

경구용 비스포스포네이트 투여 골다공증 환자에서 임플란트 변연골 변화에 관한 연구

남기욱, 안재명, 홍종락

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 구강악안면외과

Marginal bone loss of dental implant in oral bisphosphonates taking patients with osteoporosis

Ki-Uk Nam, Jaemyung Ahn, Jongrak Hong

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The relationship between oral bisphosphonate (BP) and marginal bone loss of implant and failure has not been fully examined. The aim of this study was to examine whether patients who take oral bisphosphonates decrease of implant failure rate and decrease marginal bone loss than non taking groups.

Materials and Methods: This study investigated the patients who had received dental implants and receiving oral BP therapy in Samsung Medical Center from January 1999 to December 2012. All patients received oral bisphosphonate before implant surgery before 3 years ago (Group 3) or under 3 years (Group 4) and Negative control group were healthy patients (Group 1), positive control group were the patients who had Diabete mellitus (Group 2).

Results: There were significant decreased success rate and marginal bone loss in Group 2. There was no difference between Group 1, 3 and 4 in success rate and marginal bone loss.

Conclusions: In this study, there is no significant difference in healthy and BPs taking group in marginal bone resorption around Dental Implants. (JOURNAL OF DENTAL IMPLANT RESEARCH 2013;32(2):40-44)

Key Words: Bisphosphonates, Dental implant, Osteoporosis

서 론

1977년 Brånemark에 의해 골유착 개념이 정의되면서 인공치아 이식이 사람의 구강 내에 적용되었고 이후 수 많은 종류의 치과용 임플란트가 개발 공급되어 전 세계적으로 사용되고 있다. 치과용 임플란트는 상실된 치아를 수복하는 훌륭한 술식으로 고려되고 있으며, Adell 등¹⁾의 연구에서 90% 이상의 높은 성공율을 보고하고 있고, Lekholm 등²⁾은 무치악 환자에서도 임플란트를 이용한 보철치료는 예측이 가능하면서 안전한 방법이라 서술하였다. 임플란트는 고정체

와 골 계면의 골 유착이 견고하게 이루어질 때, 구강내에서 기능이 가능해진다. 기능적 부하가 가해지게 되면, 임플란트 주위의 치주염이 없어도, 임플란트 주변 변연골에서 골 소실이 발생하며, 이러한 골 소실은 임플란트의 경부에서 치근단 부위를 향해 점진적으로 진행된다. 적절한 임플란트 변연골의 유지는 임플란트의 기능 유지에 필수적이며, 특히 상악 전치부 같은 부위는 심미성 유지를 위해서도 필수적이다. 따라서 과도한 골 소실은 임플란트 실패로 고려할 수 있다. 이와 연관되어 성공적인 임플란트의 기준으로 골 소실량이 0.2 mm/year 미만으로 제시되었다^{3,4)}. 또한 성공적인 임플란트 위해선 술자의 숙련된 skill도

Received May 5, 2013. Revised June 1, 2013. Accepted June 15, 2013.

©This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 홍종락, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50번지, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 구강악안면외과

Correspondence to: Jongrak Hong, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-2420, Fax: +82-2-3410-0038, E-mail: hongjr@skku.edu

중요하지만, 환자의 전신상태 역시 성공에 있어서 중요한 요소로 고려된다. 여러 전신질환 중, 골다공증이 있는 환자의 골질은 불량하며, 이런 불량한 골질 상태에서의 임플란트는 골 유착 실패의 가능성이 좀 더 높은 편이며^{5,6)}, 골다공증의 경우 골 치유에 문제를 야기할 수 있다⁷⁾.

이러한 골다공증의 치료제의 한 방법으로 Bisphosphonate (이하 BP)가 널리 사용되고 있다. BP의 화학적 구조는 인-탄소-인의 구조를 갖는 phosphate 구조로 파골세포 및 골 흡수면에 선택적으로 침착되어 파골세포의 활성을 낮추어 골 흡수를 감소시키는 역할을 수행한다. 이에 따라 전반적인 골의 전환율을 낮추는 효과를 보이며, 더불어 골 흡수를 억제하는 역할을 수행한다. 이러한 BP 중에서 Alendronate, Ibandronate, Risedronate 등의 경구용 BP에 대하여 골다공증의 치료제는 미국 FDA의 승인을 받았으며, 상기의 약들은 골다공증의 치료제로 널리 사용되고 있다. 하지만 이러한 BP는 Bisphosphonates related osteonecrosis of jaw (이하 BRONJ)의 원인으로 추측되고 있으나, 이는 주로 정주용 제재를 통하여 복용하는 환자군에서 좀 더 높은 비율로 보고되며, 경구를 통한 BP 복용 환자에서는 BRONJ의 발생 가능성이 좀 더 낮다고 보고되고 있다^{8,9)}.

BP가 Osteoclast를 억제하기 위해, 과거의 연구에서 BP를 복용하거나 혹은 임플란트 표면에 BP 처리를 시행하면, 임플란트 주변 골 흡수가 억제되고, 이는 임플란트의 성공율에 긍정적인 효과를 준다고 보고한 연구들이 존재한다^{10,11)}. 하지만 기존의 연구들이, BP의 복용기간에 대해서는 엄격한 기준없이 복용중인 환자를 전체를 대상으로 하였으며, 복용기간을 정확하게 명시한 논문은 없었다. 또한 기존의 연구는 임플란트의 성공율만을 보고하였기에, BP 투여 환자에서, 시간의 따른 변연골 소실양이 얼마나 되는지에 대하여 보고한 연구는 없었다.

따라서, 본 연구의 목적은 경구용 BP를 3년 이상 혹은 3년 이하로 복용한 골다공증 환자에서 시간에 따른 임플란트의 생존율과 임플란트 주변의 변연골 소실량을 측정함으로써, i) BP의 임플란트 생존율 및 변연골 소실 방지 효과 여부 및 ii) 경구용 BP 복용 시 BRONJ 발생율을 확인하는 것이 본 연구의 목적이다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1999년부터 2012년까지 삼성서울병원 구강악안면외과에서 치과용 임플란트(Branemark Implant system, Nobel

Biocare, Sweden)를 식립한 환자 중 64명의 환자를 대상으로 본 연구를 시행하였다. 환자는 다음과 같이 총 4 그룹(Table 1)으로 나누었다. 골 소실의 위험성이 낮은 정상 대조군으로 전신질환이 없는 Group 1, 골 소실의 위험성이 높은 당뇨가 있는 실험군(Group 2)을 설정하여 골 소실의 정도가 어느 정도 범위에 속하는지 비교하였다. 실험군은 두 개의 그룹으로(Group 3, 4)과 AAOMS에 의하면, 경구용 BP를 3년 이상 복용한 환자에서는 치과의 침습적인 처치가 BRONJ를 유발할 가능성이 있다고 보고하여, 이를 근거로 BP 복용 기간을 3년 이상과 이하로 설정하였다⁸⁾.

Group 1 전신 질환이 없으며, 임플란트를 식립한 그룹(n=24, ni=113)

Group 2 다른 전신질환 없이, 당뇨가 있는 그룹(n=19, ni=78)

Group 3 다른 전신질환 없이, 골다공증과 함께 BP를 3년 이하 복용한 그룹(n=13, ni=29)

Group 4 다른 전신질환 없이, 골다공증과 함께 BP를 3년 이상 복용한 그룹(n=8, ni=43)

모든 환자들은 24~84세였으며, 61.01세의 평균연령을 보였다. Group 3, 4의 환자들 BP를 복용한 이유는 모두 골다공증이었으며, 모든 환자들은 정기적인 구강검사 및 치주관리를 시행하였고, 치주 관리가 불량하였던 환자들은 이번 연구에서 모두 제외하였다. 모든 환자들은 2년간의 임상적, 방사선학적 경과관찰을 시행하였다. 복용한 BP의 종류로는 Group 3에서 alendronate가 7명, Risedronate가 1명, Group 4에서는 Alendronate가 11명, Risedronate가 2명이었다(Table 2). 각 group의 모든 환자들은 정기적인 검진을 위하여 임플란트 식립 후 3, 6, 12, 24개월 시점에서 내원하여, 치근단 방사선 필름 촬영과 스케일링을 시행하여, 위생 관리 부실로 인한 치주질환 영향을 배제하였다.

2. 연구 및 평가 방법

1) 생존율 평가

생존율에 대한 기준은 1998년 Toronto symposium에서 제시한 기준인³⁾ 1) 환자화 의사 모두가 만족하며, 2) 임플란트에 의한 동통 및 불편감, 감각이상 등이 없으며, 3) 동요도가 없어야 한다는 기준으로 분석하였다. 다만 Toronto symposium에서 제시하였던, 연간 골소실이 0.2 mm 이하를 보인다 항목은 연구에서는 제외하였다.

Table 1. Number of patients and implants each group.

	Group 1 (n=24)	Group 2 (n=19)	Group 3 (n=13)	Group 4 (n=8)	Total (n=64)
Men	12	12	3	0	27
Women	12	7	10	8	37
Number of implants	113 (4.52)	78 (4.10)	29 (2.23)	43 (5.4)	263
Mean age	56.6	62.9	61.7	60.8	61.0

Table 2. Types of taking bisphosphonate.

	Over than 3 years	Less than 3 years
Risedronate	1	2
Alendronate	7	11
Total	8	13

2) 변연골 소실

XCP를 이용한, 표준화된 방법의 치근단 방사선 필름 사진을 이용하여 임플란트의 변연골 소실을 측정하였다. 측정 시점은 식립 직후, 식립 후 3개월, 6개월, 12개월, 24개월이었으며, 초기 식립위치와 비교하여, 추가적으로 노출이 진행된 나사산의 개수를 측정하였고, 이를 통하여 소실된 변연골 양을 계산하였다.

3) 통계 분석

모든 통계는 통계프로그램 SPSS version 21.0 (SPSS Inc.Chicago, Illinois, USA)을 사용하여 분석하였다. 각각의 Group에서 총 24개월 동안의 임플란트 성공율과, 총 4회의 측정시기 마다 얻어진 골 소실량의 평균 및 표준편차를 구하였다. 환자의 전신 상태에 따른 골 소실량의 유의차가 있는지를 분석하기 위하여 One-way ANOVA test를 실시하였다. 분석결과 얻어진 $p < 0.05$ 이하일 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 성공율 분석

각 Group의 성공율과 실패한 임플란트 개수는 다음과 같다 (Table 3). 모든 군에서 임플란트가 실패한 경우는 4개였으며, BRONJ가 발생한 환자는 없었다.

2. 변연골 소실

변연골 소실 항목에서는 각 Group의 결과에서 식립 후 6개월까지는 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 하지만 Group 2에

서 식립 후 1년, 2년 시점에서 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있었으며($p < 0.05$), (Fig. 1) BP 복용 기간에 따른 차이는 관찰되지 않았다.

3. 실패한 임플란트 분석

모든 그룹에서 실패한 임플란트는 총 4개이다 (Table 3). Group 1에서 실패한 개수는 총 1개로, 총 8개의 임플란트를 식립하였으며, 그 중 #14 부위에 식립된 Brånemark MK III (4×13 mm)가 실패하였다. 식립 10개월 후까지도 동요도가 관찰되어 상부 보철 진행하지 못하였고, 최종적으로 골 유합의 실패로 인하여 제거하였다. 이후 Brånemark MK III (4×13 mm)을 재식립하였고, 특이한 소견없이 잘 유지되고 있다.

Group 2에서는 한 환자에서 총 2개의 임플란트가 실패하였으며, 부위는 #35, 36 부위였다. 두 개 모두 Brånemark MK III (5×8.5 mm)였다. 상부 보철이 진행되었으나, 골 소실은 지속적으로 발생하였으며, 고정체까지 제거하였으며 최종적으로 환자는 follow up loss 되었다.

Group 3에서는 임플란트를 총 3개 식립한 환자였으며, 이 중 #17 부위에 식립된 Brånemark MK III (5×11.5 mm)가 실패하였다. 식립 후 2개월 시점에서 제거되었으며, 같은 부위에 ITI (4.8×12 mm)으로 재식립하였고, 이후 최종 보철까지 진행되었다.

Group 4에서는 실패한 임플란트는 존재하지 않았다.

4. BRONJ 증상 여부

BP를 복용하였던 모든 환자(Group 3, 4)에서 BRONJ의 증상은 관찰되지 않았다.

고 찰

최근 고령 인구가 급격히 증가하고 있으며, 특히 여성에서 폐경 이후 경구용 BP를 복용하는 경우가 빠르게 증가하고 있는 추세이다. 경구용 BP의 급격한 사용량에 따라 치과의사는 임플란트 시술환자들 중에서도 BP 복용환자를 쉽게 접하게 되는데, BP를 복용하는 환자에서 임플란트의 생존율 및 변연골 소실에 대해서는 연구가 부족한 실정이다. 이전에는 골다공증은 임플란트 식립 금기사항 중에 하나로 고려되었지만, 오늘날은 과거에 비해서는 덜 구애받는 편이다. 이는 임플란트의 물성의 발달 역시 그 원인을 찾을 수 있겠지만, 전신적으로 골다공증에 대처하는 치료방법의 발전 역시도 하나의 원인일 것이다.

임플란트를 계획하고 있는 환자에서, 전신질환으로 골다공증이 존재할 경우에 임플란트의 성공율에 영향을 줄 수 있다¹²⁾. 남성과 여성 모두에서 35세 정도가 되면 골 소실이 시작하지만, 여성에서 폐경 후 골 손실이 더욱 급격하게 진행된다¹³⁾. 실제로 본 연구에서도 골다공증으로 인하여 BP를 복용하는 환자의 대다수가 여성 환자였다(85.7%). 이런 전신적인 골 감소는 치조골에도 영향을 미치게 된다. 치조골에 식

Table 3. Number of failed Implants and success rate of each group.

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Failed implant/ total implants	1/113	2/78	1/29	0/43
Success rate	99.1%	97.4%	96.6%	100%

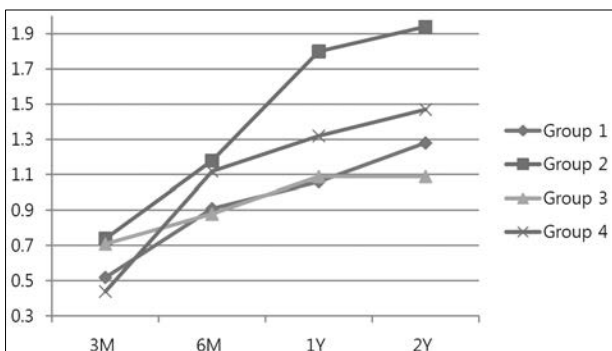


Fig. 1. Average marginal bone loss of each group.

립된 임플란트의 안정성은 치조골의 미세구조의 영향을 받으며¹⁴), 골다공증과 같은, 골 밀도가 감소하는 상황에서는 임플란트의 예후에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

이러한 골다공증과 연관되어 치과 분야뿐 아니라, 정형외과 분야의 의료용 임플란트 역시 BP와 연관되어 연구가 진행되고 있다. 2005년 Kurth 등은, 난소 절제술을 시행하여 골 감소증을 유도한 백서모델에서 BP (Ibandronate)를 투여한 이후, 대퇴골에 의료용 임플란트를 식립하고 연구한 결과, 실험군의 임플란트 주변의 골 접촉 면적이 대조군에 비하여 증가된다고 보고하였다¹⁵). 또한 비슷한 연구로 2008년 Gao 등 역시, 임플란트 표면에 BP (Zoledronic acid) 처리한 의료용 임플란트를 백서의 경골에 식립 후에 micro CT를 촬영한 결과, BP 처리를 시행한 그룹에서 더 치밀한 골 소주가 관찰된다고 보고하였다¹⁶). 또한 실제 사람 모델에서도 폐경 후 BP (Alendronate)를 복용하면, 골 소실을 방지한다는 보고도 존재하며, 복용 용량이 많을수록 bone mineral density가 더 많이 증가한다고 보고하는 등¹⁷), 분명 BP 골밀도를 향상 시키는 큰 능력을 갖는 약물이다.

본 연구의 Group 3과 4의 모든 환자들은 골다공증으로 BP를 복용하였다. 결과상에서 정상 대조군인 Group 1과 비교시 유의한 차이가 관찰되지는 않았다($p > 0.05$). 골다공증이 있음에도 불구하고, 2년간의 변연골 소실이 더 작다는 것은 분명 복용중인 BP가 효과가 있다고 해석할 수 있을 것이다. 또한 골다공증이 있음에도 변연골 소실량과 실패율은 정상 그룹보다 낮았으며, 당뇨 그룹과 비교하여서는 더 많이 차이가 나는 것으로 보아, 분명 BP를 복용하는 골다공증 환자들에서 BP는 성공에 긍정적인 효과가 있다고 볼 수 있을 것이다. 본 연구에 모든 그룹에서 실패한 4 case 모두 구치부에서 발생하였다. 본 연구에 포함된 총 임플란트 개수가 많지 않다는 단점이 있어서 그대로 적용하기엔 무리가 있을 수 있지만, 구치부의 경우 교합력에 의한 측방력, 측방균형간섭, 더 강한 교합력, 적절한 골량의 부족 등에 의하여 원인이 있을 수 있다는 보고가 있다.

BP를 복용하는 환자에서 항상 Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)의 가능성은 염두 해두어야 한다. 2003년 Marx¹⁸)가 처음 보고한 BRONJ는 현재 치의학 분야의 큰 화두로 자리잡고 있다. 현재 BRONJ를 진단 하기 위한 다양한 시도들이 존재하지만, 명확한 방법은 정립되지 않은 상태이다. 하지만, BRONJ는 주로 정맥주사 제제로 투약 받는 환자에서 발생 가능성이 더 높으며^{19,20}), 경구용 BP를 복용한 경우에는 그 비율이 낮다고 보고되는데, 2006년 Jeffcoat 등은 25명의 환자 102개의 임플란트에 대한 연구에서 실패한 임플란트가 없었으며, 또한 BRONJ의 발생이 없음과 더불어 치조골 소실이 감소함을 동시에 보고하였다²¹). 2007년 Fugazzotto 등은 61명의 환자 169개의 임플란트에서 BRONJ가 없음을²²), 2008년 Grant 등은 115명의 환자 468개의 임플란트에서 BRONJ가 없음을 보고하는 등²³), 다양한 연구에서 경구용 BP와 임플란트 식립과의 안전함에 대하여 서술하였다. 모두 BP 복용기간은 평균 3년 내외였다. 이러한 이전의 연구들과 더불어 본 연구를 본

다면 경구용 BP 환자에서 임플란트 식립이 금기가 아님을 확인할 수 있다. 본 연구에서도 마찬가지로, 연구기간 도중에 임플란트 식립으로 인한 BRONJ는 관찰되지 않았다. 본 연구에서 흥미로운 2 case 중, 첫 번째 환자는 임플란트 식립 전 3년간 BP를 복용하였으며, 그 이후 총 14개의 임플란트(상악 12개, 하악 2개)를 식립한 환자가 있었는데, 본 환자에서는 어떠한 BRONJ의 증거가 관찰되지 않았다. 또한 두 번째 case는 총 16개의 임플란트(상악 10개, 하악 6개)를 식립하였지만, 역시 BRONJ의 증거는 관찰되지 않았다. 두 case 모두 BRONJ가 공론화 되기 이전인 2003~2004년 사이에 식립되었으며, 현재까지 아무런 불편사항 없이 잘 유지되고 있다. 이와 연관되어 Mavrokokii 등은 alendronate 복용 시 BRONJ의 발병율은 0.01~0.04%로 보고하였다⁹). 이와 연관되어 Heufelder 등은 BP를 복용하는 환자에서 보존적인 외과적 처치와 더불어, 충분한 일차 봉합을 시행하는 경우, BRONJ가 발생할 가능성은 낮다고 보고하였다²⁴). 이는 임플란트 수술에서도 마찬가지였으며²¹) 본 연구의 모든 환자들은 주로 충분한 일차봉합을 시행하는 2 stage로 진행하였으며, 1 stage로 시행한 경우에도, 충분한 primary closure를 시행하였고, 추후의 BRONJ는 발생하지 않았다.

본 연구의 제한점으로는 연구에 포함된 전체 임플란트의 숫자가 부족하다는 점이다. 또한 과거의 자료를 진료 진료기록부와 방사선 사진만을 통하여 취득할 수 밖에 없었다는 점, 조사 기간이 2년에 그쳤다는 점이 있다. 또한 임플란트의 예후를 결정하는 인자로서 지대주의 종류, 보철물의 형태, 재료, 고정체의 길이, 직경, 골질에 대한 연구는 따로 진행하지 않았다. 이러한 사항들을 추가한 연구가 함께 더 이루어져야 할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 BP를 복용하는 골다공증 환자에서 임플란트의 생존율 및 변연골 소실에 대하여 정상 환자와 당뇨 환자와 비교하여 연구하였다. 그 결과, 실험군과 대조군과의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 하지만 당뇨 환자군과 비교시에는 BP 복용 그룹에서 더 적은 변연골 소실이 관찰되었으며($p < 0.05$), BP 복용 그룹에서 BRONJ는 관찰되지 않았다.

REFERENCES

1. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990;5: 347-59.
2. Lekholm U, Gunne J, Henry P, Higuchi K, Linden U, Bergstrom C, et al. Survival of the Branemark implant in partially edentulous jaws: a 10-year prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:639-45.
3. Zarb GA, Albrektsson T. Consensus report: towards optimized

- treatment outcomes for dental implants. *J Prosthet Dent* 1998;80:641.
4. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1986;1:11-25.
 5. Grassi S, Piattelli A, Ferrari DS, Figueiredo LC, Feres M, Iezzi G, et al. Histologic evaluation of human bone integration on machined and sandblasted acid-etched titanium surfaces in type IV bone. *J Oral Implantol* 2007;33:8-12.
 6. Shibli JA, Grassi S, de Figueiredo LC, Feres M, Marcantonio E Jr, Iezzi G, et al. Influence of implant surface topography on early osseointegration: a histological study in human jaws. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007;80:377-85.
 7. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:15-24.
 8. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:2-12.
 9. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
 10. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:673-7.
 11. Blazsek J, Dobo Nagy C, Blazsek I, Varga R, Vecsei B, Fejerdy P, et al. Aminobisphosphonate stimulates bone regeneration and enforces consolidation of titanium implant into a new rat caudal vertebrae model. *Pathol Oncol Res* 2009;15:567-77.
 12. Alsaadi G, Quirynen M, Komarek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *J Clin Periodontol* 2007;34:610-7.
 13. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-86.
 14. Wirth AJ, Goldhahn J, Flaig C, Arbenz P, Muller R, van Lenthe GH. Implant stability is affected by local bone microstructural quality. *Bone* 2011;49:473-8.
 15. Kurth AH, Eberhardt C, Muller S, Steinacker M, Schwarz M, Bauss F. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone* 2005; 37:204-10.
 16. Gao Y, Luo E, Hu J, Xue J, Zhu S, Li J. Effect of combined local treatment with zoledronic acid and basic fibroblast growth factor on implant fixation in ovariectomized rats. *Bone* 2009;44:225-32.
 17. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998;128:253-61.
 18. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
 19. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009;140:61-6.
 20. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68: 243-53.
 21. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21: 349-53.
 22. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol* 2007;78:1664-9.
 23. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:223-30.
 24. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012 [Epub ahead of print].