and planning, executing of careful simple, preventive extraction protocol under antibiotic protection resulted in wishful outcome, without any complication in the patient on potent bisphosphonate treatment.



**Figure 1.** The OPG examination showing absence of any periapical lesions or other abnormalities in the anterior maxilla



**Figure 2.** Postoperative view of the first extraction site after five weeks (teeth 11 and 12). Notice the complete epithelization and almost complete healing of the extraction sockets.



**Figure 3.** Postoperative view of the second extraction site after four weeks. Notice the normal appearance of the epithelized and almost completely filled extraction sockets.

## Литература / References

1. International Agency for research on Cancer- WHO – <http://eco.iarc.fr/eucan>
2. 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: 527–34.
3. Va Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE. Bisphosphonates sup-press bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: The role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursor. *Bon.* 2002; 30: 54–70.
4. Boivin G, Meunier PJ. Effects of bisphosphonates on matrix mineralization. *J Musculoskeletal Neuronal Interac.* 2002; 2: 538–543.
5. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369.
6. Bagan JV. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(2): 120-3.
7. Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 ;61: 1115–17.
8. Soolari N, Soolari A. Closure of an Open Wound Associated with Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Breast Cancer Patient. *Open Dent J.* 201; 5: 163-167.
9. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65: 369-376.
10. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacother.* 2008: 28: 667.
11. Lodi G, Sardella A, Sali A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 107-110,.
12. Rose L, Ruggiero S, Silverstein L. When can patients who are being treated with oral and IV bisphosphonates receive periodontal implant, and/or oral surgical care? *Inside Dent* 2007; 3(9): 44-5.
13. Takeyama S, Shinoda H. Pharmacological action and pharmacokinetics of bisphosphonates. *Clin Calcium.* 2003; 13: 115–121.
14. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: riskfactors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63: 1567-1575.
15. Dimopoulos MA, Kastiris 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. *Haematolog.* 2006; 91: 968-971.
16. Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm. *British Dental J.* 2009; 206(2):93-8.
17. Oltolina A, Achilli A, Lodi G, Demarosi F, Sardella. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. Review of the literature and the Milan experience. *Minerva Stomatol.* 2005; 54: 441–448.
18. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM *et al.* Pharmacovigilance and reporting over sighting USFDA fast-track process: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 1166.

19. Montefusco V, Gay F, Spina F et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49: 2156.
20. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1144-1150.
21. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer*. 2008; 98: 1736– 1740.
22. Glick M. Closing in on the puzzle of ONJ. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 12-15.