

골 대사 약물 복용 환자의 MRONJ 위험 인자로의 Implants

단국대학교 치과병원 통합치학교실

최정임

ABSTRACT

Dental Implants as Risk Factors for MRONJ in Patients Taking Bone Modifying Agents

Department of Advanced General Dentistry, Dankook University Dental Hospital

Junglim Choi

As the age of patients requiring implant treatments increases, the number of patients taking more than one type of medicine due to underlying diseases increases. In particular, bone modifying agents such as bisphosphonate bring rare but potentially fatal osteonecrosis of the jaw (ONJ), so careful attention is needed before dental treatment. For patients receiving these medications, the outcome of implants and the incidence of implant related ONJ are still unclear, causing clinicians to hesitate to treat them. Therefore, in this article, we would like to discuss the dental implants as a risk factor for the occurrence of ONJ and discuss what clinicians should consider in implant treatment for patients taking bone modifying agents by reviewing previous literatures.

Key words : BRONJ; MRONJ; Dental implants; Risk factor

Corresponding Author

Junglim Choi, MSD, Clinical assistant professor  <https://orcid.org/0000-0002-8157-8044>

Department of Advanced General Dentistry, Dankook University Dental Hospital, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan-si, Chungnam 3116, Korea

Tel : +82-41-550-0821 / Fax : +82-41-550-0117 / E-mail : jamiedent@dankook.ac.kr

I. Introduction

2003년 골다공증 치료제 중 하나인 Bisphosphonate(BP)로 인한 악골의 골 괴사(Osteonecrosis of the Jaw, ONJ)가 처음 보고된 이후로¹⁾, BRONJ (Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw)에 대한 여러 병인론과 치료에 대한 연구들이 이루어졌고, 더불어 골다공증 치료제에 대한 관심이 증가되었다. 국립위생연구소(National Institutes of Health, NIH)에 따르면, 골다공증은 '골 강도의 약화로 골절의 위험성이 증가하게 되는 골격계 질환'으로 정의되며, 골절이 발생하면 내과적 합병증으로 사망까지 이를 수 있는 질병이다. 2008~2011년 국민건강영양조사에 의하면 50세 이상 성인의 골다공증 발병률은 약 22% 정도였으나, 고령화로 인해 그 유병률은 매해 증가하고 있다. 골다공증은 폐경 후 여성호르몬의 부족, 고령으로 인한 칼슘과 비타민 D의 부족으로 인하여 발생하거나, 부갑상선 기능의 문제나, 다발성 골수종 및 악성종양의 골 전이 등으로 인하여 이차적으로도 발생한다. 국내에서 골다공

증 치료제로 승인된 약제로는 여성 호르몬, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, BP, 부갑상선 호르몬 제제인 Teriparatide 및 활성형 비타민 D 등이 있으며, 최근에는 Denosumab라는 약물이 승인되어 사용 중이다.

BP는 현재 가장 많이 사용되고 있는 약물로, 파골 세포에 직접적으로 작용하여 골 흡수를 강력하게 억제한다. 이 약물은 Side Chain(Fig. 1)의 질산 함유 여부에 따라 1세대와 2세대로 나뉜다(Table 1). 여러 논문에 따르면, BP요법은 임플란트 생존이나 성공에 통계학적으로 유의미한 영향을 끼치지 않으므로, 임플란트 치료에 있어서 골다공증 환자는 절대적 금기증이 아니다²⁾. 하지만 질소가 포함된 2세대 약물은 질소가 포함되지 않은 1세대 약물보다 약 100~1,000배 정도로 강한 골 흡수 효과가 있고³⁾, 더 강력하게 골과 결합해, 골괴사가 더 많이 야기된다⁴⁾. 이러한 2세대 약물들은 최근 종양의 증식과 신생혈관 생성 억제 효과가 알려지면서 유방암, 폐암, 전립선 암 등에 나타나는 골 전이의 치료로도 사용되고 있다⁵⁾. 기존 논문들에 따르면, 경구로 BP를 복용하는 골다공증 환자들의 골 괴사 발생 위험성은 낮았

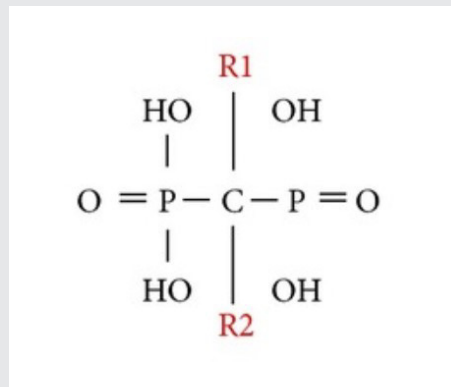

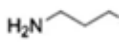





Figure. 1. Structure of Bisphosphonate¹⁶⁾

Table 1. Types of Bisphosphonate^{16,17)}

Type		R1 side chain	R2 side chain	Potency	Delivery
Non-nitrogen-containing compounds	Etidronate	-OH	CH ₃ -	1	Oral
	Clodronate	-Cl	Cl	10	Oral/IV
Nitrogen-containing compounds	Pamidronate	-OH		100	IV
	Alendronate	-OH		500~1,000	Oral
	Risedronate	-OH		1,000~5,000	Oral
	Ibandronate	-OH		5,000	Oral/IV
	Zoledronate	-OH		10,000	IV

고, 임플란트 수술 후 MRONJ 발생 환자의 약 90% 이상이 Pamidronate나 Zoledronate등을 고용량으로 투약 받는 암환자들이었다^{3,6,7)}. 암환자들은 약 7배 정도 높은 골 괴사가 나타났는데, 이는 골다공증 치료에 사용되는 약물보다 보통 7-12배 정도 더 강력하기 때문이라 생각된다⁸⁾. 이와 같은 이유로, 미국 구강악안면외과 학회(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS)에서는 정맥으로 BP를 투여 받고 있는 암환자의 임플란트 치료는 피하도록 권고하고 있다⁹⁾.

BP 외 골 흡수 억제제나 혈관생성 억제제 등의 사용이 다양화되면서, 이들 약물과 관련된 ONJ 발생에 대한 보고가 꾸준히 증가되었다¹⁰⁾. 이에 2014년 AAOMS에 의해 병명이 MRONJ(Medication Related Osteonecrosis of the Jaw)로 변경되었다^{1,11)}. Denosumab은 파골 세포를 활성화시키는 주요 Cytokine 중 하나인 RANKL의 항체로 개발된 약물로, 골다공증 환자에게 60mg (Pro-lia®)을 6개월 간격으로 피하주사 하도록 승인되었고, 중

양환자에게는 4주 간격으로 더 높은 용량(XGEVVA®, 120mg)이 사용된다²⁾. BP와 달리 골에 침착 되지 않아 부작용이 적을 것으로 예상한 것 달리, Denosumab 관련 골 괴사도 꾸준히 보고되고 있다¹³⁾. 하지만, 이에 대한 연구가 많지 않고, Zoledronic acid와 비교할 때 어느 약물이 더 안전한지에 대한 것 또한 아직 명확하지 않다¹⁴⁾. 혈관 생성 억제제인 Bevacizumab의 경우 약 0.2% 정도의 골 괴사가 나타나며, BP와 함께 복용하는 경우 그 발생률이 높아진다고 보고되고 있다¹⁾. 하지만, 이 또한 연구가 미미하고, 이 둘 간의 정확한 연관성을 단정하기에는 아직 정보가 부족하다¹⁵⁾. 따라서, 골 대사 관련 약물을 복용하고 있는 환자들의 임플란트 치료에 있어 예후나 안정성에 대한 의문을 가지게 되어, 임플란트 생존율, MRONJ의 발병률 및 위험 인자들에 대해 이전의 논문들을 고찰하고, 임플란트 치료 전, 후 임상인들이 고려해야 할 점들에 대해 논의하고자 한다.

II. Implant-surgery trigger vs. implant-present trigger

초기의 임플란트 실패는 골 유착의 실패, 수술 후 감염, 나쁜 골질이나 수술 기술의 문제로 발생하며, 후기에는 과도하거나 부적절한 교합력이나 임플란트 주위염 때문에 발생한다고 알려져 있다¹⁸⁾. 임플란트 치유 과정에서 일어나는 정상적인 골 교체율을 BP가 현저하게 감소시키기 때문에, 골 대사 약물을 복용하는 환자에 있어서 더 많은 임플란트 실패를 야기시킬 수 있다¹⁹⁾. BP는 임플란트 표면과 골 사이에 일어나는 골 개조를 통해 이루어지는 골 유착에 영향을 주거나, 골 유착 후에도 골 치유에 현저한 지연을 일으킨다²⁰⁾. 게다가, BP의 사용은 골다공증 환자의 하악 대구치 부위의 질과 양에 영향을 미친다^{21,22)}. 즉, 골 피질골의 밀도를 증가시키고, 해면골의 밀도를 줄여 골의 경도와 탄성계수를 감소시켜²²⁾, 임플란트와 골의 접촉률을 감소시킴으로써 최종적으로 골 유착을 방해한다^{21,22)}. 또한, 하악골의 혈관성의 감소 및 밀도의 증가로 감염 확산이 잘 되어, 괴사할 위험성이 높아지게 된다²³⁾. 이와 같은 변화 때문에 대부분 하악 구치부에서 임플란트 실패나 골 괴사가 일어나게 되는 것이다.

약물로 인해 유발되는 ONJ에 대한 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만, 골 개조의 억제, 감염, 혈관 신생의 억제, 연조직 독성이나 면역기능의 이상들이 언급되고 있다²⁴⁾. 이러한 골 괴사가 치조골에서 나타나는 이유는 골 교체율이 장골보다 10배 정도 커서, 골 교체율을 감소시키는 BP의 영향이 치조골에서 더 두드러지기 때문이라고 알려져 있다²⁵⁾. 임플란트와 관련하여 나타나는 골 괴사는 첫째, 골 대사 약물을 복용하는 환자에게 임플란트 수술을 하는 경우, 둘째, 약물 투여 시작 전에 골 유착이 완성되어 기능하고 있는 임플란트 주변의 임플란트 주위염이 있는 경우와 관련이 있다²⁶⁾. 하지만, 이 중 어느 요인이 더 큰 위험인자인지는 아직 명확하지 않다¹⁰⁾.

구강의 침습적 치료는 MRONJ를 유발시키는 주요 요인들 중 하나이다²⁷⁾. 발치 후 MRONJ의 발생률은 약 52-70% 정도이며¹⁾, 한 체계적 문헌 고찰에 따르면, 임플란트 수술과 관련한 발병률은 약 21%라고 언급되고 있다²⁸⁾. 하지만, 발치 외 다른 치조골 수술 관련 골 괴사 발생에 대한 연구는 아직 부족하여 임플란트 관련 MRONJ 발병률에 대해 확신하긴 어렵다¹⁾. 치조골 수술은 수술 자체 보다는 기존의 국소적 만성 염증이 골 괴사를 촉진시킬 수 있는데, 이는 감염 시 증가되는 산성 환경이 BP를 활성화시키고, 세포 독성을 촉진시킴으로써 골 괴사가 촉발될 수 있다²⁹⁾. 또한, 수술 후 노출된 골 표면에 세균이 달라붙은 상태에서 BP가 존재하면 세균의 증가가 더욱 촉진되어 골 괴사가 유발된다고 본다³⁰⁾. 따라서, 구강 내 염증이나 감염은 유의미한 소인으로 작용하며³¹⁾, 좋지 않은 구강위생은 약 54-93% 정도로 MRONJ와 강한 연관성이 있다³²⁾.

대부분의 논문에 따르면, 골다공증 환자의 임플란트 성공률은 건강한 환자들과 비슷하다³³⁾. BP를 복용하는 환자의 임플란트 실패는 1년 이내에 실패한 환자의 수보다 1년 이후에 실패한 수가 좀 더 많았다³⁴⁾. 따라서, 약물이 초기 임플란트 성공이나 치조골 변화에 크게 영향을 주지 않는다고 여겨진다^{35,36)}. 또한, 임플란트 식립 후, 골 괴사가 발생된 환자들에게 MRONJ의 임상적 증상이 나타나는 시기는 평균적으로 임플란트 수술 후 약 21개월이 었다^{10,26)}. 이 간격은 악성종양으로 BP를 복용하는 환자보다 골다공증으로 치료받는 환자에게 더 길게 나타났 다²⁶⁾. 이는 임플란트 수술 자체 보다는 임플란트 주위염이 MRONJ 발생에 유의미한 영향을 주었다고 할 수 있다³⁷⁾. 임플란트와 관련된 MRONJ가 생긴 논문에 따르면, 환자의 약 64%에서 BP를 복용하기 전 이미 구강 내에서 기능하고 있는 임플란트를 가지고 있었다³⁸⁾. 이는 임플란트 수술 시 골 대사 관련 약물을 복용하고 있는 환자뿐 아니라, 이미 골 유착이 성공하여 기능하고 있는 임플란트를 가진 환자에게 약물 요법을 시작할 때에도 그 위험

성이 있음을 시사한다.

MRONJ의 발생은 골이나 연조직에 대한 국소 감염 외에도 미세 균열을 포함한 외상에 의해서도 발생할 수 있다⁶⁾. 이미 골 유착된 임플란트 주변에서 골 괴사의 위험이 증가하는 것은 임플란트 주변 골에서 임플란트에 가해진 정상적인 기계적 스트레스에 의한 골 개조에 대한 반응의 감소에 의한 것일 수 있다^{19,36,39)}. 골 유착 후에도 임플란트 주변의 골 조직은 지속적인 골 개조 과정을 거친다³⁹⁾. 이 때, BP로 인해 골 개조의 강한 억제가 일어나 주변 골의 저항력을 감소시키고, 2차적으로 세균 감염을 일으켜, 골 괴사를 야기시킬 수 있다⁴⁰⁾. 많은 저자들은 보철물로 인한 이러한 국소적 외상이 또 다른 MRONJ의 잠재적 유발요인으로 보았다^{6,14,28)}. 한 고찰 논문에서 MRONJ 환자의 8.4%가 보철물을 가지고 있는 반면에, 치주질환이나 근관치료의 사례는 4.8%에 불과하였다²⁸⁾. 따라서, 임플란트 주위염과 더불어 과도하거나 부적절한 교합력이 있다면, 이미 골 유착이 이루어진 임플란트라도 MRONJ를 유발시킬 수 있는 위험인자가 될 수 있다.

III. Risk factors

골다공증 환자의 임플란트 관련 골 괴사는 나타나지 않았다고 발표한 대부분의 논문들은 환자들이 경구로 Alendronate이나 Risedronate등을 복용하고 있었다. 이는 약물 투여 방식에 따라 MRONJ 발생에 큰 차이가 나기 때문이다. 경구 투여 시 약 0.001~0.06% 정도의 비율로 발병하는 반면, 정맥 투여의 경우 약 0.8-12% 정도로 골 괴사 발생이 높아진다⁴¹⁾. BP가 위장로의 흡수는 적게 일어나 생체 이용률이 약 0.6~1% 정도이나, 정맥으로 투여되는 경우에는 약 50%의 흡수율을 보이기 때문이다. 게다가, 정맥 투여 시, 경구 투여보다 약 143배의 빠른 속도로 골에 축적된다는 특징이 있어, 정맥으

로 투여되는 경우 경구투여 보다 높은 골 괴사 발병률을 보였다⁴²⁾.

미국 골대사회(American Society for Bone and Mineral Research)에 따르면, 장기간의 BP치료를 4년 이상 약물을 복용하는 경우로 정의하였다. 이러한 장기간의 치료는 더 높은 골 괴사 발생률을 가진다고 알려져 있다⁴³⁾. Mark 등에 따르면, Alendronate에 평균 5.7년 동안 노출되면 MRONJ가 발생하며, 단기간의 BP복용 환자에게는 그 위험성이 거의 없다고 하였다²⁵⁾. 따라서, 4년 이하의 경우용 BP를 복용하는 골다공증 환자에 있어서 임플란트 치료는 금기증이 아니며, '안전하고 예시성'이 있는 치료이다¹⁹⁾.

약물 외에도 환자 개인이 가진 요인들의 영향을 배제할 수 없다⁴⁴⁾. 당뇨, Corticosteroid, 면역 억제 치료 등의 의학적 인자와 흡연 습관, 만성 치주질환과 나쁜 구강위생 등의 환자 개별 인자들이 MRONJ 발생에 영향을 준다고 언급되고 있다⁴⁵⁻⁴⁷⁾ (Table 2). 비교적 안정적인 치료 결과를 보였던 Risedronate를 복용하는 환자들에게도, 당뇨가 있거나 Corticosteroid을 함께 복용하고 있는 경우, 임플란트 관련 MRONJ발생 위험성이 높아졌다^{48,49)}. 흡연 습관에 대한 결과는 아직 논란이 있지만, 한 연구에서는 실패한 임플란트의 60%가 흡연과 관련이 있다고 보고하였다⁴⁸⁾.

IV. Prevention

임플란트 수술 전, 골 대사 관련 약물 중단(Drug holiday)과 예방적 항생제 투약이 시행된 몇몇 논문들에서는 이 요인들이 높은 임플란트 성공률에 영향을 주었을 것이라 주장하고 있다^{35,50,51)}. 구강 위생 관리가 임플란트 주변의 염증 소견을 줄일 수 있으므로, 술 후 항생제 복용과 수술 전, 수술 직후 및 술 후 2달 동안 매일 2회 Chlorhexidine의 구강 내 소독을 추천하고 있으나⁵²⁾, 예

Table 2. Risk factors for MRONJ

Patient related factor	Drug related factor
Underlying Diseases	Type of drug
Cancer	Pamidronate
Multiple myeloma	Zoledronate
Other disorders	Denosumab
Diabetes mellitus	Angiogenesis inhibitors
Taking Corticosteroid	Intravenous administration
Smoking habit	High dose
Poor oral hygiene	Duration of drug taken(>4yrs.)

방적 항생제의 필요성에 대한 근거는 아직 확실하지 않다³⁵⁾.

약물 중단에 대한 이익은 여전히 논란의 여지가 있는 주제이다⁵³⁾. 약물 중단은 골절 위험성을 감소해야 하고, 더욱이, Denosumab은 중단 후 골절 위험성이 갑자기 높아지는 ‘Rebound effect’이 일어나기 때문에 쉽게 중단을 판단하긴 어렵다. 또한, 대부분의 BP의 반감기가 수개월에서 수년이 되기 때문에 일단 약물이 골에 침착되면, 치과 치료 전의 일시적인 중단이 골 괴사 발생에 영향을 미치지 않는다는 주장도 있다⁵⁴⁾. 하지만, 몇몇 논문에서는 경구투여 기간이 4년 이상인 경우나 위험 요소가 동반되는 경우에는 2-3개월 정도의 약물 중단을 추천하기도 한다⁵⁵⁾.

골 괴사를 예방하기 위해서는 철저한 구강 위생 관리가 필수적이다. 실제로, 암환자에게 행해진 정기적인 치과 검진과 구강 위생 개선으로 골 괴사 발생률을 4.6%에서 0.8%로 감소시킨 사례가 있었다⁵⁶⁾. 특히, 정맥용 BP를 투여 받은 환자에게 있어서 치료 후 매 3개월 간의 추적 검사는 골 괴사 징후의 조기 발견에 도움이 되며⁵²⁾, 불량한 구강 위생 상태와 더불어 맞지 않은 보철물이나, 보철물에 가해지는 지속적인 스트레스 또한 골 괴사를 일으킬 수 있으므로 정기적인 구강 검사는 필수적이다⁵⁷⁾.

V. Conclusion

기존의 논문들에 따르면, BP를 복용하는 환자의 임플란트 성공률은 다른 일반 환자들과 비슷하다. 따라서, 임플란트 수술 자체가 MRONJ를 발생시키거나, 임플란트를 제거해야 하는 결과를 직접적으로 초래한다고 단정 짓기에는 어렵다. 하지만, 정맥으로 BP를 투여 받고 있는 다발성 골수염이나 암환자의 경우, 임플란트 치료가 MRONJ의 위험성을 증가시키므로 이를 피해야 한다. 따라서, 임플란트 수술 전, 전신질환이나 약물의 종류 및 용량, 복용기간 등 환자가 투여 받고 있는 약물에 대한 병력 청취와 당뇨, Corticosteroid 복용 여부, 흡연, 구강위생 상태 등 환자 개인의 위험 요소에 대한 평가가 중요하다. 이미 골 유착이 이루어진 임플란트를 가진 환자들에게 약물 요법을 시작하는 경우에도 MRONJ가 발생할 수 있으므로, 약물 투여 전, 치과 치료를 통한 구강위생 상태 개선 및 보철물에 대한 평가가 중요하고, 정기적이고 장기적인 구강 검사를 통하여 MRONJ 발생 및 임플란트 실패 예방을 위한 적극적인 개입이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938–1956
2. Chadha GK, Ahmadiéh A, Kumar S, Sedghizadeh PP. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Implantol* 2013;39(4):510–520
3. Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(12):2350–2355
4. Al-Sabbagh M, Thomas MV, Bhavsar I, De Leeuw R. Effect of Bisphosphonate and Age on Implant Failure as Determined by Patient-Reported Outcomes. *J Oral Implantol* 2015;41(6):e287–291
5. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302(3):1055–1061
6. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177–187
7. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1479–1491
8. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(6):2443–2452
9. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws AAoO, Maxillofacial S. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):369–376
10. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(4):790–796
11. Limones A, Saez-Alcaide LM, Diaz-Pareno SA, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25(3):e326–e336
12. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012;66(12):1139–1146
13. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(5):959–963
14. Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(5):63–69
15. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23(5):1341–1347
16. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6222s–6230s
17. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20 Suppl 4:87–95
18. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 1998;106(1):527–551
19. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *J Craniofac Surg* 2016;27(3):697–701
20. Minsk L, Polson AM. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ Dent* 1998;19(9):859–862, 864; quiz 866
21. Yajima N, Munakata M, Fuchigami K, et al. Influence of Bisphosphonates on Implant Failure Rates and Characteristics of Postmenopausal Woman Mandibular Jawbone. *J Oral Implantol* 2017;43(5):345–349
22. Cabrales-Salgado RJ, Shibli JA, Piattelli A, et al. Mechanical Properties of the Mandible in Postmenopausal Women Under Aledronate Treatment. *J Int Acad Periodontol* 2020;22(4):231–235
23. Fliefel R, Troltsch M, Kuhnisch J, et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(5):568–585
24. Sher J, Kirkham-Ali K, Luo D, et al. Dental Implant Placement in Patients with a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *J Oral Implantol* 2020
25. Marx RE, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(12):2397–2410
26. Jacobsen C, Metzler P, Rossle M, et al. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Invest* 2013;17(1):167–175
27. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-

참고 문헌

- induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567-1575
28. Aljohani S, Fiefel R, Ihbe J, et al. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(9):1493-1502
 29. Otto S, Troltzsch M, Jambrovic V, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(6):847-854
 30. Kos M, Junka A, Smutnicka D, et al. Bisphosphonates enhance bacterial adhesion and biofilm formation on bone hydroxyapatite. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(6):863-869
 31. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30(1):3-23
 32. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus* 2020;12(2):e6944
 33. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, et al. The effect of anti-resorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018;29 Suppl 18:54-92
 34. Martin DC, O'Ryan FS, Indresano AT, et al. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(3):508-514
 35. Tallarico M, Canullo L, Khanari E, Meloni SM. Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. *Clin Oral Implants Res* 2016;27(8):943-949
 36. Pogrel MA, Ruggiero SL. Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy—a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47(2):220-222
 37. Troeltzsch M, Cagna D, Stahler P, et al. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(12):1945-1951
 38. Pichardo SEC, van der Hee JG, Fiocco M, et al. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020;58(7):771-776
 39. Kwon TG, Lee CO, Park JW, et al. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res* 2014;25(5):632-640
 40. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig* 2010;14(3):271-284
 41. Bedogni A, Bettini G, Totola A, et al. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(7):1662-1666
 42. Marx RE. A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29(2):e247-258
 43. 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(2):223-230
 44. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(5):586-591
 45. Otto S, Schreyer C, Hafner S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40(4):303-309
 46. Fehm T, Beck V, Banys M, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):605-609
 47. Papadakis I, Spanou A, Kalyvas D. Success rate and safety of dental implantology in patients treated with antiresorptive medication: A systematic review. *J Oral Implantol* 2020
 48. Mozzati M, Arata V, Giacomello M, et al. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. *J Craniofac Surg* 2015;26(3):749-755
 49. de-Freitas NR, Lima LB, de-Moura MB, et al. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21(5):e644-651
 50. Kasai T, Pogrel MA, Hossaini M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *J Calif Dent Assoc* 2009;37(1):39-42
 51. Tallarico M, Vaccarella A, Marzi GC. Clinical and radiological outcomes of 1- versus 2-stage implant placement: 1-year results of a randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2011;4(1):13-20
 52. American Dental Association Council on Scientific A. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137(8):1144-1150
 53. Yip JK, Borrell LN, Cho SC, et al. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol* 2012;39(4):408-414
 54. Markiewicz MR, Margarone JE, 3rd, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review

참 고 문 헌

- of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1669-1674
55. Kumar MN, Honne T. Survival of dental implants in bisphosphonate users versus non-users: a systematic review. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2012;20(4):159-162
56. Sim le W, Sanders KM, Borromeo GL, et al. Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(10):3887-3893
57. Kim JY, Choi H, Park JH, et al. Effects of anti-resorptive drugs on implant survival and peri-implantitis in patients with existing osseointegrated dental implants: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int* 2020;31(9):1749-1758