



Martwica żuchwy

Osteonecrosis of the jaw

Bogna Drozdowska

Katedra i Zakład Patomorfologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 88–92

Streszczenie

W pracy przedstawiono informacje na temat martwicy w układzie stomatognatycznym, głównie żuchwy (ONJ). Martwica żuchwy jest zjawiskiem rzadkim, ale poważnym. Dotyczy pacjentów leczonych bisfosfonianami, ale także denosumabem, głównie w dawkach onkologicznych. W osteoporozie jest to problem o bardzo małym znaczeniu. W pracy przedstawiono: definicję, patogenezę, czynniki ryzyka, sposoby zapobiegania i leczenia oraz częstość występowania tego zjawiska. (Endokrynol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny III): 4–9)

Słowa kluczowe: martwica żuchwy, bisfosfoniany, denosumab

Abstract

The paper concerns osteonecrosis of the jaw (ONJ). It is a rare but serious clinical condition. It can develop in patients treated in oncologic doses with bisphosphonates but also with denosumab. In osteoporosis ONJ seems to be very rare. Definition, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment, and the frequency of ONJ are presented. (Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement III): 4–9)

Key words: osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, denosumab

Martwica (necrosis)

Pod względem patologicznym martwica należy do zmian wstecznych i oznacza śmierć komórek lub tkanek w żywym organizmie. Wywołuje ją działanie czynników uszkadzających, które bezpośrednio lub pośrednio blokują dopływ krwi do tkanek [1].

Martwica kości (osteonecrosis)

Martwica może dotyczyć różnych tkanek, a więc także tkanki kostnej, co określa się martwicą kości lub osteonekrozą. Zawsze jest to efekt ostrego niedokrwienia, którego częstymi powodami są: kortykosteroidoterapia (głównie kość udowa i ramienna), mechaniczne uszkodzenie naczyń, na przykład przy złamaniu kości, obecność zakrzepów i zatorów powstających z różnych przyczyn oraz stany typu *vasculitis* czy *osteomyelitis* [1].

Wyróżnia się także martwicę aseptyczną/jalową kości (*avascular necrosis*), która występuje u dzieci i młodzieży na tle zaburzeń w krążeniu. Jej częstymi lokalizacjami są: głowa kości udowej (choroba Perthesa), głowa kości ramiennej (choroba Pannera), trzony kręgowce (choroba Scheuermanna) czy mostkowy koniec obojczyka (choroba Friedricha) [1].

Martwica kości w układzie stomatognatycznym (ONJ)

Martwica kości może dotyczyć kości także w układzie stomatognatycznym (ONJ, *osteonecrosis of the jaws*) — głównie żuchwy lub szczęki. Najczęściej występują:

- osteoradioneekroza (po rentgenoterapii okolicy głowy i szyi);
- osteonekroza w przebiegu kortykosteroidoterapii;
- osteonekroza w przebiegu *osteomyelitis* [2].

Stosunkowo niedawno przedstawiono informacje na temat nowego typu ONJ — martwicy związanej ze stosowaniem bisfosfonianów (BP, *bisphosphonates*) — BONJ (*BP-induced osteonecrosis of the jaw*). Pierwszy przypadek BONJ opisał w 2003 roku Marx [3]. Dzisiaj można powiedzieć, że BONJ jest rzadkim, ale poważnym stanem mogącym wystąpić u osób leczonych BP głównie w dawkach onkologicznych.

Definicja BONJ

Bardzo ważna jest znajomość prawidłowej definicji BONJ, ponieważ pozwala na jej rozpoznanie, wykluczając inne przypadki ONJ, mające odmienną etiologię.



Dr hab. med. Bogna Drozdowska, Katedra i Zakład Patomorfologii, Śląski Uniwersytet Medyczny,
ul. 3 Maja 13/15, 41-800, Zabrze, tel./faks: +48 32 271 49 94, e-mail: bognadr@poczta.onet.pl

Martwica związana ze stosowaniem bisfosfonianów jest rzadkim stanem charakteryzującym się klinicznie odsłonięciem obszaru kości żuchwy, szczęki lub podniebienia, niegojącym lub gojącym się źle przez okres 6–8 tygodni. Stan ten dotyczy osób leczonych BP głównie w dawkach onkologicznych oraz przy wykluczeniu rentgenoterapii tej okolicy czy lokalnego procesu nowotworowego [4–6].

Cechy kliniczne BONJ

Martwica związana ze stosowaniem bisfosfonianów charakteryzuje się ubytkiem błony śluzowej jamy ustnej z odsłonięciem kości (zwykle zmiana jest bolesna). Najczęściej zmiana powstaje w żuchwie (2/3 przypadków) lub rzadziej w szczęcie (1/3 przypadków) [5, 7, 8]. Bardzo rzadko może dotyczyć podniebienia; opisano również kazuistyczny przypadek zajęcia przewodu słuchowego zewnętrznego [9]. Przebieg może być przewlekły i powikłany.

Martwica związana ze stosowaniem bisfosfonianów ma 3 stopnie zaawansowania, które różnią się sposobem leczenia (tab. I) [10]. Stopień 1. charakteryzuje się ubytkiem błony śluzowej jamy ustnej z odsłonięciem kości, ale zmiana nie daje objawów i nie stwierdza się cech infekcji. W stopniu 2. zmiana jest bolesna i ma kliniczne cechy infekcji. Stopnie 1. i 2. leczy się zachowawczo. W stopniu 3., oprócz zmian stwierdzanych jak w stopniu 2., dodatkowo występuje: złamanie patologiczne lub przetoka, lub rozległa osteoliza. W stopniu 3. stosuje się leczenie operacyjne, które polega na resekcji martwiczo zmienionych tkanek [10].

Osoby narażone na rozwój BONJ

Osobami, u których może dojść do rozwoju BONJ, są pacjenci leczeni BP w dawkach onkologicznych, przewyższających zdecydowanie dawki stosowane w leczeniu osteoporozy. Są to chorzy z nowotworami złośliwymi, głównie rakami (najczęściej z rakiem piersi, z rakiem prostaty lub szpiczakiem mnogim), leczeni z powodu zaburzeń metabolizmu szkieletu w przebiegu choroby nowotworowej lub z powodu przerzutów nowotworowych do kości (w języku angielskim określa się te stany jako *cancer-induced bone diseases* oraz *metastatic bone disease*). Bisfosfoniany (głównie zoledronian i pamidronian) podaje się drogą dożylną, a BONJ rozwija się średnio po 1,5–3 latach terapii [2, 5–8, 11–13].

Czynniki ryzyka rozwoju BONJ

W literaturze opisano wiele czynników ryzyka rozwoju BONJ [4, 5, 8, 10–13]. Im więcej z tych czynników występuje u danego pacjenta, tym ryzyko powstania BONJ jest większe. Do czynników ryzyka rozwoju BONJ należą:

- choroba nowotworowa (głównie szpiczak mnogi oraz rak piersi, w których BONJ dotyczy 1–10% pacjentów leczonych BP);
- terapia antynowotworowa (BP, chemioterapia);
- zmiany w obrębie jamy ustnej o różnym charakterze: zabiegi chirurgiczne (głównie ekstrakcje zębów — 38–80% pacjentów), choroby zębów (próchnica — 29% pacjentów), zapalenie przyzębia (84% pa-

Tabela I. Stopnie zaawansowania osteonekrozy związanej ze stosowaniem bisfosfonianów (BONJ) oraz jej leczenie
Table I. BONJ and treatment strategies

Stopień zaawansowania BONJ	Definicja	Leczenie
Stopień 1.	— ubytek błony śluzowej jamy ustnej z odsłonięciem kości — brak objawów — brak cech infekcji	— zachowawcze (płukanie jamy ustnej z zastosowaniem np. 0,12-procentowego roztworu chlorheksydyny)
Stopień 2.	— ubytek błony śluzowej jamy ustnej z odsłonięciem kości — bolesność — kliniczne cechy infekcji	— zachowawcze (płukanie jamy ustnej z zastosowaniem np. 0,12-procentowego roztworu chlorheksydyny oraz antybiotykoterapia)
Stopień 3.	— ubytek błony śluzowej jamy ustnej z odsłonięciem kości — bolesność — kliniczne cechy infekcji — dodatkowo 1 lub więcej z poniższych objawów: patologiczne złamanie, przetoka, osteoliza sięgająca np. dolnego brzegu żuchwy	— chirurgiczne (resekcja martwiczo zmienionych tkanek) — antybiotykoterapia

- cjęntów), zła higiena jamy ustnej, źle dopasowane protezy, urazy jamy ustnej;
- obecność bezzębnego obszaru żuchwy lub szczęki;
- dożylna droga podawania BP (przy takim podaniu biodostępność BP jest zdecydowanie większa — 50% ulega wbudowaniu w porównaniu z 1% przy doustnym stosowaniu BP);
- kortykosteroidoterapia (głównie deksametazon);
- spożycie alkoholu;
- palenie tytoniu;
- choroby współistniejące: niedokrwistość, cukrzyca, otyłość, niewydolność nerek, reumatoidalne zapalenie stawów, immunosupresja;
- płeć żeńska (u kobiet BONJ występuje 8-krotnie częściej niż u mężczyzn);
- starszy wiek (na 1 dekadę życia ryzyko BONJ wzrasta o 9%).

Patogeneza BONJ

W patogenezie BONJ bierze się pod uwagę model wieloczynnikowy, w którym wymienia się:

- wrażliwość układu stomatognatycznego inną od wrażliwości pozostałych miejsc szkieletu;
- zaburzenia w obrocie kostnym;
- czynnik infekcyjny;
- toksyczny wpływ BP na tkanki miękkie jamy ustnej;
- czynniki genetyczne;
- zaburzenia w angiogenezie [2, 4, 8, 11, 12, 14–17].

Patogeneza BONJ wciąż pozostaje niewyjaśniona.

Wrażliwość układu stomatognatycznego

Ze względu na stale działające siły związane z funkcją żucia żuchwa i szczęki charakteryzują się większym obrotem kostnym niż inne miejsca szkieletu (np. 10–20 razy większym niż w kości biodrowej). Ten większy obrót kostny jest potrzebny do naprawy mikrozłamań związanych z funkcją żucia. Jednocześnie wymaga to lepszego unaczynienia, co z kolei podczas terapii BP powoduje ich większe stężenie w tkance kostnej tego obszaru. Dodatkowo błona śluzowa jamy ustnej jest cienka i stąd podatna na uszkodzenia, co ułatwia bakteriom dostęp do kości. Okoliczności te mogą więc sprzyjać rozwojowi BONJ [2, 4, 8, 14, 16].

Zaburzenia w obrocie kostnym pod wpływem bisfosfonianów

Wiadomo, że BP hamują resorpcję kostną poprzez hamowanie osteoklastów drogą apoptozy. Efektem tego jest zmniejszenie obrotu kostnego i unaczynienia tkanki kostnej, co skutkuje niemożnością wymiany starej tkanki kostnej na nową i kumulacją mikrozłamań. Przy dodatkowym uszkodzeniu błony śluzowej dochodzi do wnikania bakterii i możliwości rozwoju BONJ [2, 4, 8, 11, 14, 16].

Czynnik infekcyjny

Infekcja jest stałym składnikiem BONJ (typowo stwierdza się *Actinomyces*). Raczej u większości pacjentów z BONJ występuje również zapalenie przyzębia. Opóźnione gojenie rany związane z BONJ, o którym mowa w definicji, sprzyja z kolei wnikaniu bakterii do kości [4, 16].

Toksyczny wpływ bisfosfonianów na tkanki miękkie jamy ustnej

W marcu 2010 roku w Davos przedstawiono nową hipotezę dotyczącą rozwoju BONJ, która mówi o toksycznym wpływie BP na tkanki miękkie jamy ustnej. W modelu *in vitro* oceniono oddziaływanie BP na różne linie komórkowe, wykazując ich hamujący wpływ na komórki nabłonka płaskiego, co ma odpowiadać za opóźnione gojenie ubytku błony śluzowej jamy ustnej, wnikanie bakterii i następnie rozwój BONJ. Spośród BP klodronian — należący do BP niezawierających azotu — nie wykazywał efektu hamującego na komórki nabłonka płaskiego, jak również nie zanotowano na świecie przypadków BONJ przy jego stosowaniu. Spośród BP zawierających azot oceniono trzy leki, w przypadku których stwierdzono na świecie rozwój BONJ — najsilniejszy efekt hamujący komórki wykazuje zoledronian (tab. II) [15].

Czynniki genetyczne

W 2009 roku pojawiła się praca, w której przedstawiono prawdopodobny udział czynnika genetycznego w rozwoju BONJ. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących BP dożylnie wykazano polimorfizm genu *CYP2C8*. Gen ten wiąże się z metabolizmem leków w wątrobie, ale wiadomo, że BP nie są metabolizowane w wątrobie, więc nie tu należy poszukiwać przyczyny. Gen *CYP2C8* wiąże się także z cyklem kwasu arachidonowego i odgrywa rolę w regulacji unaczynienia — w żuchwie może więc odpowiadać za jej gorsze unaczynienie i wzrost ryzyka rozwoju BONJ (nawet o 12,5 raza) [12, 17].

Zaburzenia w angiogenezie

Zaburzenia w angiogenezie są najmniej prawdopodobnym czynnikiem związanym z rozwojem BONJ. W aspekcie onkologicznym BP hamują angiogenezę nowotworową, wywołują apoptozę komórek nowotworowych i hamują ich adhezję do tkanki kostnej, a więc hamują powstawanie przerzutów. Bisfosfoniany miałyby więc negatywnie wpływać na tkankę kostną, zmniejszając jej unaczynienie, co pociągałoby za sobą obniżenie obrotu kostnego i rozwój BONJ. Efekt ten nie wywołuje jednak martwicy w żadnym innym miejscu szkieletu, a inne niż BP leki o działaniu antyangiogenym z kolei nie powodują w ogóle martwicy żuchwy.

Tabela II. Wpływ bisfosfonianów (BP) na różne linie komórkowe**Table II. The influence of bisphosphonates (BP) on different cell types**

Rodzaj BP	Osteoklasty	Fibroblasty	Komórki nabłonka płaskiego	BONJ
Klodonian N(–)	+	Słabo +	–	Brak
Ibandronian N(+)	++	++	++	Opisano
Pamidronian N(+)	+++	+++	+++	Opisano
Zoledronian N(+)	++++	++++	++++	Opisano

N(–) — BP niezawierający azotu; N(+) — BP zawierający azot; + efekt hamujący; – brak efektu hamującego; BONJ (*bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw*) — osteonekroza związana ze stosowaniem bisfosfonianów

Ponadto na modelu zwierzęcym wykazano, że przy stosowaniu BP angiogeneza w tkance kostnej jest prawidłowa [2, 11].

Zapobieganie BONJ

W 2009 roku ukazały się rekomendacje niemieckie dotyczące zapobiegania BONJ [5]. Przed rozpoczęciem terapii BP w dawkach onkologicznych należy skierować pacjenta do stomatologa i wykonać konieczne zabiegi w obrębie jamy ustnej. Chorego powinno się poinformować, że należy dbać o higienę jamy ustnej, regularnie co 6 miesięcy odwiedzać stomatologa, unikać zabiegów w obrębie jamy ustnej oraz zaprzestać palenia i ograniczyć spożycie alkoholu. Jeśli w trakcie terapii BP konieczny będzie jakiś zabieg w obrębie jamy ustnej, należy rozważyć zaprzestanie podawania BP 6–8 tygodni przed zabiegiem i po nim oraz dzień przed zabiegiem rozpocząć antybiotykoterapię.

W innych pozycjach piśmiennictwa można znaleźć podobne zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia BONJ [2, 4, 6–8, 11, 12, 16].

Częstość występowania BONJ

W marcu 2010 roku na zjeździe w Davos prof. Felsenberg przedstawił dane niemieckie dotyczące przypadków BONJ na podstawie prowadzonego w Niemczech rejestru [18]. Rejestr zawiera informacje o osobach leczonych BP (w tym: 84,4% osób leczonych z powodów onkologicznych — głównie z rakiem piersi, rakiem prostaty lub szpiczakiem mnogim, 4,3% z powodu osteoporozy, 4% z powodów onkologicznych i osteoporozy równocześnie oraz 7,3% z innych przyczyn). Najczęściej stosowanym BP jest zoledronian (63,9% osób), potem pamidronian (15,3%), ibandronian (9,5%), alendronian (3,8%) oraz inne BP (poniżej 1%).

Częstość BONJ u osób z nowotworami złośliwymi, a więc leczonych BP w dawkach onkologicznych, wy-

nosi w Niemczech 1–2% (czyli BONJ dotyczy 1 osoby lub 2 osób na 100 leczonych). Wystąpienie BONJ było u nich poprzedzone w 33% ekstrakcją zęba, w 10% źle dopasowaną protezą, w 8% zapaleniem przyzębia, w 4% leczeniem kanałowym.

Częstość BONJ u osób przyjmujących BP z powodu osteoporozy jest bardzo mała i wynosi tylko 0,0028%, a więc dotyczy 1 osoby na 36 000 leczonych.

Według danych amerykańskich częstość występowania BONJ jest również mała [2]. W 2005 roku alendronian należał do grupy 50 najczęściej przepisywanych leków w Stanach Zjednoczonych (aż 20 mln razy), a podczas jego stosowania zanotowano 170 przypadków BONJ. W tym samym roku podczas przyjmowania rizedronianu należącego do 100 najczęściej przepisywanych leków (prawie 10 mln razy) zanotowano 12 przypadków BONJ.

Stanowisko europejskie w sprawie BONJ w przebiegu leczenia osteoporozy

W 2008 roku grupa robocza naukowców przy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) pod kierunkiem prof. Rizzoli opublikowała stanowisko dotyczące BONJ u pacjentów leczonych BP z powodu osteoporozy [4]. Stanowisko sformułowano na podstawie przeglądu piśmiennictwa w języku angielskim z lat 1995–2006. W pracy przedstawiono definicję, patogenezę, czynniki ryzyka, sposoby zapobiegania i leczenia BONJ, które przedstawiono powyżej.

Opierając się na danych epidemiologicznych ustalono, że u osób z osteoporozą leczonych BP ryzyko rozwoju BONJ jest bardzo małe i wynosi 1 przypadek na 20 000–110 000 pacjentolat. Mimo to warto pamiętać o zwróceniu pacjentowi uwagi na działania profilaktyczne (dbanie o higienę jamy ustnej oraz regularne wizyty u stomatologa). Jeśli dojdzie do powstania BONJ, zwykle jest to 1. lub 2. stopień zaawansowania i leczenie zachowawcze jest najczęściej skuteczne.

BONJ — podsumowanie

1. Martwica związana ze stosowaniem bisfosfonianów to rzadki lub bardzo rzadki, ale poważny stan dotyczący głównie pacjentów leczonych dożylnie BP w dawkach onkologicznych przez co najmniej 1,5–3 lata.
2. Martwica związana ze stosowaniem bisfosfonianów jest stanem wieloczynnikowym o nieustalonej etiopatogenezie.
3. Ryzyko rozwoju BONJ zależy od wielu czynników, wśród których istotne są: dawka BP i droga ich podania, okres leczenia, współistniejące choroby, stan higieny i zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy ustnej.
4. W osteoporozie jest to problem o bardzo małym znaczeniu.

Najnowsze dane o ONJ

W ostatnich miesiącach ukazały się nowe dane o ONJ, które zmieniają nieco poglądy przedstawione powyżej. Wiążą się one z nowym lekiem stosowanym w terapii osteoporozy oraz chorób nowotworowych. Lekiem tym jest denosumab (Prolia, AMGEN). Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw ligandowi dla receptora RANK osteoklastów, czego efektem jest hamowanie resorpcji kostnej [1]. Ta nowsza opcja terapeutyczna ma więc inny mechanizm działania niż BP.

Denosumab w dawkach onkologicznych a ONJ

W 2009 roku opublikowano dane dotyczące prawie 3-letniego stosowania denosumabu lub zoledronianu

Tabela III. Częstość występowania martwicy kości w układzie stomatognatycznym (ONJ) u pacjentów leczonych denosumabem lub zoledronianem

Table III. The incidence of osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients on denosumab or zoledronate therapy

	Denosumab (Prolia, AMGEN) 120 mg podskórnie	Zoledronian (Zometa, NOVARTIS) 4 mg dożylnie
2046 kobiet z rakiem piersi i przerzutami do kości		
Przypadki ONJ	n = 20 (0,98%)	n = 14 (0,7%)
1776 osób z nowotworami złośliwymi (z wyłączeniem raka piersi, raka prostaty i szpiczaka)		
Przypadki ONJ	n = 10 (0,6%)	n = 11 (0,6%)

Brak znamienych różnic między liczbą przypadków ONJ podczas stosowania wymienionych leków

w dawkach onkologicznych u 2046 kobiet z rakiem piersi i przerzutami do kości [19]. W analizie wyników uwzględniono także częstość występowania ONJ. Okazało się, że przy stosowaniu denosumabu także może rozwinąć się ONJ — jest to zjawisko również rzadkie, dotyczące niecałego 1% leczonych kobiet, a częstość ONJ nie różni się znamiennie w przypadku obu leków (p = 0,39) (tab. 3). Według podobnych danych przedstawionych przez firmę AMGEN [20] częstość ONJ u osób przyjmujących dawki onkologiczne jest dla obu leków identyczna i wynosi 0,6% (tab. III).

Denosumab w leczeniu osteoporozy a ONJ

W 2009 roku ukazały się wyniki prospektywnego badania FREEDOM z zastosowaniem denosumabu [21]. Objęto nim 7868 kobiet w wieku 60–90 lat ze wskazaniem do leczenia osteoporozy. Pacjentki leczono denosumabem (60 mg podskórnie, co 6 miesięcy przez 3 lata) i porównano z grupą osób otrzymujących placebo. W okresie 3-letniej obserwacji nie zanotowano ani jednego przypadku ONJ.

Podsumowanie

Powyższe nowe dane wskazują więc, że ONJ może wystąpić nie tylko podczas stosowania BP, ale także przy przyjmowaniu denosumabu, a więc leków mających odmienne mechanizmy działania. Obie grupy mają zastosowanie w leczeniu chorób metabolicznych kości. Martwica kości w układzie stomatognatycznym związana ze stosowaniem powyższych leków jest zjawiskiem rzadkim i dotyczy pacjentów przyjmujących dawki onkologiczne. Problem ten ma bardzo małe znaczenie u osób leczonych z powodu osteoporozy. Patogeneza ONJ pozostaje nadal niewyjaśnionym modelem wieloczynnikowym.

Piśmiennictwo

1. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins patologia. Wyd. I polskie. Olszewski W (red.). Urban & Partner, Wrocław 2005.
2. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. Oral Dis 2008; 14: 277–285.
3. Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115–1117.
4. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D i wsp. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. Bone 2008; 42: 841–847.
5. Fehm T, Felsenberg D, Kimmel M i wsp. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. The Breast 2009, 18: 213–217.
6. Khan AA, Sándor GK, Dore E i wsp. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. J Rheumatol 2008; 35: 1391–1397.
7. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. JADA 2005; 136: 1675–1681.

8. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 2006; 132: 114.
9. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 433–441.
10. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 186–193.
11. Dodson TB. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (supl. 1): 44–52.
12. 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 Maxillofacial Surg* 2005; 63: 1567–1575.
13. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA i wsp. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Therapeutics* 2007; 29: 1548–1558.
14. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (supl. 1): 61–70.
15. Walter Ch. The viability of different cell types under bisphosphonate influence. Davos 2010, 17 March, oral presentation: 2nd IBMS Davos Workshop: Bone Biology & Therapeutics.
16. Przedlacki J. Postępowanie w osteoporozie. Część 3. *Academia Medica Varsoviensis, Warszawa* 2006.
17. Sarasquete ME, González M, San Migel JF, Garcia-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis* 2009; 15: 382–387.
18. Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw: updated experience — Actual data from German ONJ-register. Davos 2010, 17 March, oral presentation: 2nd IBMS Davos Workshop: Bone Biology & Therapeutics.
19. Stopeck A, de Boer R, Fujiwara Y i wsp. A comparison of denosumab versus zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer Res* 2009; 69 (supl. 24): abstract 22.
20. Amgen Press Release. Amgen announces positive top-line results for denosumab in trial for delay of skeletal related events in bone metastases patients compared to Zometa. 2009, August 5. Dostępne na: http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2009&releaseID=1316081.
21. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM* 2009; 361: 756–765.